

SEPSIS NEONATAL RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

I.- Introducción

J. López Sastre (Oviedo) y J. Ortiz Tardío (Jerez)

El estudio de las infecciones sistémicas en el periodo neonatal sigue siendo de gran interés ya que en los Servicios de Neonatología continúan siendo frecuentes y son causa de importante mortalidad neonatal (1). Existen muchos temas sometidos a debate en relación con la sepsis neonatal y consideramos de indudable actualidad los siguientes: análisis del impacto de los protocolos de profilaxis antibiótica intraparto sobre la frecuencia de sepsis de transmisión vertical por *S. agalactie* y *E. coli* (2,3); estudio del concepto de sepsis clínica de transmisión vertical y del aumento de su frecuencia en relación a la profilaxis antibiótica intraparto (4,5); análisis de la respuesta inflamatoria fetal y su posible relación con aumento de morbilidad neurológica (6,7,8) y pulmonar (9); estudio de la respuesta inflamatoria sistémica para ser utilizado en el diagnóstico precoz de la sepsis (10, 11) y en el tratamiento (12, 13, 14); adecuación del tratamiento antibiótico basado en la epidemiología bacteriana y la farmacología de los antibióticos en el periodo neonatal (1) y discusión de las nuevas pautas profilácticas y terapéuticas fundamentadas en conseguir un aumento de defensas inmunológicas del RN prematuro (15).

La mayoría de los trabajos publicados clasifican las sepsis del recién nacido (RN) en precoces cuando se diagnostican en los 3 primeros días de la vida (16) o de los 7 primeros días de la vida para otros, y sepsis tardías cuando se diagnostican después de estos periodos de tiempo (17). Nosotros no estamos de acuerdo con esta clasificación pues pensamos que se están mezclando infecciones de patogenia, etiología y tratamiento diferentes (en los primeros días de la vida la mayoría de sepsis son de transmisión vertical, pero también las hay de transmisión horizontal y a partir del 3º o 7º día la mayoría

de sepsis son de transmisión horizontal, pero también las hay de transmisión vertical).

Pensamos que se debe hacer un esfuerzo para clasificar las sepsis del RN en ***sepsis de transmisión vertical***, cuando el agente patógeno está inicialmente ubicado en el canal genital y a partir de ahí infecta al feto y/o RN, ***sepsis de transmisión nosocomial***, cuando el agente patógeno está ubicado en el Servicio de Neonatología (material de diagnóstico y tratamiento, biberones, manos de los trabajadores, etc.) y a partir de ahí infecta al RN y ***sepsis horizontales de transmisión comunitaria*** cuando el agente patógeno está ubicado en el domicilio del RN (progenitores o visitas al domicilio con enfermedad infecciosa).

Siguiendo estos conceptos el Dr. Coto va a analizar la patogenia y epidemiología de las sepsis de transmisión vertical con especial referencia de lo que ocurre en nuestro País y también valorará el impacto de los protocolos de profilaxis antibiótica intraparto sobre la frecuencia de sepsis por *S. agalactiae*, *E. coli* y sepsis clínicas.

El Dr. García del Río expondrá la patogenia y epidemiología en nuestro País de las sepsis nosocomiales, con especial referencia a la problemática de las sepsis relacionadas con catéteres invasivos, sepsis por estafilococos coagulasa negativos e impacto e importancia de los falsos diagnósticos de sepsis neonatal (se calcula que por cada caso de diagnóstico cierto de sepsis nosocomial se estudian 10 casos de sospecha de sepsis que luego no se confirman (1)).

La invasión bacteriana al RN tiene como respuesta un mecanismo complejo de defensa denominado respuesta inflamatoria sistémica, cuyo fin es destruir las bacterias y los antígenos tóxicos bacterianos. En esquema las bacterias son destruidas al ser fagocitadas por los neutrófilos y células Killer naturales y los antígenos tóxicos son neutralizados por anticuerpos específicos, pero para que esto tenga lugar tienen que intervenir muchas células sanguíneas (macrófagos, monocitos, t linfocitos nativos, linfocitos TH1, linfocitos TH2, linfocitos B, células plasmáticas y células eosinófilas (18, 19, 20) y múltiples glicoproteínas denominadas citoquinas (Interleucina 1 – 6 – 8,

factor de necrosis tisular α y β , adhesinas, opsocinas, interferon β y γ , factor estimulante de las colonias de neutrófilos “G-CSF” y de neutrófilos y macrófagos “GM-CSF” como mas estudiados, pero se han descrito hasta 90 citoquinas diferentes (18, 19, 20)). La Dra. Santana analizará las peculiaridades de las citoquinas en el periodo neonatal , con especial referencia a su relación con el diagnóstico precoz de sepsis neonatal (9, 10, 11) y también se discutirá la importancia de la respuesta inflamatoria fetal en relación al aumento de la morbilidad neurológica del RN (6, 7, 8).

El tratamiento de la sepsis neonatal está basado en neutralizar a las bacterias mediante el antibiótico adecuado, en aumentar las defensas del RN y en tratar las principales complicaciones como el fallo respiratorio y shock séptico (1). El Dr. Krauel analizará los avances terapéuticos en la sepsis neonatal con especial atención a la utilización del antibiótico más adecuado basándose en la epidemiología bacteriana y la farmacología neonatal, también se discutirá la importancia terapéutica de algunas citoquinas para aumentar las defensas del RN (G-CSF, GM-CSF) (12, 13, 14), de la neutralización mediante sustancias químicas (pentoxifyllina) del aumento de factor necrótico tumoral α , que está relacionado con el shock séptico y el aumento de mortalidad (21); de la posible utilización de gammaglobulinas intravenosas inespecíficas o específicas por aumentar la posibilidad de defensa del RN (15) y de valorar las bases patogénicas del tratamiento del shock séptico.

BIBLIOGRAFÍA

1. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Crespo Hernández M. Infecciones del Recién Nacido. Libro del Año. Pediatría. Edit. Saned S. A. Madrid. 1994: 123-169.
2. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Ramos Aparicio A. Profilaxis de las infecciones bacterianas de transmisión neonatal. Bol. Pediatr SCALP. 1999; 39: 3-12.
3. Centers for Disease Control and prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. MMWR: 1996; 45 (RR-7): 1-24.
4. "Grupo Castrillo". Resultados del estudio colaborativo multicéntrico de la S. E. N. en infección neonatal. Memoria 1996-97 de la S. E. N. Ed. Mediprint; 1997: 17-43.
5. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B. Sepsis de transmisión vertical. An Esp Pediatr 1997, Supl 97: 63-66.
6. Leviton A, Gilles FH, Neff R et al. Multivariate analysis of risk of perinatal telencephalia leukoencephalopathy. Am J Epidemiol 1976; 104: 621-6.
7. Yoon B, Kwan J, Romero R et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1b and tumor necrosis factor), neonatal brain white matter lesions and cerebral palsy. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 19-26.
8. Adinolfi M. Infections diseases in pregnancy, cytokines and neurological handicap: an hypothesis. Dev Med Child Neurol 1993; 35: 549-553.
9. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM et al. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. Pediatrics 1996; 97: 210-5.
10. Kuster H, Weiss M, Willeitner AE et al. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. Lancet 1998. Oct 17 352: 9136. 1271-7.
11. Kennon C, Overturf G, Bessman S et al. Granulocyte colony-stimulating factor as a marker for bacterial infection in neonates. J Pediatr 1996; 128: 765-769.

12. Drosson-Agakidon V, Kanakoudi- Tsa, Kalidou F, Sarafidis K et al. Administration of recombinant human granulocyte colony stimulating factor to septic neonates induces neutrophilia and enhances the neutrophil respiratory burst and beta2 integrin expression. Results of a randomized controlled trial. *Eu J Pediatr* 1998 Jul 157; 7: 583-8.
13. Schibler KR, Osborne KA, Leung LY, Baker SI et al. A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor administration to newborn infants with neutropenia and clinical signs of early onset sepsis. *Pediatrics* 1998 Jul 102; 1 PT1: 6-13.
14. Goldman S, Ellis R, Dhar V, Cairo MS. Rationale and potential use of cytokines in the prevention and treatment of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1998 Sep 25: 3; 699-710.
15. Fanaroff AA, Sheldon BK, Wright L et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low birth-weight infants. *N Eng J Med* 1994; 330: 1107-1113.
16. Stoll BJ, Gordon T, Sheldon BK et al. 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; 120: 72-80.
17. Stoll BJ, Gordon T, Sheldon BK et al. 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; 128: 63-71.
18. Abbas AK, Lichtman AH, Prober JS. *Inmunología celular y molecular*. Interamericana Mc Graw-Hill 1995.
19. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO Scientific Group – *Clin Exp Immunol* 1997; 109 (Supl D): 1-28.
20. Peters M. Actions of cytokines on the immune response: An overview. *Hepatology* 1996; 23 (4): 909-16.
21. Zambala M, Lanterbach R. Pentoxifilline reduces plasma tumour necrosis factor-alpha concentration in premature infants with sepsis. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 404-409.