

**Consenso****Primer Consenso de Sepsis Neonatal (2003)****Asociación Mexicana de Pediatría**

**Coordinadores:** Herbert López González,<sup>1</sup> José N. Reynés Manzur,<sup>2</sup> **Coordinadores asociados:** Eduardo Álvarez Vásquez,<sup>3</sup> Alfonso Copto García,<sup>4</sup> **Médicos participantes:** Alva Valdés J,<sup>5</sup> Amaro Hernández L,<sup>6</sup> Arredondo García JL,<sup>7</sup> Becerril Plata R,<sup>8</sup> Dillmann Arroyo CM,<sup>9</sup> Espinosa Rosales FJ,<sup>10</sup> González Flores RE,<sup>11</sup> González Flores ME,<sup>12</sup> Huerta Romano JF,<sup>13</sup> López Pérez G,<sup>14</sup> Murguía de Sierra MT,<sup>15</sup> Robledo Galván AE,<sup>16</sup> Rodríguez Weber MA,<sup>17</sup> Salinas Ramírez V,<sup>18</sup> Saltigeral Simental LP,<sup>19</sup> Villegas Silva R,<sup>20</sup> Xochiua Díaz L.<sup>21</sup>

<sup>1</sup> Presidente de la Asociación Mexicana de Pediatría A.C. <sup>2</sup> Internista Pediatra, Adscrito al Instituto Nacional de Pediatría, SS, México. <sup>3</sup> Presidente del Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría y Jefe de Neonatología, Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México. <sup>4</sup> Pediatra, Vicepresidente de la Asociación Mexicana de Pediatría, México. <sup>5</sup> Pediatra-Neonatólogo, Coordinador de Pediatría del Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, México. <sup>6</sup> Inmuno-Alergólogo Pediatra, Jefe de Educación Continua y Divulgación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México. <sup>7</sup> Jefe de la Unidad de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Pediatría, SS, México. <sup>8</sup> Pediatra-Infectólogo, Jefe del Servicio de Infectología del Hospital para el Niño del Instituto Materno-Infantil del Estado de México (IMIEM), Toluca, México. <sup>9</sup> Infectólogo-Pediatra, Departamento de Epidemiología Hospitalaria, Hospital Christus Muguerza, Privado, Monterrey, N.L., <sup>10</sup> Médico Adscrito al Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, SS, México. <sup>11</sup> Médico Adscrito al Servicio de Neonatología del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México. <sup>12</sup> Médico Adscrito al Servicio de Neonatología del Hospital Darío Fernández, ISSSTE, México. <sup>13</sup> Infectólogo-Pediatra, Adscrito al Servicio de Infectología Pediátrica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México. <sup>14</sup> Alergólogo-Infectólogo Pediatra, Adscrito al Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría, SS, México. <sup>15</sup> Pediatra-Neonatólogo, Jefe del Departamento de Neonatología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, SS, México. <sup>16</sup> Jefe del Servicio de Cuidados Intensivos de Neonatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México y Presidente de la Sociedad Mexicana de Pediatría, A.C., México. <sup>17</sup> Pediatra-Neonatólogo, Director General del Instituto Nacional de Pediatría, SS, México y Miembro de la Academia Mexicana de Pediatría, México. <sup>18</sup> Pediatra-Neonatólogo, Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatología, INPcr, México. <sup>19</sup> Médico Adscrito al Servicio de Infectología Neonatal del Instituto Nacional de Pediatría SS, México y Jefe de Enseñanza del Hospital Infantil Privado, México. <sup>20</sup> Jefe de Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México. <sup>21</sup> Infectólogo-Pediatra, Adscrito al Servicio de Infectología del Instituto Nacional de Pediatría, SS, México.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**Introducción**

En la actualidad la sepsis neonatal es una de las principales entidades patológicas de los niños en nuestro país ya que es una de las primeras causas de muerte en los recién nacidos. Por esta razón, un grupo de expertos en el tema y reconocidos líderes de opinión de la pediatría de México se reunieron, del 24 al 27 de abril de 2003, en Huatulco, Oaxaca, para definir una serie de lineamientos sobre el uso de antibióticos en esta enfermedad, y para unificar los criterios con la experiencia de todos ellos. La presente publicación muestra esos lineamientos, fruto de la investigación bibliográfica y de la disposición de los participantes a compartir su vasta experiencia en los principales nosocomios de nuestro país.

**Definición**

La sepsis neonatal es el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica originado por un proceso infeccioso que se presenta dentro de los primeros 28 días de vida extrauterina.<sup>1</sup>

**Clasificación**

Existen dos tipos clínicos de sepsis neonatal que se distinguen por el tiempo de presentación y los agentes bacterianos, factores sobre los que se basan el abordaje diagnóstico y terapéutico.

1) Temprana. Es la que se presenta dentro de los primeros tres días de vida.

2) Tardía. La sepsis que se presenta después de los tres días y hasta los 28 días.

Esta última se subdivide en comunitaria y nosocomial.

La sepsis neonatal temprana habitualmente se diagnostica en las primeras 24 h en el 85% de los casos; sólo el 5% se diagnostica entre las 24 y 48 h.<sup>2</sup>

## **Epidemiología**

### **Frecuencia y letalidad**

De acuerdo con Stoll,<sup>3</sup> la Organización Mundial de la Salud y la ONU refieren que en los países en vías de desarrollo nacen 126,377,000 niños al año, de los cuales 20% presentarán infección neonatal; de éstos, el 1% fallecerá.

La frecuencia de sepsis neonatal en países desarrollados es de 1 a 8 casos por 1,000 nacidos vivos a diferencia de los que se encuentran en vías de desarrollo, que es de 21 casos por 1000 nacidos vivos.<sup>4,5</sup>

En EE.UU. la cifra de sepsis neonatal en niños de término con peso mayor a 2500 g es de 2.2 por 1,000 nacidos vivos; ésta se eleva a 18.6 por 1,000 nacidos vivos en los que pesan menos de 2500 g.<sup>6</sup>

En países en vías de desarrollo como la India, Pakistán y Asia Sudoriental la frecuencia es de 2.4 a 16 por 1,000 nacidos vivos y la tasa de letalidad varió del 27 al 69%. En África subsahariana es del 6 al 21 por 1,000 nacidos vivos y la tasa de letalidad del 27 al 56%. En Oriente Medio y África del norte es de 1.8 a 12, con letalidad del 13 al 45%.

Si la presentación de la sepsis es temprana, la frecuencia es de dos por 1,000 nacidos vivos; si es tardía, se eleva a 8 por 1,000. La letalidad en la primera es del 40 al 50%; disminuye entre 5 y 25% en la segunda.<sup>6</sup>

En los RN de muy bajo peso al nacer (<1500 g), la frecuencia se incrementa a 300 por cada 1,000 nacidos vivos.

En México, la morbilidad es de 15 a 30 por cada 1,000 nacidos vivos y la mortalidad oscila del 25 al 30%.<sup>7</sup> Los agentes causales más frecuentes de bacteriemia nosocomial fueron los cocos grampositivos, en particular el estafilococo coagulasa negativo.

En nuestro país las cifras varían de un lugar a otro y cambian en el mismo lugar a través del tiempo; sin embargo, en los informes de los principales centros hospitalarios, los resultados son muy similares.<sup>8</sup>

### **Estado inmunológico del recién nacido**

La elevada frecuencia de enfermedades infecciosas en recién nacidos refleja en gran parte la inmadurez de su sistema inmunitario. El estado inmunológico se encuentra comprometido en todos sus componentes y en general la respuesta inmune del niño alcanza su madurez total hasta después de los dos años de edad.

En cuanto a la inmunidad celular, los neutrófilos del RN no pueden mobilizarse adecuadamente hacia el sitio de la infección de manera unidireccional ante estímulos

quimiotácticos. Los pacientes frecuentemente desarrollan neutropenia y agotan sus depósitos en la médula ósea.

El complemento tiene una actividad baja (la mitad de la del adulto); en consecuencia, disminuye la producción de factores quimiotácticos, la de opsoninas, e incluso la de factores movilizantes de leucocitos.<sup>9</sup>

Los neonatos prematuros de 25 a 27 semanas tienen mayor número de células secretoras de inmunoglobulinas; sin embargo, no responden al estímulo infeccioso o tienen una respuesta disminuida. La función de las células presentadoras de antígeno y los linfocitos T se encuentran disminuidos, y el defecto principal es en los linfocitos B.<sup>10</sup>

Los linfocitos T tienen disminuida su capacidad para producir linfocinas pro-inflamatorias, como el interferón gamma y el factor estimulante de colonias de granulocitos, lo cual afecta la función y el número de neutrófilos.<sup>11</sup>

Su inmunidad humoral y celular son deficientes y aunque el timo esté presente a las 12 semanas de gestación, su inmunidad celular está disminuida, sobre todo en las subpoblaciones de linfocitos del tipo CD8 (citotóxicos). La inmunidad humoral está limitada en el número y en la función de los linfocitos B.<sup>12</sup>

La inmunidad del RN depende, en parte, de la transferencia y buen funcionamiento del sistema inmunitario materno. El 90% de los anticuerpos (IgG) que tiene el RN al nacer provienen de la madre; éstos activan al complemento y permiten la quimiotaxis de neutrófilos. Estos últimos, a su vez, secretan citocinas proinflamatorias entre las que destacan: la interleucina 1 B, el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 6, que en conjunto condicionan el proceso inflamatorio que forma parte de la respuesta inflamatoria sistémica en los casos de sepsis.<sup>13</sup>

La deficiencia de la inmunidad humoral en los neonatos predispone a las infecciones por agentes comunes (estreptococo del grupo B y *E. coli*).

La transferencia de anticuerpos IgG no es significativa antes de la semana 32 de gestación, por lo que los prematuros carecen de anticuerpos funcionales.

### **Inmunomodulación de la leche humana**

La alimentación con leche humana transfiere anticuerpos contra una gran variedad de organismos que reflejan la experiencia inmunológica de la madre. Además, ésta induce la síntesis de IgA secretora en todas las células epiteliales, incrementa la síntesis de fibronectina, interferón alfa y muchas otras sustancias con efectos inmunomoduladores.

Cada mL de leche humana contiene miles de células inmunológicas, la mayor parte de las cuales son fagocitos (macrófagos), aunque también contiene linfocitos T y B específicos.

**Prolactina:** Aumenta el desarrollo de células B y T y modula la diferenciación del tejido linfoide del tubo gastrointestinal (GALT).

**IgAs anti-idiotipo:** Funciona como agente de inmunización natural contra antígenos externos (agentes infecciosos).

**Lactoferrina:** Tiene actividad bactericida, bacteriostática y fungicida. Promueve el crecimiento de *Bifidobacterium*; inhibe la formación de radicales hidroxilo, promueve el crecimiento de intestino.

**Cuadro 1.** Principales alteraciones inmunitarias en el periodo neonatal \*

<i>Indicador inmunitario</i>	<i>Tipo de alteración</i>
Inmunoglobulinas	Concentración relacionada con la edad gestacional Incapacidad de respuesta a antígenos polisacáridos Respuesta demorada Predominio de IgM Inmadurez intrínseca de células B
Células T	Reactividad a antígenos disminuida y demorada Déficit de producción de citocinas Diversidad limitada de receptores de células T
Células NK	Normales en número Alteración funcional
Fagocitos mononucleares	Monocitos plasmáticos normales en número y función Disminución de la función tisular Disminución de la quimiotaxis
Neutrófilos	Déficit en almacenamiento medular Déficit en adherencia, migración y locomoción Baja tasa de egreso desde la médula ósea Déficit en fagocitosis y muerte intracelular
Mediadores humorales	Déficit moderado en la vía alterna y leve en la vía clásica Disminución de fibronectina Opsonización y quimiotaxis deficientes Concentración baja de factores de complemento

\*Modificado de: Torres C. Tratamiento no convencional de la sepsis neonatal. En: Temas de Perinatología. 1ª ed. México. Asociación Latinoamericana de Pediatría, McGraw-Hill Interamericana, 2002.

**Cuadro 2.** Sistema inmunitario humoral

1. La transferencia de IgG se inicia en las semanas 8 a 10 y es significativa a partir de la semana 32.
2. Los linfocitos B son inmaduros, producen IgM y la respuesta con IgG está muy limitada.
3. Disminución de la actividad cooperadora de células T que contribuye a la poca respuesta de células B.
4. Proteínas del complemento disminuidas en concentración y actividad cuyo déficit es mayor en los prematuros.
5. Existe disminución de fibronectina, LBM (lectina de unión a manosa) y surfactante apoproteína A, lo que limita la opsonización y la fagocitosis.

**Cuadro 3.** Sistema inmunitario celular

1. El número de células T está incrementado en la circulación pero su fenotipo indica nula activación, lo que sugiere reciente emigración del timo.
2. Las células T neonatales tienen respuesta a mitógenos disminuida en comparación con lo que ocurre en el adulto.
3. Existe gran dependencia de coestimulación a las señales provenientes de células dendríticas.
4. Las células T tienen baja producción de IL3, IL4 y a IFN gamma, lo que refleja su estado virgen.
5. Tienen menor actividad cooperadora a linfocitos B para la producción de inmunoglobulinas debido a poca expresión de CD40L.
6. La respuesta citotóxica está disminuida entre 30 y 60%.

Nucleótidos: Promueven el crecimiento de las células intestinales, aun después de una infección (diarrea). Aumentan la actividad de NK y la respuesta humoral (Hib y difteria).

**Cuadro 4.** Sistema fagocítico

1. El número de neutrófilos circulantes es elevado en el nacimiento, pero su respuesta a estímulos infecciosos está disminuida, principalmente en el RN pretérmino.
2. La cantidad efectiva de neutrófilos en la médula ósea y circulante es normal, pero en los tejidos tiene poca eficacia.
3. Existe menor incremento de neutrófilos en los RN con membrana hialina (prematuros).
4. La quimiotaxis está disminuida, tanto por expresión baja de moléculas de adhesión como por opsoninas.

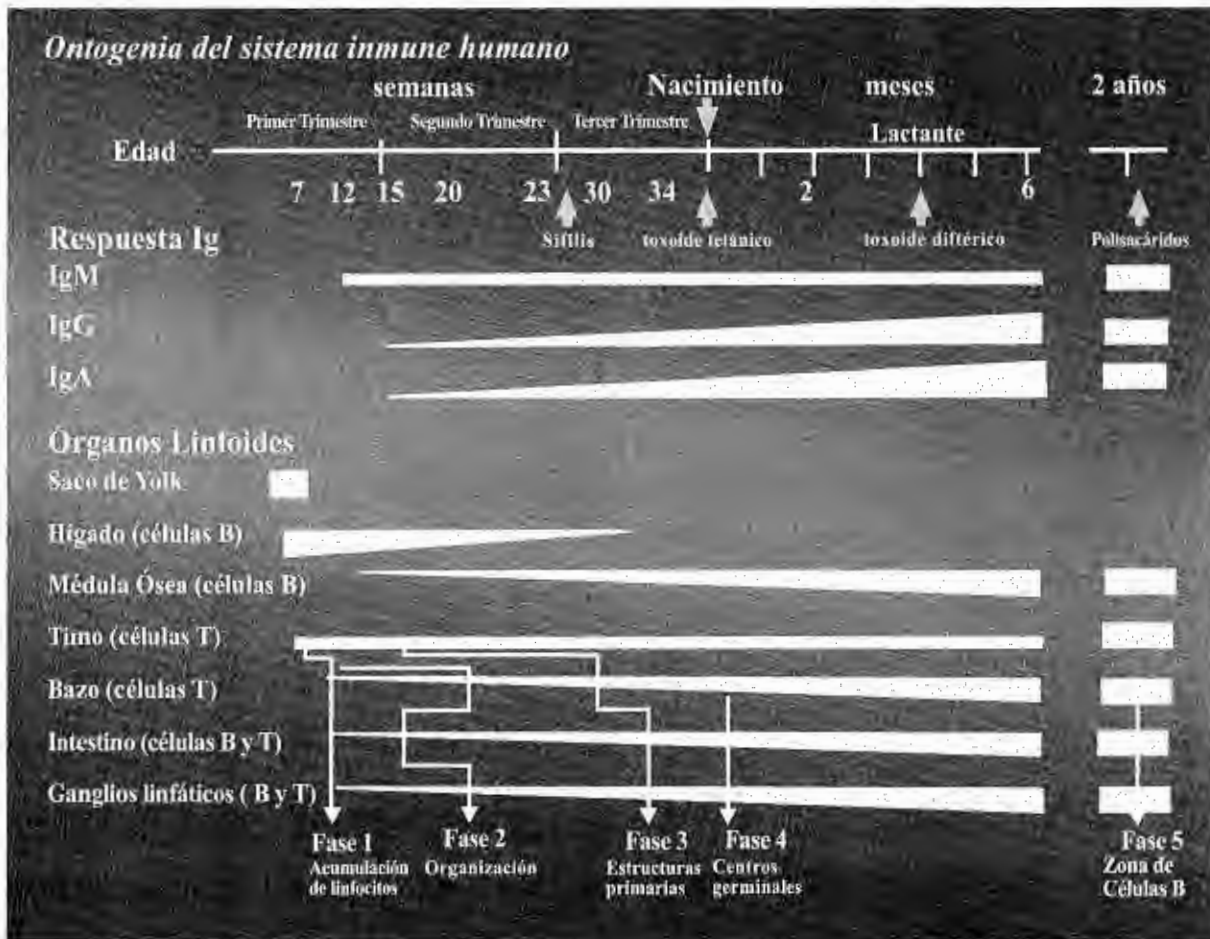
**Componentes protectores de leche**

*EJE entero-mamario*

Las bacterias enteropatógenas de la madre que colonizan al RN al nacimiento inducen la producción de inmunoglobulinas en la leche humana. Ésta es mayor en el calostro y su concentración es de 5g/L, a diferencia de la leche madura en la que es de 0.5 a 1.5 g/L; es ligeramente menor a la que produce el adulto (2.5 g/L día).

**Etiopatogenia**

La división de la sepsis en temprana y tardía es inespecífica si se consideran los agentes causales y mecanismos etiopatogénicos, ya que existen gérmenes causales que se adquieren *in utero* o en el canal del parto y pueden manifes-



**Figura 1.** Ontogenia del sistema inmunitario humano. Modificado de: Immaturity of fetal and neonatal immune system. In: Rich RR, editor. Clinical immunology. Principles and practice. Vol. 1, 2<sup>nd</sup> ed. Toronto: Mosby, 2001; pp: 40.1.

tarse después de la segunda semana de vida. Por el contrario, existen agentes causales, como estafilococo coagulasa negativo, que se adquieren después de nacer y que por los métodos invasivos se inoculan en tal magnitud que pueden causar manifestaciones patológicas en forma rápida.

Cuadro 5. Actividad inmunológica de la leche humana

Sustancia	Actividad antimicrobiana	Actividad antiinflamatoria
Prolactina	-	+
Inmunoglobulinas anti-idiotipo	+++	-
Lactoferrina	+++	++
Nucleótidos	+	+
PGE <sub>2</sub>	-	+
Citocinas		
IL-1beta/IL6/FNT alfa	+	-
IL10	-	+++
IFN gamma	+	+

Cuadro 7. Sustancias con actividad antiinflamatoria

Sustancia	Función
<b>Antioxidantes</b>	
Catalasa	Degradación de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Lactoferrina	Inhibición de formación de radicales hidroxilo
Glutacion peroxidasa	Prevención de peroxidación de lípidos
Alfa-tocoferol	Remoción de radicales oxígeno
Ácido ascórbico	Remoción de radicales oxígeno
Beta caroteno	Remoción de radicales oxígeno
L histidina	Remoción de radicales oxígeno
<b>Antiproteasas</b>	
Alfa-antitripsina	Inhibición de proteasas
Alfa-1 antitripsina	Inhibición de proteasas
Inhibidor de elastasa	Inhibición de proteasas
<b>Citocinas</b>	
IL-10	Supresión de macrófagos T y NK
<b>Antagonistas de citocinas y receptores</b>	
STNF-alfa RI y RII	Inhibición de la unión de FNT alfa
IL-1 Ra	Competición con la unión de receptores de IL-1
<b>Factores de crecimiento</b>	
EGF	Crecimiento y maduración del intestino
TGF-alfa	Crecimiento de células epiteliales
TGF-beta	Supresión de la función de linfocitos
<b>Otras</b>	
Factores que unen IgE	Inhibición de síntesis de IgE
Acetilhidrolasa PAF	Inactivación de PAF
Protectina	Inhibición de MAC
PGE <sub>1</sub> -E <sub>2</sub>	Inhibición de enzimas de neutrófilos (liberación). Citoprotección
Inmunoglobulinas	Unión de antígenos alimentarios y MO

Entre las infecciones congénitas o adquiridas *in utero* se debe considerar a las que se han englobado como síndrome de TORCH, en donde pueden encontrarse infecciones por agentes causales diversos, como parásitos, virus y bacterias.

Cuadro 6. Citocinas contenidas en la leche humana

Citocinas	Quimiocinas	FEC
IL-1beta	IL8	G-CSF
IL6	GRO-alfa	M-CSF
IL-10	MCP-1	GM-FSC
IFN gamma	RANTES	
TNF alfa		

## Mecanismos fisiopatológicos

### A. Infección intrauterina

La infección *in utero* puede ser secundaria a la infección de microorganismos en la cavidad amniótica, los cuales pueden adquirirse por las siguientes rutas:

1. Vía ascendente desde la vagina y el cuello uterino.
2. Diseminación hematológica a través de la placenta.
3. Siembra retrógrada desde el peritoneo a través de las trompas de Falopio.
4. Introducción accidental por procedimientos invasivos.

La ruta de infección más frecuente es la vía ascendente.

Los microorganismos que se encuentran con más frecuencia en la cavidad amniótica en mujeres con parto pretérmino y membranas íntegras, son *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis*; además de estreptococo del grupo B, *Gardnerella vaginalis*, etc.

### **B. Infección transparto**

Otra vía de infección es la contaminación en el canal del parto, cuando el recién nacido se pone en contacto con secreciones genitales infectadas. Los microorganismos responsables de dicha infección puede ser:

1. Virus: herpes simple, hepatitis B, HIV, papiloma, citomegalovirus, parvovirus, etc.
2. Bacterias: SGB, *E. coli*, sífilis, *Neisseria gonorrhoeae*.
3. Parásitos: *Trichomonas*, *Plasmodium* sp.
4. Otros: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma*.
5. Hongos: *Candida*.

### **C. Infección extrauterina**

El recién nacido puede infectarse cuando es objeto de procedimientos invasivos, como la colocación de catéteres, intubación y otros procedimientos de reanimación. En estos casos, el agente microbiológico puede tener acceso directo al torrente sanguíneo, a los pulmones, etc., y producir infección sistémica.

### **Infección nosocomial**

La sepsis tardía, generalmente, es secundaria a una infección nosocomial; la principal es la bacteriemia asociada al uso de catéteres, la neumonía concomitante con el uso del ventilador, la infección de heridas quirúrgicas y la infección de vías urinarias.

Es más frecuente en los recién nacidos de bajo peso<sup>1</sup>, hasta en un 50% en niños con menos de 1500 g, por su condición inmunológica, por una estancia hospitalaria prolongada, por mayor número de procedimientos invasivos, como accesos vasculares o colocación de sondas pleurales. También los neonatos con malformaciones congénitas que requieren intervenciones quirúrgicas, nutrición parenteral, colocación de prótesis, etc., tienen mayor riesgo de padecer sepsis.

Asimismo, los neonatos hipóxicos tienen alto riesgo de tener sepsis debido a la necesidad de apoyo hemodinámico, ventilatorio y monitorización; además, estos pacientes tienen alteraciones hematológicas que les ponen en desventaja inmunológica.

### **Factores de riesgo**

Son múltiples los factores que pueden influir en que el neonato se infecte;<sup>14</sup> se pueden dividir en:

#### **Maternos**

- a) Infecciosos. Infecciones sistémicas, de transmisión sexual, colonización.
- b) No infecciosos. Diabetes materna, lupus, otras inmunodeficiencias, uso de drogas, promiscuidad.
- c) Obstétricos. Cerclaje, rotura prematura de membranas (RPM), desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (DPPNI), exploraciones repetidas, instrumentación.

#### **Neonatales**

- Condición inmunológica.
- Procedimientos invasivos.
- Malformaciones congénitas.
- Ayuno prolongado.
- No administración de leche materna.
- Uso de esteroides.
- Colonización con flora nosocomial.
- Uso de algunos fármacos: esteroides, inhibidores H2.

#### **Factores extrínsecos**

- Procedimientos invasivos.
- Uso inadecuado de las medidas universales de control de infecciones.
- Estancia hospitalaria prolongada.
- Uso inadecuado de antimicrobianos.
- Uso de esteroides.<sup>15</sup>
- Contaminación del cunero o del instrumental.
- Virulencia y cantidad del inóculo.

### **Etiología**

En la sepsis temprana, que generalmente es la adquirida *in utero* o en el canal del parto, los agentes más frecuentes son bacilos Gramnegativos<sup>8</sup> como *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*. En México se ha hallado con menor frecuencia que en otros países la sepsis por *Listeria*, estafilococos coagulasa negativo y estreptococo del grupo B.<sup>16</sup>

En la sepsis tardía los agentes causales más frecuentes son los estafilococos coagulasa negativos, bacilos Gram-negativos, *Candida sp* y otros.<sup>8</sup> Es importante recalcar que el agente etiológico varía según el foco primario, la edad de presentación, la institución, etc.

### Cuadro clínico

Los signos dependerán de la edad gestacional, postnatal y otros factores del neonato que favorecen el desarrollo de la sepsis, como su padecimiento de fondo. Las principales manifestaciones son:

1. Mal estado general
2. Hipoactividad
3. Letargo
4. Cambios de coloración de la piel
5. Dificultad respiratoria
6. Apnea
7. Taquicardia
8. Hipotensión arterial
9. Retardo en el llenado capilar
10. Trastornos metabólicos: hiperglucemia, acidosis
11. Distermia

En una serie de 103 neonatos con sepsis comprobada las principales manifestaciones de sepsis se muestran en el cuadro 8.<sup>8</sup>

Cuadro 8. Principales manifestaciones de sepsis.

Signo	%
Distermia	60
Dificultad respiratoria	37
Ictericia	29
Distensión abdominal	22
Hepatomegalia	21
Letargo	16
Apnea	9
Piel marmórea	6
Crisis convulsivas	6
Otras	1-2

Aunque los signos y síntomas son inespecíficos, en el caso de las infecciones por microorganismos Gramnegativos se presenta un cuadro agudo y progresivamente rápido con: hipotensión, mala perfusión, choque y muerte en pocas horas. En contraste, las infecciones provocadas por estafilococo coagulasa negativo, son más insidiosas, causan taquicardia, distermia, distensión abdominal y avanzan más lentamente. Evoluciona en días y la mortalidad es reducida.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con cardiopatía congénita, errores innatos del metabolismo, asfixia, síndrome del niño hipotónico, etc.

### Diagnóstico por laboratorio

La piedra angular del diagnóstico es el cuadro clínico que dará la pauta para la toma de decisiones en la ruta diagnóstica. El estándar de oro sigue siendo el hemocultivo, aunque no es 100% sensible y depende del sitio de la toma, del número de cultivos, del volumen de sangre y de las técnicas utilizadas. En el mejor de los casos se logra un aislamiento del germen causal del 70%.

Se sugiere realizar los siguientes estudios:

#### En sepsis temprana

Hemocultivos  
Citoquímico, coagulación y cultivo de LCR  
BHC con VSG  
Proteína C reactiva

#### En sepsis tardía

Hemocultivos  
Citoquímico, coagulación y cultivo de LCR  
BHC con VSG  
Proteína C reactiva  
Urocultivo

### Diagnóstico de sepsis temprana

- Cuadro clínico
- Cultivos: sangre y LCR
- Biometría hemática completa
- Proteína C reactiva
- VSG

### Diagnóstico de sepsis tardía

- Cuadro clínico
- Cultivos: sangre, orina y LCR
- Biometría hemática completa
- Proteína C reactiva
- VSG

Condiciones especiales en el diagnóstico de sepsis por *Staphylococcus* coagulasa negativo. Debido a que esta bacteria es un agente colonizador de la piel, es importante establecer con certeza su papel patogénico. Para que un aislamiento se considere significativo debe recuperarse en las primeras 48 horas de sembrado. En la literatura universal se recomienda obtener dos hemocultivos positivos, pero en nuestro medio se considera que un neonato

con síntomas de sepsis y factores de riesgo solo requiere un hemocultivo positivo para confirmar el diagnóstico.<sup>17</sup>

### Tratamiento antimicrobiano de la sepsis neonatal

El tratamiento de la sepsis neonatal comprende tres aspectos fundamentales: el de soporte, el uso de antimicrobianos y medidas coadyuvantes.

El tratamiento antimicrobiano empírico inicial de la sepsis neonatal se basa en la prevalencia de las bacterias que con mayor frecuencia la causan; en los patrones de susceptibilidad a los antimicrobianos; en los factores de riesgo asociado; en el tiempo de inicio de la infección.<sup>18-20</sup>

Para la sepsis de inicio temprano se recomienda la asociación de ampicilina con amikacina, ya que generalmente se adquiere en el momento del paso por el canal del parto, donde la flora genital femenina es la principal fuente de adquisición. Los principales factores predisponentes son la rotura prematura de las membranas, la corioamnioitis y las infecciones de las vías urinarias no tratadas al final del embarazo.

Si la sepsis temprana se acompaña de meningitis, se debe cambiar el aminoglucósido por una cefalosporina de tercera generación, como cefotaxima, con la finalidad de tener una mayor penetración y actividad bactericida en el líquido cefalorraquídeo.

En la sepsis neonatal tardía se debe considerar la participación de microorganismos de adquisición intrahospitalaria, cuya prevalencia varía de acuerdo con las características

de los diferentes centros hospitalarios y de los factores de riesgo asociados; entre estos últimos destacan los catéteres intravasculares, la ventilación asistida, la hospitalización prolongada, la alimentación parenteral, la prematuridad y el uso prolongado e inadecuado de antibióticos de amplio espectro.

En la sepsis neonatal tardía se recomienda la asociación de dicloxacilina con cefotaxima como tratamiento empírico; si se sospecha que el germen causal es *Staphylococcus aureus* meticilino resistente o si se identifica *Staphylococcus coagulasa negativo*, el antibiótico de elección será la vancomicina.

Una vez aislado e identificado el microorganismo causal, el tratamiento antimicrobiano se ajustará de acuerdo con el agente involucrado, el perfil de sensibilidad y resistencia de cada uno de los agentes aislados.

En las infecciones por *Pseudomonas* sp el tratamiento de elección es una cefalosporina con actividad antipseudomonas, como ceftazidima o cefepime asociadas con un aminoglucósido hasta obtener la negativización de los cultivos y la mejoría clínica.

En el caso de microorganismos Gramnegativos multirresistentes, como *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia* sp, y otros, se debe considerar el uso de antibióticos como: cefepime, carbapenems, e inclusive quinolonas como la ciprofloxacina.

En infecciones por hongos, como *Candida* sp se recomienda la anfotericina B, el fluconazol y, recientemente, el voriconazol.

Cuadro 9. Dosis, intervalos y vías de administración de diferentes antibióticos en sepsis neonatal

Antibiótico	Vía de administración	Peso 1200-2000 g Edad en días		Peso >2 kg Edad en días	
		0-7	>7	0-7	>7
Amikacina	IV, IM	7.5 c/12 h	7.5 c/8 h	7.5 c/12 h	7.5 c/8 h
Ampicilina	IV, IM	50 c/12 h	50 c/8 h	50 c/8 h	50 c/6 h
Cefotaxima	IV, IM	50 c/12 h	50 c/8 h	50 c/12 h	50 c/8 h
Ceftazidima	IV, IM	50 c/12 h	50 c/8 h	50 c/12 h	50 c/8 h
Ceftriaxona	IV, IM	50 c/24 h	50 c/24 h	50 c/24 h	75 c/24 h
Cefepime	IV	50 c/24 h	50 c/12 h	50 c/12 h	50 c/12 h
Dicloxacilina	IV	50 c/12 h	50 c/8 h	50 c/8 h	50 c/6 h
Gentamicina	IV, IM	2.5 c/12 h	2.5 c/6 h	2.5 c/12 h	2.5 c/8 h
Netilmicina	IV, IM	2.5 c/12 h	2.5 c/6 h	2.5 c/12 h	2.5 c/8 h
Vancomicina	IV	10 c/12 h	10 c/8 h	15 c/12 h	15 c/8 h
Meropenem	IV	20 c/12 h	20 c/12 h	20 c/12 h	20 c/8 h
Imipenem/ Cilastatina	IV, IM	20 c/12 h	20 c/12 h	20 c/12 h	20 c/8 h
Ciprofloxacino	IV	10-20 c/24 h	10-20 c/12 h	20-30 c/12 h	

Modificado de: Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy. 2002-2003; pp: 18-19.



La duración del tratamiento antimicrobiano en sepsis neonatal no complicada será de diez días y, en el caso de existir alguna complicación, el tratamiento se prolongará de acuerdo con el tipo de la misma.

### **Complicaciones y tratamientos alternativos en sepsis neonatal**

Si se considera el costo-beneficio, siempre es preferible la Medicina Preventiva a la Medicina Curativa. Esta premisa toma mayor importancia en países con recursos limitados. En el caso de la sepsis neonatal hay factores de prevención que deben tomarse en cuenta como prioridades de salud pública.

El primero de ellos se refiere al control del embarazo, tomando en cuenta enfermedades y nutrición materna, así como la investigación de factores infecciosos (TORCH), asociados con riesgo en el neonato.

Está bien reconocido el beneficio y costo-eficacia de la prevención de infecciones graves en los niños mediante la inmunización. Debido a que los neonatos no reaccionan adecuadamente a la vacunación, la inmunización materna permite que los recién nacidos adquieran concentraciones suficientes de anticuerpos específicos contra gérmenes patógenos que les permiten resistir infecciones durante este periodo de mayor susceptibilidad. Un beneficio adicional es el paso de anticuerpos secretores (IgA) a través de la leche materna. Los niños prematuros se benefician poco con esta estrategia, ya que el paso activo de IgG transplacentario es más eficiente después de las 32 semanas.

Existen vacunas para la mujer en edad reproductiva y durante el embarazo, como el toxoide de tétanos-difteria (dT). En nuestro medio conviene la aplicación de la vacuna de hepatitis B. Se encuentran en investigación varias vacunas para mujeres embarazadas.

La atención adecuada durante el nacimiento es factor fundamental en la prevención de morbilidad en el neonato.

En la actualidad, el mayor número de infecciones en recién nacidos ocurre entre los que se encuentran en las unidades de cuidados intensivos neonatales, debido a los riesgos propios de los neonatos y a la gran cantidad de procedimientos invasivos de monitorización, diagnóstico y tratamiento que tienen por objeto mejorar la supervivencia, pero que al romper la integridad de las barreras naturales, favorecen las infecciones.

No se puede soslayar la importancia de estimular la lactancia materna exclusiva y tan tempranamente como sea

posible en todo recién nacido en quien no haya contraindicación para ello.

Un capítulo independiente son los modificadores de la respuesta inmune, a los que haremos referencia más adelante.

### **Complicaciones**

Se han identificado diversas complicaciones de la sepsis neonatal; las principales son:

En la respuesta inflamatoria sistémica, en cuya historia natural se implica la evolución de un *continuum* de eventos definidos como sepsis a sepsis severa y a choque séptico con falla orgánica múltiple, está implicada la liberación de mediadores de la inflamación que alteran, en mayor o menor grado, la cascada de la coagulación y el sistema de complemento. Las complicaciones también pueden tener repercusión a nivel neurológico (beta endorfinas), relacionadas muy estrechamente con los datos neurológicos durante el choque. Existen también alteraciones hemodinámicas, metabólicas, hematológicas, hidroelectrolíticas, ventilatorias, nutricionales y otras inherentes a cada una de las fases de esta afección.

### **Tratamientos coadyuvantes**

#### ***Exsanguinotransfusión***

Desde hace más de medio siglo se ha propuesto como un tratamiento útil para esta enfermedad. Su utilidad se basa en que: i) elimina las bacterias, las toxinas circulantes o ambas; ii) transfiere elementos sanguíneos e inmunológicos (Hb, complemento, inmunoglobulinas). Sin embargo, la experiencia clínica y los estudios clínicos controlados de metaanálisis han mostrado que no existe diferencia estadísticamente significativa en la disminución de la morbilidad con este procedimiento. Además, este tratamiento conlleva riesgos, como infecciones, alteraciones metabólicas, hemodinámicas y hematológicas e incluso la muerte. Por lo anterior, en la actualidad no se considera que tenga una indicación específica en la prevención y tratamiento de la sepsis neonatal.

#### ***Inmunoglobulina intravenosa***

En la década de 1970 se dieron a conocer los preparados de gammaglobulina para aplicación intravenosa. Los que en la actualidad se dispone son a base de IgG altamente purificada, con trazas de otras inmunoglobulinas.

Teóricamente su empleo en el RN con sepsis tiene muchos beneficios por dos razones fundamentales: por su efecto como sustituto y por sus características inmunoregulatoras a dosis altas.

Desde el punto de vista fisiológico, la restitución de inmunoglobulinas en el RN mejora la migración de neutrófilos al sitio de infección, la activación del complemento y previene la depleción de los neutrófilos circulantes e incrementa la quimiluminiscencia, actividad opsonica de los neutrófilos, y la liberación de neutrófilos a la circulación; además, neutraliza los antígenos y superantígenos microbianos y favorece la citotoxicidad dependiente de anticuerpos.

Los efectos antiinflamatorios de la inmunoglobulina intravenosa, como la disminución de citocinas proinflamatorias (mediadoras del choque séptico) y la interacción entre el leucocito y el endotelio, sólo se alcanzan con dosis altas.

La ventaja principal de las GGIV en recién nacidos con sepsis grave es que es relativamente inocua, aun cuando existe el riesgo potencial de todo producto hemoderivado. Su uso ha sido muy limitado por el alto costo y porque no existe un esquema terapéutico aceptado universalmente. Además, los efectos benéficos son temporales.

Los estudios para evaluar el efecto de la GGIV en forma sistematizada (por ej. el del grupo Cochrane) han permitido obtener algunas conclusiones en RN con sospecha clínica de sepsis:

1ª Reduce en forma mínima la mortalidad.

2ª En RN con sepsis probada, se reduce en forma igualmente mínima la mortalidad. Se salva uno de cada 11 pacientes.

3ª En RN pretérmino se ha demostrado un efecto estadísticamente significativo en la prevención de sepsis de 3 a 4%, pero no se reducen la mortalidad por sepsis o por cualquier otra causa, la estancia hospitalaria, ni otras complicaciones del RN prematuro.

Las conclusiones del grupo Cochrane son: que no hay pruebas suficientes para recomendar el empleo sistemático de GGIV en RN con sospecha de sepsis o con sepsis probada.

Se deben mejorar los diseños de estudios controlados para llegar a conclusiones definitivas. En nuestra opinión, los estudios futuros deben enfocarse al empleo de la GGIV en niños con hipogammaglobulinemia grave, o en sepsis de repetición. Hace falta llevar a cabo estudios multicéntricos y controlados.

### **Factores estimulantes de colonias**

Desde hace varios años, existen factores estimulantes de colonias de granulocitos-monocitos y de granulocitos producidos por recombinación genética.

Ambos factores han demostrado su eficacia para incrementar el número de granulocitos, de monocitos o los dos, en diferentes situaciones clínicas. Además, mejoran la madurez de los fagocitos liberados de la médula ósea; incrementan su adhesividad y capacidad de agregación; mejoran su capacidad para responder a estímulos quimiotácticos y opsoninas. Se ha demostrado también un efecto preventivo en la apoptosis prematura de los neutrófilos y mejoría en la capacidad para matar a los gérmenes fagocitados. También tienen un efecto de recuperación en la producción de citocinas proinflamatorias y reguladoras de la respuesta inmune.

La justificación teórica para el empleo de estos medicamentos en el RN con sepsis estriba en la alteración de la respuesta fagocitaria, y en la baja reserva medular de estos niños.

Tienen la ventaja de su seguridad y eficacia para elevar el número de neutrófilos circulantes y a nivel local, donde ocurre el proceso inflamatorio. Además, existen cifras límite de dosis razonablemente establecidas de 5 a 10 mcg/kg/día. Habitualmente se recomienda continuar el tratamiento hasta alcanzar una cifra de neutrófilos circulantes por lo menos de 1500 por mm<sup>3</sup>.

Las desventajas del uso sistemático de estos fármacos son que no se ha establecido su seguridad a largo plazo, puesto que existe el riesgo teórico de favorecer el desarrollo de clonas malignas.

Los estudios disponibles permiten concluir que el empleo de factores estimulantes de colonias de granulocitos, de monocitos o de ambos, reduce significativamente la mortalidad de recién nacidos con neutropenia y sepsis grave. Este efecto es mucho más notorio cuando se emplean en RN muy prematuros o de muy bajo peso al nacer. Sin embargo, el número de pacientes tratados y evaluados en estudios controlados es muy limitado, por lo que no se puede recomendar su empleo en forma generalizada.

### **REFERENCIAS**

1. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz R, *et al.* Late onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
2. Bellig L. Track Coordinator Instructor, Neonatal Nurse Practitioner Program. Medical University of South of California, College of Nursing Medicine.
3. Stoll BJ. Impacto global de la infección. *Neonatal Clin Perinatol* 1997;1:1-21.
4. Klein J. Neonatal sepsis. *Sem Ped Inf Dis* 1994;5:3-8.
5. Arkachaisri T, Ballou M. Developmental immunology of the

- newborn. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999;19:253-79.
6. Tristan R. Datos Epidemiológicos de la Sepsis Neonatal. En: *Temas de Perinatología. Asociación Latinoamericana de Pediatría. 1ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2002.*
  7. Mancilla J, Arredondo JL. Avances y promesas en la inmunoterapia de sepsis neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1999;56:109.
  8. Zamora-Castorena S, Murguía de Sierra MT. Cinco años de experiencia con sepsis neonatal en un centro pediátrico. *Rev Invest Clin* 1998; Nov-Dic 1-9.
  9. Arizmendi E. Reconstrucción inmunológica en el recién nacido. *An Esp Pediatr* 1996;44:529-30.
  10. Fischer G, Ottolini M, Mond J. Perspectivas para la vacunación durante el embarazo y el periodo neonatal. *Clin Perinatol* 1997;1:241-60.
  11. Torres C. Tratamiento no convencional de la sepsis neonatal. En: *Temas de Perinatología. Asociación Latinoamericana de Pediatría. 1ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2002.*
  12. Rich R. Immaturity of fetal and neonatal immune system. En: *Clinical Immunology Principles and Practice. 2ª ed. Toronto: Mosby, 2001.*
  13. Garofalo R, Goldman A. Expression of functional immunomodulatory and anti-inflammatory factors in human milk. *Clin Perinatol* 1999;26:361-76.
  14. Zegarra J. Sepsis Neonatal: Causas. México: Asociación Latinoamericana de Pediatría-McGraw Hill Interamericana, 2002;pp:1-10.
  15. Kaempf JW. Implementing potentially better practices to improve neonatal outcomes after reducing postnatal dexamethasone use in infants born between 501 and 1252 grams. *Pediatrics* 2003; 111 (4 pt2): E534-41.
  16. Stoll BJ. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 347(4):240-7.
  17. Struthers S. A comparison of two versus one blood culture in the diagnosis and treatment of coagulase-negative *Staphylococcus* in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2002;22(7):547-9.
  18. Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C, Arredondo-García JL, Gutiérrez-Castrellón P, Sánchez-Arriaga F. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. *Salud Pub Mex* 2003;45(2):90-5.
  19. Segura CE, Arredondo García JL. Sepsis Neonatal. En: Arredondo JL, Figueroa DR (eds): *Temas actuales en Infectología. México: Intersistemas, 2000;pp:323-35.*
  20. López-Candiani C, Rodríguez-Weber MA, Valencia-Salazar G, Adame-Ávila B, Salina-Salinas E. Aislamiento bacteriológico en neonatos con datos clínicos de sepsis en un hospital pediátrico. *Rev Enf Infec Pediatr* 2001;XIV(55):78-84.