

Protocolos de Neonatología

Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal

G.D. COTO COTALLO, A. IBÁÑEZ FERNÁNDEZ

Servicio de Neonatología Hospital Central de Asturias. Facultad de Medicina, Oviedo

INTRODUCCION. CONCEPTOS

Se denomina sepsis neonatal al síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en el hemocultivo, bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida, aunque actualmente se tiende a incluir las sepsis diagnosticadas después de esta edad, en recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP < 1.500 g). La inmadurez de las defensas del huésped neonatal es el principal factor riesgo que predispone al desarrollo de sepsis. En la Tabla I se resumen las razones por las cuales estas infecciones son más frecuentes en el período neonatal, sobre todo en prematuros.

Según el mecanismo de transmisión se diferencian dos tipos de infección: “*sepsis de transmisión vertical*” y “*sepsis de transmisión nosocomial*”.

Las “*sepsis de transmisión vertical*” son causadas por microorganismos localizados en el canal vaginal materno, produciéndose el contagio por vía ascendente al final de la gestación, o por contacto en el momento del parto. La clínica suele iniciarse en las primeras 72 horas de vida, con frecuencia en forma de enfermedad sobreaguda y habitualmente es posible constatar la existencia de complicaciones obstétricas que se consideran factores riesgo de infección bacteriana fetal. Los gérmenes más habitualmente responsables son el estreptococo beta-hemolítico del grupo B (EGB) y el *Escherichia coli* (*E. coli*), que son los que con mayor frecuencia son aislados en el recto y vagina mater-

na al final de la gestación. La tasa de mortalidad oscila entre el 10-30%. Clásicamente estas infecciones se conocen como “*sepsis de comienzo precoz*” entendiéndose por tales las infecciones que comienzan antes de los 2, 3 ó 7 días de vida según diferentes autores. Esta denominación está sujeta a errores, ya que quedarían excluidas sepsis verticales de comienzo tardío y se incluyen sepsis nosocomiales de comienzo precoz, que tienen una etiopatogenia y tratamiento diferente.

Las “*sepsis de transmisión nosocomial*” son producidas por microorganismos procedentes del entorno hospitalario, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), que colonizan al neonato por contacto del personal sanitario (manos contaminadas) o a partir de material contaminado. La clínica se inicia después de las 72 horas de vida, aunque puede comenzar antes, y siempre se constata algún factor riesgo relacionado con el empleo de procedimientos invasivos de diagnóstico y tratamiento. El espectro de los patógenos responsables de sepsis nosocomial es distinto al de la sepsis vertical, predominando entre los gram-positivos el *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) y entre los gram-negativos *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y otras enterobacterias. En los momentos actuales tiene importancia creciente *Candida* spp. en relación a la mayor supervivencia de los RNMBP. La tasa de mortalidad es del 10-15%, siendo mayor en las sepsis por gramnegativos y candida. Esta infección se conoce como

Correspondencia: Dr. Gil Daniel Coto Cotallo. C/ Muñoz Degraín 12, Portal 2, 1º D. 33007 Oviedo.
Correo electrónico: gildaniel.coto@sespa.princast.es/cotodaniel@hotmail.com

© 2006 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.1/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLA I. FACTORES FAVORECEDORES DEL DESARROLLO DE SEPSIS EN EL NEONATO

Inmadurez del sistema inmune
<ul style="list-style-type: none"> - Paso transplacentario reducido de IgG materna (pretérmino) - Inmadurez relativa de todos los mecanismos inmunes (fagocitosis, actividad del complemento, función de células T,...
Exposición a microorganismos del tracto genital materno
<ul style="list-style-type: none"> - Infección amniótica por vía ascendente - Contacto con microorganismos durante el parto - Parto prematuro desencadenado por infección (corioamnionitis)
Factores periparto
<ul style="list-style-type: none"> - Traumatismos de piel, vasos, durante el parto - Scalp de cuero cabelludo por electrodos u otros procedimientos
Procedimientos invasivos en UCI
<ul style="list-style-type: none"> - Intubación endotraqueal prolongada - Colocación de catéteres intravasculares - Alimentación intravenosa - Drenajes pleurales - Shunts de líquido cefalorraquídeo
Incremento de la exposición postnatal
<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de otros neonatos colonizados - Hospitalización prolongada - Plétora hospitalaria - Escasez de personal sanitario (sobrecarga de trabajo)
Pobres defensas de superficie
<ul style="list-style-type: none"> - Piel fina, fácilmente erosionable (pretérmino)
Presión antibiótica
<ul style="list-style-type: none"> - Aparición de microorganismos resistentes - Infección fúngica

“sepsis de comienzo tardío” y comprende a las infecciones que se inician después de los 2, 3 ó 7 días según los autores.

INCIDENCIA

La incidencia global varía de unos hospitales a otros en relación al nivel de asistencia que desarrollan y, en el mismo centro, las variaciones son notables a lo largo de los años. En general, se estima una incidencia de 1-8 ‰

RN vivos, siendo mucho más elevada en RNMBP. La sepsis vertical en nuestro país esta siendo estudiada por el Grupo de Hospitales Castrillo desde 1996 en más de 600.000 RN y durante estos años se ha asistido a una disminución significativa de la incidencia global que pasó de 2,4 ‰ en 1996 a 1,06‰ en 2003 ($p < 0,0001$), que se ha relacionado con la puesta en marcha de estrategias de prevención de la transmisión vertical de EGB. La incidencia es muy superior en los RN < 1.500 g, que en los de peso superior (15,7 vs. 0,8‰ en el año 2003). En nuestro país, el Grupo de Hospitales Castrillo, analizó la incidencia de esta infección, incluyendo las sepsis nosocomiales de todos los RN ingresados, y sobre un total de 30.993 neonatos se diagnosticaron 730 sepsis lo que supone una incidencia de 2,3%, siendo de 15,6% para los menores de 1.500 g y de 1,16%, para los de peso superior.

ETIOLOGÍA

La etiología es fundamentalmente bacteriana, aunque desde principio de los años 90 va teniendo importancia creciente el aislamiento de hongos en las sepsis nosocomiales, en relación a la mayor supervivencia de los RNMBP y a la presión antibiótica en UCIN. En la Tabla II se puede observar la etiología de las sepsis verticales y nosocomiales en España estudiadas por el Grupo Castrillo. En las sepsis verticales, al igual que ocurre en todos los países desarrollados, las bacterias más frecuentemente aisladas son EGB entre los gram-positivos y *E. coli* entre los gram-negativos. Desde la implantación universal de las estrategias de prevención de la transmisión vertical de EGB en 1998, se ha asistido a una reducción significativa del 55% en las sepsis verticales y del 75% en las sepsis a EGB. *Listeria monocytogenes*, citada en la literatura como la tercera bacteria responsable de sepsis vertical, se aísla con escasa frecuencia en nuestro medio.

En la sepsis nosocomial, el microorganismo más frecuentemente aislado es el *S. epidermidis* entre los grampositivos y *E. coli* y *Klebsiella* entre los gramnegativos. Llama la atención la frecuencia creciente del aislamiento de *Candida* spp., que, al igual que ocurre con *S. epidermidis*, se relaciona con el aumento de la presión antibiótica en las unidades de Neonatología y a la mayor supervivencia de los RNMBP, inmunoincompetentes. Muchos microorganismos, que raramente causan problemas a otras edades, son causa frecuente de sepsis neonatal.

TABLA II. ETIOLOGÍA DE LA SEPSIS VERTICAL Y NOSOCOMIAL EN ESPAÑA (DATOS DEL GRUPO CASTRILLO)

Patógeno	Vertical (1996-1997) (n = 367) Casos (%)	Vertical (2001-2002) (n = 211) Casos (%)
Gram-positivos	293 (79,8)	134 (63,5)
<i>Streptococcus agalatae</i> (EGB)	186 (50,7)	78 (37)
<i>Enterococcus faecalis</i>	33 (9)	21 (9,9)
Otros estreptococos	32 (8,7)	13 (6,1)
<i>Listeria monocytogenes</i>	5 (1,3)	7 (3,3)
Otros	37 (10,1)	15 (7,1)
Gram-negativos	74 (20,1)	73 (34,6)
<i>Escherichia coli</i>	41 (11,2)	55 (26,1)
<i>Klebsiella</i>	10 (2,7)	7 (3,3)
Otros	23 (6,3)	15 (7,1)
	Nosocomial (1996-1997) (n = 730) Casos (%)	
Gram-positivos	432 (59,2)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	310 (44,2)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	57 (7,8)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	31 (4,2)	
Otros	34 (4,7)	
Gram-negativos	209 (28,6)	
<i>Escherichia coli</i>	58 (7,9)	
<i>Klebsiella</i>	51 (7)	
<i>Pseudomonas</i>	36 (4,9)	
<i>Enterobacter</i>	28 (3,8)	
Otros	26 (3,6)	
Hongos	89 (12,2)	
<i>Candida</i> spp.	85 (11,6)	
Otros	4 (0,5)	

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal (Tabla III) pueden ser muy variadas y con frecuencia inespecíficas, siendo compatibles con múltiples entidades morbosas frecuentes en el período neonatal.

Con frecuencia la **sepsis vertical** (EGB, *E. coli*, *Listeria*,...) tiene una presentación sobreaguda con fallo multisistémico, distrés respiratorio grave y/o meningitis, mientras que la **sepsis nosocomial** suele evolucionar de forma más solapada (sobre todo, las debidas a *S. epidermidis* y *Candida* spp.),

TABLA III. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA SEPSIS NEONATAL

Clínica inicial

- "No va bien"
- Mala regulación de la temperatura (fiebre/hipotermia)
- Dificultades para la alimentación
- Apatía
- Taquicardia inexplicable

Fase de estado. Se acentúa la clínica inicial y además:

Síntomas digestivos:

- Rechazo de tomas
- Vómitos/diarrea
- Distensión abdominal
- Hepatomegalia
- Ictericia

Síntomas respiratorios:

- Quejido, aleteo, retracciones
- Respiración irregular
- Taquipnea
- Cianosis
- Fases de apnea

Signos neurológicos:

- Apatía/Irritabilidad
- Hipotonía/hipertonía
- Temblores/convulsiones
- Fontanela tensa

Fase tardía. Se acentúa la clínica anterior y además:

Signos cardiocirculatorios:

- Palidez/cianosis/moteado ("aspecto séptico")
- Hipotermia, pulso débil
- Respiración irregular
- Relleno capilar lento
- Hipotensión

Signos hematológicos:

- Ictericia a bilirrubina mixta
- Hepatoesplenomegalia
- Palidez
- Púrpura
- Hemorragias

siendo a menudo difíciles de identificar por producirse sobre enfermedades subyacentes graves, que requieren terapia intensiva, estando con frecuencia bajo tratamiento antibiótico. Son signos clínicos orientadores la presencia de

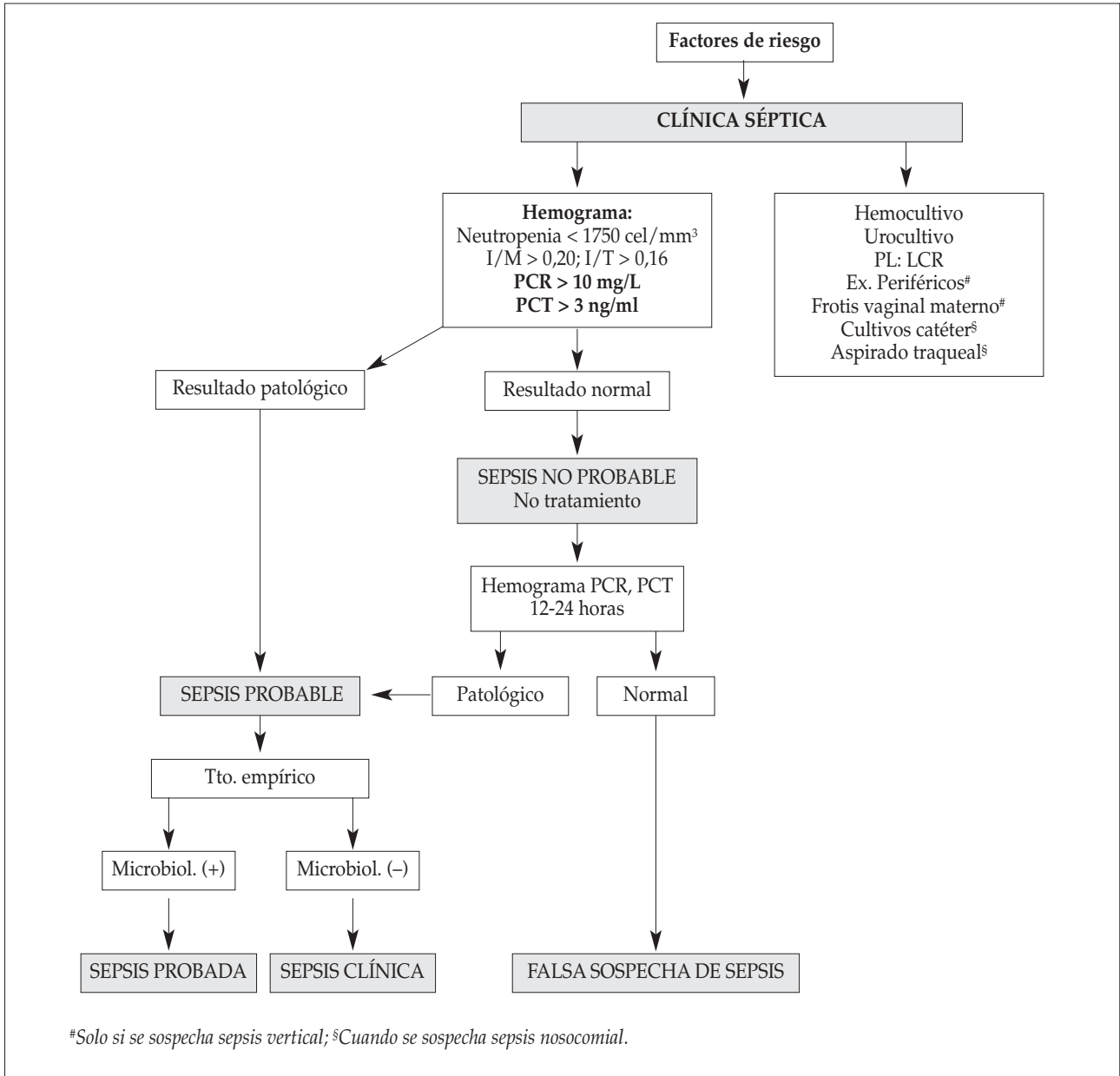


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la sepsis neonatal.

taquicardia inexplicable, el aumento de los requerimientos ventilatorios o la necesidad de reintroducir la ventilación mecánica sin causa respiratoria aparente. Un dato que se observa frecuentemente en las candidiasis invasivas, es la presencia de intolerancia a los hidratos de carbono (hiperglucemia/glucosuria), aunque también puede acompañar a otras etiologías. Debe sospecharse candidiasis sisté-

mica ante un RNMBP séptico, con deterioro clínico progresivo a pesar de tratamiento antibiótico, en presencia de factores riesgo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe plantearse ante un RN con clínica compatible, siendo de gran ayuda la valoración de la pre-

sencia de factores riesgo maternos en la sepsis vertical y de procedimientos invasivos y otros en la nosocomial (Fig. 1). Los neonatos que desarrollan sepsis vertical habitualmente tienen uno o más factores riesgo identificables. El 15-30% de las gestantes en Estados Unidos y 10-18% en España muestran colonización vaginal por EGB, si bien solo desarrollan sepsis, meningitis o neumonía el 1-2% de los RN de madres colonizadas. La incidencia se incrementa un 5-10% en casos de fuerte colonización materna, bacteriuria a EGB, fiebre materna, rotura de membranas mayor de 18 horas y gestación inferior a 37 semanas. La existencia de un hermano anterior infectado por EGB, al igual que la bacteriuria a este germen en la gestación actual, también incrementan el riesgo al indicar baja tasa de anticuerpos específicos en la madre.

En la sepsis nosocomial hay que tener en cuenta la presencia de factores riesgo clásicos como prematuridad, empleo de H2 bloqueantes y esteroides, alimentación parenteral y lípidos, catéteres venosos permanentes, ventilación mecánica prolongada, plétora hospitalaria y sobre todo, el uso frecuente y prolongado de antibióticos, que predispone a estos RN a colonización y subsiguiente infección por bacterias resistentes y hongos.

Antes de iniciar una terapia antibiótica empírica es necesario realizar un chequeo infeccioso previo dirigido a precisar el diagnóstico etiológico y a orientar que se trata de un cuadro séptico. El *diagnóstico etiológico* se basa en el aislamiento de un germen patógeno en un líquido corporal habitualmente estéril. Los estudios a realizar son los siguientes:

Hemocultivo

Considerado el "patrón de oro" para el diagnóstico de sepsis. La positividad del mismo es mayor cuando se toman 0,5 c.c. de sangre en condiciones estériles de una vena periférica y mejora mucho el rendimiento cuando se toman dos muestras de venas distintas. Si se sospecha sepsis relacionada con catéter debe realizarse cultivo simultáneo de sangre obtenida del catéter, siendo de ayuda el cultivo de la punta de catéter si se retira éste y el cultivo del exudado de la conexión y del exudado cutáneo de la zona de inserción del catéter. Si bien la cuantificación del nº de colonias puede diferenciar contaminación de infección cierta, hay que tener en cuenta que muchos casos de sepsis por *S. epidermidis* pueden cursar con un recuento de colonias bajo. En estos casos

tiene gran valor la positividad de varios hemocultivos tomados de sitios diferentes. El rendimiento del hemocultivo puede mejorar si se emplean medios especiales, sobre todo si se sospecha EGB o *Cándida* spp.

Líquido cefalorraquídeo (LCR)

El análisis del LCR es importante porque el 20-25% de las sepsis neonatales asocian meningitis. Este procedimiento puede ser retrasado si existe inestabilidad hemodinámica o diátesis hemorrágica. Es importante determinar si existe o no afectación meníngea en relación a la dosis y tipo de antibiótico a emplear y la duración del tratamiento, por lo que debe practicarse una punción lumbar en cuanto lo permitan las condiciones clínicas del neonato.

Urocultivo

La muestra debe ser obtenida por punción vesical suprapúbica (mejor) o por cateterización de la uretra. La presencia de bacterias o leucocitos indica instauración de antibioterapia precoz y la evaluación anatómica de riñones y vejiga (ecografía renal y cistografía). El urocultivo en neonatos de menos de 72 horas de vida tiene baja sensibilidad (< 0,5% en < 24 horas) y en ausencia de anomalías anatómicas conocidas (ecografía fetal) no está recomendado. Sin embargo, su realización es obligada en todos los RN evaluados por sepsis nosocomial.

Cultivo de exudados periféricos

Tiene valor orientador sobre la etiología en sepsis vertical. Su positividad indica contaminación, pero la positividad de 3 o más exudados al mismo germen, en presencia de clínica séptica y hemocultivo (-), es de gran valor para orientar el germen responsable.

Cultivo de frotis vagino-rectal materno

Indicado cuando no se realizó durante el embarazo y se trata de una infección de comienzo tardío a EGB o *E. coli*, pues su positividad, si coincide con el hemocultivo, confirmaría la transmisión vertical de la infección.

DIAGNÓSTICO PRECOZ

Teniendo en cuenta que la bacteriología tarda varios días en ofrecer resultados fiables, es necesario disponer de algún procedimiento de diagnóstico rápido que oriente la

instauración o no de tratamiento antibiótico. El test ideal sería aquel que tuviera una elevada sensibilidad y valor predictivo negativo. A lo largo de los años se han empleado muchas técnicas con resultados diversos. Comentaremos algunos aspectos de las que consideramos más interesantes.

Aspirado gástrico

La presencia de gérmenes y polimorfonucleares en el examen microscópico del aspirado gástrico, puede predecir sepsis vertical con una sensibilidad y una especificidad superior al 80%.

Aspirado traqueal

Los RN con neumonía congénita pueden tener cultivo de aspirado traqueal (+) a pesar de hemocultivo (-). Cuando un RN entra en fallo respiratorio y precisa ventilación mecánica debe ser sometido a controles frecuentes de aspirado traqueal o, mejor, de lavado broncoalveolar, para cultivo y tinción Gram, para detectar precozmente una sobreinfección pulmonar.

Aglutinación específica sobre látex

Es el método inmunológico rápido más comúnmente recomendado para la detección de EGB, ya que es más sensible y específico que otros. Puede detectar antígenos de EGB en sangre y LCR, aunque el líquido de elección es la orina concentrada. Algunos estudios han comunicado una elevada tasa de falsos-positivos atribuible a colonización perineal. Por este motivo debe reservarse para investigar EGB en neonatos de madres que recibieron antibióticos intraparto y en RN en los que se inició la antibioterapia antes de la obtención de muestras para cultivos.

Tests hematológicos

Los parámetros que han mostrado mayor sensibilidad son el número absoluto de neutrófilos, sobre todo neutropenia < 1.750 células/mm³, el índice neutrófilos inmaduros/neutrófilos maduros (I/M) $> 0,20$ y el índice neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales (I/T) $> 0,16$.

Trombocitopenia (nº de plaquetas < 100.000 /mm³).

Se observa en el 60% de las sepsis, sobre todo cuando se trata de candidiasis invasiva.

Reactantes de fase aguda

Son proteínas inespecíficas, que son producidas por el hígado en respuesta a inflamación tisular, infección y trauma. Se usan independientemente o en combinación con otros tests diagnósticos como marcadores de sepsis en el período neonatal. Los de más utilidad en el momento actual por su eficacia y operatividad son la Proteína C Reactiva (PCR) y la Procalcitonina (PCT).

Diferentes trabajos comunican que la PCR está elevada entre el 70-90% de los RN con infección sistémica, si bien el valor predictivo negativo es superior al 90%. Repitiendo la prueba a las 12-24 horas se incrementa la sensibilidad al 90% y el valor predictivo negativo al 98%. Por otra parte, la determinación seriada de la PCR ha demostrado su validez para el control evolutivo y de eficacia terapéutica. El límite superior de la normalidad se sitúa en 15 mg/L en la primera semana de vida y en 10 mg/L a partir de la primera semana.

La PCT es la prohormona de la calcitonina. En la sepsis se sintetiza en gran cantidad por parte de casi todos los tejidos aumentando sus niveles en sangre de manera significativa a partir de las tres horas del estímulo infeccioso. Se eleva de manera fisiológica en las primeras 48 horas de vida estableciéndose el límite superior de la normalidad en 3 ng/ml en los 3 primeros días de vida y en 0,5 ng/ml posteriormente.

Cuando los tests de diagnóstico rápido son positivos se considera *sepsis probable* y se inicia antibioterapia empírica. Si son negativos se considera *sepsis no probable* y no se realiza tratamiento. No obstante, si persiste clínica compatible, se repite la analítica a las 12-24 horas y se actúa en función de los resultados. Una vez conocida la microbiología, si es positiva se diagnostica *sepsis probada* y si es negativa, *sepsis clínica*.

PROFILAXIS

Las estrategias de prevención actuales se basan en la detección de las madres portadoras de EGB, antibioterapia intraparto a las madres colonizadas y seguimiento del RN. En nuestro país, en 1998, la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO), la Sociedad Española de Neonatología (SEN) y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, han consensuado las siguientes recomendaciones basadas, fundamentalmente,

en las del CDC (*Center of Diseases Control*) de 1996 y las aportaciones del Grupo de Hospitales Castrillo. Estas pautas han sido actualizadas en 2003 y se basan en los siguientes aspectos:

Estudio de la colonización materna por EGB

Se recomienda practicar cultivo recto-vaginal a todas las mujeres embarazadas entre la 35 y 37 semanas de gestación. El estudio debe repetirse si han pasado más de 5 semanas desde su realización hasta el parto. El resultado debe estar disponible en el momento del parto.

Indicaciones de profilaxis antibiótica

Se recomienda la profilaxis antibiótica en las siguientes situaciones:

- A todas las mujeres colonizadas por EGB, independientemente de la edad gestacional.
- Cuando se detecta bacteriuria por EGB durante la gestación.
- Si existe un hijo previo afecto de sepsis a EGB.
- Si se desconoce el estado de colonización, si existe rotura de membranas ovulares mayor de 18 horas, fiebre intraparto $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o parto espontáneo antes de la 37ª semana de gestación.

No está indicada la profilaxis intraparto:

- Si el cultivo vagino-rectal es negativo aunque existan factores de riesgo.
- Ante una gestación a término, sin factores de riesgo, si se desconoce el estado de portadora de la madre.
- En caso de cesárea programada, con cultivo positivo a EGB, sin comienzo del parto y con membranas íntegras.

Pauta de profilaxis antibiótica

Se recomienda aplicar desde el principio de la dinámica del parto, penicilina G sódica, por vía intravenosa, 5 millones de UI, seguido de 2,5 millones de UI cada 4 horas hasta el expulsivo. Se considera profilaxis completa si se administran al menos 2 dosis con un intervalo de 4 horas. Si no se dispone de penicilina, como 2ª elección, se administran 2 g de ampicilina al comienzo, seguido de 1 g cada 4 horas hasta el expulsivo. En caso de alergia a betalactámicos se debe administrar 500 mg/6 horas de eritromicina o 900

mg/8 horas de clindamicina, por vía intravenosa hasta la finalización del parto.

Para disminuir las sepsis nosocomiales están indicadas las medidas encaminadas a evitar el sobrecrecimiento y la permanencia de microorganismos patógenos en el entorno hospitalario tales como tests de diagnóstico rápido que eviten el empleo de antibióticos en los casos dudosos, empleo de protocolos de limpieza y esterilización del material de diagnóstico y tratamiento, utilización de asepsia extrema en la colocación y manipulación de los catéteres intravasculares, introducción precoz de la alimentación enteral, optimizar el empleo de ventilación mecánica no invasiva, lavado riguroso de manos antes y después de entrar en contacto con el RN y realización de charlas periódicas al personal sanitario de la unidad para potenciar la idea de que la morbilidad por sepsis neonatal es evitable.

TRATAMIENTO

Comprende tres aspectos fundamentales: *medidas generales, tratamiento antibiótico y terapia intensiva de soporte.*

Medidas generales

El tratamiento debe efectuarse en UCIN, con monitorización de constantes vitales y controles analíticos frecuentes a fin de prevenir y/o detectar precozmente la presencia de complicaciones. Inicialmente se mantendrá a dieta absoluta y se realizarán aspiraciones gástricas repetidas, sobre todo en sepsis grave, para disminuir el riesgo de broncoaspiración. Se procurará un aporte glucídico-proteico por vía parenteral, ya que el RN dispone de reservas energéticas escasas y la infección produce aumento del catabolismo.

Antibioterapia

El tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse inmediatamente después de obtener las muestras para cultivos bacteriológicos. Debe realizarse teniendo en cuenta la flora presuntamente responsable y su susceptibilidad a los antibióticos (en la Tabla IV se resume la dosificación de antibióticos en el RN).

En la *sepsis de transmisión vertical*, la antibioterapia debe cubrir EGB, enterobacterias (sobre todo *E. coli*) y *L. monocytogenes* (poco frecuente en nuestro medio). Ello se consigue con la asociación ampicilina + gentamicina, que tienen además acción sinérgica. La utilización de ampicilina + cefo-

TABLA IV. ANTIBIÓTICOS MÁS FRECUENTES EN NEONATOLOGÍA (mg/kg/dosis)

Fármaco	Peso < 1.200 g	Peso 1.200-2.000 g		Peso > 2.000 g	
	0-4 semanas	0 - 7 días	> 7 días	0 - 7 días	> 7 días
PENICILINA G - Na*					
- Meningitis	50.000 U/12 h	50.000 U/12 h	50.000 U/8 h	50.000 U/8 h	50.000 U/6 h
- Sepsis	25.000 U/12 h	25.000/12 h	25.000 U/8 h	25.000 U/8 h	25.000 U/6 h
AMPICILINA*					
- Meningitis	50/12 h	50/12 h	50/8 h	50/8 h	50/6 h
- Sepsis	25/12 h	25/12 h	25/8 h	25/8 h	25/6 h
CLOXACILINA	25/12 h	25/12 h	25/8 h	25/8 h	25/6 h
MEZLOCILINA	75/12 h	75/12 h	75/8 h	75/8 h	75/8 h
CEFAZOLINA	20/12 h	20/12 h	20/12 h	20/12 h	0/8 h
CEFALOTINA	20/12 h	20/12 h	20/8 h	20/8 h	20/6 h
CARBENICILINA	100/12 h	100/12 h	100/8 h	100/8 h	100/6 h
PIPERACILINA	75/12 h	75/12 h	75/8 h	75/8 h	75/6 h
TICARCILINA	75/12 h	75/12 h	75/ 8 h	75/8 h	75/6 h
CEFOTAXIMA	50/12 h	50/12 h	50/8 h	50/12 h	50/8 h
CEFTAZIDIMA	50/12 h	50/12 h	50/8 h	50/8 h	50/8 h
CEFTRIAXONA	50/24 h	50/24 h	50/24 h	50/24 h	75/24 h
GENTAMICINA	2,5/18-24 h	2,5/12 h	2,5/8 h	2,5/12 h	2,5/8 h
TOBRAMICINA	2,5/18-24 h	2/12 h	2/8 h	2/12 h	2/8 h
AMIKACINA	7,5/12 h	7,5/12 h	7,5/8 h	10/12 h	10/8 h
NETILMICINA	2,5/18-24 h	2,5/12 h	2,5/8 h	2,5/12 h	2,5/8 h
VANCOMICINA	15/24 h	10/12 h	10/12 h	10/8 h	10/8 h
TEICOPLANINA	10/24 h	10/24 h	10/12 h	10/12 h	10/12 h
IMPENEM	20/12 h	20/12 h	20/12 h	20/12 h	20/8 h
MEROPENEM	20/12 h	20/12 h	20/12 h	20/8 h	20/8 h
AZTREONAM	30/12 h	30/12 h	30/8 h	30/8 h	30/6 h
ERITROMICINA (o./i.v.)	10/12 h	10/12 h	10/8 h	10/12 h	10/8 h
CLINDAMICINA	5/12 h	5/12 h	5/8 h	5/8 h	5/6 h
METRONIDAZOL	7,5/48 h	7,5/24	7,5/12	7,5/12 h	15/12 h
COTRIMOXAZOL	5-25/48 h	5-25/48 h	5-25/24	5- 25/48 h	5-25/24 h
ANFOTERICINA B**	0,20-1/24 h	0,25-1/24 h	0,25-1/24 h	0,25-1/24 h	0,25-1/24 h
ANF LIPOSOMAL***	1-5/24 h	1-5/24 h	1-5/24 h	1-5/24 h	1-5/24 h
ANF LIPOIDEA***	1-5/24 h	1-5/24 h	1-5/24 h	1-5/24 h	1-5/24 h
FLUCONAZOL	6/24 h	6/24	6/24	6/24	6/24

* Algunos autores recomiendan el doble de la dosis en infecciones por EGB. ** Incrementos de dosis cada 2 días hasta alcanzar la dosis máxima. Perfundir en 6 horas. *** Incrementos de dosis cada 24 horas. Perfundir en 2 horas.

taxima está indicada cuando existe meningitis asociada (o no se pudo obtener LCR y existe sospecha clínica de meningitis) y cuando hay colonización del canal vaginal materno por *H. influenzae* al final de la gestación.

La administración de gentamicina necesita monitorización de niveles antibióticos por su nefro y ototoxicidad dosis-dependiente, cosa que no ocurre con la cefotaxima. No obstante, se ha comunicado que el empleo de cefotaxi-

ma en el tratamiento inicial de la sepsis neonatal puede favorecer la emergencia rápida de resistencias entre los bacilos gram-negativos.

Un aspecto importante a considerar es la actitud a seguir ante un RN de madre que recibió antibióticos intraparto por profilaxis frente a EGB o sospecha de corioamnionitis. Las distintas posibilidades se resumen en la Figura 2. En aquellos casos en que la profilaxis estaba indicada pero

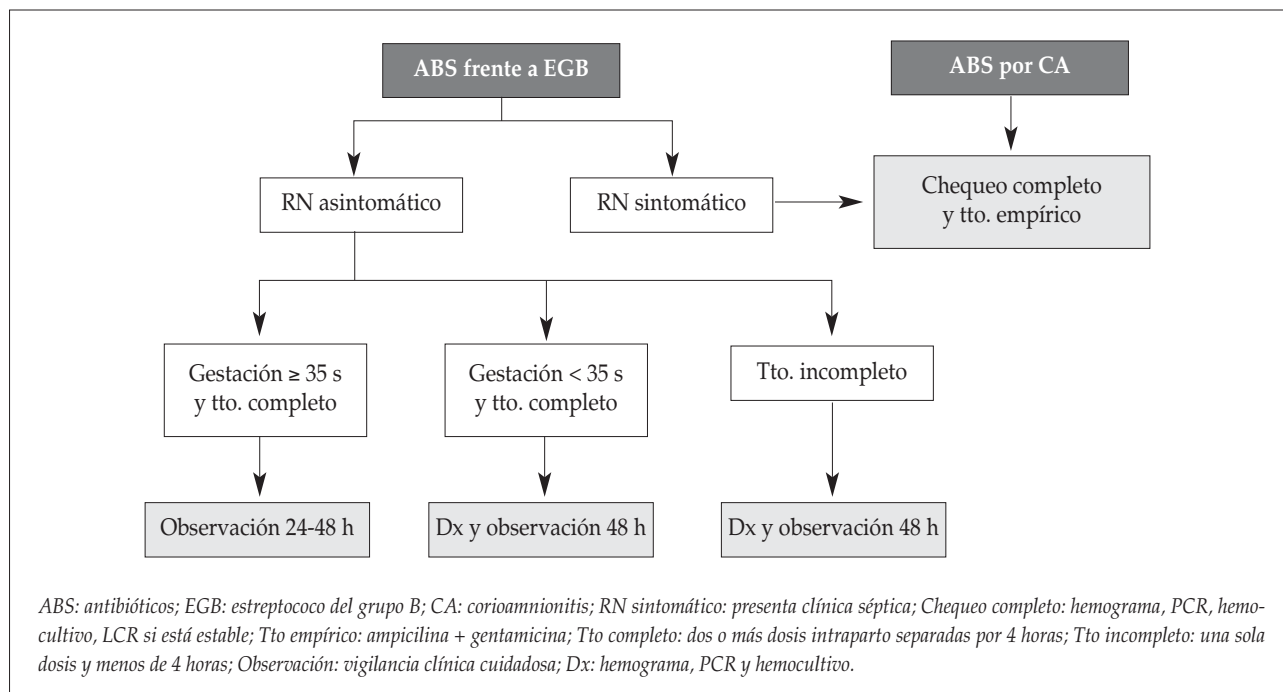


Figura 2. Manejo del RN de madre con antibioterapia intraparto.

no se efectuó, debe realizarse chequeo infeccioso, mantener al RN en observación 48 horas y/o administrar una dosis de penicilina G intramuscular durante la primera hora de vida (50.000 UI en RN a término y 20.000 UI en el pretérmino).

Cuando se trata de infección bacteriana de transmisión nosocomial, la antibioterapia debe ser efectiva frente a los gérmenes más frecuentemente responsables (*S. epidermidis*, *S. aureus*, enterococo, grupo *Klebsiela-Enterobacter* y *P. aeruginosa*). Se recomienda la asociación de vancomicina o teicoplanina y un aminoglicósido (casi siempre gentamicina), teniendo en cuenta la sensibilidad de la flora predominante en cada momento. Como alternativa a los aminoglicósidos puede emplearse ceftazidima o imipenem-cilastina, que son efectivos frente a microorganismos gram-negativos incluyendo *Pseudomonas*, aunque nunca deben utilizarse de forma rutinaria. Como la cefotaxima, la ceftazidima, puede seleccionar bacilos gram-negativos que desarrollen resistencias frente a muchos antibióticos beta-lactámicos. El imipenem es un potente inductor de β -lactamasas, aunque es resistente a la acción de estas enzimas.

Cuando se trata de candidiasis invasiva el fármaco de elección es la anfotericina B que ha mostrado escasa toxicidad en neonatos si bien en los RN de peso extremadamente bajo (< 1.000 g) pueden emplearse de entrada las nuevas formulaciones de anfotericina B (liposomal o complejo lipídico), que han mostrado menos toxicidad y gran efectividad. Es fundamental en estos casos la retirada de catéteres durante unos días para asegurar la eficacia del tratamiento.

Una vez que el germen ha sido identificado por los cultivos y comprobada su sensibilidad a los antibióticos, la antibioterapia debe ser revisada y modificada en función del antibiograma.

La duración del tratamiento ha sido establecida clásicamente en 10-14 días para la sepsis sin infección focal. Para la meningitis a Gram-negativos se recomienda mantener el tratamiento un mínimo de 21 días después de que el LCR ha sido esterilizado, y en la meningitis por EGB y *L. monocytogenes* un mínimo de 14 días. Esta duración podría acortarse con la determinación seriada de PCR pudiendo suspender la antibioterapia después de obtener dos valores normales separados por 24-48 horas.

Tratamiento de soporte

La ventilación mecánica está indicada en sepsis con alteración respiratoria asociada y cuando la respiración es ineficaz. En la sepsis vertical por EGB, puede ser efectivo el empleo de surfactante. Cuando se asocia *shock* séptico con disfunción miocárdica es necesario recurrir al empleo de expansores plasmáticos y amins vasoactivas.

Un aspecto controvertido es el empleo de inmunoterapia. La gammaglobulina profiláctica no ha demostrado ser eficaz, aunque hay trabajos con resultados controvertidos. La gammaglobulina terapéutica ha ofrecido resultados favorables en algunos trabajos no controlados. Otros autores refieren que la IgG a altas dosis puede suprimir la respuesta inmune e incrementar la mortalidad. Puede estar indicado su empleo cuando han fallado todas las medidas de soporte, sin pasar de 750 mg/kg y en una sola dosis.

La presencia de neutropenia se asocia a un mal pronóstico, ya que generalmente indica disminución de la reserva de neutrófilos en médula ósea, disturbios en la liberación de neutrófilos a la sangre periférica e ineficacia de las células madre para responder a las demandas periféricas de neutrófilos. Diferentes estudios documentan el valor de las *transfusiones de granulocitos* en sepsis graves con neutropenia con resultados satisfactorios aunque tienen riesgo de transmisión de agentes infecciosos, reacciones de leucoaglutinación pulmonar (con hipoxemia) aloinmunización y enfermedad injerto contra huésped. Esta terapéutica parece prometedora en neonatos neutropénicos críticamente enfermos, si bien podría reservarse como tratamiento de último recurso.

Actualmente se recomienda el empleo de factores humanos estimulantes del crecimiento hematopoyético. Por tecnología DNA-recombinante se han producido en laboratorio 4 factores que tienen potencial como agentes inmunoterapéuticos: *factor estimulante de las colonias de granulocitos macrófagos* (GM-CSF), *factor estimulantes de las colonias*

de granulocitos (G-CSF), *factor estimulantes de las colonias de macrófagos* (M-CSF) e *interleukina-3* (IL-3). Los trabajos publicados ofrecen resultados prometedores, pero aún se necesitan estudios controlados aleatorios que los confirmen.

BIBLIOGRAFÍA

1. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B and "Grupo de Hospitales Castrillo". Neonatal sepsis of vertical transmission: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med* 2000; **28**: 309-315.
2. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B and "Grupo de Hospitales Castrillo". Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med* 2003; **30**: 149-157.
3. López Sastre JB, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A. Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. *Acta Paediatr* 2005; **94**: 451-457.
4. Isaacs D, Moxon ER. Pathogenesis and epidemiology. En: Isaacs D, Moxon ER (eds). *Handbook of neonatal infections*. Philadelphia: WB Saunders, 2003. p. 1-23.
5. Harris MC, Polin RA. Diagnosis of neonatal sepsis. En: Spitzer AR (ed). *Intensive care of the fetus & neonate*. 2ª ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005. p. 1115-1123.
6. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Ramos Aparicio A. Profilaxis de las infecciones bacterianas de transmisión vertical. *Bol Pediatr* 1999; **39**: 3-12.
7. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002; **51**: 1-22.
8. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; **21**: 417-423.
9. Kilbride HW, Wirtschatter DD, Powers RJ, Sheehan MB. Implementation of evidence-based potentially better practices to decrease nosocomial infections. *Pediatrics* 2003; **111**: 519-533.
10. Harris MC, Casey J. Prevention and treatment of neonatal sepsis. En: Spitzer AR (ed). *Intensive care of the fetus & neonate*. 2ª ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005. p. 1125-1136.