

Sepsis neonatal: Indicadores epidemiológicos en relación con el peso del recién nacido y el tiempo de hospitalización

J. Rodríguez Cervilla, J.M. Fraga, C. García Riestra*, J.R. Fernández Lorenzo, I. Martínez Soto

Resumen. *Objetivos:* Valoración de las sepsis bacterianas en los recién nacidos ingresados en la Unidad Neonatal del Departamento de Pediatría del Hospital General de Galicia, Complejo Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) desde 1992 a 1995, dividiéndose en: 1. Estudio de la epidemiología bacteriana e incidencia de sepsis neonatal. 2. Incidencia de sepsis por *Staphylococcus* coagulasa-negativo (SCN) estratificada según peso y edad gestacional. 3. Examen de la densidad de incidencia de sepsis y 4. Análisis de la mortalidad asociada.

Material y métodos: Este estudio se basa en los 118 episodios de sepsis con hemocultivo positivo obtenidos al aplicar un protocolo a 318 neonatos con sospecha de sepsis entre los años 1992 y 1995 de entre los 2.083 recién nacidos ingresados procedentes de la Maternidad así como de otros centros hospitalarios.

Resultados: En este período hubo 10.457 nacidos vivos en nuestra Maternidad con un índice de sepsis de 6/1.000. Sepsis precoz se observó en 26 casos (2,5/1.000) y sepsis tardía en 36 (3,5/1.000). En los 2.083 ingresados se confirmaron 118 episodios de sepsis en 103 neonatos (4,9%). *S. epidermidis* fué la especie bacteriana aislada con mas frecuencia (38,1%) en los hemocultivos. La mayor incidencia de sepsis por SCN se dió en los neonatos con un peso <1.500 g (12,1%) y en los de edad gestacional < 32 semanas (13,4%) con diferencia significativa respecto a los >2.500 g y >37 semanas ($p<0,001$).

La mortalidad global por sepsis fué de 0,7% aumentando a 5,0% en los neonatos de peso <1.500 g.

La mayor densidad de incidencia de sepsis (DIS) estratificada en 3 grupos de peso y edad gestacional, se apreció con valores similares en aquellos recién nacidos que ocupan los estratos mas bajos y mas altos de peso y edad gestacional con una media de 18 episodios de sepsis/1000 m-días de hospitalización. La DIS de los recién nacidos con peso >2.500 g (21,5/1.000), fué mas elevada que la del grupo de peso 1.501-2.500 g (12,9/1.000), $p<0,05$.

Conclusiones: *S. epidermidis* y en general los SCN, son los principales agentes causantes de sepsis en neonatos hospitalizados, aunque se observa una tendencia decreciente (-71,1%) en su incidencia entre 1992 y 1995 (5,2% vs 1,5%). Los microorganismos Gram-negativos y el *S. agalactiae* juegan en nuestro medio un papel secundario en la epidemiología de la sepsis neonatal, aunque son los principales agentes en la sepsis precoz de origen perinatal.

La mortalidad asociada a sepsis fué de 7/1.000 nacidos vivos en la Maternidad. Los índices de DIS tienen un mayor valor epidemiológico y más interés informativo que los simples datos de incidencia, y son más útiles para valorar la incidencia de sepsis en una Unidad Neonatal.

An Esp Pediatr 1998;48:401-408.

Palabras clave: Sepsis neonatal. Sepsis por *Staphylococcus* coagulasa-negativo. Densidad de incidencia de sepsis.

Unidad Neonatal. Dpto Pediatría. *Servicio de Microbiología. Hospital General de Galicia (CHUS) F. de Medicina. Santiago de Compostela.

Correspondencia: Prof. Dr. J.R. Cervilla. Servicio de Neonatología y M. Perinatal. Dpto. de Pediatría. Hospital General de Galicia. (CHUS). Facultad de Medicina. Apdo. Correos, 149. 15705 Santiago de Compostela

Recibido: Diciembre 1997

Aceptado: Marzo 1998

NEONATAL SEPSIS: EPIDEMIOLOGICAL MARKERS RELATED TO BIRTH WEIGHT AND LENGTH OF STAY AT THE HOSPITAL

Abstract. *Objective:* All cases of neonatal septicemia among neonates admitted to the neonatal unit in the pediatric department (CHUS) in Santiago de Compostela between 1992 and 1995 were studied. Our aims were: 1) To assess the incidence and microbial epidemiology. 2) To study the incidence of coagulase-negative *staphylococci* (CONS) sepsis stratified according to birth weight and gestational age. 3) To assess the incidence density of sepsis (IDS) and 4) To analyze the associated mortality.

Patients and methods: One hundred eighteen episodes of sepsis in 103 neonates which fulfilled clinical and laboratory criteria with positive blood cultures were included in this study. Between the years of 1992 and 1995 there were 318 neonates suspect of having sepsis among the 2,083 who were admitted to the unit during this period and which came from our own maternity department, as well as other centers.

Results: In this period there were 10,457 live births in our maternity department. The annual incidence of sepsis was 6/1000 live births. Early onset sepsis was observed in 2.5/1000 live births (26 cases) and the occurrence of late onset increased to 3.5/1000 live births (36 cases). Neonatal sepsis was confirmed in 103 neonates (4.9%) corresponding to 118 episodes of sepsis. *S. epidermidis* was the most frequent agent isolated in blood cultures (38.1%). The highest incidence of sepsis caused by *S. epidermidis* was observed in neonates below 1500 g (12.1%) and less than 32 weeks gestational age (13.4%). The incidence was lower in those whose birth weights were more than 2500g (1.9%) and > 37 weeks of gestational age (1.6%), $p<0.001$. Overall mortality due to sepsis was 0.7% and increased to 5.0% among hospitalized newborns with birth weights below 1500g. The average IDS stratified in three groups of birth weight and gestational age was 18 sepsis work-ups per 1000 patient-days of hospitalization. the lowest IDS 12.9/1000 was found in neonates whose birth weights were between 1501g and 2500g in comparison with neonates who weighted more than 2500 g (21.5/1000), $p<0.05$, and very similar to the IDS found in the intermediate group of gestational age (13.1/1000).

Conclusions: *S. epidermidis* and other CONS are the main agents causing sepsis in hospitalized neonates, although there is a decreasing trend of incidence (-71.1%) between the years 1992 and 1995 (5.0% vs 1.5%). Gram-negative organisms and *S. agalactiae* played a minor role as agents causing sepsis even though *S. agalactiae* is the most important agent in early onset sepsis. Overall mortality associated with sepsis (7/1000 live births) is in or under the average range of international statistics. Indexes of IDS are more valuable as epidemiological tools in assessing septicemia than the simple attack rate because they have taken into consideration the length of stay, number of hospitalized newborns, as well as the number of positive sepsis work-ups in the calculating process.

Key words: Neonatal septicemia. Coagulase-negative *Staphylococcus* sepsis. Incidence density of sepsis.

Introducción

Numerosos informes y publicaciones abordan el problema del creciente número de infecciones ocasionadas por el *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN) en las unidades neonatales (UN)⁽¹⁻⁵⁾.

Como resultado del progreso de las técnicas diagnósticas y tratamientos prenatales, encaminados, tanto a la prevención de partos prematuros, como al tratamiento de ciertas anomalías o malformaciones (hidrocefalia, hidronefrosis, cardiopatías), en las terapéuticas: surfactante, NO, ECMO,... y en la monitorización (oxigenación, flujo sanguíneo cerebral, etc.) especialmente en los grandes prematuros, se han producido incrementos substanciales de la supervivencia neonatal^(6,7). En consecuencia, aumentó la hospitalización neonatal^(8,9).

Hay pocos estudios sobre la evaluación del impacto que las sepsis producen en su relación con variables importantes como son el peso al nacimiento y la permanencia de los recién nacidos (RN) en el hospital⁽¹⁰⁾.

Los análisis epidemiológicos sobre la práctica de los hemocultivos (HC), y la relación de sepsis o bacteriemia por SCN que colonizan pronto la piel y el intestino de los neonatos fijándose después en catéteres, sensores y otros dispositivos de uso diagnóstico, produciendo frecuentes contaminaciones, tienen gran interés para la interpretación y valoración de la incidencia de sepsis neonatal^(11,12).

En este trabajo presentamos los datos referidos a sepsis bacterianas ocurridas en nuestra Unidad Neonatal (UN) durante 48 meses desde 1992 a 1995, con los siguientes objetivos:

1. Estudio de la epidemiología bacteriana de los patógenos causantes y de la incidencia global de sepsis neonatal.
2. Evaluación de la incidencia de sepsis a SCN en los RN ingresados por estratos de peso y edad gestacional.
3. Valoración de la densidad de incidencia de sepsis (DIS) según la estancia hospitalaria, peso y edad gestacional.
4. Análisis de la mortalidad asociada con sepsis.

Material y métodos

Población analizada

La UN es un centro de nivel III para un área con una población de 460.000 habitantes.

Atiende a neonatos con todo tipo de patología, incluidos los que presentan anomalías congénitas y patología quirúrgica, procedentes de la Maternidad del propio Hospital, de otros hospitales en el área de influencia, del domicilio enviados por su pediatra o remitidos para su ingreso desde la Unidad de Urgencias de Pediatría (Tabla I).

Este estudio está basado en los resultados de los 118 HC positivos obtenidos en los 318 RN ingresados que presentaron signos clínicos concordantes y/o sospechosos de sepsis entre los años 1992 a 1995, período en el que hubo 2.083 neonatos ingresados.

Los datos obtenidos para el análisis efectuado eran: historia materno-obstétrica, tipo de parto, Apgar, peso, edad gestacional, temperatura, medicación concurrente, tiempo de hospitali-

Tabla I Procedencia e incidencia de sepsis neonatal en el periodo 1992-1995

Origen	Neonatos con sepsis	Incidencia/100 ingresados
Maternidad	62	2,9
Domicilio	25	1,2
Otros hospitales	16	0,8
Total	103	4,9

- 7 RN tuvieron al menos 2 episodios de sepsis.

- En los 103 RN se contabilizaron 118 episodios de sepsis.

zación, edad del inicio de la sepsis, tratamiento, evolución y diagnóstico final.

Los criterios para obtener una muestra de sangre para cultivo y aplicar un protocolo de sepsis, fueron valorados por el pediatra-neonatólogo, y están basados en los criterios habituales de sospecha clínica, datos hematológicos y HC positivo⁽¹³⁻¹⁵⁾, y para las sepsis verticales, en los de C modificados⁽¹⁶⁾.

Sepsis precoz se consideró cuando la sospecha/episodio y la puesta en marcha de un protocolo de sepsis (hemograma, cultivo de sangre, de LCR, orina etc), se efectuó en las primeras 72 h tras el nacimiento; y sepsis tardía, posterior a ese momento.

La mortalidad se ha relacionado con la sepsis, cuando el éxito ocurría dentro de los 7 días del HC positivo.

Procedimientos

Los HC se obtuvieron del cordón umbilical inmediato al parto o por punción venosa percutánea previa desinfección con una solución de clorhexidina. Un volumen de 1ml de sangre se inyecta en 2 frascos, siguiendo después los procedimientos habituales microbiológicos de cultivo con técnicas semiautomáticas (BACTEC. Becton-Dickinson, USA).

Interpretación de los hemocultivos

Los HC donde crece un germen o especies de SCN como único agente en las primeras 24 h, en dos frascos y con idéntico patrón de sensibilidad, fueron considerados como positivos para ese agente^(6,17,18). En aquellos donde crecían varios tipos de gérmenes coagulasa negativos, o comensales como *Corynebacterium* sp, *Bacillus* sp o combinaciones de ellos, se clasificaron como posible contaminación y considerados falsos positivos.

Aplicación de protocolo de sepsis

Ante un neonato con sospecha clínica o riesgo de sepsis, dos factores son determinantes para efectuar un determinado número de HC, hemogramas y otros marcadores plasmáticos de sepsis: 1) el volumen sanguíneo en dependencia del peso del RN; 2) la diferente propensión individual de los médicos encargados para obtener varios HC por episodio de sepsis.

Para evitar introducir artefactos e interpretaciones erróneas por valorar un número variable de HC por episodio clínico/sos-

Tabla II Análisis de las sospechas de sepsis período 1992-1995

Neonatos ingresados (n)	2.083
Hemocultivos (n)	318
Hemocultivos positivos (n)	118
Ratio hemocultivo /100 RN	15,3
Ratio hemocultivo (+)/100 RN	5,7
Indice sepsis confirmadas (%)	37

pecha de sepsis, la frecuencia con la que se obtienen y el número de HC positivos son considerados por intervalos de dos días tras el comienzo de cada episodio de sepsis.

Sólo el resultado del primer HC obtenido en cada episodio de sepsis se valora. En consecuencia, el número de HC indica la frecuencia de sepsis sospechada en los que el HC puede ser positivo.

Cuando en varios HC extraídos dentro de las 48 h. de un episodio de sepsis al que se aplicó el protocolo crece la misma especie bacteriana o de SCN, se considera que representa al mismo y único episodio de sepsis. El resultado es un recuento del número de episodios de sepsis, durante los cuales uno o más HC son positivos al mismo germen.

Análisis epidemiológicos

La densidad de incidencia es un concepto estadístico de interés epidemiológico y se considera una medida estándar de la frecuencia con que un acontecimiento sucede en un periodo definido de persona-tiempo^(1,10).

Las DIS fueron obtenidas de la relación entre el número de protocolos de sepsis con HC positivo realizados y el número de pacientes por 1.000 días de hospitalización⁽¹⁾. Los cálculos de la DIS se estratificaron por pesos al nacimiento (<1.500 g, 1.501-2.500 g y > 2.500 g), y por edad gestacional (semanas) (< 32, 32-37 y > 37).

Para los cálculos de riesgo relativo de sepsis sobre la estratificación de peso y edad gestacional y la DIS, fue aplicado el método de Mantel-Haenszel con tests de probabilidad basados en los intervalos de confianza del 95%^(10,19). Los datos fueron analizados para su significado estadístico usando el test de Fisher, y fueron considerados significativos cuando $p < 0,05$.

Resultados

Análisis de los episodios de sepsis y la mortalidad

La incidencia de sepsis en los RN ingresados en la UN según la procedencia está expuesta en la tabla I. La incidencia global de sepsis en el periodo 1992-1995 fue de 4,9% en los RN ingresados, oscilando entre 0,8% en el grupo enviado de otros hospitales y 2,9% en los procedentes de nuestra maternidad.

En los 2.083 RN ingresados se practicaron 318 protocolos/hemocultivo por sospechas de sepsis (15,3%) tabla II, de los que

Tabla III Mortalidad por sepsis período 1992-1995

Peso (g)	Nº	Nº episodios de sepsis (%)	Nº exitus (% ingresos)	exitus (% sepsis)
> 2.500	1.507	73 (4,8)	5 (0,3)	6,8
1.501-2.500	477	31 (6,5)	4 (0,8)	12,9
< 1.500	99	14 (14,1)	5 (5,0)	35,7
Total	2.083	118 (5,6)	14 (0,7)	11,9

se confirmaron 118 episodios de sepsis descartándose 200. El índice de sepsis confirmada o rendimiento microbiológico del HC fue del 37%.

En el periodo analizado hubo 10.457 RN vivos en nuestra Maternidad, de ellos 62 desarrollaron sepsis (6/1.000). En 26 RN se demostró una sepsis precoz (2,5/1.000), y en 36 una sepsis tardía (3,5/1.000).

La mortalidad global relacionada con sepsis y confirmada por HC y necropsia en el periodo analizado fue de 7/1.000 (Tabla III). El índice más elevado se registró entre los 99 RN del grupo de peso <1.500 g con 5 éxitos (5,0%) y 14 episodios de sepsis (14,1%).

Epidemiología microbiana

En el 50,8% de los 118 episodios de sepsis confirmados por HC crecieron SCN. El *S. epidermidis* es la especie aislada con más frecuencia (38,1%), siendo responsable del 73,3% y los otros SCN del 86,7% de los episodios de sepsis tardías. Estos gérmenes coagulasa-negativos, fueron los agentes más importantes en las sepsis, concretamente el *S. epidermidis* produjo el 75% de los episodios de sepsis (45 de 60). (Tabla IV).

Aunque el *S. agalactiae* se aisló en el 80,0% de las sepsis de comienzo precoz, su importancia numérica global (8,5%), es escasa.

La *Salmonella* C1 fue aislada en 4 casos de sepsis tardía constituyendo un brote aislado de origen externo posiblemente en relación con un sucedáneo de leche de mujer en el año 1992.

Globalmente, la sepsis tardía constituyó el grueso (72%) de todos los episodios de sepsis analizados.

Incidencia de sepsis por *Staphylococcus coagulasa negativo*

La incidencia global de sepsis por SCN en este periodo fue del 2,9/100 neonatos ingresados (Tabla V). Se aprecia una tendencia decreciente entre los años 1992 y 1995, calculándose una disminución del 71,1% (5,2 vs 1,5/100 RN hospitalizados) entre ambos años.

La sepsis por SCN afectó a 60 neonatos, 29 varones y 31 mujeres; el 56,7% fueron prematuros (<37 semanas). La edad de inicio de la sepsis estuvo comprendida entre 1 y 48 días de vida (media $12,5 \pm 9$ días). Sólo en 11 RN (18,3%), la sospecha de sepsis se planteó en el primer día de vida.

Efectuada la estratificación por grupos de peso (Tabla VI),

Tabla IV Agentes causantes de sepsis neonatal período 1992-1995

<i>Germen</i>	<i>Episodios de sepsis</i> <i>n</i>	<i>Frecuencia</i> <i>% del total (IC-95)</i>	<i>Precoz - tardía</i> <i>%</i>
<i>S. epidermidis</i>	45	38,1 (29,4 - 46,4)	26,7 - 73,3
Otros SCN	15	12,7 (6,7 - 18,7)	13,3 - 86,7
<i>Enterococcus</i> sp	11	9,3 (4,7 - 16,1)	27,3 - 72,7
<i>S. agalactiae</i>	10	8,5 (4,1 - 15,0)	80,0 - 20,0
<i>Streptococcus</i> sp	8	6,8 (3,0 - 12,9)	50,0 - 50,0
<i>Candida</i> sp	7	5,9 (2,4 - 11,8)	- 100,0
<i>E. coli</i>	6	5,1 (1,0 - 10,7)	16,7 - 83,3
<i>S. aureus</i>	4	3,4 (0,9 - 8,5)	25,0 - 75,0
<i>Salmonella</i> C1	4	3,4 (0,8 - 8,5)	- 100,0
Otros	8	6,8 (3,0 - 12,9)	25,0 - 75,0
Total	118		28,0 - 72,0

Tabla V Incidencia de sepsis por *Staphylococcus* coagulasa negativo (1992-1995)

<i>Año</i>	<i>Ingresos (n)</i>	<i>Sepsis (n)</i>	<i>x 100 ingresados</i>
1992	424	22	5,2
1993	536	14	2,6
1994	541	15	2,8
1995	582	9	1,5
Total	2.083	60	2,9

la mayor incidencia de sepsis por SCN se evidenció de manera significativa en el grupo de peso <1.500 g (12,1/100 ingresados), y la menor en el grupo >2.500 g con 1,9/100 ingresados.

La incidencia estratificada por edad gestacional se expone en la tabla VII. La mayor incidencia de sepsis por SCN se observó en el grupo con edad gestacional < 32 semanas (13,4/100 ingresados), y la mínima en el de > 37 semanas (1,6/100 ingresados), con diferencias significativas.

Densidad de incidencia de sepsis

En las Tablas VIII y IX se exponen las DIS estratificadas en 3 grupos de peso y edad gestacional.

Los neonatos más inmaduros mostraron unas DIS altas, similares a los del grupo de peso > 2.500 g y de edad gestacional > 37 semanas (21,5/1.000 y 20/1.000 respectivamente). La menor DIS se observó en los grupos intermedios de peso con 12,9/1.000 y de edad gestacional con 13,1/1.000, comparativamente con las del grupo de mayor peso ($p < 0,05$) y de mayor edad gestacional, aunque aquí la diferencia no fue significativa.

La DIS global correspondiente a los 118 episodios de sepsis fue similar 18/1000, en ambas estratificaciones.

Discusión

La última década ha sido testigo de una disminución de las sepsis de comienzo precoz, y del incremento relativo de la sepsis

Tabla VI Estratificación por grupos de peso de la incidencia de sepsis por *Staphylococcus* coagulasa negativo 1992-1995

<i>Peso (g)</i>	<i>Ingresos (n)</i>	<i>Sepsis (n)</i>	<i>% (IC-95)</i>
< 1.000	18	3	16,6 (3,6 - 41,4)
1.001-1.500	81	9	11,1 (5,7 - 20,1)
< 1.500	99	12	12,1 (6,4 - 20,2)*
1.501 - 2.500	477	18	3,8 (2,2 - 5,9)**
< 2.500	576	30	5,4 (3,6 - 7,3)
> 2.500	1.507	30	1,9 (1,3 - 2,8)***
Total	2.083	60	2,9 (2,2 - 3,7)

* > ** y *** ($p < 0,001$)

sis nosocomial especialmente la causada por SCN^(7,12,20-22).

El principal agente causante de sepsis en nuestra UN fue el *S. epidermidis* (Tabla I), coincidiendo con lo publicado en otros trabajos^(14,15,21). Esta incidencia es menor que la informada por otros autores que alcanza hasta el 50%⁽²³⁾.

S. agalactiae y *E. coli* no han constituido un problema importante, aunque los estreptococos en general y *S. agalactiae* en particular causan la mayor parte de las sepsis precoces y/o perinatales. En ningún paciente se aisló *H. influenzae*, un hecho observaron también en otras unidades.

La susceptibilidad antimicrobiana de *S. aureus* y *S. epidermidis* a la vancomicina se ha mantenido, igual que su resistencia a la ampicilina^(24,25). *Enterococcus faecalis* conserva, por ahora, su sensibilidad a la vancomicina y teicoplanina, y no se ha observado tendencia a incrementar su resistencia a la ampicilina, aunque el riesgo de aparición de resistencia a la vancomicina es alto cuando los tratamientos se prolongan más de 7 días, y ya se han informado casos en Italia, Reino Unido y EE.UU.⁽²²⁾.

No es probable que nuestra incidencia de sepsis a SCN sea

Tabla VII Estratificación por edad gestacional de la incidencia de sepsis por *Staphylococcus coagulasa negativo* 1992-1995

Edad gestacional (sem.)	Ingresos (n)	Sepsis (n)	% (IC - 95)
< 28	15	2	13,3 (1,6 - 40,5)
29 - 32	52	7	13,5 (5,2 - 25,8)
< 32	67	9	13,4 (6,3 - 24,0)*
32 - 36	394	25	6,3 (4,1 - 9,2)**
< 37	461	34	7,4 (5,2 - 10,2)
> 37	1.622	26	1,6 (1,0 - 2,3)***
Total	2.083	60	2,9 (2,2 - 3,7)

* > ** ($p < 0,05$), * > *** ($p < 0,001$)

debida a contaminación de la sangre por organismos de la piel del neonato y que los HC positivos fueran falsos, ya que nuestro criterio para el diagnóstico de sepsis a ese tipo de gérmenes, fue estricto. La sepsis solo era considerada si los RN tenían signos clínicos de sospecha y si el germen con la misma sensibilidad se aislaba en los frascos de HC^(6,14,17,18,26).

La incidencia de sepsis en nuestra unidad incluyendo traslados e ingresos de otras maternidades (4,9%) (Tabla II) es tan baja como la informada en otras unidades de España^(9,17), y de otros países europeos, cuyos informes dan cifras que oscilan entre 5,6% y 26%^(21,28).

Se ha sugerido en algunos trabajos, que la infección nosocomial incrementaba la tasa de mortalidad⁽¹²⁾, aunque otros informes^(5,9,17) no coinciden en esa apreciación.

En nuestra revisión, se aprecia (Tabla III), un aumento de la mortalidad asociada con sepsis, en los neonatos menores de 1.500 g, aunque la mortalidad global es moderadamente baja (11,9% de RN con sepsis) Estas cifras son similares a las encontradas en recientes revisiones sobre sepsis en otros países europeos y de Oriente Próximo que oscilan entre 8% y 15%⁽⁴⁰⁾.

Diferencias en la virulencia bacteriana, y que sea *S. epidermidis* el principal agente causante de sepsis, germen considerado como de menor patogenicidad, y que no ha sido asociado previamente con aumentos de mortalidad neonatal⁽²⁹⁾, podría explicar las diferencias entre éste y otros trabajos en el apartado de la mortalidad por sepsis^(3,4).

En los últimos 10 años se asiste a un incremento extraordinario en la supervivencia de RN de muy bajo peso (<1.500 g), cuya hospitalización en contrapartida, es mucho más prolongada^(2,15,18). Esta situación implica un mayor riesgo de padecer sepsis, particularmente a SCN en los sectores de cuidados intensivos neonatales.

La incidencia global de sepsis neonatal en nuestra Maternidad sobre 10.457 RN vivos en el periodo observado, fue de 6/1.000, parecida aunque ligeramente más baja de la cifra que figura en los últimos años en estadísticas internacionales⁽⁶⁾. Una reciente revisión en Escandinavia muestra una incidencia más baja

Tabla VIII Densidad de Incidencia de Sepsis por 1.000 días de hospitalización estratificada por el peso al nacimiento (1992-1995)

Peso (g)	Nº episodios sepsis/ nº días estancia (densidad de incidencia)	IC - 95%
< 1.500	14 / 719 (19,4)	9 - 29
1.501 - 2.500	31 / 2.389 (12,9)*	8 - 16
> 2.500	73 / 3.383 (21,5)**	17 - 25
Total	118 / 6.491 (18,1)	15 - 21

* < ** ($p < 0,05$)

Tabla IX Densidad de Incidencia de Sepsis por 1.000 días de hospitalización estratificada por edad gestacional (1992-1995)

Edad gest. (sem.)	Nº episodios sepsis/nº días estancia (densidad de incidencia)	IC - 95%
< 32	13 / 616 (21,1)	10 - 32
32 - 37	26 / 1.987 (13,1)*	8 - 18
> 37	79 / 3.948 (20,0)**	16 - 24
Total	118 / 6.551 (18,0)	15 - 21

* < ** ($p > 0,05$)

3,3/1.000, pero sólo consideró neonatos hasta los 28 días de vida y no se incluían RN subsidiarios de cirugía mayor⁽²⁰⁾.

En esta revisión, también hemos apreciado una disminución de la sepsis de comienzo precoz (Tabla IV) y un relativo incremento de la tardía principalmente por *S. epidermidis* (26,7% vs 73,3%). La percepción casi generalizada de este cambio, es apoyada y constatable en numerosos trabajos^(9,15,21,30).

En nuestros resultados (Tabla V), se observa una disminución en número y porcentaje de la incidencia de sepsis a SCN, y sin embargo, paralelamente aumentó el número de ingresos en esos años.

La media global de incidencia de sepsis por SCN en el periodo analizado de 2,9/100 hospitalizados, ocupa una posición intermedia entre la en otras UN de España que oscilan entre 5,6%⁽⁹⁾ y 2%⁽¹⁾ y de USA (4,4%)^(3,4).

La inmadurez de los mecanismos de defensa del huésped, contribuyen a incrementar la susceptibilidad a la infección conforme descienden la edad gestacional y el peso al nacer^(14,21,30). Nosotros observamos un paralelismo y correlación inversa entre el incremento porcentual de sepsis a SCN por grupos de peso (Tabla VI) y de edad gestacional (Tabla VII), registrándose las mayores incidencias entre los de peso < 1.500 g (12,1%) y los < 32 semanas (13,4%), con diferencia significativa respecto a los de más tamaño y madurez.

Este aumento puede relacionarse con la precoz colonización de la piel de los neonatos tras su ingreso en la UN, ya que en

más del 90% de ellos se aíslan los SCN desde el tercer día de permanencia, alcanzando al 100% entre 5 y 7 días⁽⁶⁾.

Los datos presentados en este trabajo, se basan fundamentalmente en los resultados de los HC. La interpretación de éstos debe ser muy cuidadosa por los clínicos y cotejar el resultado en el contexto del estado general y situación actual del paciente.

No es habitual indicar la práctica de un HC a menos que el paciente presente signos clínicos sugerentes de septicemia o tenga índice de riesgo de sepsis perinatal >3 ^(16,21). Como las manifestaciones de una infección, suelen ser inespecíficas en la población neonatal y atribuibles a otras situaciones no sépticas, algunos autores dudan de que únicamente los resultados del HC puedan ser el “estándar de referencia”, dada la alta tasa de falsos positivos y falsos negativos, para distinguir con certeza a los neonatos con sepsis verdadera o falsa⁽²⁷⁾.

Dada la frecuencia con que se plantean situaciones de interpretación dudosa de HC, como ayuda al diagnóstico de sepsis, sobretudo cuando se aíslan en el HC gérmenes “comensales”⁽²⁶⁾, se usan índices hematológicos⁽³⁰⁾, cuantificación de proteínas séricas relacionadas con la inflamación como proteína C reactiva^(31,32), fibronectina⁽³¹⁾, y muy recientemente la Procalcitonina⁽³³⁾. La detección en orina de antígenos bacterianos puede usarse en caso de sospecha de sepsis por *S. agalactiae*⁽³⁴⁾.

Aumentar el volumen de sangre para cultivo de 1 a 2 ml, incrementaría el rendimiento microbiano en presencia de bacteriemia con bajo conteo de colonias, ya que menores densidades de 50 colonias/ml de *S. epidermidis*, pueden ocasionar HC falsos negativos⁽⁶⁾. De este modo se ahorraría en costos y dolor que suponen las flebectomías adicionales en caso de duda⁽²⁷⁾.

De momento, el “estándar oro” del diagnóstico de sepsis, con los matices expuestos, sigue siendo el HC positivo⁽²⁶⁻²⁸⁾. El aumento de la supervivencia de los prematuros más inmaduros, hace necesario obtener muestras de sangre para cultivo y otro tipo de Análisis con cierta frecuencia, ello dificulta mucho la necesidad de obtener una cantidad suficiente de sangre para un HC útil^(1,3-5,8).

Como ayuda en el diagnóstico precoz de sepsis verdadera, se están introduciendo “predictores de sepsis” en neonatos. Así p. ej., la cuantificación del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), la medición plasmática de endotoxina (lipopolisacárido), el factor alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa), las interleucinas 6 y 8 y la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), antes del inicio de la antibioterapia, están empezando a utilizarse en algunas unidades⁽³⁵⁾.

La DIS mínima se observó en los grupos intermedios por estratificación de peso (Tabla VIII) y edad gestacional (Tabla IX). Sin embargo, ésta es mayor en el grupo >2.500 g con respecto al de <1.500 g (21,5/1.000 vs 19,4/1.000) (Tabla VIII).

Dada la mayor permanencia en el hospital de los RN más inmaduros y de menor peso, es lógico que estos grupos muestren la mayor DIS, a causa de su mayor vulnerabilidad a la infección^(20,30). Otro importante factor que facilita el riesgo de sepsis, es la necesidad de usar procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos: sensores y catéteres donde se implantan hongos

y *S. epidermidis* algunos de ellos productores de “limo adherente”, que les hace resistir la acción de anticuerpos y antibióticos^(2,14).

En principio puede sorprender que la DIS sea mayor en aquellos neonatos que pesan más de 2.500 g y/o tienen más de 37 semanas de gestación. La interpretación nos parece que puede estar en que éstos, sólo ingresan en la UN cuando presentan alteración en su estado general, anomalías de órganos o sistemas, o evidencia de patología, en consecuencia, constituyen un grupo de alto riesgo de sepsis bacteriana. Por tanto en este grupo, el riesgo de padecer o desarrollar sepsis durante su permanencia en la Unidad, es muy elevado, de ahí su mayor DIS. Al contrario, los de menor peso y mayor inmadurez ingresan todos, aunque no muestren alteración en la función de órganos o sistemas vitales, ni anomalías congénitas.

Estos índices de densidad de infección, poco citados en la literatura, que relacionan la frecuencia con que suceden y tiempo de hospitalización, tienen más interés informativo y epidemiológico que los datos simples de incidencia por 100 ingresados, y son más útiles para valorar acontecimientos, aquí sepsis, en una UN. Nuestros datos son parecidos a las DIS por SCN informados por Sidebottom y cols.⁽¹⁰⁾ que oscilan entre 18,2/1.000 y 7,7/1.000 en los menores de 1.000 g.

Los esfuerzos terapéuticos contra la septicemia, en el pretérito, se dirigieron a aumentar la defensas inmunes de los neonatos con infusiones de granulocitos, plasma fresco, exanguinotransfusión y terapia con inmunoglobulinas, especialmente en grandes prematuros. Un reciente meta-análisis muestra un inequívoco beneficio de éstas en la reducción de la mortalidad administradas como terapéutica junto con antibióticos en la sepsis de comienzo precoz⁽³⁶⁾.

En la actualidad las líneas de la investigación con nuevas terapias, se centran en aumentar los mecanismos de defensa endógena con factor humano estimulante de colonias de granulocitos (rhG - CSF), de macrófagos (rhGM - CSF) y el uso de la Pentoxifilina: un inhibidor de la metilxantina fosfodiesterasa que inhibe la síntesis de TNF - alfa y la respuesta inflamatoria aguda mediada por neutrófilos, facilitando el flujo sanguíneo en la microcirculación. Por tanto, la disminución de la génesis de TNF puede mejorar la supervivencia y aliviar los síntomas de la sepsis⁽³⁷⁾. En fase 1 de protocolo, se encuentran los inhibidores de la síntesis de óxido nítrico (NOS) para la terapia en el shock séptico⁽³⁸⁾.

El fagotipado es un método más exacto para diferenciar las cepas de estafilococos, pero por requerir mucho tiempo para la determinación, es muy raro que los laboratorios dispongan del mismo de forma rutinaria. La aplicación de la fagotipia y de estudios moleculares bacterianos, tiene interés para la investigación de brotes bacterianos en el hospital, siendo necesario hacerlo puntualmente en las UN⁽²⁷⁾.

El reciente descubrimiento de una proteína extracelular de 140 kDa, esencial para el acúmulo en la superficie de los polímeros de especies de *S. epidermidis* cumpliendo un papel esencial en el primer paso de la infección en cuerpos extraños (ca-

téteres), debido a su inmunogenicidad puede permitir el desarrollo de nuevas estrategias para la prevención de este tipo de infecciones⁽³⁹⁾.

Los preparados de anticuerpos o vacunas anti-*S. agalactiae* y anti-*E. coli*, podrán usarse en el tratamiento y profilaxis de las infecciones neonatales en un futuro próximo⁽⁴⁰⁾.

Hasta que estos avances terapéuticos no demuestren su utilidad practica y su uso sea recomendado y esté disponible, la atención estricta al lavado de manos^(6,20), la práctica de técnicas asépticas^(11,15,19), el uso prudente de una política de antibioterapia adecuada a la flora de cada área o unidad^(40,41), y de otras estrategias como el fomento de la lactancia materna, especialmente en los prematuros^(20,24), permanecen como los pilares en los que se sustenta hoy la prevención de la sepsis neonatal.

Agradecimiento

Al Dr. José M. Paz Fernández, Jefe del Lab. Central del CHUS, por su inestimable colaboración para el estudio estadístico de este trabajo, así como a los facultativos y enfermeras de la Unidad Neonatal por su apoyo.

Bibliografía

- 1 Ginovart Galiana G, Andreu Duat MD, Farré Riba R, Bafalluy Mangués A, Guasch Demestre X, Raspall Torrent F y Altirriba Valls O. Sepsis por estafilococo coagulasa negativo en el recién nacido. Aspectos clínicos y terapéuticos. *An Esp Pediatr*, 1993; **38**:488-492.
- 2 Nataro JP, Corcoran L, Zirin S, Swink S, Taichman N, Goin J and Harris MC. Prospective analysis of coagulase-negative staphylococcal infection in hospitalized infants. *J Pediatr*, 1994; **125**:798-804.
- 3 Stoll BJ, Gorodon T, Korones SB, Shankdran S, Tyson JE, Bauer CR, Fanaroff AA, Lemons JA, Donovan EF, Oh W, Stevenson DK, Ehrenkranz RA, Papila Lu-Ann, Verter J and Wright LL. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*, 1996; **129**:63-71.
- 4 Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankdran S, Tyson JE, Bauer CR, Fanaroff AA, Lemons JA, Donovan EF, Oh W, Stevenson DK, Ehrenkranz RA, Papile Lu-Ann, Verter J and Wright LL. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*, 1996; **129**:72-80.
- 5 García García MJ, Salas Fernández S, Peña García P, Montes Bueno MT, Arroyo Carrera I, Pérez Rodríguez J y Quero Jiménez J. Sepsis por Staphylococcus coagulasa negativo en recién nacidos portadores de catéteres intravasculares. Estudio prospectivo. *An Esp Pediatr*, 1990; **32**:518-521.
- 6 Gaynes RP, Martone WJ, Culver DH, Grace Emori T, Horan TC, Benerjee SN, Edwards JR, Jarvis WR, Tolson JS, Henderson TS, Hughes JM and The national Nosocomial Infections Surveillance System, Atlanta, Georgia. Comparison rates of nosocomial infections in neonatal intensive care units in the United States. *Am J Med*, 1991; **91** (suppl B):192-196.
- 7 Cervilla JR, García-Riestra C, Alvez F, Fernández Lorenzo JR and Fraga JM. Qualitative changes in the blood cultures of hospitalized neonates. *Xth ESPID Meeting*. Dresden April 23-24. *Abstract Book*, 1992;23.
- 8 Romero Reyes MC, Fernández Gutiérrez F, Poyato Domínguez JL, Parraga Quiles MJ, Huertas Muñoz MD Guzmán Cabañas J y Zapatero Martínez M. Candidiasis sistémica neonatal en los noventa. *An Esp Pediatr*, 1990; **44**:257-261.
- 9 Pérez Fernández JM, Soler Carreras C, Esque Ruiz MT, Llagostera Benedito J y Carbonell-Estrany X. Sepsis a estafilococo plasmocoagulasa negativo: Experiencia en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *An Esp Pediatr*, 1987; **27**:103-106.
- 10 Sidebottom DG, Freeman J, Platt R, Epstein MF and Goldmann DA. Fifteen-year experience with bloodstream isolates of coagulase-negative staphylococci in neonatal intensive care. *J Clin Microb*, 1988; **26**:713-718.
- 11 Hernández Rastrollo R, Agulla Rodiño E, Martínez Tallo EM, Espinosa Ruiz-Cabal J y Mediero Almendros J. Estudio prospectivo de las complicaciones infecciosas en recién nacidos con catéteres de silicona finos utilizados para perfusión de nutrición parenteral. *An Esp Pediatr*, 1996; **45**:626-630.
- 12 Gray JE, Richardoson DK, McCormick MC and Goldmann DA. Coagulase-negative Staphylococcal bacteremia among very low birth weight infants: Relation to admission illness severity, resource use and outcome. *Pediatrics*, 1995; **95**:225-230.
- 13 Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. Clinical studies and sepsis score. *Eur J Pediatr*, 1982; **138**:331-337.
- 14 St Geme III JW, Bell LM, Baumgart S, D'Angio CT and Harris CT. Distinguishing sepsis from blood culture contamination in young infants with blood cultures growing coagulase-negative Staphylococci. *Pediatrics*, 1990; **86**:157-162.
- 15 Schmidt BK, Kirpalani HM, Corey M, Low DE, Philip AGS and Ford-Jones EL. Coagulase-negative-staphylococci as true pathogens in newborn infants: a cohort study. *Pediatr Infect Dis J*, 1987; **6**:1026-1031.
- 16 Cunningham MD. Septic Risk Scoring System. In: TL Gomella (ed) "Neonatology: Basic Managements, On Call Problems, Diseases, Drugs". Appleton & Lange, East Norwalk, Connecticut USA. 1988;422.
- 17 Vilanova Juanola JM, Corretger Rauet JM, Romera Modamio G, Figueras Aloy J, Vila Estapé J y Jiménez González R. Utilidad clínica de la detección de antigenuria en el diagnóstico de la infección estreptocócica neonatal. *An Esp Pediatr*, 1995; **42**:203-206.
- 18 Isaacman DJ, Karasic RB, Reynolds EA and Kost SI. Effect of number of blood cultures and volume of blood on detection of bacteremia in children. *J Pediatr*, 1996; **128**:190-195.
- 19 Freeman J, Platt R, Sidebottom DG, Leclair JM, Epstein MF and Goldmann DA. Coagulase-negative Staphylococcal bacteremia in the changing neonatal intensive care unit population. Is there an epidemic? *JAMA*, 1987; **258**:2548-2552.
- 20 Källman J, Kihlström E, Sjöberg L and Schollin J. Increase of staphylococci in neonatal septicemia: a fourteen-year study. *Acta Pediatr*, 1997; **86**:533-538.
- 21 Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN, Baltimore RS, Powell DA, Bland LA, Arduino MJ, Mcallister SK, Huberman RS, Sinkowitz RL, Ehrenkranz RA. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J*, 1994; **13**:1110-1116.
- 22 Uttley AHC, Woodford N, Johnson AP, Cookson B and George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet*, 1993; **342**:615.
- 23 Thompson PJ, Greenough A, Hird MF, Philpott-Howard J and Gamsu HR. Nosocomial bacterial infections in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr*, 1992; **151**:451-454.
- 24 Cervilla JR, García Riestra C, Abdulkader I, Fernández Lorenzo JR and Fraga JM. Coagulase-negative bacteraemia. Evolutive trend in a

- neonatal unit. In: Cosmi EV, Di Renzo GS eds. "Proceedings of 2nd World Congress of Perinatal Medicine" Bologna (Italy), Monduzzi Editore S.p.A. 1993; 237-241.
- 25 Fraga JM, Cervilla JR, Couce Pico ML, Méndez Bustelo MJ and Pena Nieto J. Antimicrobial susceptibility changes of nosocomial infection in neonates. In Cosmi EV, Di Renzo GS eds. "Proceedings of 2nd World Congress of Perinatal Medicine" Bologna (Italy). Monduzzi Editore S.p.A. 1993; 265-269.
 - 26 Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC and Baltimore RS. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J*, 1990; **9**:819-825.
 - 27 Wilson DC and Edgar JD. Predictors of bacterial infection in neonates. *J Pediatr*, 1997; **130**:166.
 - 28 Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, and Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr*, 1996; **129**:275-278.
 - 29 Bennet R, Bergdahl S, Eriksson M and Zetterstrom R. The outcome of neonatal septicemia during 15 years. *Acta Pediatr Scand*, 1989; **78**:40-45.
 - 30 Salcedo Abizanda S, Fina Martí A, Perapoch López J, Castillo Salinas F, Domínguez Sampedro P, Gallart Catalá A y Peguero Monforte G. Factores obstetricos de riesgo e infección perinatal. *An Esp Pediatr*, 1994; **40**:6-8.
 - 31 Coto GD, López Sastre J, Concheso C, Menéndez Nieves L, Bousono, Fernández Plaza M y Crespo M. proteína-C-reactiva y orosomucoide como parámetros de control evolutivo y eficacia terapéutica en la sepsis neonatal. *An Esp Pediatr*, 1982; **17**:204-210.
 - 32 Ehl S, Gering B, Bartmann P, Högel J and Pohlandt F. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics*, 1997; **99**:216-221.
 - 33 Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A and Reinhart K. Procalcitonin - A new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection*, 1997; **25**:329-334.
 - 34 Juncosa Morros T, Muñoz Almagro C, Gene Giral A, Fortea Busquest J, Latorre Otín C. Infecciones neonatales por *Streptococcus agalactiae*. *An Esp Pediatr*, 1996; **45**:153-156.
 - 35 Kennon C, Overturf G, Bessman S, Sierra E, Smith KJ and Brann B. Granulocyte colony-stimulating factor as a marker for bacterial infection in neonates. *J Pediatr*, 1996; **128**:765-769.
 - 36 Jenson HB and Brad HP. Meta-analyses of the effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics*, 1997; **99**:2e2.
 - 37 Lauterbach R and Zembala M. Pentoxifylline reduces plasma tumour necrosis factor-alfa concentration in premature infants with sepsis. *Eur J Pediatr*, 1996; **155**:404-409.
 - 38 Szabo C and Kilbourn R. Nitric oxide and sepsis. *JAMA*, 1996; **276**:781.
 - 39 Hussain M, Herrmann M, Christof von Eiff, Perdreau-Remington F and Peters G. A 140-Kilodalton extracellular protein is essential for the accumulation of *Staphylococcus epidermidis* strains on surfaces.