

Definiciones de sepsis neonatal: un largo camino por recorrer

J.B. López Sastre^a y D. Pérez Solís^b

^aServicio de Neonatología. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ^bServicio de Pediatría. Hospital San Agustín. Avilés. España.

La sepsis es sin duda uno de los grandes problemas en el ejercicio de la Neonatología. Los estudios del Grupo de Hospitales Castrillo sitúan en España la incidencia de sepsis de transmisión vertical en 2,5 por 1.000 recién nacidos vivos, y la de sepsis nosocomial en 2,1% de los ingresos en unidades neonatales, con una mortalidad del 8,7 y el 11,8%, respectivamente^{1,2}. Las cifras son similares a las de otros países desarrollados como Estados Unidos, con una incidencia entre 1,5 y 3,5%, y muy inferiores a las de los países empobrecidos³. En realidad esto es sólo la punta del iceberg, puesto que son muchos más los neonatos que son sometidos a chequeos para descartar sepsis y son tratados con antibióticos. En un estudio estadounidense sólo el 2,2% de los recién nacidos chequeados para sepsis cumplió finalmente criterios de infección posible, probable o probada⁴.

Aunque el concepto de sepsis está muy extendido y forma parte de la práctica diaria de nuestros hospitales, lo cierto es que hasta el momento no existe un consenso internacional para definir con nitidez la sepsis neonatal. En este número de ANALES DE PEDIATRÍA, Reyna-Figueroa et al⁵ ponen de manifiesto la gran disparidad que existe en los criterios empleados para definir sepsis neonatal en estudios de investigación. Pese a sus limitaciones (la búsqueda bibliográfica se realizó en una única base de datos, Medline, y sólo para artículos publicados en inglés) es probable que el trabajo refleje bien la situación real de la investigación en sepsis neonatal. Pese a que los resultados obtenidos puedan parecer desalentadores, con sólo un 26,6% de los estudios empleando criterios más o menos superponibles a los del consenso internacional de sepsis pediátrica de 2005, es importante situar tales hallazgos dentro de su contexto.

DESARROLLO DE LOS CONSENSOS INTERNACIONALES DE SEPSIS

En 1991, con el auspicio del American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine, se realizó en Northbrook (EE.UU.) una reunión de consenso con el objetivo de definir en adultos la sepsis y otros términos relacionados, así como desarrollar guías para la investigación de terapias nuevas para la sepsis⁶. Con su publicación al año siguiente, se popularizó el concepto "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" (SRIS), referido a los hallazgos encontrados tras la activación generalizada del sistema inmunitario, con independencia de la causa desencadenante. La definición de SRIS incluía criterios clínicos (fiebre, taquicardia, taquipnea) y de laboratorio (leucocitosis o leucopenia), y se instituyó el concepto de sepsis como "SRIS en presencia de infección".

Aunque no faltaron las críticas⁷, lo cierto es que las nuevas definiciones fueron incorporándose a los nuevos trabajos de investigación sobre sepsis en adultos. En 2001, una nueva conferencia internacional celebrada en Washington (EE.UU.) con mayor representación europea ratificó las definiciones originales⁸. Esta conferencia introdujo algunas novedades, como un listado flexible de signos y síntomas de SRIS sugestivos de infección. También profundizó sobre el uso de escalas de gravedad para la sepsis, proponiendo un sistema de estadificación denominado PIRO (*p*redisposición, *i*nfección, *r*espuesta y *d*isfunción orgánica).

Aunque la conferencia de 2001 había introducido algunas puntualizaciones referentes a la población pediátrica, no se podía considerar que las definiciones generales estuvieran adaptadas a la realidad pediátrica y neonatal. En 2002 una nueva conferencia con sede en San Antonio

Correspondencia: Dr. J.B. López Sastre.
Departamento de Pediatría.
Hospital Universitario Central de Asturias.
Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo. España.
Correo electrónico: jblopez@uniovi.es

Recibido en septiembre de 2006.

Aceptado para su publicación en septiembre de 2006.

(EE.UU.) se encargó de amoldarlas a los distintos grupos de edad pediátricos, entre los que se encontraban recién nacidos (< 1 semana de vida) y neonatos (1 semana a 1 mes de vida), aunque el documento final no se publicó hasta 2005⁹. El consenso pediátrico definía el SRIS con los mismos criterios clínicos y de laboratorio que en los adultos, aunque proporcionando valores de normalidad específicos para cada grupo de edad. También se tenían en cuenta algunas peculiaridades de los niños, por lo que además de la taquicardia se incluyó la bradicardia para los menores de un año, y de los 4 criterios de SRIS se consideró obligatoria la presencia de alteraciones de la temperatura corporal o del recuento leucocitario. Sin embargo, este consenso excluía de manera explícita a los prematuros, dado que su atención tiene lugar fundamentalmente en unidades de cuidados intensivos neonatales y la conferencia se discutió desde la perspectiva de unidades pediátricas o mixtas⁹.

En estas condiciones no podemos considerar que a día de hoy exista una definición de consenso para sepsis neonatal, dado que los prematuros son una población que los neonatólogos simplemente no podemos ignorar. Es necesario tener esto en cuenta para interpretar los hallazgos de Reyna-Figueroa et al⁵, pues recogen estudios entre 1993 y 2005, anteriores a la publicación del consenso pediátrico. Si miramos a lo que ha ocurrido en la investigación sobre sepsis en adultos, antes de la publicación del consenso de 1992 apenas el 11% de los ensayos clínicos utilizaban criterios estandarizados, cifra que se elevó al 65% para los estudios publicados entre 1993 y 2001¹⁰. Una encuesta realizada a finales de 2000 en varios países recogió que sólo el 22% de los intensivistas y el 5% de los demás especialistas de adultos definían la sepsis de acuerdo con los criterios de 1992¹¹. Por todo ello no puede extrañarnos el 26,6% de utilización de criterios más o menos superponibles a los del consenso pediátrico en los estudios de sepsis neonatal.

PROBLEMAS CON LAS DEFINICIONES DE SEPSIS PARA LOS NEONATOS

Antes de poder plantear definiciones de consenso para SRIS, sepsis, disfunción orgánica o shock séptico asumibles en las unidades neonatales y aplicables a prematuros, es necesario tener en cuenta algunas limitaciones de los modelos actuales. En primer lugar, aunque hasta ahora se ha intentado emplear prácticamente los mismos criterios clínicos y de laboratorio en adultos, niños y recién nacidos, con apenas algunas adaptaciones según la edad⁹, hay que analizar si esa es la mejor opción, en especial para poder incluir también a los prematuros. Por desgracia, aunque se conocen diversos signos clínicos, marcadores biológicos y factores de riesgo relacionados con la infección neonatal, apenas se han realizado estudios con técnicas multivariantes que permitan cuantificar la importancia de cada uno de ellos a través de sus cocientes de probabilidades¹², algo que permitiría seleccionar los más adecua-

dos como predictores de sepsis. Igualmente, en el caso de los marcadores biológicos de SRIS y sepsis, aunque se han realizado trabajos para estudiar su comportamiento en recién nacidos sanos¹³ son precisos estudios poblacionales más grandes para poder establecer valores de normalidad, dado que recientemente se ha podido constatar que algunos reactantes como la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina o algunas interleucinas se elevan durante las primeras horas de vida en neonatos no infectados¹⁴⁻¹⁷. A la hora de establecer criterios de sepsis tampoco se debe despreciar la valoración a pie de cama del personal médico experimentado, que recoge información mucho más allá de la reflejada en las historias clínicas. Aunque el valor del juicio clínico ha sido muchas veces puesto en duda por su subjetividad, lo cierto es que cuando se ha evaluado en condiciones reales ha mostrado eficacia para predecir la presencia de sepsis e incluso la positividad de los hemocultivos en niños y neonatos^{18,19}.

También es necesario definir las condiciones para considerar la presencia o ausencia de infección en un recién nacido con SRIS. El hemocultivo tiene un valor muy limitado como para poder ser considerado patrón oro en el período neonatal, especialmente por la frecuencia de falsos negativos debido a factores como el uso de antibióticos intraparto, extracción de volúmenes pequeños de sangre, lugar inadecuado para la extracción, etc. Con muestras de sangre de 1 ml, un volumen difícil de extraer en un prematuro, se ha estimado una sensibilidad para el hemocultivo del 30-40%²⁰⁻²¹. También existen falsos positivos, sobre todo por contaminación de la sangre con gérmenes cutáneos. Un caso especialmente complejo es el de las sepsis relacionadas con catéter, las cuales también se han incluido en una reciente conferencia de consenso en adultos²², pero sin haberse validado aún en el período neonatal.

La epidemiología en el período neonatal es muy especial. El recién nacido puede infectarse por gérmenes localizados en el canal genital materno (infecciones de transmisión vertical), en las unidades neonatales (infecciones nosocomiales) o en su domicilio (infecciones comunitarias), y la etiología, medidas de prevención, tratamiento y pronóstico son diferentes. Por ello, además de definir sepsis, deben establecerse criterios para tipificar al menos las sepsis verticales (habitualmente, pero no siempre, de inicio precoz) y las nosocomiales (*casi* siempre de inicio tardío), lo que permitiría su necesario estudio independiente^{1,2,23}.

Las escalas de gravedad son necesarias para poder comparar poblaciones de distintos hospitales y para establecer criterios de inclusión en ensayos clínicos²⁴. En Neonatología disponemos de algunas escalas validadas como el *Clinical Risk Index for Babies* (CRIB)²⁵, el *Score for Neonatal Acute Physiology* (SNAP)²⁶ o el más reciente SNAP-II²⁷, una versión simplificada aplicable a todos los recién nacidos. En este campo resulta prometedor el modelo PIRO planteado en los últimos consensos internacionales^{8,9}, aunque todavía por desarrollar. Está inspirado

en el sistema TNM empleado para la estadificación de tumores, y clasificaría a los pacientes en función de cuatro aspectos: *predisposición* (enfermedades previas, sexo, factores de riesgo), *infección* (tipo de germen, sensibilidad a antibióticos), *respuesta del organismo* (signos clínicos y marcadores biológicos) y *disfunción orgánica*.

Por todo lo anterior, todavía queda mucho por hacer hasta llegar a una definición internacional de consenso para la sepsis neonatal, pero cabe esperar que se llegue a ella por los beneficios que acarrearía. Lo más inmediato sería que los investigadores tendrían más facilidades para emplear criterios comunes en sus trabajos, aumentando así las posibilidades de análisis y aplicación clínica de sus resultados. En el caso de los estudios sobre pruebas diagnósticas, existen numerosos trabajos cuyo pequeño tamaño impide extraer conclusiones definitivas, en especial a la hora de comparar distintos marcadores entre sí. Se precisarían cientos de pacientes para detectar diferencias del 15% entre dos marcadores¹⁶, pero harían falta miles para diferencias moderadas del 5-10%. Un metaanálisis permitiría combinar los distintos estudios para aumentar su potencia, pero una vez más su heterogeneidad impide hoy en día utilizar estas técnicas^{28,29}.

Los ensayos clínicos neonatales también se encuentran muy limitados por sus pequeños tamaños muestrales, con el inconveniente de que efectos cuantitativamente modestos pero clínicamente importantes pueden no ser detectados^{30,31}. En el caso de la sepsis neonatal puede resultar inviable realizar megaestudios con miles de pacientes, pero existen estrategias alternativas como el empleo de metaanálisis prospectivos³².

LA PROPUESTA DEL GRUPO DE HOSPITALES CASTRILLO

En 1995, con vistas a realizar estudios epidemiológicos prospectivos de ámbito nacional, los responsables de los servicios de neonatología de los hospitales que formaban el Grupo Castrillo llegaron a un consenso para definir *sepsis comprobada* basado en la constatación de síntomas o signos clínicos de infección, marcadores biológicos de SRIS (recuento leucocitario alterado según los criterios de Manroe et al³³, PCR > 12 mg/l) y hemocultivo positivo; *sepsis clínica* en caso de presencia de datos clínicos y marcadores biológicos de SRIS pero hemocultivo negativo; de *bacteriemia asintomática* por la ausencia de datos clínicos, normalidad de los marcadores biológicos y hemocultivo positivo; y de *ausencia de infección* en caso de falta de síntomas o signos clínicos, marcadores biológicos normales y hemocultivo negativo. Una vez tipificados los diagnósticos de sepsis comprobada, sepsis clínica y bacteriemia, en nuestros trabajos se estableció un consenso para considerar cuándo las infecciones debían considerarse de transmisión vertical y cuándo de origen nosocomial, empleando no sólo criterios temporales sino también epidemiológicos y microbiológicos^{1,2}. Esto per-

mitió un estudio pormenorizado de ambos tipos de infecciones de manera independiente. Posteriormente los criterios del Grupo Castrillo han sido empleados también en estudios sobre eficacia diagnóstica de marcadores de infección^{16,34,35}.

Es evidente, después de los años transcurridos y tras la aparición de los consensos internacionales de sepsis en adultos y pediátricos, que las definiciones del Grupo Castrillo pueden mejorarse. En su momento no se llegaron a especificar al detalle los signos clínicos de sepsis, dejando un margen de subjetividad al neonatólogo responsable, si bien el carácter prospectivo de los estudios en los que se aplicó permitían confiar en su buen criterio como han mostrado los trabajos de Fischer et al^{18,19}. En cuanto al recuento leucocitario, estudios más recientes han mostrado las limitaciones de los trabajos de Manroe et al³⁶. Igualmente, hoy día disponemos de más información sobre marcadores biológicos como la PCR o procalcitonina^{16,29,34,37}. También hay que tener en cuenta que estas definiciones se desarrollaron pensando en estudios de tipo epidemiológico, asignando los pacientes a los distintos grupos de forma retrospectiva, lo cual no es lo ideal para trabajos que precisan una selección inmediata de los pacientes como los ensayos clínicos.

RETOS PARA EL FUTURO

Es evidente que todavía hay que recorrer un largo camino para llegar a consensos internacionales que permitan integrar factores de riesgo y desarrollar modelos predictivos fiables para la sepsis neonatal, y que puedan ser utilizados en ensayos clínicos de fármacos, para valoración de pruebas diagnósticas y en investigación epidemiológica. También hay que trabajar mucho para conseguir desarrollar escalas de gravedad sencillas y definir con precisión criterios de fallo orgánico en el recién nacido. La labor es dura pero será la única forma de que la investigación neonatal deje de estar atomizada y los esfuerzos realizados en todo el mundo puedan sumarse para multiplicar su potencia. Es posible que el empleo sistemático y generalizado de una definición de sepsis adecuada ayude también a pediatras y neonatólogos a entender mejor los fundamentos de la sepsis, y a reconocerla más precozmente en su práctica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of vertical transmission: An epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. *J Perinat Med.* 2000;28:309-15.
2. López Sastre JB, Coto Cotallo D, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of nosocomial origin: An epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. *J Perinat Med.* 2002;30:149-57.
3. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: An international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F220-F4.

4. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal sepsis workups in infants \geq 2,000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics*. 2000;106:256-63.
5. Reyna-Figueroa J, Yuri-Yoala E, Ortiz-Ibarra FJ, Rodríguez-Ramírez E, Limón-Rojas AE. Disponibilidad en los criterios para incluir pacientes con sepsis neonatal en estudios médicos científicos. ¿Nadamos en un mar sin límites? *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:536-40.
6. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20:864-74.
7. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med*. 1997;25:372-4.
8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intens Care Med*. 2003;29:530-8.
9. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:2-8.
10. Trzeciak S, Zanotti-Cavazzoni S, Parrillo JE, Dellinger RP. Inclusion criteria for clinical trials in sepsis: Did the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference definitions of sepsis have an impact? *Chest*. 2005;127:242-5.
11. Poeze M, Ramsay G, Gerlach H, Rubulotta F, Levy M. An international sepsis survey: A study of doctors' knowledge and perception about sepsis. *Crit Care*. 2004;8:R409-R13.
12. Escobar GJ. What have we learned from observational studies on neonatal sepsis? *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:S138-S45.
13. Coto GD, López Sastre J, Bousoño C, Álvarez Berciano F, Crespo M. Patrones de normalidad de proteína C reactiva, orosomocido, velocidad de sedimentación globular y leucograma en el período neonatal. *Bol Soc Cast Ast Leon Pediatr*. 1982;23:11-20.
14. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: Influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem*. 2003;49:60-8.
15. Marchini G, Berggren V, Djalali-Merzoug R, Hansson LO. The birth process initiates an acute phase reaction in the fetus-newborn infant. *Acta Paediatr*. 2000;89:1082-6.
16. Pérez Solís D, López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Diéguez Junquera MA, Deschamps Mosquera EM, Crespo Hernández M. Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal de transmisión vertical. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:341-8.
17. Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: Reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clin Chem*. 2001;47:1016-22.
18. Fischer JE, Harbarth S, Agthe AG, Benn A, Ringer SA, Goldmann DA, et al. Quantifying uncertainty: Physicians' estimates of infection in critically ill neonates and children. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1383-90.
19. Fischer JE. Physicians' ability to diagnose sepsis in newborns and critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:S120-S5.
20. Fischer JE, Seifarth FG, Baenziger O, Fanconi S, Nadal D. Hindsight judgement on ambiguous episodes of suspected infection in critically ill children: Poor consensus amongst experts? *Eur J Pediatr*. 2003;162:840-3.
21. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:S45-S9.
22. Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2005;33:1538-48.
23. López Sastre J, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Fernández Colomer B. Reflexiones en torno a la infección en el recién nacido. *An Esp Pediatr*. 2002;56:493-6.
24. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: A clinical and laboratory challenge. *Clin Chem*. 2004;50:279-87.
25. The International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: A tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet*. 1993;342:193-8.
26. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: A physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics*. 1993;91:617-23.
27. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr*. 2001;138:92-100.
28. Malik A, Hui CP, Pennie RA, Kirpalani H. Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein: A systematic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:511-6.
29. Mehr S, Doyle LW. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: A review. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:879-87.
30. Sinclair JC, Haughton DE, Bracken MB, Horbar JD, Soll RF. Cochrane neonatal systematic reviews: A survey of the evidence for neonatal therapies. *Clin Perinatol*. 2003;30:285-304.
31. Zhang B, Schmidt B. Do we measure the right end points? A systematic review of primary outcomes in recent neonatal randomized clinical trials. *J Pediatr*. 2001;138:76-80.
32. Tarnow-Mordi WO. What have we learned about randomized, controlled trials in neonatal sepsis? *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:S146-S9.
33. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr*. 1979;95:89-98.
34. López Sastre JB, Pérez SD, Roques SV, Fernández CB, Coto Cotallo GD, Krauel VX, et al. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatr*. 2006;6:16.
35. Pérez Solís D, López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Diéguez Junquera MA, Deschamps Mosquera EM, Crespo Hernández M. Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal de origen nosocomial. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:349-53.
36. Schelonka RL, Yoder BA, Desjardins SE, Hall RB, Butler J. Peripheral leukocyte count and leukocyte indexes in healthy newborn term infants. *J Pediatr*. 1994;125:603-6.
37. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*. 1998;26:664-72.