

**FIEBRE Y OTROS FACTORES DE RIESGO EN EL DIAGNOSTICO DE SEPSIS
EN RECIEN NACIDOS A TERMINO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
NEIVA, 2004-2006**

**CARLOS ANDRES MONJE MOLINA
DARLING CARVAJAL DUQUE**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA
NEIVA- HUILA
2008**

**FIEBRE Y OTROS FACTORES DE RIESGO EN EL DIAGNOSTICO DE SEPSIS
EN RECIEN NACIDOS A TERMINO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
NEIVA, 2004-2006**

**CARLOS ANDRES MONJE MOLINA
DARLING CARVAJAL DUQUE**

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar al titulo de
Especialista en Pediatría.**

Asesores

**CARLOS EDUARDO FONSECA BECERRA
Especialista en Pediatría
GILBERTO MAURICIO ASTAIZA ARIAS
Especialista en Epidemiología
LEONEL JAVELA PEREZ
Especialista en Pediatría**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA
NEIVA-HUILA
2008**

Nota de aceptación

Firma presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, abril de 2008

DEDICATORIA

*A nuestros padres, por habernos dado la vida, guiarnos y apoyarnos
hasta culminar este proyecto de vida.*

*A nuestros familiares y amigos por su tolerancia y paciencia en este
proceso de aprendizaje.*

*A Andrés Felipe y Cielo Rocío quienes son mi motivo y razón de
ser.*

*Carlos Andrés
Darling*

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos:

A los Doctores Carlos Eduardo Fonseca Becerra, Gilberto Mauricio Astaiza Arias y Leonel Javela Pérez, quienes con su conocimiento y experiencia fueron pieza indispensable en este proceso de investigación.

A nuestros docentes de la especialización, quienes han sido guías en nuestra formación personal y profesional.

A nuestros compañeros de residencia, enfermeras, auxiliares, internos, estudiantes y demás personal paramédico que de una u otra manera fueron partícipes en la no fácil, pero gratificante formación como especialistas en Pediatría.

A todos y cada de nuestros pequeños pacientes, que permitieron consolidar y fortalecer nuestros conocimientos.

A los que de una u otra manera contribuyeron con un granito de arena en nuestro proceso académico y personal.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	29
1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	32
2. DESCRIPCION Y FORMULACION DEL PROBLEMA	37
3. JUSTIFICACION	38
4. OBJETIVOS	40
4.1 OBJETIVO GENERAL	40
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	40
5. MARCO TEORICO	41
5.1 EPIDEMIOLOGIA	41
5.2 FISILOGIA	42
5.2.1 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	42
5.2.2 Fisiología de la inflamación	42
5.2.3 Fisiopatología de la sepsis y el shock séptico	44
5.2.4 Sepsis/SIRS	46
5.2.5 SIRS y parto prematuro	49
5.2.6 SIRS y complicaciones de la prematurez	53
5.2.7 SIRS e injuria cerebral	53

	pág.	
5.3	DEFINICIONES CLINICAS	56
5.3.1	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)	60
5.3.2	Infección	61
5.3.3	Sepsis	61
5.3.4	Sepsis severa	61
5.3.5	Choque séptico	62
5.3.6	Disfunción de órgano	62
5.4	CLASIFICACION DE LA SEPSIS	64
5.4.1	Sepsis neonatal temprana	64
5.4.1.1	Factores de riesgo	67
5.4.1.2	Infección por <i>escherichia coli</i>	73
5.4.1.3	Infección por <i>estreptococo β-hemolítico del grupo b</i>	74
5.4.1.4	Infección por <i>listeria monocytogenes</i>	78
5.4.2	Sepsis neonatal tardía	80
5.4.2.1	Infección extrahospitalaria	81
5.4.2.2	Infección nosocomial	82
5.4.2.3	Infección nosocomial por <i>Staphylococcus epidermides</i>	85
5.4.2.4	Infección nosocomial por <i>Candida sp</i>	87
5.4.3	Diagnostico de la infección del recién nacido	93
5.4.4	Tratamiento de la infección	100

	pág.	
5.5	MENINGITIS NEONATAL	111
5.5.1	Definición	111
5.5.1.1	Meningitis de transmisión vertical	112
5.5.1.2	Meningitis de transmisión nosocomial	113
5.5.2	Epidemiología	114
5.5.3	Susceptibilidad	114
5.5.4	Factores predisponentes	115
5.5.5	Etiología	118
5.5.6	Fisiopatología	121
5.5.7	Sintomatología	123
5.5.8	Diagnostico	124
5.5.8.1	Conteo de leucocitos	124
5.5.8.2	Proteína C reactiva	124
5.6	PUNCIÓN LUMBAR	125
5.6.1	Método para su toma	125
5.6.2	Oportunidad en la toma de LCR	126
5.6.3	Interpretación del LCR	127
5.6.4	Punción traumática	131
5.6.5	Otros laboratorios	132
5.6.6	Complicaciones de la meningitis neonatal	133

	pág.
5.6.7 Patogenia de las complicaciones	134
5.6.8 Secuelas en el neurodesarrollo	135
5.6.9 Tratamiento de la meningitis neonatal	136
5.6.10 Antibioticoterapia	137
5.6.11 Duración del tratamiento	142
5.7 PRONOSTICO	143
6. NEUMONIA	145
6.1 EPIDEMIOLOGIA	145
6.2 PATOGENESIS	145
6.2.1 Neumonía de inicio precoz	145
6.2.2 Neumonía de inicio tardío	146
6.2.3 Mecanismos de injuria en neumonía por <i>Streptococo Grupo B</i>	146
6.3 PATOLOGIA	146
6.3.1 Bacteriana	146
6.3.2 Viral	147
6.4 MICROBIOLOGIA	147
6.4.1 Neumonía de inicio precoz	147
6.4.1.1 Infección bacteriana	147
6.4.1.2 Otros patógenos bacterianos	147

	pág.
6.4.1.3 Infecciones virales	148
6.4.1.4 Infecciones por hongos	148
6.4.1.5 Otros	148
6.4.2 Neumonía de inicio tardío	149
6.4.2.1 Bacterias	149
6.4.2.2 Infecciones virales	149
6.4.2.3 Infecciones por hongos	150
6.5 FACTORES DE RIESGO	150
6.6 MANIFESTACIONES CLINICAS	151
6.7 DIAGNOSTICO	151
6.7.1 Cultivos	151
6.7.2 Radiografía de tórax	152
6.8 TRATAMIENTO	152
6.8.1 Infección bacteriana	152
6.8.1.1 Inicio precoz	152
6.8.1.2 Neumonía de inicio tardío	153
6.8.1.3 Duración de la terapia	153
6.8.2 Infecciones virales	153
6.8.2.1 Herpes simplex virus	153

	pág.
6.8.2.2 Virus respiratorio sincial	154
6.9 PRONOSTICO	154
7. INFECCIONES DEL OMBLIGO	155
7.1 INFECCION DEL CORDON UMBILICAL	155
7.2 INFECCION DE LA CICATRIZ UMBILICAL	155
7.2.1 Granuloma umbilical	156
7.2.2 Onfalitis supurada	156
7.3 INFECCIONES DE LOS VASOS UMBILICALES	156
8. ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE	158
8.1 EPIDEMIOLOGIA	158
8.2 ETIOPATOGENIA	159
8.3 ANATOMIA PATOLOGICA	161
8.4 PRESENTACION CLINICA Y DIAGNOSTICO	161
8.5 TRATAMIENTO MEDICO	165
8.6 TRATAMIENTO QUIRURGICO	166
8.6.1 Indicaciones	166
8.6.2 Signos radiológicos	166

	pág.	
8.6.3	Signos clínicos	167
8.6.4	Paracentesis	167
8.6.5	Técnicas quirúrgicas	167
8.7	COMPLICACIONES	169
8.7.1	Fallo orgánico multisistémico (MSOF)	169
8.7.2	Hemorragia hepática intraoperatoria	169
8.7.3	Fístulas	169
8.7.4	Abscesos	170
8.7.5	Síndrome de intestino corto	170
8.7.6	Estenosis	170
8.8	PREVENCION	170
8.8.1	Corticoides	170
8.8.2	Leche materna	171
8.8.3	Dietética	171
8.8.4	Antibióticos	171
8.8.5	Inmunomodulación	171
9.	INFECCION URINARIA	173
9.1	INTRODUCCION	173

	pág.	
9.2	EPIDEMIOLOGIA	173
9.3	ETIOLOGIA Y PATOGENIA	173
9.4	CLINICA	174
9.5	MANEJO Y DIAGNOSTICO	175
9.5.1	Estudio	176
9.5.2	Ultrasonografía	177
9.5.3	Uretrocistografía miccional	177
9.5.4	Pielografía de eliminación	177
9.5.5	Centellografía renal estática (DMSA)	177
9.5.6	Centellografía renal dinámica (DTPA, MAG3)	177
9.5.7	Urodinamia	177
9.5.8	Tratamiento	178
9.5.9	Controles	178
10.	OTRAS INFECCIONES	179
10.1	IMPETIGO	179
10.2	CONJUNTIVITIS	179

	pág.	
10.3	OFTALMIA NEONATAL	180
10.4	OSTEOARTRITIS	180
11.	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	181
12.	DISEÑO METODOLOGICO	185
12.1	TIPO DE ESTUDIO	185
12.2	UBICACION ESPACIAL	185
12.3	POBLACION, MUESTRA Y MUESTREO	186
12.4	TECNICAS E INSTRUMENTOS	187
12.5	PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE INFORMACION	187
12.6	PLAN DE TABULACION Y ANALISIS	188
12.7	CONSIDERACIONES ETICAS	188
13.	ANALISIS DE RESULTADOS	190
14.	DISCUSION	255
15.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	259
	BIBLIOGRAFIA	260
	ANEXOS	270

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Edad de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006	191
Figura 2. Sexo de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	192
Figura 3. Procedencia de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	192
Figura 4. Origen de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	193
Figura 5. Estancia de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006	193
Figura 6. Edad gestacional de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	194
Figura 7. RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006 que presentaron el primer pico febril en la institución	195
Figura 8. Temperaturas de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	195
Figura 9. Síntomas de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	196

	pág.
Figura 10. Signos de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	197
Figura 11. Antecedente de ruptura de membranas de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006	197
Figura 12. Horas de ruptura ovular de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	198
Figura 13. Recuento total de leucocitos de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	199
Figura 14. Neutrofilos de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	199
Figura 15. Linfocitos de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	200
Figura 16. Plaquetas de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	200
Figura 17. Proteína C reactiva de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	201

	pág.
Figura 18. Valores de proteínas C reactiva de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	201
Figura 19. Valores de VSG de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	202
Figura 20. Realización de estudio de LCR de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	202
Figura 21. Calidad del estudio de LCR de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	203
Figura 22. Leucocitos en LCR de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del Hospital Universitario de Neiva del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006	203
Figura 23. Proteínas en LCR de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006	204
Figura 24. Valores de glucosa en LCR de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	204
Figura 25. Cultivos de LCR de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	205

	pág.
Figura 26. Germen aislado en cultivos de LCR de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	205
Figura 27. LCR compatibles con meningitis de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	206
Figura 28. Urocultivos de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	206
Figura 29. Germen en urocultivos de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	207
Figura 30. Hemocultivos de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	207
Figura 31. Germen en hemocultivos de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	208
Figura 32. Coprocultivos de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	208
Figura 33. Germen en coprocultivos de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	209

	pág.
Figura 34. Radiografías de tórax de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	209
Figura 35. Serologías para sífilis de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	210
Figura 36. IgM para toxoplasma de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	210
Figura 37. Fiebre por sepsis de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	211
Figura 38. Diagnostico final de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	211
Figura 39. Uso de antibiótico de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	212
Figura 40. Número de antibióticos usados en los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	212
Figura 41. Distribución por antibiótico de primera línea (1) usado en los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	213

	pág.
Figura 42. Antibiótico de primera línea (2) usados en los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	213
Figura 43. Duración del tratamiento antibiótico de primera línea (2) usado en los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	214
Figura 44. Persistencia de la fiebre de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de Septiembre de 2004 al 28 de Febrero de 2006	214
Figura 45. PCR en los RN hospitalizados con meningitis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006	215
Figura 46. Hemocultivo en los RN hospitalizados con meningitis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006	215
Figura 47. Edad de los RN hospitalizados con meningitis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006	216
Figura 48. Meningitis en los RN hospitalizados con fiebre por sepsis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006	216
Figura 49. PCR en los RN hospitalizados con fiebre por sepsis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006	217
Figura 50. Hemocultivo en los RN hospitalizados con fiebre por sepsis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006	217

	pág.
Figura 51. Edad en los RN hospitalizados con fiebre por sepsis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006	218
Figura 52. Estancia de los RN hospitalizados con sepsis por meningitis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006	218
Figura 53. Temperatura de los RN hospitalizados con sepsis por meningitis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006	219
Figura 54. Antecedente de RMO de los RN hospitalizados con sepsis por meningitis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006	219
Figura 55. Horas de RMO de los RN hospitalizados con sepsis por meningitis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006	220
Figura 56. Recuento de leucocitos en sangre de los RN hospitalizados con sepsis por meningitis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006	220
Figura 57. Recuento de neutrofilos en sangre de los RN hospitalizados con sepsis por meningitis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006	221
Figura 58. Recuento de plaquetas en sangre de los RN hospitalizados con sepsis por meningitis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006	221

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Relación entre fiebre por sepsis y sexo.	222
Tabla 2. Relación entre fiebre por sepsis y edad	223
Tabla 3. Relación entre fiebre por sepsis y origen	223
Tabla 4. Relación entre fiebre por sepsis y procedencia	224
Tabla 5. Relación entre fiebre por sepsis y edad gestacional	225
Tabla 6. Relación entre fiebre por sepsis y síntomas asociados	225
Tabla 7. Relación entre fiebre por sepsis y signos asociados	226
Tabla 8. Relación entre fiebre por sepsis y presentación del primer pico febril	227
Tabla 9. Relación entre fiebre por sepsis y temperatura axilar	227
Tabla 10. Relación entre fiebre por sepsis y antecedente de ruptura de membranas.	228
Tabla 11. Relación entre fiebre por sepsis y horas de ruptura de membranas	229
Tabla 12. Relación entre fiebre por sepsis y recuento de leucocitos	229
Tabla 13. Relación entre fiebre por sepsis y recuento de neutrófilos	230

	pág.
Tabla 14. Relación entre fiebre por sepsis y recuento de linfocitos	230
Tabla 15. Relación entre fiebre por sepsis y recuento de plaquetas	231
Tabla 16. Relación entre fiebre por sepsis y proteína C reactiva	232
Tabla 17. Relación entre fiebre por sepsis y parámetros del LCR	233
Tabla 18. Relación entre sepsis por meningitis y PCR	234
Tabla 19. Relación entre sepsis por meningitis y hemocultivo	235
Tabla 20. Relación entre sepsis por meningitis y edad	235
Tabla 21. Relación entre sepsis por meningitis y estancia hospitalaria	236
Tabla 22. Relación entre sepsis por meningitis y temperatura	236
Tabla 23. Relación entre sepsis por meningitis y ruptura prematura de membranas ovulares.	237
Tabla 24. Relación entre sepsis por meningitis y horas de ruptura ovular	238
Tabla 25. Relación entre sepsis por meningitis y recuento de leucocitos en sangre	239
Tabla 26. Relación entre sepsis por meningitis y neutrofilos en sangre	239
Tabla 27. Relación entre sepsis por meningitis y plaquetas en sangre	240

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A. Proyecto de investigación: fiebre y sepsis en recién nacidos	271

RESUMEN

Introducción

Las infecciones son causa frecuente e importante de morbilidad y mortalidad en el período neonatal, afectando hasta el 10% de los recién nacidos. Entre el 3% y 20% de recién nacidos febriles son reportados por presentar sepsis; sin embargo, los síntomas y signos presentados son a frecuentemente sutiles e inespecíficos. Varios estudios con hipótesis y enfoques similares se han planeado al respecto, mostrando que una combinación de historia clínica, examen físico y criterios de laboratorio pueden usarse para identificar a recién nacidos febriles que están en riesgo bajo de sepsis, para así llegar con mayor precisión al diagnóstico, ya que esta situación lleva a dos opciones: una, iniciar tempranamente con antibióticos en niños que quizá no se justifiquen y someterlos a riesgos para desarrollar infecciones con cepas multirresistentes o por levaduras; o dos, empezar tardíamente el tratamiento con antibióticos y tener una mala respuesta del paciente.

Materiales y métodos

Es un estudio observacional, descriptivo, de casos, retrospectivo y transversal, que permitirá establecer cuáles de los recién nacidos a término con peso adecuado para la edad gestacional que se hospitalizan con diagnóstico de síndrome febril en la Unidad de Cuidados Básicos Neonatales del Hospital Universitario de Neiva, durante el 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006, se debió a sepsis.

Resultados

No fueron estadísticamente significativas las relaciones encontradas entre factores de riesgo y fiebre por sepsis.

Conclusiones

No se deben, ni se pueden modificar las guías de manejo vigentes, hasta que existan estudios con la evidencia científica suficiente que soporten el no inicio de antibióticos empíricamente en recién nacidos febriles de posible bajo riesgo, hasta que la infección bacteriana se documente o sus características clínicas y demás paraclínicos así lo sugieran.

Se deben realizar estudios prospectivos, en los que se incluyan marcadores tempranos para sepsis, con diseños analíticos, muestras representativas y adecuada validez, que con sus resultados permitan probar hipótesis entre factores determinantes de alta frecuencia y fiebre por sepsis en los recién nacidos, que puedan usarse para identificar los de alto riesgo, desarrollando guías de manejo encaminadas a disminuir el uso irracional de antibióticos, las hospitalizaciones innecesarias, la realización de paraclínicos inútiles y la ruptura del nexo familia-recién nacido.

Palabras claves

Fiebre, sepsis, recién nacido.

ABSTRACT

Introduction

The infections are frequent and important cause of morbidity and mortality in the newly born of period, affecting until 10% of the newly born ones. Between 3% and 20% of newly born feverish they are reported to present sepsis; however, the symptoms and presented signs are to frequently subtle and inespecific. Several studies with hypothesis and similar focuses you has drifted in this respect, showing that a combination of clinical history, physical exam and laboratory approaches can be used to identify to newly born feverish that are in low risk of sepsis, it stops this way to arrive with more precision to the diagnosis, since this situation takes to two options: a, to begin early with antibiotics in children that maybe are not justified and to subject them to risks to develop infections with stumps multirresistentes or for yeasts; or two, to begin the treatment belatedly with antibiotics and to have the patient's bad answer.

Materials and methods

It is an observational, descriptive study, of cases, retrospective and traverse that will allow to settle down which of the newly born ones to term with appropriate weight for the age gestacional that you/they are hospitalized with I diagnose of feverish syndrome in the Unit of Basic Cares Neonatal of the University Hospital of Neiva, during September 1 of 2004 at February of 2006, 28 was due to sepsis.

Results

They were not statistically significant the opposing relationships between factors of risk and fever for sepsis.

Conclusions

They don't owe you, neither they can modify the effective handling guides, until studies exist with the enough scientific evidence that you/they support the I don't begin empirically of antibiotics in newly born feverish of possible low risk, until the bacterial infection is documented or their characteristics clinical and other paraclinical suggest this way it.

They should be carried out prospective studies, in those that early markers are included for sepsis, with analytic designs, you show representative and appropriate validity that you/they allow to prove hypothesis between decisive factors of high frequency and fever for sepsis in the newly born ones that can be used to identify those of high risk, developing handling guides guided to diminish the irrational use of antibiotics, the unnecessary hospitalizations, the realization of useless paraclinics and the rupture of the family-recently born nexus with their results.

Key words

Fever, sepsis, newly born.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones son causa frecuente e importante de morbilidad y mortalidad en el período neonatal. Hasta el 2% de los fetos tienen una infección intrauterina, y hasta el 10% de los neonatos sufren una infección durante su primer mes de vida. Las infecciones neonatales tienen unos rasgos excepcionales por varias razones:

- ◆ Los agentes infecciosos se pueden transmitir desde la madre al feto o al recién nacido por diversas vías.
- ◆ Los recién nacidos tienen menos capacidad para responder a la infección debido a deficiencias inmunitarias.
- ◆ Diversos trastornos coexistentes suelen complicar el diagnóstico y tratamiento de las infecciones neonatales.
- ◆ Su cuadro clínico varía desde los procesos subclínicos hasta las manifestaciones graves de infección focal o sistémica y, con poca frecuencia, pueden producirse malformaciones congénitas debido a una infección en el primer trimestre de la gestación. El momento de la exposición, la cantidad de agentes inoculados, el estado inmunitario y la virulencia del agente etiológico influyen sobre la expresión de la enfermedad en un feto o en un recién nacido.
- ◆ Muchas veces, durante la gestación no se diagnostica la infección materna que constituye la fuente de una afectación transplacentaria del feto, ya que la madre estuvo asintomática o presentó unos signos y síntomas inespecíficos en el momento de la infección aguda.
- ◆ Una gran variedad de agentes etiológicos infectan al recién nacido, entre ellos las bacterias, virus, hongos, protozoos y micoplasma.
- ◆ Con los avances en los cuidados intensivos neonatales, cada vez sobreviven recién nacidos más inmaduros, de peso muy bajo en el momento del parto, y permanecen en el hospital durante bastante tiempo, en un medio que les plantea un alto riesgo de infección.

Solo alrededor de un 50% de los recién nacidos infectados tienen una temperatura axilar superior a 38°C. La presencia de fiebre en los neonatos no siempre significa infección; puede deberse a un aumento de la temperatura ambiental, a un mal funcionamiento de la cuna térmica o de la incubadora, a deshidratación, a trastornos del sistema nervioso central, a hipertiroidismo, a disautonomía familiar o a displasia ectodérmica. Si sólo hay una subida de la temperatura, pocas veces se asociará a una infección; pero si la fiebre dura más de una hora, es más probable que se deba a una infección. La mayoría de los recién nacidos infectados y con fiebre tienen otros signos compatibles con la infección, aunque quizá no se aprecie un foco claro donde localizarla. Las enfermedades febriles agudas que se producen más tarde en el curso del período neonatal pueden originarse por una infección de las vías urinarias, una meningitis, una neumonía, una osteomielitis o una gastroenteritis, además de la infección hematógena.

Así se recalca la importancia de un estudio diagnóstico que comprenda un hemocultivo, un urocultivo, una punción lumbar y las demás pruebas que estén indicadas. Son muchos los agentes los que pueden causar estas infecciones, entre ellos el virus del herpes simple, los enterovirus, el virus sincitial y las bacterias. En los niños prematuros, es más probable la presencia de una hipotermia o una inestabilidad térmica en las infecciones.

Casi todos los pediatras e infectólogos han manejado alguna vez a un recién nacido de con síndrome febril sin foco, que requiere manejo antibiótico profiláctico y examen diagnósticos orientados a descartar un proceso infeccioso bacteriano que ponga en peligro la vida del recién nacido por el riesgo alto de progresión a un grave proceso séptico, situación que conlleva a un elevado riesgo de muerte neonatal.

Sin embargo, aun en el mejor de los escenarios diagnóstico, sólo alrededor de 50% de niños con infección sistémica en el hospital no cuenta con un aislamiento

microbiano, lo que establece la dificultad para identificar definitivamente a un niño con sepsis a pesar de contar con datos clínicos y hematológicos, porque estos signos pueden también asociarse a otros padecimientos, por ejemplo, la dificultad respiratoria, la ictericia, la inestabilidad térmica, las apneas y las cianosis pueden tener orígenes distintos a los procesos sépticos.

En este sentido, los datos no son suficientes por sí solos para definir un diagnóstico de sepsis en un recién nacido que presenta fiebre. Esto motivó a buscar características clínicas y paraclínicas que permitan llegar con mayor precisión al diagnóstico de sepsis neonatal, ya que esta situación lleva a dos opciones: una, iniciar tempranamente con antibióticos en niños que quizá no se justifiquen y someterlos a riesgos para desarrollar infecciones con cepas multirresistentes o por levaduras; o dos, empezar tardíamente el tratamiento con antibióticos y tener una mala respuesta del paciente.

1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Los recién nacidos (primeros 28 días de vida), son seres únicos e irrepetibles, capaces de generar sentimientos de amor y ternura que nos motivan a la búsqueda constante de una mejor manera de protegerlos con el fin de verlos crecer sanos y felices, condición indispensable para convertirse en adultos saludables, adaptados y productivos.

Los recién nacidos crecen y se desarrollan de acuerdo a su potencial biológico, su dinámica interna y con el aporte del medio externo. Este proceso no siempre transcurre de forma lineal pues hay variables y condicionantes como lo es el caso de la sepsis neonatal, que conlleva a elevadas tasas de moribi-mortalidad neonatal.

La Organización Mundial de Salud (OMS) define la mortalidad neonatal como la muerte producida entre el nacimiento (niño que después de la expulsión completa de la madre, independientemente de la edad gestacional, respire o dé alguna señal de vida) hasta los 28 días de vida. Comprende la mortalidad neonatal precoz hasta los 7 días de vida y la tardía de 7 a 28 días. Según la OMS en el 2001, las infecciones con un 32% y ocupó el primer lugar como una de las causas directas de la mortalidad neonatal en el mundo, precedida de asfixia y lesiones (29%), complicaciones de la prematuridad (24%) y malformaciones congénitas (10%); 98% de las muertes neonatales ocurren en países en desarrollo.

Se estima que en países en vías de desarrollo anualmente fallecen cinco millones de recién nacidos, 40% son asociados principalmente a infección, es decir, alrededor de dos millones de muertes de recién nacidos por año; si se saca una cifra de acuerdo a lo estimado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), cerca de 5 mil muertes diarias por este fenómeno.

En Colombia, como en muchos de estos países, la mortalidad neonatal cada vez representa una mayor proporción de la mortalidad infantil, aportando actualmente 57% de los decesos en el primer año de vida, con una tasa de 19 muertes neonatales por cada 1000 nacidos vivos.

La mortalidad perinatal que se reporta en Colombia corresponde al 45% de la mortalidad infantil, evento cuya importancia y magnitud es de tal envergadura que es considerado como uno de los indicadores de desarrollo de las comunidades a nivel mundial.

Las unidades de cuidado neonatal han evolucionado permitiendo la sobrevivencia de los recién nacidos; en consecuencia se han desarrollado técnicas y procedimientos sofisticados para la atención de los neonatos, pero en lo referente al enfoque diagnóstico y abordaje terapéutico del recién nacido febril, al finalizar su estancia hospitalaria, queda la duda de cuál de estos la fiebre realmente se debía a un proceso séptico, y las características clínicas y paraclínicas que debiera presentar un recién nacido febril con sepsis.

Entre el 3% y 20% de niños febriles menores de 3 meses son reportados por presentar infección bacteriana seria (SBI); sin embargo, los síntomas y signos presentados son a menudo sutiles y no específicos.

Varios estudios con hipótesis y enfoques similares se han planeado al respecto, mostrando que una combinación de historia clínica, examen físico y criterios de laboratorio pueden usarse para identificar a niños febriles que están en riesgo bajo de SBI.

Pautas prácticas para el enfoque diagnóstico de niños entre los 0–36 meses con fiebre sin un foco fueron publicadas en 1993 y revisadas recientemente. Estas pautas establecen que los neonatos febriles deben presumirse con SBI,

requiriendo hospitalización e iniciándose estudios de sepsis. Esta es actualmente la política en uso en nuestra institución, y se tratan los infantes empíricamente con antibióticos hasta que la infección bacteriana se excluye.

Sólo una minoría de neonatos febril tendría SBI. Esto sugiere que la hospitalización rutinaria y el uso de antibióticos no son siempre necesarios. Es más, hospitalizar estos infantes puede asociarse con complicaciones iatrogénicas, emocionales y financieras en la familia, y costos crecientes para los servicios de salud. Existen varios estudios que evalúan las estrategias o protocolos para neonatos identificados como de riesgo bajo para SBI y los comparan con la literatura pediátrica existente. Sin embargo, aunque los valores predictivos negativos (VPN) que tiene éstos criterios para SBI han sido tan altos como 95–100%, ningún protocolo ha sido universalmente adoptado.

Al evaluar el criterio en uso por en el Departamento de Emergencias Pediátricas, del Centro Médico HaEmek de Afula en Israel, se encontró un instrumento que sería simple, rápido, fácil y confiable para la identificación de neonatos febriles quiénes están con riesgo bajo para SBI. En un estudio anterior, se encontró que la combinación de una adecuada historia médica, una velocidad de eritrosedimentación (VSG) menor a 30mm al final de la primera hora, conteo de leucocitos (WBC) entre 5.000–15.000/mm³ y un parcial de orina normal por el método del dipstick tenía un VPN de 98% (95% de intervalo de confianza (CI) 96% a 100%) para SBI en los infantes febriles de 1–2 meses.

Un estudio observacional publicado en British American Journal el 16 de mayo de 2006 que titula: Identificación de neonatos febriles de bajo riesgo para infección bacteriana seria, de R. Marom, W. Sakran, J. Antonelli, Y. Horovitz, Y. Zarfin, A. Koren, D. Miron, del Departamento de Emergencias Pediátricas, del Centro Médico HaEmek de Afula en Israel, cuyo objetivo era examinar la posible utilidad

de un método simple y rápido para identificar neonatos febriles con riesgo bajo para la infección bacteriana seria (SBI). Todo neonato febril que fue admitido entre agosto de 1998 y agosto de 2003 en el Departamento Emergencias Pediátricas, HaEmek, del Centro Médico, Afula, Israel, y al Hospital de Poriya, Tiberias, Israel, fueron incluidos en el estudio. La evaluación recomendada de cada neonato incluyó detalles de la historia médica y un examen físico completo, incluyendo hemocultivo, la proporción de la velocidad de eritrosedimentación (VSG), conteo de leucocitos (WBC), el análisis y cultivo de orina y del líquido cefalorraquídeo.

Consideraban que los pacientes que cumplieran todos los criterios siguientes tenían riesgo bajo para SBI:

- ◆ Historia médica negativa.
- ◆ Buena apariencia.
- ◆ Ningún signo de foco infeccioso.
- ◆ VSG menor a 30mm al final de la primera hora.
- ◆ WBC 5.000–15.000/mm³.
- ◆ Análisis de orina normal por el método dipstick.

Encontraron 386 neonatos. SBI se documentó en 108 (28%) neonatos, de los cuales 14% tenían infección del tracto urinario, 9.3% tenían otitis media aguda, 2.3% tenían neumonía, 1.3% tenían celulitis, 0.5% tenían meningitis bacteriana y 0.5% presentaba gastroenteritis bacteriana. La incidencia global de SBI era 1 en 166 (0.6%) neonatos que cumplieron los criterios comparados con 107 de 220 (48.6%) neonatos que no cumplieron con todos los criterios (p 0.001). El VPN para SBI usando los criterios de bajo riesgo fue 99.4% (95% de intervalo de confianza 99.35% a 99.45%).

Concluyen que criterios para neonatos de riesgo bajo de SBI, podrían ser una herramienta confiable y útil para excluir SBI en el neonato febril.

2. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas y paraclínicas de la fiebre y la sepsis en recién nacidos a término con peso adecuado para la edad gestacional hospitalizados en la Unidad Básica Neonatal del Hospital Universitario de Neiva durante el 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006?

3. JUSTIFICACION

A pesar de los avances en terapia antibiótica, de las medidas de soporte y del conocimiento de los factores de riesgo infeccioso, la sepsis sigue siendo causa importante y quizás inaceptablemente alta de mortalidad y morbilidad en las unidades neonatales.

El síndrome febril es una causa frecuente de hospitalización en la Unidad de Cuidado Básico Neonatal del Hospital Universitario de Neiva (UCBN), a donde llegan procedentes de servicios del mismo hospital, o remitidos de los centros de salud de la ciudad. Algunos recién nacidos, luego del tratamiento indicado y de los exámenes paraclínicos pertinentes, son dados de alta en tres o cuatro días por no encontrarse evidencia de infección pero queda el interrogante de cual sería la etiología de la fiebre.

Casi todos los pediatras e infectólogos han manejado alguna vez a un recién nacido de con síndrome febril sin foco, que requiere manejo antibiótico profiláctico y examen diagnósticos orientados a descartar un proceso infeccioso bacteriano que ponga en peligro la vida del neonato por el riesgo alto de progresión a un grave proceso séptico, situación que conlleva a un elevado riesgo de muerte neonatal.

Sin embargo, aun en el mejor de los escenarios diagnóstico, sólo alrededor de 50% de niños con infección sistémica en el hospital no cuenta con un aislamiento microbiano, lo que establece la dificultad para identificar definitivamente a un niño con sepsis a pesar de contar con datos clínicos y hematológicos, porque estos signos pueden también asociarse a otros padecimientos, por ejemplo, la dificultad respiratoria, la ictericia, la inestabilidad térmica, las apneas y las cianosis pueden tener orígenes distintos a los procesos sépticos.

En la Unidad de Cuidado Básico Neonatal del Hospital Universitario de Neiva (UCBN), centro de referencia de la región sur de nuestro país y única institución de tercer nivel de complejidad en esta, no se encuentran datos sobre la relación entre fiebre y sepsis neonatal, los cuales serían de importancia crucial, ya que permitiría conocer las características clínicas y paraclínicas de estos pacientes, pudiendo establecer factores de riesgo para sepsis en un recién nacido febril, y así ser más asertivos en la decisión de hospitalización y el posterior abordaje terapéutico, reduciendo los riesgos y costos de una hospitalización a un recién nacido sano, cuya fiebre no requiera tal manejo, por tratarse muy probablemente de una etiología diferente a la bacteriana.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

¿Determinar las características clínicas y paraclínicas de la fiebre y la sepsis en recién nacidos a término con peso adecuado para la edad gestacional hospitalizados en la Unidad Básica Neonatal del Hospital Universitario de Neiva durante el 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006?

4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar las características sociodemográficas de los recién nacidos con fiebre y sepsis.
- Describir las características clínicas de los recién nacidos con fiebre y sepsis.
- Establecer los hallazgos paraclínicos que presentaron los recién nacidos con fiebre y sepsis.
- Determinar la etiología de la fiebre en los recién nacidos con sepsis.
- Describir el manejo antibiótico instaurado en los recién nacidos febriles.
- Definir la evolución que presentaron los recién nacidos con fiebre y sepsis.
- Identificar los recién nacidos febriles que según características clínicas y paraclínicas presentan riesgo alto para sepsis.

5. MARCO TEORICO

5.1 EPIDEMIOLOGIA

A pesar de los avances en terapia antibiótica, de las medidas de soporte y del conocimiento de los factores de riesgo infeccioso, la sepsis sigue siendo causa importante y quizás inaceptablemente alta de mortalidad y morbilidad en las unidades neonatales. La sepsis de inicio temprano o perinatal afecta a 1-2 de 1000 recién nacidos de término y llega a afectar hasta 19 de 1000 prematuros menores de 1000 grs. La sepsis tardía o intrahospitalaria a su vez afecta a un 2 a 5% de todos los recién nacidos hospitalizados y hasta un 15% de los RN ingresados en la UTI por más de 48 horas. Los prematuros son los más afectados, desarrollando sepsis nosocomial un 25-50% de los menores de 29 semanas y un 50 a 80% de los menores de 25 semanas. Por otra parte, las tasas de mortalidad en recién nacidos son aún tan altas como un 30% a 50%.

Causa alrededor de 5 millones de fallecimientos de recién nacidos en el mundo. La incidencia es mayor en países pobres, oscilando en algunos sitios hasta el 98%.

Las causas de muerte en orden de mayor a menor frecuencia son procesos infecciosos, asfixia y prematuridad. Dentro de las infecciones vinculadas con mortalidad neonatal se encuentran en orden de frecuencia descendente la sepsis, la meningitis, infecciones del complejo TORCH, infecciones respiratorias, tétanos, onfalitis y enterocolitis necrotizante.

Se han encontrado causas socioculturales como la pobreza, la discriminación, la ausencia de agua potable y la dificultad en acceder a la atención médica. Dentro

de las causas médicas se incluyen la infección materna (corioamnionitis), tratamiento inadecuado del parto y trabajo de parto, la ausencia de lactancia materna, la prematurez y el RCIU.^{1,2}

5.2. FISILOGIA

5.2.1. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) representa la respuesta del huésped a la infección o al daño tisular difuso y es caracterizado por la liberación de varios mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. La liberación local de mediadores es crítica en el desarrollo de la respuesta inflamatoria. Si la respuesta inicial es balanceada y controlada, se preserva la homeostasis. Sin embargo, si la respuesta es excesiva, hay compromiso sistémico que termina en daño de órganos. Entendiendo la relación entre mediadores desencadenantes y secundarios en la respuesta a la inflamación mejora nuestro entendimiento del síndrome clínico asociado con infección y la progresiva disfunción multisistémica. Esta también crea una función potencial para el uso de citoquinas en el diagnóstico temprano de infección y en el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas para atenuar la respuesta inflamatoria sistémica y de esa forma mejorar el desenlace clínico.^{1,2}

5.2.2. Fisiología de la inflamación. La inflamación es una respuesta rápida, humoral y celular amplificada. Las citoquinas son los mensajeros fisiológicos de la respuesta inflamatoria. Son pequeñas moléculas proteicas o glicoproteicas cuya función fundamental es intervenir en la transmisión de información (señales) de una célula a otra. Se unen a receptores específicos de sus células blanco, provocando en estas células modificaciones que llevan a la síntesis y liberación de mediadores secundarios. En el proceso séptico inducen la liberación de otras

citoquinas, óxido nítrico (NO) o metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leukotrienos). Su efecto se ejerce fundamentalmente sobre las células que rodean a la célula emisora (efecto paracrino). Las principales citoquinas proinflamatorias son el factor de necrosis tumoral (TNF- α), las interleukinas (IL-1 β , IL-6 e IL-8) y los interferones. La infección es el mayor estímulo para la liberación de citoquinas por la acción de moléculas bacterianas, como la endotoxina (LPS), que son reconocidas por células del sistema inmune innato.

Los polimorfonucleares, monocitos - macrófagos y las células endoteliales son los efectores celulares de la respuesta inflamatoria. La activación leucocitaria lleva a la agregación de leucocitos en la microcirculación con liberación de mediadores. Las células endoteliales, expuestas a este medio de factores humorales y leucocitarios, también se activan y comienza la expresión de diversas moléculas de adhesión y receptores en su superficie que favorecen el paso de polimorfonucleares a los tejidos injuriados junto con la síntesis y secreción de citoquinas y otros mediadores inflamatorios secundarios como las prostaglandinas, leukotrienos, tromboxanos, factor activador de plaquetas (PAF), radicales libres de oxígeno, óxido nítrico (NO) y proteasas. Muchos de estos mediadores secundarios son producidos también por los leucocitos. Las células endoteliales activadas y el incremento de citoquinas en el medio activan la cascada de la coagulación provocando fenómenos trombóticos locales.

En la mayoría de los casos, el efecto benéfico de los mediadores proinflamatorios supera sus efectos negativos. Eliminan los tejidos dañados, promueven el crecimiento de los tejidos y combaten organismos patógenos, células neoplásicas y antígenos extraños. Para evitar que esos mediadores desarrollen efectos nocivos por sobrestimulación, el organismo rápidamente desarrolla una respuesta antiinflamatoria. En esta reacción compensatoria intervienen citoquinas

antiinflamatorias, como las interleukinas 4 (IL-4), 10 (IL-10) y 11 (IL-11), receptores solubles y antagonistas de receptores. Su efecto es menos conocido que el de los mediadores proinflamatorios, pero parece que alteran la función de los monocitos y reducen la capacidad de las células de producir citoquinas proinflamatorias.

Otro componente fundamental del sistema es el endotelio. Normalmente las células endoteliales expresan un fenotipo anticoagulante, anti-adhesión celular y vasodilatador. Cuando son activadas, como en la inflamación, expresan propiedades procoagulantes y pro-adhesión celular.

En ocasiones la homeostasis no se restablece, iniciándose una respuesta sistémica masiva. El efecto de las citoquinas se transforma en deletéreo y los mediadores inflamatorios disparan distintas cascadas con activación sostenida del sistema reticuloendotelial, pérdida de la integridad microvascular y disfunción de órganos distantes del sitio de la injuria inicial.

Las fuerzas antagónicas entre la inflamación y la antiinflamación pueden tender a un estado de equilibrio o desequilibrio. El desequilibrio con un mayor insulto inflamatorio produce un estado de shock profundo, con gran mortalidad, que se presenta en forma fulminante, ej: sepsis por meningococo. El predominio de la antiinflamación, lleva al paciente luego de los primeros días de la sepsis a un estado de anergia o “parálisis inmunológica”. Esta situación define un cuadro llamado, en inglés, compensatory antiinflammatory response syndrome (CARS), que explica el aumento de sobreinfecciones, como las producidas por catéteres o heridas. ^{1, 2, 3}

5.2.3. Fisiopatología de la sepsis y el shock séptico. En los últimos años se han ampliado de manera impresionante los conocimientos sobre la fisiopatología

de la sepsis en neonatos. Hoy se sabe que el fenómeno de cascada séptica, que lleva a la falla orgánica múltiple, se debe más a una inadecuada respuesta autoinmunitaria que al daño tisular directo de la bacteria.

Como se mencionó, la evidencia clínica y experimental indica que la fisiopatología de esta reacción inflamatoria es mediada por citoquinas que aparecen en la circulación sistémica. Esta evidencia se desprende de tres elementos esenciales:

- Existe un incremento de las citoquinas plasmáticas en todos los síndromes sépticos.
- La infusión endovenosa de citoquinas resulta en un estado similar al séptico.
- Los bloqueadores de citoquinas abortan algunos de los efectos fisiológicos de la sepsis.

Aunque muchas citoquinas juegan un posible rol en la patogénesis y todas estas han sido aisladas y caracterizadas, sólo cuatro citoquinas tienen un rol clínicamente importante: factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleuquina 1 beta, IL-6 e IL-8. Estas citoquinas se secretan secuencialmente en los modelos experimentales de sepsis.

Además se encuentran en estos modelos moléculas naturales y específicas que neutralizan las citoquinas, que se dividen en receptores solubles y antagonistas de receptores. La interacción entre estas citoquinas y las moléculas neutralizantes se cree define la presentación clínica y el pronóstico de la reacción séptica.

La endotoxina de los gram-negativos, que entra a la circulación sistémica, es el principal inductor primario de la reacción séptica, pero en los recién nacidos los gérmenes causales de la sepsis son gram-positivos y sus exotoxinas.

A diferencia de adultos y niños mayores, en los que coexisten y se superponen dos fenómenos hemodinámicos llamados shock frío y shock caliente, los recién nacidos sépticos se presentan clínicamente más parecidos al shock frío, con disminución del gasto cardíaco, mal perfundidos, vasocontraídos e hipotensos, agregándose además un fenómeno de aumento de la resistencia vascular pulmonar, que deriva en hipertensión pulmonar. Esto probablemente tenga relación, en el recién nacido, con inhibición del factor de relajación del endotelio (óxido nítrico) y con un importante aumento del tromboxano A₂, ampliamente demostrado en modelos animales.^{1, 2, 3}

5.2.4. Sepsis/SIRS. Varios términos han sido utilizados para describir la respuesta sistémica a la infección, incluidos bacteriemia, sepsis, síndrome de sepsis y shock séptico. Clínicamente, el paciente con infección e injuria tisular difusa manifiesta un espectro de síntomas clínicos, que representan estadios progresivos del mismo proceso patológico subyacente. La respuesta inicial se concentra en contener el insulto; incluye esto taquicardia e infiltración local por neutrófilos y macrófagos. La respuesta sistémica al insulto es generada por la reacción inflamatoria inicial, la activación del complemento y la liberación de mediadores inflamatorios secundarios.

A medida que los mecanismos compensatorios fallan, el paciente presenta mala perfusión asociada con hipotensión y retardo en el llenado capilar. Evidencia de inadecuada perfusión incluye la alteración del estado de conciencia, oliguria y acidosis láctica. Las causas directas e indirectas de daño endotelial ocurren a través de la cascada inflamatoria. El aumento de la permeabilidad vascular asociado resulta en fuga capilar a los tejidos periféricos y a la circulación pulmonar. La alteración en el intercambio gaseoso causado por el edema pulmonar, desencadena síndrome de dificultad respiratoria e hipoxemia.

La coagulación intravascular diseminada (CID) ocurre en algunos pacientes debido a una exagerada estimulación de la cascada del complemento, resultando en una injuria endotelial adicional que termina en daño de órganos blanco. En algunos pacientes con infección o injuria tisular difusa, la incapacidad para mantener la homeostasis a través de mecanismos internos tiene como resultado una cascada de daño tisular, y finalmente, falla multisistémica y muerte.

El Colegio Americano de Médicos de Tórax, lideraron una conferencia para elaborar un consenso en 1992 y así sugerir definiciones uniformes. Este grupo propone que el término "Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" (SIRS) fuera utilizado para describir la respuesta inflamatoria a un insulto. Este insulto puede ser infeccioso o secundario a una variedad de procesos no infecciosos. Las causas no infecciosas de SIRS incluyen trauma, pancreatitis y shock hemorrágico. El término "sepsis" es utilizado para describir la respuesta inflamatoria a un proceso infeccioso. El comité también sugiere que las anomalías sistémicas específicas representan una continuidad de la severidad de la enfermedad en la respuesta inflamatoria y cada una tiene implicaciones pronósticas independientes. La definición para SIRS y sepsis relevante para pacientes pediátricos es la siguiente.

El conocimiento de lo que inicialmente parecía ser un producto bacteriano evasivo ha sido expandido y descrito en detalle. Las investigaciones recientes se enfocan en el entendimiento de la activación de dichos productos y la modulación de la respuesta al proceso inflamatorio con el último objetivo de desarrollar nuevas terapias para el mejoramiento del desenlace clínico.

Las citoquinas son un grupo de proteínas secretadas en respuesta a estímulos antigénicos o inflamatorios que median la inmunidad natural y la adquirida. Los efectos iniciales son locales; sin embargo, existen receptores de alta afinidad, de

tipo específico en diferentes órganos blanco lo que lleva a una variedad de efectos sistémicos. Estas acciones incluyen la iniciación de la cascada de inflamación, la regulación de la activación y quimiotaxis de los linfocitos, la regulación de la inmunidad natural, la estimulación, crecimiento y diferenciación de células progenitoras en la médula ósea, y la regulación de la inflamación mediada inmunológicamente.

Como es sugerido por Bone, la respuesta del organismo al estrés o a la infección es un balance entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios en un intento para mantener la homeostasis. Bone describió un sistema de estadios (Estadios 1-5) para la repuesta del organismo a un insulto. La respuesta inicial en el sitio local de invasión o de injuria está asociada con la liberación de mediadores proinflamatorios. Los mediadores antiinflamatorios son liberados posteriormente para regular esta respuesta y mantener la homeostasis. El estadio 2 ocurre si las defensas locales no están capacitadas para contener la infección y los mediadores son liberados dentro de la circulación sistémica. Los estadios 3 y 4 resultan cuando hay un desbalance entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria. Los pacientes típicamente manifiestan signos de disfunción orgánica multisistémica durante los estadios 3 y 4. Si la respuesta antiinflamatoria es excesiva el paciente desarrolla inmunosupresión y está en riesgo para una infección secundaria. El estadio 5 es el último estadio de disfunción orgánica multisistémica y típicamente resulta en muerte debido a respuestas pro y antiinflamatorias excesivas y desbalanceadas. Este estadio representa el extremo de la "disonancia inmunológica".

El síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS) es un factor crítico en el intento de mantener la homeostasis. Inicialmente, los efectos de las repuestas proinflamatorias y antiinflamatorias son locales. Los efectos sistémicos resultantes en cada respuesta son excesivos. Un CARS desbalanceado resulta en

energía y en un riesgo aumentado de infección secundaria, niveles persistentemente elevados de mediadores proinflamatorios o antiinflamatorios están asociados a un mayor riesgo de mortalidad. La falla en los estudios clínicos de terapia diseñada para atenuar la respuesta proinflamatoria en pacientes con sepsis puede estar relacionada con una falla en el entendimiento de la respuesta antiinflamatoria. Un mejor entendimiento de cuál respuesta predomina (SIRS o CARS) puede ser una herramienta apropiada para ayudar a guiar una terapia adjunta para pacientes con sepsis.

Un diferente número de condiciones médicas subyacentes pueden afectar la respuesta del paciente a la sepsis. Aquellos en mayor riesgo de muerte de sepsis son los neonatos de muy bajo peso al nacer, los niños desnutridos, niños con desórdenes de inmunodeficiencia ya sea primaria o adquirida y aquellos con enfermedades crónicas. Los estudios han mostrado que muchos pacientes con enfermedades crónicas tienen un alto nivel de concentración de citoquinas basales, sugiriendo que el sistema inmunológico está ya "preparado" para la liberación de mediadores inflamatorios adicionales. Algunos pacientes con enfermedades crónicas aparentan tener una disminución en la regulación a nivel del receptor; por tanto, a pesar del alto nivel basal de citoquinas ellos pueden tener una disminución de la respuesta clínica. Pacientes con defectos en el sistema vascular pueden tener una limitada habilidad para generar algunas citoquinas derivadas del endotelio, tales como óxido nítrico (NO) o prostaciclina (PGI₂). La gran variación en la respuesta clínica a insultos también sugiere una susceptibilidad genética determinada al daño celular inducido por mediadores en algunos pacientes. ^{1, 2, 3}

5.2.5. Sirs y parto prematuro. El entendimiento y el intento para prevenir parto pretérminos ha sido el objetivo primordial de la obstetricia moderna. Develar la

asociación entre infección y parto prematuro ha incluido la respuesta inflamatoria materna y fetal a la invasión microbiana, desde que la infección intramniótica está presente en un número desproporcionado de embarazos asociados con parto pretérmino y/o ruptura prematura de membranas. Aproximadamente 13% de mujeres con trabajo de parto pretérmino con membranas intactas tienen cultivos amnióticos positivos, comparados con el 34% de mujeres con ruptura prematura de membranas.

Entre pacientes en trabajo de parto pretérmino, aquellas con cultivo positivo de líquido amniótico más frecuentemente desarrollan corioamnionitis sintomática que mujeres no infectadas (37% vs. 7%), tienen ruptura espontánea de membranas (40% vs. 4%), y tienen trabajo de parto pretérmino refractario a tocolisis (86% vs. 16%) (41). La vaginosis bacteriana, una alteración en la ecología vaginal con un crecimiento primario de bacterias anaerobias, ha sido asociado con un aumento en el trabajo de parto pretérmino espontáneo. La bacteriuria asintomática y/o las infecciones de vías urinarias y las enfermedades de transmisión sexual (especialmente la sífilis) también están asociadas con aumento de nacimientos prematuros. Quedan preguntas con respecto a la relación causal entre la presencia de estos organismos y el inicio del trabajo de parto pretérmino. Es claro, sin embargo, que una respuesta inflamatoria puede ser generada en el líquido amniótico y en fetos de embarazos asociados con infección.

Romero et al, propone un modelo describiendo la relación de la expresión de las citoquinas en respuesta a la infección y el inicio del trabajo de parto. La cascada de citoquinas puede ser iniciada vía el sistema monocitos/macrófagos en respuesta a las infecciones maternas sistémicas o pro infecciones localizadas, tales como deciduitis. El feto es también capaz de iniciar la cascada cuando la infección intramniótica ocurre. Concentraciones de varios mediadores inflamatorios (IL-1b, TNF-a y endotóxina) en el líquido amniótico están elevadas

en madres con partos pretérmino, ruptura prematura de membranas y/o evidencia de infección intrauterina. Mediadores secundarios adicionales son generados en respuesta a estos productos y aparentan ser necesarios para que el trabajo de parto continúe.

Numerosos estudios han investigado el rol de los metabolitos del ácido araquidónico en el inicio del trabajo de parto. El ácido araquidónico es metabolizado por la vía de la ciclooxigenasa o la lipoxigenasa, resultando en la formación de prostaglandinas (PG) y tromboxanos ácidos hidroxieicosatetraenoico (HETE), lipoxinas y leucotrienos. El rol de estas citoquinas en el inicio de trabajo de parto a término ha sido claramente establecido, sin embargo, su rol en el trabajo de parto pretérmino es menos clara. Las membranas fetales y la placenta son capaces de producir prostaglandinas.

La infección bacteriana y las endotoxinas estimulan la producción de fosfolipasa A2 y fosfolipasa C resultando en un aumento de la formación de prostaglandinas en el amnios. La Interleuquina-1b también ha demostrado estimular la producción de prostaglandinas. Las concentraciones de prostaglandinas son más altas en mujeres en trabajo de parto pretérmino con evidencia de infección intrauterina y en aquellas que no responden a tocolisis.

Las concentraciones de PGE2 y PGE2a son mayores en mujeres con infección intramniótica, trabajo de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas y en aquellos refractarios a tocolisis. El rol de mediadores de la vía de lipoxigenasa aparenta ser más selectivo. Diferentes metabolitos han demostrado estimular la contracción uterina. Concentraciones de 5-HETE y leucotrieno B4 están aumentadas en el líquido amniótico de mujeres con trabajo de parto prematuro, sin embargo, no se han relacionado con la presencia de infección.

Las investigaciones demostraron concentraciones de IL-1ra en los compartimentos maternos, fetales y amnióticos en pacientes de diferentes edades gestacionales, ambos con y sin evidencia de invasión microbiana y encontraron que los niveles en el líquido amniótico y en el feto son mayores en aquellos con trabajo de parto pretérmino e infección intramniótica. Entre los pacientes con ruptura prematura de membranas, 58 por ciento tenían cultivos de líquido amniótico positivos, con *Ureaplasma urealytico* siendo el organismo más comúnmente aislado. Las concentraciones en líquido y fetales de IL-6 fueron superiores en madres con cultivos positivos y en aquellas con períodos de latencia cortos. Esto sugiere que una respuesta sistémica inflamatoria fetal tiene que ser necesaria para que el trabajo de parto pretérmino ocurra en población de alto riesgo.

Hay evidencia clínica e histológica de que la corioamnionitis aguda es un factor de riesgo para desarrollar parálisis cerebral (PC) en niños a término y prematuros. En una población de recién nacidos prematuros menores de 35 semanas de edad gestacional, los neonatos con corioamnionitis histológica desarrollaron más frecuentemente PC (86% vs. 44% $p < 0.05$), tuvieron evidencia de injuria de la sustancia blanca por ecografía transfontanelar (82% vs. 42%, $p < 0.005$); y tienen concentraciones altas en líquido amniótico de IL-1b e IL-6 (55). El rol de los mediadores inflamatorios y el riesgo de PC en neonatos a término permanecen no claro. En una población de estudio de neonatos a término > 2500 gramos, una asociación significativa entre corioamnionitis clínica o histológica y parálisis cerebral espástica. Los neonatos a término que desarrollaron parálisis cerebral espástica tuvieron una elevación significativa en muestras de sangre neonatal de interferón IL-1, IL-6, IL-8, TNF-a.

Las concentraciones elevadas de citoquinas aparentan ser un potencial marcador de un síndrome de respuesta inflamatoria fetal y están asociados con infección e inicio espontáneo de trabajo de parto pretérmino. Investigaciones que se

desarrollan nos ayudarán a definir las características de aquellos neonatos de más alto riesgo para desenlaces adversos y de esta forma guiar el desarrollo de las estrategias de intervención y tratamiento. ^{1, 2, 3}

5.2.6. SIRS y complicaciones de la prematuridad. Un número de investigadores ha estudiado asociaciones entre citoquinas elevadas y desenlaces adversos en niños pretérmino. El manejo expectante de los embarazos complicados por ruptura prematura de membranas y tocolísis activa para aquellos en trabajo pretérmino con membranas intactas ha llevado un a período de latencia significativo en muchos embarazos de alto riesgo. Hay una preocupación creciente que si estos embarazos se complican con corioamnionitis ocultas resulta en la liberación de mediadores inflamatorios, que pueden hacer daño al feto en desarrollo. En nuestro intento de disminuir el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria, podemos estar aumentando despreviamente el riesgo de injuria cerebral, enterocolitis necrotizante, y enfermedad pulmonar crónica, al retrasar estos partos de alto riesgo. ^{1, 2, 3}

5.2.7. SIRS e injuria cerebral. El aumento de sobrevivencia de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer a creado una larga cohorte de prematuros con riesgo de complicaciones incluyendo de resultados adversos en el neurodesarrollo. Hay una engrosada cantidad de literatura, que sugiere que SIRS en la madre, feto y en el neonato pueden ser en parte responsable del daño cerebral que ocurre en estos neonatos vulnerables.

El riesgo relativo para hemorragias intraventricular (HIV) es inversamente relacionado con la edad gestacional. La matriz germinal está en el pico de su fase migratoria entre la semana 24-28 de gestación, que se correlaciona con el pico de incidencia de HIV. La hemorragia intraventricular raramente ocurre luego de la

semana 34 cuando la matriz germinal involuciona. La hemorragia intraventricular ocurre en aproximadamente 40% de neonatos menores de 35 semanas de edad gestacional. Más del 30% de pacientes con hemorragia severa (grado III o IV) desarrollan exámenes neurológicos anormales o parálisis cerebral. La leucomalacia periventricular (LPV) ocurre en 7-26% de niños < 1500 gramos. La leucomalacia periventricular es el resultado de isquemia de la sustancia blanca periventricular. Esta área es vulnerable a daño isquémico debido a la pobremente desarrollada red de vasos penetrantes que crea una "zona de vertientes" cerca de los tejidos periventriculares. Pacientes afectados están en riesgo para el desarrollo de PC secundaria al daño de las vías corticoespinales que descienden por esta región. La leucomalacia periventricular es el único hallazgo ultrasonográfico más predictivo de parálisis cerebral con un VPP de 60-100%.

El recubrimiento endotelial del ventrículo es pobremente desarrollado en los fetos muy inmaduros y neonatos, creando una inadecuada barrera física para proteger la sustancia blanca de injuria citotóxica directa de mediadores en el LCR. El cerebro inmaduro carece de fenestraciones y de uniones estrechas en la barrera hematoencefálica, de donde hay un riesgo aumentado de infiltración por toxinas circulantes. La respuesta inflamatoria a la infección o hemorragia aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

En modelos animales, la inyección de citoquinas en el LCR causa una permeabilidad aumentada dosis dependiente en la barrera hematoencefálica.

Los tejidos fetales y placentarios son capaces de generar citoquinas e iniciar la cascada inflamatoria. Permanece no claro si las citoquinas pasan directamente de la circulación materna a la fetal; sin embargo, existe evidencia que niveles altos de citoquinas se desarrollan en el feto en respuesta a la amnionitis. Estos mediadores tienen luego acceso a la circulación fetal y pueden causar varios cambios

hemodinámicas y citotóxicos. Estos factores unidos a la inmadurez estructural del cerebro en desarrollo, crean únicos riesgos para la injuria cerebral. Muchos autores han mostrado que existen receptores en el cerebro para diversos mediadores proinflamatorios. Los lipopolisacáridos (LPS) estimulan la microglia y producen concentraciones elevadas de IL-1 β , TNF- α , IL-6 y TNF- α . La inyección de endotoxinas, en modelos animales, induce lesiones en la sustancia blanca similares a leucomalacia periventricular. El uso de inhibidores tales como dexametasona (inhibidor de TNF- α , IL-6) y pentoxifilina (inhibe TNF- α , IL-1) bloquean los efectos asociados de estas citoquinas en el SNC.

Damman y Levitón proponen diversos mecanismos que implican a las citoquinas en el desarrollo de Leucomalacia periventricular en neonatos nacidos de madres con evidenciado infección intrauterina. Diversas citoquinas inducen hipotensión fetal, que puede resultar en isquemia de la sustancia blanca periventricular en desarrollo. Las citoquinas estimulan la producción de factores tisulares que inician una CID resultando en daño endotelial. La inducción de citoquinas causa la liberación de factor activador de plaquetas, el cual causa injuria citotóxica directa en el cerebro. La IL-1 y TNF- α causan daño citotóxico directo a los oligodendrocitos y la mielina.

Ecodensidades persistentes, han sido consideradas por muchos como antecedentes de LPV, y fueron identificadas 2.6 veces más frecuentemente en recién nacidos de madres con corioamnionitis.

La LPV quística ocurrió en 22% de neonatos nacidos de madres con infección comparada con 9% de los controles. Neonatos nacidos de madres con corioamnionitis tienen cuatro veces más riesgo de desarrollar parálisis cerebral comparado con los controles (17% vs. 3%, $p < 0.05$). Estos niños tienen seis

veces más riesgo de LPV o HIV. Neonatos nacidos de madres con infección intrauterina tienen ocho veces más riesgo de presentar HIV o LPV.

En una cohorte de niños de muy bajo peso al nacer (500-1700 gramos). Aquellos nacidos luego de ruptura prematura de membranas tenían una incidencia significativa más alta de hallazgos anormales en el ultrasonido comparado con neonatos nacidos por indicaciones maternas. Los niños nacidos de madres con ruptura prolongada de membranas tienen diez veces más riesgo de lesiones mayores HIV grado III o IV o LPV y los neonatos nacidos debido a trabajo de parto pretérmino tienen 14 veces más riesgo de lesiones mayores. La corioamnionitis clínica, que fue más frecuente hallada en pacientes con trabajo de parto pretérmino y ruptura prematura de membranas, fue un factor de riesgo independiente para neurosonografía anormal en un modelo de regresión multivariado (OR 2.03, 95% CI 1.24 a 3.30, $p = 0.005$).

La corioamnionitis ha estado asociada con aumento de liberación de varias citoquinas incluyendo, TNF- α , IL-1, IL-6, Factor activador de plaquetas, leucotrienos y prostaglandinas. La corioamnionitis ha sido identificada como el antecedente obstétrico en pacientes que desarrollaron HIV o LPV, ambos de los cuales son predictores de alteraciones en el neurodesarrollo.^{1, 2, 3}

5.3. DEFINICIONES CLINICAS

Varios términos han sido utilizados para describir la respuesta sistémica a la infección, incluidos bacteriemia, sepsis, síndrome de sepsis y shock séptico. Clínicamente, el paciente con infección e injuria tisular difusa manifiesta un espectro de síntomas clínicos, que representan estadios progresivos del mismo proceso patológico subyacente. La respuesta inicial se concentra en contener el insulto; incluye esto taquicardia e infiltración local por neutrófilos y macrófagos. La

respuesta sistémica al insulto es generada por la reacción inflamatoria inicial, la activación del complemento y la liberación de mediadores inflamatorios secundarios. A medida que los mecanismos compensatorios fallan, el paciente presenta mala perfusión asociada con hipotensión y retardo en el llenado capilar. Evidencia de inadecuada perfusión incluye la alteración del estado de conciencia, oliguria y acidosis láctica. Las causas directas e indirectas de daño endotelial ocurren a través de la cascada inflamatoria. El aumento de la permeabilidad vascular asociado resulta en fuga capilar a los tejidos periféricos y a la circulación pulmonar. La alteración en el intercambio gaseoso causado por el edema pulmonar, desencadena síndrome de dificultad respiratoria e hipoxemia. La coagulación intravascular diseminada (CID) ocurre en algunos pacientes debido a una exagerada estimulación de la cascada del complemento, resultando en una injuria endotelial adicional que termina en daño de órganos blanco. En algunos pacientes con infección o injuria tisular difusa, la incapacidad para mantener la homeostasis a través de mecanismos internos tiene como resultado una cascada de daño tisular, y finalmente, falla multisistémica y muerte.^{4,7}

Las citoquinas son un grupo de proteínas secretadas en respuesta a estímulos antigénicos o inflamatorios que median la inmunidad natural y la adquirida. Los efectos iniciales son locales; sin embargo, existen receptores de alta afinidad, de tipo específico en diferentes órganos blanco lo que lleva a una variedad de efectos sistémicos. Estas acciones incluyen la iniciación de la cascada de inflamación, la regulación de la activación y quimiotaxis de los linfocitos, la regulación de la inmunidad natural, la estimulación, crecimiento y diferenciación de células progenitoras en la médula ósea, y la regulación de la inflamación mediada inmunológicamente.

Como es sugerido por Bone, la respuesta del organismo al estrés o a la infección es un balance entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios en un intento

para mantener la homeostasis. Bone describió un sistema de estadios (Estadios 1-5) para la repuesta del organismo a un insulto. La respuesta inicial en el sitio local de invasión o de injuria está asociada con la liberación de mediadores proinflamatorios:

- ◆ Los mediadores antiinflamatorios son liberados posteriormente para regular esta respuesta y mantener la homeostasis.
- ◆ El estadio 2 ocurre si las defensas locales no están capacitadas para contener la infección y los mediadores son liberados dentro de la circulación sistémica.
- ◆ Los estadios 3 y 4 resultan cuando hay un desbalance entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria. Los pacientes típicamente manifiestan signos de disfunción orgánica multisistémica durante los estadios 3 y 4. Si la respuesta antiinflamatoria es excesiva el paciente desarrolla inmunosupresión y está en riesgo para una infección secundaria.
- ◆ El estadio 5 es el último estadio de disfunción orgánica multisistémica y típicamente resulta en muerte debido a respuestas pro y antiinflamatorias excesivas y desbalanceadas. Este estadio representa el extremo de la "disonancia inmunológica".

El síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS) es un factor crítico en el intento de mantener la homeostasis. Inicialmente, los efectos de las repuestas proinflamatorias y antiinflamatorias son locales. Los efectos sistémicos resultantes en cada respuesta son excesivos. Un CARS desbalanceado resulta en energía y en un riesgo aumentado de infección secundaria, niveles persistentemente elevados de mediadores proinflamatorios o antiinflamatorios están asociados a un mayor riesgo de mortalidad.

La falla en los estudios clínicos de terapia diseñada para atenuar la respuesta proinflamatoria en pacientes con sepsis puede estar relacionada con una falla en

el entendimiento de la respuesta antiinflamatoria. Un mejor entendimiento de cuál respuesta predomina (SIRS o CARS) puede ser una herramienta apropiada para ayudar a guiar una terapia adjunta para pacientes con sepsis.

Un diferente número de condiciones médicas subyacentes pueden afectar la respuesta del paciente a la sepsis. Aquellos en mayor riesgo de muerte de sepsis son los neonatos de muy bajo peso al nacer, los niños desnutridos, niños con desórdenes de inmunodeficiencia ya sea primaria o adquirida y aquellos con enfermedades crónicas. Los estudios han mostrado que muchos pacientes con enfermedades crónicas tienen un alto nivel de concentración de citoquinas basales, sugiriendo que el sistema inmunológico está ya "preparado" para la liberación de mediadores inflamatorios adicionales. Algunos pacientes con enfermedades crónicas aparentan tener una disminución en la regulación a nivel del receptor; por tanto, a pesar del alto nivel basal de citoquinas ellos pueden tener una disminución de la respuesta clínica. Pacientes con defectos en el sistema vascular pueden tener una limitada habilidad para generar algunas citoquinas derivadas del endotelio, tales como óxido nítrico (NO) o prostaciclina (PGI₂). La gran variación en la respuesta clínica a insultos también sugiere una susceptibilidad genética determinada al daño celular inducido por mediadores en algunos pacientes.

El Colegio Americano de Médicos de Tórax, lideraron una conferencia para elaborar un consenso en 1992 y así sugerir definiciones uniformes. Este grupo propone que el término "Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" (SIRS) fuera utilizado para describir la respuesta inflamatoria a un insulto. Este insulto puede ser infeccioso o secundario a una variedad de procesos no infecciosos. Las causas no infecciosas de SIRS incluyen trauma, pancreatitis y shock hemorrágico.

El término "sepsis" es utilizado para describir la respuesta inflamatoria a un proceso infeccioso. El comité también sugiere que las anomalías sistémicas específicas representan una continuidad de la severidad de la enfermedad en la respuesta inflamatoria y cada una tiene implicaciones pronósticas independientes.
4, 7

Las últimas definiciones fueron publicadas por Pediatrics Critical Care en enero del 2005 modificadas del adulto donde definen sepsis, SIRS, falla multiorgánica, choque séptico, sepsis grave en pediatría en un consenso de 20 expertos. Las características clínicas varían según la edad del paciente las cuales se mencionan en la siguiente tabla:

Características clínicas según la edad del paciente.

GRUPO ETAREO	TAQUICARDIA	BRADICARDIA	FRECUENCIA RESPIRATORIA	LEUCOCITOS $\times 10^3/\text{mm}^3$	PAS mmHg
0-7 días	>180	<100	>50	>34	<63
1 sem 1 mes	>180	<100	>40	>19.5 o <5	<75
1 mes-1 año	>180	<90	>34	>17.5 o <5	<100
2-5 años	>140	NA	>22	>15.5 o <6	<94
6-12 años	>130	NA	>18	>13.5 o <4.5	<105
13-17 años	>110	NA	>14	>11 o <4.5	<117

NA: No Aplicable

5.3.1. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (sirs). La presencia de más de 2 de los siguientes 4 criterios

- Temperatura central $>38.5^\circ\text{C}$ o $<36^\circ\text{C}$
- Taquicardia definida como más de dos desviaciones estándar para la edad en ausencia de estímulos externos, uso de medicamentos, estímulos dolorosos u

otra inexplicable elevación persistente superior de 0.5 a 4 horas. En niños menores de 1 año de edad: bradicardia definida como disminución de la frecuencia cardiaca <10 percentil para la edad en ausencia de estímulo vagal, fármacos B-bloqueadores, enfermedad congénita cardiaca u otra inexplicable depresión persistente superior de 0.5 horas.

- Frecuencia respiratoria mayor de 2 desviaciones estándar normales para la edad o ventilación mecánica por procesos agudos no desencadenados por enfermedad neuromuscular o administración de anestesia

5.3.2. Infeccion.

- Sospecha o confirmación por cultivo positivo para un patógeno o síndrome clínico asociado con alta probabilidad de infección.
- Leucocitosis o leucopenia para la edad (leucopenia no desencadenada por quimioterapia) o >10% de neutrófilos inmaduros.
- Cambios en la prueba de reacción de polimerasa.
- Evidencia de infección por hallazgos positivos al examen físico, imágenes o test de laboratorio (Ej: anormalidad celular en fluidos corporales generalmente estériles, radiografía torácica consistente con neumonía, rash petequial o purpurico o púrpura fulminante)

5.3.3. Sepsis. SIRS con la presencia de resultados sospechosos o confirmación de infección.

5.3.4. Sepsis severa. Sepsis mas uno de los siguientes: disfunción de órganos cardiovascular o síndrome de distres respiratorio agudo o disfunción de 2 o mas órganos.

5.3.5. Choque séptico. Sepsis y disfunción de órgano cardiovascular.

5.3.6. Disfunción de órgano

DISFUNCION CARDIOVASCULAR:

Posterior a la administración de un bolo de líquidos endovenosos isotónicos ≥ 40 ml/kg en 1 hora:

- Disminución de la presión arterial (hipotensión) $<$ percentil 5 para la edad o presión sistólica menor de 2 desviaciones estándar para la edad

Ó

- Necesidad de medicamentos vasoactivos para mantener la presión arterial en rangos normales (dopamina >5 ug/kg/minuto, dobutamina, epinefrina, norepinefrina)

Ó

- Dos o mas de los siguientes:
 - Acidosis metabólica no explicada: déficit de base >5.0 mEq/L
 - Aumento del lactato arterial >2 veces por encima de lo normal
 - Oliguria: orina $<0,5$ ml/kg/hora
 - Llenado capilar tardío: >5 segundos
 - Brecha de temperatura central o periferica $>3^{\circ}\text{C}$

DISFUNCION RESPIRATORIA:

- $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <300$ en ausencia de enfermedad cardiaca cianosante o enfermedad pulmonar preexistente.

Ó

- $\text{PaCO}_2 >65$ torr o 20 mm Hg sobre la línea base de PaCO_2

Ó

- Necesidad de $>50\%$ FIO₂ para mantener una saturación $\geq 92\%$
- Ó
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva.

DISFUNCION NEUROLOGICA:

- Glasgow ≤ 11
- Ó
- Cambios agudos en el estado mental con disminución en la puntuación de Glasgow ≥ 3 de la línea anormal de base.

DISFUNCION HEMATOLOGICA:

- Recuento de plaquetas $< 80.000/\text{mm}^3$ o disminución del 50% del conteo del máximo valor en los 3 días previos (para pacientes hematológicos y oncológicos crónicos)
- Ó
- INR > 2

DISFUNCION RENAL:

Creatinina sérica ≥ 2 veces sobre el límite normal para la edad o la duplicación de la línea de base de creatinina.

DISFUNCION HEPATICA:

- Bilirrubina total ≥ 4 mg/dL (no aplicable para recién nacidos).
- Ó
- ALT aumentada 2 veces sobre el límite para la edad.

5.4. CLASIFICACION DE LA SEPSIS

Las infecciones neonatales pueden clasificarse según el germen que la causa ó por el momento en el que se produce el contagio. Casi todas las infecciones neonatales ocurren en la primera semana de vida y son consecuencia de la exposición a microorganismos de los genitales maternos durante el parto. Sin embargo, en los últimos decenios, con los avances en el cuidado intensivo neonatal y la supervivencia de neonatos de muy bajo peso, que requieren periodos de hospitalización muy prolongados, la incidencia de infección tardía ha aumentado en todas las unidades neonatales. ^{4,7}

5.4.1. Sepsis neonatal temprana. Definida como la sepsis que ocurre en las primeras 72 horas de vida. Las infecciones perinatales tempranas se adquieren antes o durante el momento del parto. La transmisión es vertical y generalmente los microorganismos responsables son los que colonizan el canal del parto (*Streptococos del grupo B, E. coli, Streptococcus faecalis, Listeria monocytogenes, Haemophilus influenzae, Clamidia y Mycoplasma*). Entre los factores predisponentes que más se han asociado a la infección bacteriana en la primera semana de vida, podemos encontrar al grado de prematurez y los trastornos médico maternos que puedan predisponerlo a infección fetal o neonatal, como por ejemplo: infección del tracto genitourinario materno o trabajo de parto prematuro. En la siguiente tabla, se pueden ver algunos factores de riesgo a considerar al ver la posibilidad de que un bebé esté infectado.

Con frecuencia encontramos en RN con sepsis más de un factor de riesgo. Aunque en algunos RN los síntomas son inespecíficos y de inicio lento (mala tolerancia, distensión abdominal, ictericia, hepatoesplenomegalia etc.), la sintomatología más frecuente es el distres respiratorio grave, que con frecuencia precisa ventilación mecánica, acompañado de hipotensión arterial y acidosis

metabólica. Estos pacientes pueden evolucionar a shock séptico y fallo multiorgánico. En RN con infección por *estreptococo B* puede producirse además hipertensión pulmonar persistente, secundaria a vasoespasmo pulmonar asociado a niveles elevados de tromboxanos y leucotrienos.

Cuando la infección se adquiere en el canal del parto los síntomas aparecen generalmente en la primera semana de vida y con mucha mayor frecuencia antes de los tres días. La infección del líquido amniótico puede dar lugar a infección fetal, causante de sufrimiento fetal agudo y/o de un cuadro de dificultad respiratoria inmediata al nacimiento, difícil de distinguir de la enfermedad de membrana hialina.

Antecedentes familiares de hermanos con enfermedad bacteriana sistémica antes de los 3 meses de edad.

<p>Trastornos maternos:</p> <p>Rotura prematura de membranas o tiempo prolongado entre rotura de las membranas y el parto</p> <p>Corioamnionitis</p> <p>Infección del tracto urinario</p>
<p>Características del trabajo de parto:</p> <p>Trabajo de parto prematuro</p> <p>Taquicardia fetal sin fiebre materna, pérdida de sangre, hipotensión o medicación que induzca taquicardia</p>
<p>Características del recién nacido:</p> <p>Líquido amniótico teñido de meconio</p> <p>Requerimiento de oxígeno</p> <p>Fiebre</p> <p>Neutropenia</p> <p>Sexo masculino</p> <p>Anomalías congénitas que producen ruptura de las barreras anatómicas a la infección</p> <p>Leucocitos PMN y microorganismos intracelulares en el aspirado gástrico</p>

Trastornos que aumentan el riesgo de infección bacteriana Sistémica en los recién nacidos durante los primeros 3 días de vida. Fuente: Schaffer-Avery. "Enfermedades del recién nacido"

5.4.1.1. Factores de riesgo.

Parto pretérmino. El entendimiento y el intento para prevenir parto pretérminos ha sido el objetivo primordial de la obstetricia moderna. Develar la asociación entre infección y parto prematuro ha incluido la respuesta inflamatoria materna y fetal a la invasión microbiana, desde que la infección intramniótica está presente en un número desproporcionado de embarazos asociados con parto pretérmino y/o ruptura prematura de membranas. Aproximadamente 13% de mujeres con trabajo de parto pretérmino con membranas intactas tienen cultivos amnióticos positivos, comparados con el 34% de mujeres con ruptura prematura de membranas.

Entre pacientes en trabajo de parto pretérmino, aquellas con cultivo positivo de líquido amniótico más frecuentemente desarrollan corioamnionitis sintomática que mujeres no infectadas (37% vs. 7%), tienen ruptura espontánea de membranas (40% vs. 4%), y tienen trabajo de parto pretérmino refractario a tocolisis (86% vs. 16%). La vaginosis bacteriana, una alteración en la ecología vaginal con un crecimiento primario de bacterias anaerobias, ha sido asociada con un aumento en el trabajo de parto pretérmino espontáneo. La bacteriuria asintomática y/o las infecciones de vías urinarias y las enfermedades de transmisión sexual (especialmente la sífilis) también están asociadas con aumento de nacimientos prematuros. Quedan preguntas con respecto a la relación causal entre la presencia de estos organismos y el inicio del trabajo de parto pretérmino. Es claro, sin embargo, que una respuesta inflamatoria puede ser generada en el líquido amniótico y en fetos de embarazos asociados con infección.

Numerosos estudios han investigado el rol de los metabolitos del ácido araquidónico en el inicio del trabajo de parto. El ácido araquidónico es metabolizado por la vía de la ciclooxigenasa o la lipoxigenasa, resultando en la formación de prostaglandinas (PG) y tromboxano ácidos

hidroxieicosatetraenoico (HETE), lipoxinas y leucotrienos. El rol de estas citoquinas en el inicio de trabajo de parto a término ha sido claramente establecido, sin embargo, su rol en el trabajo de parto pretérmino es menos clara. Las membranas fetales y la placenta son capaces de producir prostaglandinas. La infección bacteriana y las endotoxinas estimulan la producción de fosfolipasa A₂ y fosfolipasa C resultando en un aumento de la formación de prostaglandinas en el amnios. La Interleuquina 1b también ha demostrado estimular la producción de prostaglandinas. Las concentraciones de prostaglandinas son más altas en mujeres en trabajo de parto pretérmino con evidencia de infección intrauterina y en aquellas que no responden a tocolisis.

Las concentraciones de PG E₂ y PG E_{2a} son mayores en mujeres con infección intramniótica, trabajo de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas y en aquellos refractarios a tocolisis. El rol de mediadores de la vía de lipoxigenasa aparenta ser más selectivo. Diferentes metabolitos han demostrado estimular la contracción uterina. Concentraciones de 5-HETE y leucotrieno B₄ están aumentadas en el líquido amniótico de mujeres con trabajo de parto prematuro, sin embargo, no se han relacionado con la presencia de infección.

Las investigaciones demostraron concentraciones de IL_{1ra} en los compartimentos maternos, fetales y amnióticos en pacientes de diferentes edades gestacionales, ambos con y sin evidencia de invasión microbiana y encontraron que los niveles en el líquido amniótico y en el feto son mayores en aquellos con trabajo de parto pretérmino e infección intramniótica.

Entre los pacientes con ruptura prematura de membranas, 58% tenían cultivos de líquido amniótico positivos, con *Ureaplasma urealyticum* siendo el organismo más comúnmente aislado. Las concentraciones en líquido y fetales de IL₆ fueron superiores en madres con cultivos positivos y en aquellas con períodos de latencia

cortos. Esto sugiere que una respuesta sistémica inflamatoria fetal tiene que ser necesaria para que el trabajo de parto pretérmino ocurra en población de alto riesgo.

Las concentraciones elevadas de citoquinas aparentan ser un potencial marcador de un síndrome de respuesta inflamatoria fetal y están asociados con infección e inicio espontáneo de trabajo de parto pretérmino. Investigaciones que se desarrollan nos ayudarán a definir las características de aquellos neonatos de más alto riesgo para desenlaces adversos y de esta forma guiar el desarrollo de las estrategias de intervención y tratamiento. ^{4, 7}

Ruptura prematura de membranas ovulares. Durante la gestación, el moco cervical y las membranas ovulares forman una barrera importante que separa al feto y al líquido amniótico estériles del canal vaginal cargado de bacterias, por lo que casi nunca se observan gérmenes en el líquido amniótico antes del parto. La pérdida de la integridad de las membranas corioamnióticas antes del inicio del trabajo de parto, recibe el nombre de ruptura prematura de membranas (RPM).

Su incidencia varía del 3 al 18%. Esta amplia diferencia puede corresponder a variaciones en la definición y en la población estudiada. Aproximadamente el 8-10% de pacientes con embarazo a término la presentan. El 25% de los casos de RPM ocurre antes del término y es la responsable del 30% de los partos pretérmino.

La RPM tiene como complicaciones: infección materna (corioamnionitis), infección fetal, trabajo de parto pretérmino, parto pretérmino, oligoamnios e hipoxia y asfixia fetal secundaria a compresión del cordón umbilical.

Se define corioamnionitis como la infección de las membranas fetales por bacterias. Su incidencia es del 0,5 - 10% de todos los embarazos. Se han establecido 3 vías de infección:

- ◆ Ascendente: es la más frecuente, ocurre en los casos de RPM.
- ◆ Hematógena: producida por *listeria monocytogenes*, *estreptococo del grupo B* y *campylobacter*.
- ◆ Procedimientos obstétricos invasivos: amniocentesis (1:1000), transfusión intrauterina (5%), cerclaje cervical (1-2%), fetoscopia y biopsia de las vellosidades coriales.

Una vez ocurre el ingreso del microorganismo, los neutrófilos maternos de la sangre que baña al espacio intervelloso, son atraídos para fijarse inicialmente en la lámina basal de la placa coriónica (estadio I: subcorionitis).

A continuación migran hacia el interior de la placa (estadio II: corionitis). Por último alcanza la membrana basal del amnios (estadio III: corioamnionitis). Normalmente no pasan a través de esta membrana basal hacia el líquido amniótico ya que no poseen una enzima que rompa el colágeno tipo V, constituyente importante de dicha membrana.

Los neutrófilos fetales de los vasos umbilicales son atraídos con frecuencia por sustancias quimiotácticas del líquido amniótico, lo que produce una migración hacia la cavidad amniótica. Con menor frecuencia, los neutrófilos del líquido amniótico migran hacia el cordón umbilical. En la evolución de la infección, esta migración de las células inflamatorias ocurre inicialmente en la vena y posteriormente en las arterias umbilicales. Este proceso recibe el nombre de funisitis.^{4,7}

Los organismos más frecuentemente aislados se enumeran en la tabla siguiente:

Microorganismos.

MICROORGANISMO	n (% de cultivo positivo)
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	27 (68%)
<i>Mycoplasma hominis</i>	6 (15%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4 (10%)
<i>Streptococcus viridans</i>	4 (10%)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	4 (10%)
<i>Peptostreptococcus</i>	4 (10%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	3 (8%)
<i>Enterococcus sp.</i>	3 (8%)
<i>Bacteroides</i>	2 (5%)
<i>Fusobacterium</i>	1 (2%)
<i>Candida albicans</i>	1 (2%)
Flora mixta	42%

Microorganismos aislados en pacientes con RPMO en RN pretérmino
De una muestra de 80 pacientes, modificado de Ovalle y cols, 1997.

Abuso materno de alcohol, cigarrillo e infección neonatal. Hay estudios que muestran que la ingesta maternal de alcohol aumenta el riesgo de infección en

recién nacidos a término. El uso crónico de alcohol suprime el sistema inmunológico adulto, aumentando el riesgo para una variedad de infecciones.

El alcohol aumenta el riesgo de infección porque altera las defensas inmunes contra las bacterias encapsuladas. Las células inflamatorias aisladas de adultos humanos alcohólicos presentan liberación deficiente de citoquinas y otros mediadores proinflamatorios, y por consiguientes suprimen la respuesta del organismo a la infección.

El consumo de alcohol durante del embarazo se asocian con efectos específicos funcionales y anatómicos sobre el feto que incluyen retardo de crecimiento intrauterino disfunción del sistema nervioso central, anormalidades cráneo faciales y defectos en otros sistemas orgánicos. Sin embargo, los efectos del alcohol en el sistema inmune en desarrollo requieren atención clínica posterior.

El tabaquismo materno también aumenta significativamente el riesgo de infección. Estudios previos han demostrado conteos disminuidos de leucocitos en los recién nacidos de madres que fumaban. Segundo, se aumenta el número de madres portadoras de *Streptococo del grupo B* en mujeres que fuman, mientras que fumar puede aumentar el riesgo de corioamnionitis en la mujer embarazada.

Ambos factores maternos claramente tienen impacto en el desarrollo de sepsis en el recién nacido. Finalmente, el uso concurrente de alcohol y cigarrillo en las madres, puede afectar sinérgicamente el sistema inmune de la madre y de los recién nacidos en desarrollo. ^{4, 7}

5.4.1.2. Infección por *Escherichia coli*

Agente etiológico y epidemiología. *Escherichia coli* es un bacilo gramnegativo perteneciente a la familia de las *Enterobacteriáceas*, móvil por flagelos periféricos, anaerobios facultativos, son indol positivas, descarboxilan la lisina, fermentan el manitol, y producen gas a partir de glucosa. *E. Coli* es la bacteria gramnegativa más comúnmente productora de septicemia durante el período neonatal. Alrededor del 40% de las cepas de *E. Coli* que causan septicemia poseen el antígeno capsular K1 y es normal identificar cepas idénticas a las sanguíneas en los cultivos de nasofaringe o recto del paciente.

Manifestaciones clínicas. Las características clínicas de la sepsis por *E. Coli* son generalmente similares a las observadas en los recién nacidos con enfermedad causada por otros patógenos. Hoy en día es materia de preocupación la aparición de infección en neonatos prematuros, sobre todo después de rotura de membranas, causadas por *enterobacterias* resistentes, hecho favorecido por el uso de antibióticos en la madre.

Diagnóstico. Al igual que en las infecciones causadas por otros microorganismos, el patrón de oro en el diagnóstico de sepsis por *E. Coli* está dado por el aislamiento del germen de la sangre o LCR. Asimismo, el diagnóstico de infección bacteriana sistémica debe comenzar con una evaluación cuidadosa de los signos y síntomas del recién nacido, un examen físico, información de indicadores de laboratorio, y una historia que incluya antecedentes maternos y relevantes recientes de la sala de neonatología.

La muestra de sangre debe ser de un mínimo de 0,5 ml. Con frecuencia antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano es útil obtener cultivos de otros sitios, como por ejemplo de orina, LCR.

Tratamiento. Cuando se detecta *E. Coli* colonizando abundantemente la vagina, se vio que está asociado a mayor morbilidad materna y neonatal, pero no está establecido si es útil la intervención en estos casos. Sí hay que tener en cuenta si se presentan factores de riesgo como ser fiebre intraparto, parto prematuro o signos de infección neonatal. En estos últimos casos debe valorarse el uso de antibióticos en la madre y/o en el recién nacido.

En el caso de obtención de un exudado vaginal positivo para *E. Coli* sensible a ampicilina, se usará como profilaxis Ampicilina 2 gr, intravenosa, seguidos de 1 gr intravenoso cada 4 horas hasta el nacimiento. ^{4,7}

5.4.1.3. Infección por estreptococo β -hemolítico del grupo b

Agente etiológico. El *estreptococo β -hemolítico del grupo b* (EGB) o *Streptococcus agalactiae* es el microorganismo grampositivo más común productor de septicemia y meningitis durante el primer mes de vida de recién nacidos mayores de 37 semanas de gestación. Se trata de microorganismos esféricos u ovoides, se disponen en cadenas. Son típicamente β -hemolítico y producen sólo un poco más grandes que las colonias (1 a 2 mm de diámetro). Hidrolizan el hipurato de sodio y dan positivo a la prueba de CAMP.

Se incluyen 9 serotipos, de los cuales es el III el que predomina en las infecciones neonatales. Una de las vías de infección es la transmisión vertical de una madre al hijo. En algunas salas de neonatología se ha implicado la adquisición hospitalaria.

Epidemiología. El EGB es flora normal del aparato gastrointestinal y genitourinario, colonizando menos frecuentemente la faringe. En el momento del parto se encuentra en la vagina o anorrecto en un 5 a 35% de las mujeres embarazadas en nuestro país. La tasa de transmisión vertical es del 50% y de

estos recién nacidos el 1-2% desarrollan enfermedad clínica (3 por 1000 de nacido vivos). El factor de mayor importancia es la exposición del recién nacido al microorganismo en el aparato genital de la madre, pero otros factores pueden modificar de manera adversa la evolución del bebé, como ser el parto pretérmino, corioamnionitis materna, rotura de membranas más de 18 horas antes del parto y la exposición a un alto inóculo por una cepa virulenta de EGB. Otro factor a tener en cuenta es la concentración materna de anticuerpos séricos contra el polisacárido capsular del *estreptococo*.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas más comunes de las infecciones por *Streptococcus del Grupo B* son septicemia, neumonía y meningitis. En la mujer embarazada puede ser causa de infección urinaria, relacionada con un alto nivel de colonización genital, siendo también importante como germen causante de corioamnionitis y endometritis. En algunos trabajos se lo ha relacionado con bajo peso al nacer, con parto prematuro, rotura de membranas y muerte fetal.

En el neonato puede aparecer como infección localizada o sistémica desde el nacimiento hasta el tercer mes de vida. Puede presentarse bajo dos formas clínicas y etiológicamente diferentes: sepsis temprana y sepsis tardía siendo más frecuente la primera.

La sepsis precoz se adquiere antes o durante el momento del parto. Los síntomas aparecen durante la primera semana de vida y se caracteriza por distrés respiratorio, apnea, taquipnea, neumonía, shock y menos frecuente, meningitis. El índice de mortalidad es del 20 al 25%.

En la sepsis tardía los síntomas aparecen entre la 3ª y 4ª semana de vida, pudiendo presentarse hasta los 3 meses de edad como una bacteriemia oculta o una meningitis.

En la tabla que a continuación se presenta se pueden apreciar las características de la enfermedad por EGB.

Características de la enfermedad clínica por *estreptococos del Grupo B*.

CARACTERÍSTICA	INICIO TEMPRANO	INICIO TARDÍO
Edad al inicio	0-7 días	8-30 días
Complicaciones maternas	Frecuentes	Raras
Incidencia de prematuridad	Frecuente (30%) I, II, III, V	Rara III (90%)
Serotipos frecuentes	5-20%	2-6%
Mortalidad		

Fuente: Infecciones perinatales bacterianas. Ruvinsky et al.

Diagnóstico. Es recomendable estudiar la colonización de vagina y recto como screening entre las semanas 35 y 37 de gestación, y siempre que exista sospecha de corioamnionitis.

Las muestras se toman con hisopo estéril, una del introito vaginal (sin utilizar espéculo) y otra de la zona perianal, colocando los hisopos cada uno en tubo seco. Estos hisopos se siembran en medio rico de enriquecimiento para EGB, como por ejemplo, Caldo Cerebro-corazón con gentamicina y ácido nalidíxico, o Tod Hewitt. Se incuba 18-24 horas y se hace un subcultivo en agar sangre, identificando a las colonias β -hemolíticas como estreptococos Grupo B, teniendo en cuenta que un 7-10% de los EGB son no hemolíticos.

No se aconsejan las técnicas de detección de antígenos para diagnosticar las embarazadas portadoras. Pueden utilizarse técnicas moleculares como el PCR en tiempo real para identificar a las gestantes portadoras en el momento del parto.

En cuanto al diagnóstico en el neonato el patrón oro es el aislamiento del microorganismo de la sangre. Para ello, ante la sospecha de sepsis, es imprescindible la toma de por lo menos un hemocultivo de sangre periférica. Dada la frecuente participación meníngea en la sepsis perinatal en todas sus fases, se recomienda hacer una punción lumbar. El urocultivo no está indicado en la sepsis temprana.

Prevención de la infección por EGB. A las embarazadas con factores de riesgo se les deberá administrar profilaxis antibiótica para prevenir la infección neonatal precoz por EGB. Dentro de los siguientes factores de riesgo se debe practicar la profilaxis:

- Embarazadas con colonización positiva.
- Detección durante la gestación de bacteriuria, sintomática a asintomática, por EGB.
- Existencia de antecedente de hijo previo con sepsis por EGB, independientemente del estado de colonización.
- Parto prematuro con edad gestacional menor de 37 semanas si no se conoce el estado de portadora de EGB.
- Presencia de algunos de los siguientes factores: fiebre intraparto (mayor a 38°C) y/o rotura de membranas ovulares superior a 18 horas en prematuros o 24 horas en recién nacidos a término.

La profilaxis antibiótica constaría de la administración al comienzo del trabajo de parto de Penicilina G intravenosa (5 millones de UI y repetir 2,5 millones de UI

cada 4 horas hasta su finalización) o Ampicilina intravenosa (sólo si no se dispone de penicilina, 2 grs y repetir 1 gr cada 4 horas hasta su finalización).

Ante casos de alergia a beta-lactámicos usar Clindamicina 900 mg intravenosos cada 8 horas, o Vancomicina 1 g. cada 12 horas intravenosa.

Tratamiento. Antes de efectuar el diagnóstico definitivo, ante la sospecha de sepsis o de meningitis, se debe comenzar la antibioticoterapia utilizando una combinación de Ampicilina 200 mg/kg/día o Penicilina G 300.000-400.000 U/kg/día más Gentamicina 5-7 mg/kg/día, durante 10 a 14 días.^{4,7}

5.4.1.4. Infección por *listeria monocytogenes*

Agente etiológico y epidemiología. *Listeria monocytogenes* es un bacilo grampositivo pequeño, aeróbico, móvil, catalasa positiva, oxidasa negativa, las reacciones de Voges-Proskauer y rojo de metilo son positivas. Hidroliza la esculina en pocas horas, pero no la urea ni la gelatina; no produce indol ni SH₂. Produce ácido de la D-glucosa y de otros azúcares. El contenido de guanina-citosina de su ADN es bajo, entre el 36% y el 38%, crece lentamente en el laboratorio y produce una zona pequeña de hemólisis en agar sangre. Es un parásito intracelular facultativo que se encuentra ampliamente en el ambiente, y la infección en humanos se observa a veces por el contacto con animales domésticos o alimentos contaminados. La infección se transmite vía transplacentaria, vía ascendente o durante el parto. La tasa de prevalencia estimada en Estados Unidos es del 13/100.000 recién nacidos vivos.

Manifestaciones clínicas. Al igual que en las infecciones por EGB, existen dos formas: de inicio temprano o precoz y de inicio tardío. La afectación fetal puede ser causa de muerte fetal y aborto, parto prematuro de un neonato infectado con el

cuadro clínico denominado granulomatosis infantiséptica. Esta enfermedad se caracteriza por la formación de abscesos o granulomas diseminados en órganos internos como hígado, pulmón, bazo, riñón y cerebro. Las manifestaciones se producen solamente cuando la infección se ha adquirido dentro del útero, a través de la placenta, y el pronóstico es muy grave, con una mortalidad del 60%.

La enfermedad de inicio precoz tiene una incidencia de alrededor de 1,5 por 10.000 partos. La enfermedad de inicio tardío toma la forma de meningitis, apareciendo habitualmente en la segunda semana de vida, pudiendo ocurrir hasta la cuarta a quinta semana. El LCR tiene pleocitosis marcada, la glucosa generalmente está disminuida y a menudo se observan monocitos en el extendido. La meningitis es causada generalmente por el serotipo IV B y se suele adquirir del medio ambiente o a través del canal de parto. El pronóstico de la meningitis es relativamente bueno con respecto a supervivencia y secuelas.

Diagnóstico. *Listeria monocytogenes* se puede aislar fácilmente de muestras orgánicas habitualmente estériles como sangre, líquidos cefalorraquídeo y amniótico, placenta, meconio y tejido fetal.

Estas muestras deben ser remitidas al laboratorio y procesadas tan pronto como sea posible o en su defecto conservarse a 4°C durante un máximo de 48 horas. Las muestras clínicas normalmente estériles pueden ser inoculadas directamente en medios habituales como el agar sangre. Las muestras de sangre pueden inocularse en cualquier sistema convencional de hemocultivos.

Se puede realizar la prueba de la hemólisis para diferenciarla de *L. innocua*, especie no patógena aislada con más frecuencia. Sólo tres especies de *Listeria* son hemolíticas: *L. monocytogenes*, *L. seeligeri* y *L. ivanovii*. La serología es de escaso valor dado que la *Listeria* comparte antígenos con otras bacterias.

Puede también realizarse anatomía patológica de placenta (microabscesos y hallazgo de bacilos en los granulomas placentarios).

Tratamiento. El tratamiento antibiótico de elección es la utilización de Ampicilina más un aminoglucósido (gentamicina o amikacina) como tratamiento inicial en infecciones severas durante los primeros 5 a 7 días, seguidos de Ampicilina sola para completar una serie de dos semanas.

En meningitis las dosis recomendadas son las siguientes:

- Penicilina G, en < 7 días, 250.000-450.000 U/kg/d cada 8 horas
- En > 7 días, 450.000 U/kg/d cada 6 horas
- Ampicilina, en < 7 días, 200 mg/kg/d cada 8 hs
- En > 7 días, 300 mg/kg/d cada 4-6 hs

El tratamiento en meningitis se prolonga por 14 a 21 días.

Las cefalosporinas no son activas contra *Listeria monocytogenes*.^{4,7}

5.4.2. Septis neonatal tardía. En la infección neonatal tardía los síntomas aparecen después de los primeros 3 días de vida o incluso después. El agente etiológico puede no proceder de la madre; de hecho, el origen más frecuente es nosocomial, siendo la vía respiratoria, el tubo digestivo y los catéteres vasculares, las puertas de entrada de la infección. Existe no obstante otro grupo que incluye a RN con infección extrahospitalaria, adquirida por contagio a partir de un miembro de la familia o comunidad.

Entre los recién nacidos de más de 1 semana de vida que necesitan cuidados intensivos neonatales, los factores de riesgo maternos son menos importantes. Se tornan importantes el grado de prematurez, la presencia de catéteres

endovenosos o arteriales centrales, la mala integridad cutánea y la desnutrición. El germen más aislado en este grupo es *Staphylococcus epidermidis*.^{4,7}

5.4.2.1. Infección extrahospitalaria. Aparece en recién nacidos no ingresados en Unidades neonatales. Los gérmenes más comúnmente implicados son el *Estreptococo grupo B*, *Listeria monocytogenes*, *E.coli*, *S.pneumoniae* y *H.influenzae*.

Los síntomas suelen aparecer entre los 10-30 días de vida, con un comienzo insidioso y con signos clínicos inespecíficos (decaimiento, escasa vitalidad y/o irritabilidad, inestabilidad térmica y rechazo del alimento). Si el cuadro progresa la clínica se hace más florida, apareciendo síntomas: neurológicos (llanto agudo convulsiones, letargia y fontanela llena), consecuencia de la frecuente participación del SNC, especialmente en las infecciones por *Estreptococo B* y *E.coli*, responsables también de un alto número de osteoartritis; digestivos, urinarios (con anomalías en el sedimento), hematológicos (ictericia, púrpura, esplenomegalia, sangrado digestivo), respiratorios (polipnea, bradipnea, llanto quejumbroso, distres), musculoesqueléticos (dolor, paresias, posturas atípicas). También son frecuentes las manifestaciones cutáneo-mucosas como rash, piodermitis, onfalitis, abscesos, conjuntivitis, rinitis o secreción por el oído externo.

No obstante, todos estos síntomas sugerentes de sepsis tardía pueden ser expresión de otras patologías neonatales no infecciosas, como cardiopatías congénitas, enfermedades metabólicas, cuadros obstructivos intestinales, hiperplasia suprarrenal etc., con las que es imprescindible hacer el diagnóstico diferencial.^{4,7}

5.4.2.2. Infección nosocomial

Epidemiología. Es preocupante la emergencia de patógenos nosocomiales con resistencia a los antibióticos dado que hay más de 2 millones de infecciones nosocomiales cada año en los EE.UU. y 50-60% son causados por gérmenes resistentes. Cambios en los patrones de resistencia se están viendo en niños y adultos, con *enterococos* resistentes a vancomicina, *estafilococos* resistentes a meticilina y Gram (-) multirresistentes como los más importantes.

Un enfoque multidisciplinario para mejorar la utilización de antibióticos y prevenir la transmisión nosocomial de organismos multirresistentes ha sido propuesto. Sus recomendaciones incluyen limitar la elección y duración de terapia empírica, mejorar las prácticas de prescripción y monitorizar la resistencia de los antimicrobianos. El establecimiento de guías clínicas ha demostrado que cambia las tasas de colonización por organismos resistentes. La selección de antibióticos limitada y con objetivo específico junto con la vigilancia epidemiológica y la implementación de medidas de control de infecciones podría ayudar a controlar el problema de la resistencia.

Patógenos. Es importante monitorizar los cambios en el tiempo de la flora causante de la infección. Actualmente los *estafilococos coagulasa negativo* son la causa más frecuente de sepsis de comienzo tardío.

Entre niños de <1500 gramos, la red de investigación perinatal reportaron que los Gram (+) eran responsables del 70%, Gram (-) del 18% y hongos del 12% de sepsis tardías. Estos hallazgos fueron similares a los publicados en un análisis retrospectivo de 10 años en un solo centro con los Gram (+) causando 57% de casos.

La sepsis nosocomial es causada por gérmenes presentes en los servicios de neonatología (especialmente en las UCI neonatales) y, por tanto, los factores de riesgo que favorecen su aparición serían los siguientes: La sobreutilización de antibióticos y la insuficiencia de personal sanitario que haga difícil seguir los protocolos de limpieza, lo que conlleva la permanencia y la difusión de bacterias patógenas en detrimento de las bacterias saprofitas.

Aunque existan bacterias patógenas en el ambiente, tienen que ser transportadas al RN para producir contaminación de la piel y las mucosas y, por tanto, el lavado y la desinfección insuficientes de las manos son las principales causas de contaminación, pero también tiene importancia la utilización de material de diagnóstico y tratamiento (termómetros, fonendoscopios, sondas, incubadoras, etc.) insuficientemente desinfectado. En la contaminación de la mucosa respiratoria, los factores de riesgo más importantes son la intubación intratraqueal, las aspiraciones intratraqueales y la utilización de respiradores. En la contaminación de la mucosa digestiva, los factores de riesgo más importantes son la utilización de sondas nasogástricas inadecuadamente desinfectadas, la utilización de tetinas de biberones contaminadas y el empleo de fórmulas nutricionales elaboradas sin la debida limpieza.

Una vez que el RN se contamina con bacterias patógenas, éstas pueden dividirse de forma logarítmica y atravesar la barrera cutáneo-mucosa e invadir el torrente circulatorio. En este sentido, las punciones venosas y arteriales, y sobre todo la utilización de catéteres invasivos para perfundir alimentación por vía intravenosa, son factores de primer orden que favorecen la llegada de bacterias a la sangre.

Una vez que se produce la invasión del torrente circulatorio, las bacterias se dividen de forma logarítmica y la aparición de infección dependerá de sus características (más facilidad con *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, *Candida*

spp.) y de las defensas del RN, que en el caso de ser prematuro estarán deprimidas (menos inmunoglobulina G, complemento y citocinas, menor capacidad de movilización de los neutrófilos y macrófagos, etc.).

Otros agentes que empiezan a cobrar un papel preponderante en la génesis de la infección, específicamente por los riesgos de resistencia bacteriana, son los *Enterococcus*, son microorganismos que antiguamente se les conocía como *Streptococcus del grupo D*, este agente es de los más temidos por encontrar en los brotes nosocomiales, por su capacidad para montar resistencia contra glucopéptidos del tipo de la vancomicina; asimismo, es capaz de transmitir códigos de plásmidos de resistencia a *Staphylococcus* al grado de no tener alternativa para tratamiento en el futuro. También se han encontrado algunos agentes poco comunes, como la aparición de tres o cuatro casos por año de infecciones por *Streptococcus agalactiae*, también conocido como *Streptococcus del grupo B* y de *Listeria monocytogenes* resistentes. Las especies de *Candida* significaron a mediados de los 90 un grave problema.

Factores de riesgo. La frecuencia de las sepsis nosocomiales en las series publicadas es muy diversa, ya que unas refieren la incidencia sólo en RN de menos de 1.500 g, otras a RN ingresados en UCI, la mayoría no incluyen las sepsis nosocomiales en niños todavía ingresados, pero que tienen más de un mes de edad y, por último, la identificación de sepsis nosocomiales como de comienzo tardío (más de 3 días de vida) motiva la exclusión de las que inician la sintomatología en los primeros 3 días de vida y la inclusión de las sepsis verticales tardías (que comienzan la sintomatología después del tercer día de vida).

El bajo peso es el factor de riesgo más importante para sepsis nosocomial. Las causas del aumento de las sepsis en los RN de menos de 1.500 g son la inmadurez inmunológica, la mayor utilización de tecnología invasiva, el aumento

de la población bacteriana patógena en las UCI y el mayor número de días de ingreso y, por tanto, de riesgo por día/paciente.

Por estos motivos, en la actualidad, las infecciones nosocomiales son la primera causa de mortalidad en los servicios de neonatología. La mortalidad más alta en los RN de menos de 1.500 g y menos de 28 días de vida con sepsis fue referida en las series publicadas como debida a las menores defensas biológicas en este grupo de niños; por este motivo los RN de ≤ 1.500 g. que tienen más de 28 días de vida no tienen más mortalidad que los RN de más de 1.500 g de peso al nacer, debido a que las defensas ya han madurado.

Manifestaciones clínicas. La clínica de las sepsis nosocomiales es similar a la descrita para las sepsis de transmisión vertical, pero se debe destacar que las sepsis por *Candida spp.* Son de sintomatología más superpuesta y de progresión más lenta, y que las causadas por *S. epidermidis* son más frecuentes en RN prematuros que tienen colocado un catéter invasivo.

5.4.2.3. Infección nosocomial por *Staphylococcus epidermidis*. En la actualidad, los *Estafilococos coagulasa negativo* son los microorganismos patógenos relacionados mas frecuentemente con las infecciones adquiridas en las unidades neonatales, especialmente *S. epidermidis*. Afectan por lo general a recién nacidos de muy bajo peso, hospitalizados durante periodos prolongados de tiempo y que requieren diferentes técnicas invasivas, tanto para su monitorización como para su tratamiento.

Se postulan varias razones para la prevalencia actual de los *Estafilococos coagulasa negativos* como patógenos intrahospitalarios: la primera es que son residentes normales de la piel de los recién nacidos, por lo que la colonización es importante al final de la primera semana; además, estos microorganismos se tornan resistentes por el uso de antibióticos de amplio espectro. Por último, estos *Estafilococos* elaboran factores de adherencia que les permiten fijarse a superficies de catéteres, derivaciones y prótesis y formar biopelículas; una vez adheridos, quedan cubiertos por una capa protectora de limo, que inhibe la fagocitosis y la actividad antimicrobiana. A esto debe añadirse que, en el prematuro, la actividad opsónica del suero está disminuida de modo inversamente proporcional a la edad gestacional.

Manifestaciones clínicas. La clínica de sepsis de estos recién nacidos suele ser inespecífica y no muy grave, aunque hay casos fulminantes. De ahí la importancia del reconocimiento temprano, para iniciar con rapidez el tratamiento específico. De los síntomas inespecíficos, las alteraciones en la termorregulación suelen ser las iniciales; también son frecuentes las apneas y la bradicardia, particularmente en pretérminos con peso inferior a 1500 gr. En el 20-35% aparecen manifestaciones gastrointestinales, consistentes en rechazo del alimento, restos gástricos, regurgitaciones, distensión abdominal y diarrea. Las alteraciones hemodinámicas se reflejan en mala perfusión periférica, piel marmórea y acidosis metabólica, a veces primera manifestación del cuadro séptico.

Se han informado casos de endocarditis en RN con sepsis por *S. epidermidis* que tenían un catéter central en aurícula derecha; en estos casos la bacteriemia es persistente pese al uso adecuado de antibióticos. La meningitis por *S. epidermidis* se produce también en ausencia de catéteres intraventriculares, coincidiendo con bacteriemia y cuadro séptico. Es característica la escasa repercusión en la citoquímica del LCR: la glucosa y las proteínas suelen ser normales, y el recuento

de leucocitos escaso; clínicamente se traduce tanto por letargia como por irritabilidad, con fontanela llena. También se ha descrito la participación del *S. Epidermidis* en cuadros de enterocolitis necrotizante en prematuros, en general formas leves, y en neumonías en RN ventilados.

5.4.2.4. Infección nosocomial por *Candida sp.* La incidencia de las infecciones nosocomiales sistémicas por *Candida* en las unidades de neonatología ha aumentado considerablemente desde comienzos de la década de 1990, pasando de menos de 5 por 1.000 ingresos a 10-12/1.000 según Saiman et al. En prematuros de menos de 1.500 g representan aproximadamente el 7 % de las infecciones nosocomiales, tienen una mortalidad global tres veces más alta que las infecciones bacterianas por estafilococo coagulasa negativo y entrañan una gran morbilidad. *Candida* es casi exclusivamente la causante de las infecciones fúngicas del recién nacido, y predomina *C. albicans* en las infecciones precoces materno-fetales, y *C. parapsilosis* en las infecciones nosocomiales.

Estas infecciones suelen ir asociadas con diversos factores favorecedores de infección, como RNMBP, antibióticos previos, catéteres venosos centrales y otros procedimientos invasivos. Su diagnóstico se basa en el aislamiento del germen en sangre y/o líquido cefalorraquídeo.

La falta de especificidad de los signos clínicos reveladores de estas infecciones unidas al retraso en la confirmación bacteriológica, determina una demora en el diagnóstico y en la instauración de un tratamiento eficaz que agrava su pronóstico. Este está directamente relacionado con la precocidad de su detección y grado de extensión inicial de la afección. Esto hace importante la utilización de marcadores biológicos tempranos de infección (proteína C reactiva, procalcitonina, trombocitopenia y otros) que, aunque inespecíficos, ayudan a evaluar precozmente la posibilidad de una sepsis neonatal para un tratamiento empírico.

Se ha comprobado que las sepsis fúngicas se asocian más frecuentemente a trombocitopenia que las sepsis bacterianas, en particular las causadas por *estafilococo coagulasa negativo*.

En la mayoría de las series *C. albicans* es la más frecuentemente aislada, seguida de *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, pero en la nuestra predomina *C. glabrata* (50 %), seguida de *C. albicans* (37,5 %) y de *C. parapsilosis* (12,5 %). Fairchild et al, al comparar la sepsis neonatal por *C. glabrata* con otras especies de *Candida*, observaron que las primeras se asociaban con recién nacidos de mayor edad gestacional y peso que, con frecuencia, habían recibido antibioterapia de amplio espectro.

El tratamiento debe realizarse con Anfotericina B 0.5-1mg/kg/24 horas en infusión endovenosa en 2-6 horas por 7 a 10 días.

Diagnostico. El diagnóstico se fundamenta en la presencia de sintomatología, hemograma alterado (leucopenia $<5.000/\mu\text{l}$; trombocitopenia $<50.000/\mu\text{l}$; relación neutrófilos inmaduros/maduros $>0,2$; neutrófilos inmaduros/totales $>0,16$), PCR superior a 10 mg/l y hemocultivo positivo (se recomienda extraer un mínimo de 1 ml de sangre). En el caso de *S. epidermidis*, por ser un germen ubicuo y comensal en la piel del RN, puede contaminar la sangre en el momento de la extracción; por ello, para considerarlo como causante de infección se requieren 2 extracciones periféricas diferentes con positividad en ambas o en una extracción periférica y en punta de catéter invasivo al retirarlo.

En RN prematuros en los que haya mucha dificultad para realizar 2 extracciones sanguíneas, se puede aceptar una sola punción periférica con toma de sangre con 2 equipos de extracción y siembra en 2 botellas, y que luego se aísle en ambas el mismo germen (similar antibiograma). En los casos dudosos entre contaminación

e infección, se puede recurrir a técnicas moleculares para identificar los tipos patógenos.

Tratamiento. El tratamiento se fundamenta en la utilización inmediata de antibióticos en presencia de sospecha de sepsis (terapia empírica), para después dirigir el tratamiento antibiótico según el resultado del antibiograma realizado con las bacterias aisladas en el hemocultivo. Como terapia empírica recomendamos la utilización de ampicilina más gentamicina o cefotaxima (según la epidemiología del servicio), y en caso de RN con catéter invasivo, sustituir la ampicilina por vancomicina. Es importante destacar que en las sepsis por *Candida spp.* en un niño portador de catéter invasivo se debe retirar el catéter y no colocar otro hasta que no se complete un mínimo de 4 días de tratamiento con anfotericina B (convencional, liposomal o asociada a complejo lipídico). El tratamiento de la sepsis por *Candida ssp.* se debe realizar por un tiempo mínimo de 10 días con Anfotericina B a dosis de 1 mg/kg/día en infusión lenta. Se deben buscar otros focos de infecciones micóticas como endocarditis o meningitis los cuales requieren tratamientos mas prolongados.

Como en el caso de las sepsis verticales, el tratamiento de soporte puede ser complejo (sustancias vasoactivas, ventilación mecánica, hemofiltración, etc.). Entre otras medidas terapéuticas, la utilización de inmunoglobulinas por vía intravenosa ha sido recientemente analizada por la base de datos Cochrane y se ha demostrado no eficaz; se ha demostrado que la terapéutica con factor estimulante de las colonias de granulocitos o con factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos disminuye la mortalidad en RN con sepsis y leucopenia, pero se aconseja realizar más ensayos clínicos para generalizar la utilización de esta terapéutica.

Prevención. Hay numerosos reportes de infección nosocomial epidémica en las UCIN. Aunque el paciente podría ser el reservorio los trabajadores de la salud, equipos hospitalarios y procedimientos invasivos son los principales vectores. El entendimiento de las fuentes de infección y del modo de transmisión son esenciales para determinar las medidas de control.

La variabilidad en las ratas de infección entre centros con poblaciones de pacientes similares sugiere que algunos factores de riesgo son modificables. La red de estudios neonatales de Vermont Oxford diseñó e implementó un estudio prospectivo colaborativo para disminuir las ratas de infección nosocomial. Este demostró que una combinación de intervenciones localizadas en factores de riesgo era más eficaz que una intervención única, identificándose las llamadas "mejores prácticas potenciales". Éstas incluyeron el lavado de manos, la nutrición enteral temprana, disminución de los días de hiperalimentación, cuidado meticuloso de la piel, disminución de las venopunturas, disminución de los días de ventilación mecánica y reducción del uso de líneas centrales.

Las estrategias para prevención de IN en la UCIN incluyen además la adherencia a las precauciones universal de contacto con pacientes, una relación baja enfermera/paciente y evitar el hacinamiento. Hay que minimizar el riesgo de contaminación de los catéteres; Educación y retroalimentación al personal de enfermería y monitoreo continuo y vigilancia de las ratas de IN.

Teniendo en cuenta la frecuencia y mortalidad de las infecciones nosocomiales es lógico realizar los máximos esfuerzos para evitarlas. En este sentido, los protocolos de diagnóstico que permitan evitar la utilización de antibióticos en casos dudosos, la implantación y el seguimiento de protocolos de limpieza y esterilización del material de diagnóstico y tratamiento y conseguir un número

adecuado de personal sanitario y una infraestructura suficiente son medios que previenen el sobrecrecimiento y la permanencia de gérmenes patógenos.

Para evitar la contaminación del RN por los gérmenes patógenos la medida más eficaz es el lavado adecuado de las manos antes de entrar en contacto con el neonato y la utilización de material de diagnóstico y tratamiento limpio y estéril.

La invasión del torrente circulatorio se ve dificultada si se favorece la instauración temprana de alimentación enteral, lo que conlleva menos días de alimentación por vía intravenosa y en la utilización de técnicas estériles para la colocación de catéteres invasivos y para el manejo de sus conexiones y llaves.

Aunque todas las medidas anteriores son muy importantes, no serán suficientemente efectivas si no se convence a todo el personal sanitario de que las infecciones nosocomiales pueden y deben ser evitadas; para incentivarlo en la consecución de este objetivo, deben realizarse sesiones periódicas acerca de las infecciones nosocomiales, cómo se transmiten y de qué medios disponemos para evitarlas, y también se debe analizar en sesiones conjuntas con todo el personal sanitario las infecciones nosocomiales habidas en los últimos 3-6 meses y discutir los posibles factores epidemiológicos que han podido contribuir a la infección.

Cuidado de la piel del neonato. La piel es una barrera antimicrobiana y mecánica. Niños de muy bajo peso tienen una barrera poco desarrollada causando pérdida de agua y mayor riesgo de infección.

El estrato córneo la capa más externa de la piel, típicamente se desarrolla en el tercer trimestre y durante las primeras 4 semanas en prematuros. Este tiene un pH ácido, segrega lípidos antimicrobianos y libera citoquinas antiinflamatorias

incluyendo IL₁, IL₁ α , TNF- α , IL₁₀ y IL₂. Estas acciones disminuyen el riesgo de infección.

Aunque no hay consenso sobre prácticas de cuidado efectivas éstas incluyen la prevención de trauma, uso de apósitos transparentes sobre las prominencias óseas, barreras semipermeables entre la piel y esparadrapo, electrodos activados por agua y abolir el uso de pegantes como benjuí o mastisol). El uso de emolientes mejora la integridad de la piel interactuando con el estrato córneo para formar una barrera mecánica.

Pero estudios recientes no muestran disminución del riesgo de infección.

Prevención de la infección nosocomial respiratoria. La mayoría de las infecciones respiratorias se asocian a equipos o a virus sincitial respiratorio e influenza y aumenta a medida que disminuye el peso al nacer. Los equipos respiratorios albergan patógenos del agua como *Serratia* y *Pseudomonas*. Las estrategias de prevención incluyen disminuir el riesgo de ventilación mecánica, disminuir las interrupciones del circuito y el uso de asepsia durante la succión.

La colonización de la vía aérea en infantes ventilados mecánicamente no ha estado asociada consistentemente con diseminación hemática o cambios radiológicos de neumonía y es muy difícil, de erradicar aun usando antibióticos.

El virus sincitial respiratorio (VSR) causa epidemias de bronquiolitis e infección respiratoria baja, se transmite por contacto directo con secreciones infectadas. También se transmite por contacto indirecto dado que sobrevive en objetos inanimados por largo tiempo. La medida más efectiva de prevención es el lavado de manos. Algunos autores invocan el uso de batas para disminuir el riesgo de contaminación.

La influenza se disemina a través del aire, los procedimientos de aislamiento para pacientes especializados son controversiales, sin embargo, la mayoría usa máscaras.

Durante el contacto con los pacientes el lavado de manos y la inmunización de trabajadores de la salud es la herramienta principal de prevención.^{4,7}

5.4.3. Diagnóstico de la infección del recién nacido. Independientemente de los datos derivados de la anamnesis y la exploración clínica, el diagnóstico se basa en diferentes exámenes complementarios. El "patrón oro" para el diagnóstico de sepsis neonatal o meningitis es el aislamiento del microorganismo de la sangre y/o del LCR. Por tanto, ante la sospecha de sepsis es imprescindible la obtención de al menos un hemocultivo de sangre periférica. Dada la frecuente participación meníngea en la sepsis neonatal en todas sus fases, es recomendable hacer una punción lumbar en todos los RN con sepsis y obligatorio ante la mínima sospecha de sintomatología neurológica. Por el contrario el urocultivo no está indicado en la sepsis precoz (sí en las tardías), salvo que haya anomalías renales conocidas.

Tradicionalmente se han utilizado la suma de signos clínicos con datos hematológicos que permitan tener una mayor sensibilidad para realizar el diagnóstico de sepsis y utilizar razonablemente la terapia antibiótica; sin embargo, se requiere de mucha acuciosidad para tomar esta decisión porque se estima que uno de cada dos niños recibirá antibióticos sin tener una justificación real; por ello, se investigan otras rutas diagnósticas que permitan establecer con precisión cuándo está infectado el recién nacido.^{1, 2, 3, 4, 7}

Leucograma. El número de leucocitos totales, incluso con cifras <5000 ó >30.000, no es un buen índice predictivo de sepsis, arrojando un 50% de errores

diagnósticos. Por el contrario, tiene gran valor el recuento de neutrófilos, tanto inmaduros como totales, así como el índice NI/NT; la neutropenia es de gran valor para el diagnóstico de sepsis. No obstante, todos estos datos pueden ser normales en el curso de las primeras horas de evolución del cuadro infeccioso. Igualmente, los RN hijos de madres toxémicas suelen presentar leucopenia y los hijos de madres tratadas con corticoides pueden presentar leucocitosis. Rodwell y cols diseñaron un sistema de puntuación hematológica basado en el recuento leucocitario, recuentos y proporciones de neutrófilos totales e inmaduros, cambios degenerativos en los neutrófilos y trombocitopenia; con una sensibilidad del 96% y un valor predictivo del 99%. La evidencia de trombocitopenia es un marcador sugestivo de proceso infeccioso activo.

Reactantes de fase aguda. La proteína C reactiva (PCR) es un reactante precoz de fase aguda. Sintetizada por el hígado, aumenta en el transcurso de 6-7 horas tras un estímulo inflamatorio. Dado que la infección es la causa más frecuente de inflamación en el RN, la elevación de la PCR es un marcador útil de sepsis neonatal. Así, está elevada (>de 0.8 mg/dl) en el 85% de los RN con enfermedad bacteriana grave, siendo un buen patrón para el seguimiento del cuadro séptico y la valoración de la efectividad del tratamiento.

Otro aspecto importante acerca de los avances en el diagnóstico de la sepsis neonatal es conocer la respuesta biológica desde el punto de vista inmune del recién nacido en toda la cadena de sucesos involucrados en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, y el papel que juegan las citocinas, proteínas mediadoras de respuestas celulares que son desencadenantes de diversos estímulos de los procesos inflamatorios, mencionándose aquéllas que se asocian a respuestas TH₁ como la interleucina 1, factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 6, éstas son sustancias conocidas como de respuesta proinflamatorias; por otra parte, las citocinas asociada a la fase antiinflamatoria

que presentan una respuesta inmunomoduladoras tipo TH₂, donde se involucran interleucina 10 y 4, entre otras.

Uso potencial de citoquinas para el diagnostico y pronostico en infeccion

En neonatos y en pacientes pediátricos, los signos y síntomas clínicos de la sepsis algunas veces no son específicos. La sutilidad de las presentaciones son enmascaradas por el amplio uso de antibióticos, que hace que la confianza en los cultivos bacterianos sea difícil. La positividad de un hemocultivo en una población neonatal de alto riesgo es tan baja como del 20%.

Desafortunadamente, los exámenes de laboratorio corrientemente utilizados para apoyar una sospecha clínicas son ya sean poco sensibles o poco específicos. Muchos autores han sostenido el uso de una cuenta leucocitos anormales y de la relación células inmaduras a neutrófilos totales. Este examen no ha probado ser sensible o específico, excepto cuando la neutropenia extrema está presente.

El reconocimiento de que varios mediadores inflamatorios son liberados en respuesta a la infección ofrece una única oportunidad para facilitar un diagnóstico temprano de sepsis en la práctica clínica. Las citoquinas son producidas en respuesta a infecciones por Gram (+) o Gram (-). La habilidad para generar una respuesta inflamatoria no está relacionada con la edad gestacional. Aunque numerosos mediadores pro y antiinflamatorios han sido detectados en pacientes con sepsis, estudios de marcadores para usar en el diagnóstico de infección se han concentrado en la correlación con niveles de proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral (TNF), interleukina-1 (IL₁), interleukina-6 (IL₆), receptor antagonista de interleukina (IL-1_{ra}), óxido nítrico (NO), interleukina 8 (IL₈) molécula 1 de adhesión intercelular circulante (ICAM-1). La gran mayoría de estos mediadores han sido medidos como parte de protocolos y no están corrientemente disponibles en laboratorios diagnósticos de rutina.

El factor necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) es activado por los macrófagos y los monocitos en respuesta a infecciones por Gram (-) dentro de la siguiente hora de la presentación del lipopolisacárido. Esta citoquina es un importante mediador de la cascada inflamatoria porque regula la producción de varias otras citoquinas proinflamatorias.

Los niveles $TNF\alpha$ e IL_6 se han demostrado elevados en pacientes con sepsis documentada comparados con aquellos con sepsis sospechada o controles. La combinación del uso de niveles $TNF\alpha$ e IL_6 tiene un alto valor predictivo y utilidad clínica que medidos cada uno por aparte.

La proteína C reactiva (PCR) es el test más comúnmente utilizado que apoya un diagnóstico clínico de sepsis, especialmente en la población neonatal. La PCR es un reactante de fase aguda sintetizado en el hígado dentro de las primeras seis horas luego de la estimulación de otras citoquinas proinflamatorias, tales como IL_6 . Los niveles séricos son típicamente detectables dentro de las 12 horas. En neonatología los niveles son generalmente medidos a las 12 a 24 horas en un neonato cuya madre recibió antibióticos intraparto, o al inicio de síntomas clínicos en neonatos con sepsis tardía sospechada.

El mayor valor de medir PCR, en la práctica clínica, es su valor predictivo negativo con mediciones seriadas. La sensibilidad en el inicio de los síntomas clínicos es sólo del 30-40%, sin embargo, algunos autores han reportado que con mediciones seriadas, la sensibilidad puede aumentar hasta un 92% durante el curso de la enfermedad. La PCR usada en combinación con otros valores de citoquinas, tales como IL_8 e IL_6 , mejora el valor predictivo positivo.

IL_1 es una citoquina inflamatoria con una función crítica en iniciar la cascada inflamatoria resultando en una respuesta sistémica a la infección o a la injuria.

Este temprano mediador, producido primariamente por la activación de fagocitos mononucleares, puede ser identificado inmediatamente luego de la infección, pero tiene una corta vida media. En humanos las dos formas de IL₁ son la IL_{1a} y la IL_{1b} que son producidas como precursores y transformadas en forma activa. IL_{1a} afecta la función de los monocitos pero no se encuentra en la circulación sistémica. La IL_{1b} es la forma detectada en la circulación sistémica. IL₁ independientemente induce hipotensión y potencia los efectos de TNF α y del IL₆.

Es capaz de regular su propia producción. Estos efectos combinados aumentan el colapso circulatorio que se observa ocasionalmente en pacientes con sepsis. IL₁ es también un potente pirógeno porque estimula un rápido incremento en las prostaglandinas hipotalámicas, resultando en una respuesta febril. La IL_{1b} es la única citoquina con inhibidor natural: IL₁ antagonista de receptores (IL_{1ra}). Las concentraciones de IL_{1ra} tienen su pico a las 2-4 horas luego de la invasión bacteriana y continúan elevadas por 24 horas. La alta sensibilidad y mayor vida media de la IL_{1ra} hace que sea una alternativa para "screening" en pacientes con sepsis.

La IL₆ es una citoquina pleiotrópica sintetizada por numerosas líneas celulares (monocitos, células endoteliales, fibroblastos) en respuesta a la inflamación o injuria tisular. La IL₆ estimula la activación de células T, induce la diferenciación de células T citotóxicas e induce la producción de anticuerpos por células B. Niveles elevados de IL₆ preceden y regulan la producción de proteínas de fase aguda, incluyendo PCR y fibrinógeno. Las concentraciones tienen su pico en horas luego de la invasión bacteriana. La IL₆ tiene una corta vida media, que limita su utilidad clínica porque niveles aislados no son predictivos todo el tiempo durante el proceso inflamatorio.

La IL₆ es un indicador sensible en sepsis de origen tardío neonatal con una sensibilidad reportada del 80-83% y una especificidad del 78-90%. De cualquier modo, las concentraciones de IL₆ no aparentan ser un indicador sensible en el inicio temprano de sepsis si se realiza una sola medición, la sensibilidad de IL₆ sola fue solo de 78%. El uso combinado de PCR y niveles de IL₆ aumenta la sensibilidad a un 96%, la especificidad a un 74%, el valor predictivo positivo a 49% y el valor predictivo negativo al 99% en pacientes con infección bacteriana y cultivos positivos. Niveles persistentemente elevados de IL₆ tienen un 92% de sensibilidad y un 96% de especificidad, VPP de 86%, y un VPN de 98%. Todos los pacientes que sobrevivieron disminuyeron sus concentraciones de IL₆ luego del inicio de la terapia antibiótica.

La interleuquina 8 (IL₈) es una citoquina proinflamatoria importante producida por los macrófagos, monocitos y células endoteliales en respuesta a la infección. También es un medidor temprano que ha sido detectado en la primera hora de invasión bacteriana. El factor de necrosis tumoral alfa regula la producción de IL₈.

Este es un quimioatrayente que resulta en un aumento de la infiltración de neutrófilos en el área de la injuria. Muchos investigadores han estudiado la sensibilidad de las concentraciones de IL₈ en detectar pacientes con sepsis. Aparentemente es más sensible cuando se usa en combinación con otros exámenes, tales como la PCR. La sensibilidad de una sola medición de concentraciones de IL₈ fue 77%, comparado al 88% con mediciones repetidas. La sensibilidad combinada de IL₈ y PCR fue 96%. Las mediciones seriadas aumentan el valor predictivo.

La IL₁₀ es una importante citoquina. Es producida por las células T ayudadoras, células B, macrófagos y monocitos. La IL₁₀ regula disminuyendo la producción de varias citoquinas proinflamatorias, influyendo TNF α , IL₁, IL₆ y NO. IL₁₀ y previene

la citotoxicidad de los macrófagos. También induce la actividad procoagulante y la liberación de radicales libres de oxígeno. Modelos experimentales han demostrado que la administración de IL₁₀ resulta en disminución en los niveles de otras citoquinas proinflamatorias.

La molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM) es una citoquina producida en respuesta a la infección que circula en una forma soluble. El interferón gamma, TNF α y la IL₁ aumentan la expresión de esta molécula en la superficie celular. En una población de neonatos pretérmino de 24-36 semanas de gestación, los niveles de ICAM estuvieron aumentados en pacientes con hemocultivos positivos, y se pudieron detectar hasta dos días antes del inicio de los síntomas clínicos. Los niveles circulantes de ICAM estuvieron aumentados en neonatos con cultivos positivos demostrados al inicio de la sepsis, con una sensibilidad reportada 88% y especificidad del 85%.

El receptor soluble IL₂ (sIL_{2R}) Ha demostrado activar y movilizar linfocitos in vitro. Niveles de sIL_{2R} mayores de 1500 U/ml tienen sensibilidad del 71%, VPP de 100% y VPN de 87%. Los niveles persistían elevados por siete días luego de la evaluación inicial en el grupo de sepsis. La sensibilidad de sólo 71% limita su utilidad como un test inicial de "screening"; sin embargo, la especificidad del 100% es intrigante y necesita ser confirmada en estudios clínicos más grandes.

El óxido nítrico es un compuesto endógeno con efecto en muchos órganos. La sintetasa de óxido nítrico es la enzima responsable de la producción de óxido nítrico. El shock está asociado con alteraciones significativas en la biosíntesis de óxido nítrico. La isoforma constitutiva regula las concentraciones basales de NO, la forma inducible es estimulada por lipopolisacáridos y varias citoquinas proinflamatorias, tales como IL₁, IL₂, TNF, interferón, resultando en un aumento de los niveles locales y circulantes de óxido nítrico y la consecuente vasodilatación y

shock. En altas concentraciones, el NO puede ser citotóxico. Se mantiene sin aclarar si la producción de óxido nítrico es beneficiosa o deletérea en sepsis; por tanto continúa la precaución en el uso de inhibidores de óxido nítrico en pacientes con sepsis hasta que el rol patofisiológico del NO este más claramente definido.

El óxido nítrico tiene una extremadamente corta vida media, lo que lo hace difícil de medir directamente. Este compuesto es degradado a nitritos y nitratos, que son productos más estables y han sido utilizados como medidas indirectas de la síntesis de óxido nítrico. Los niveles pueden ser afectados por cambios en el balance de nitrógeno debido a una pobre nutrición o a función renal anormal.

Varias citoquinas son promisorias marcadores para la infección. Investigaciones adicionales están encaminadas a determinar cuáles citoquinas son la más sensible o específica para el diagnóstico infección sistémica y cuáles sirven como indicadores pronóstico.

Por último, la demostración de antígenos bacterianos en fluidos orgánicos se ha incorporado rutinariamente al diagnóstico de infección neonatal, basada en la detección del antígeno polisacárido de la cápsula bacteriana mediante la aglutinación de partículas de látex. El más usado en nuestro medio es frente a *Streptococo grupo B*, aunque también se puede realizar la detección de antígenos de *E.coli* y *Hemophilus*.

5.4.4. Tratamiento de la infección

Antibioterapia. La gravedad de la sepsis neonatal obliga a la administración de antibióticos antes de conocer el resultado de los estudios bacteriológicos y en ocasiones sin haber recibido aún información sobre el índice de neutrófilos. El tratamiento antibiótico debe iniciarse tras la recogida de muestras para cultivos

bacteriológicos, incluyendo LCR en los RN con sepsis tardía, dada su frecuente asociación con meningitis. La vía de administración de antibióticos debe ser intravenosa, respetando las dosis y diluciones especiales para los neonatos así como la duración del tiempo de perfusión de los mismos.

Una situación frecuente es la del RN con antecedentes de infección pero asintomático. No existe un criterio de actuación unánime, pero el más aceptado es la realización de una serie blanca y hemocultivo. Si el RN es pretérmino, algunos autores recomiendan administrar antibióticos hasta conocer el resultado del hemocultivo.

La elección del antibiótico depende de varios factores: agente etiológico sospechado, susceptibilidad del microorganismo en nuestro medio, capacidad de penetración del antibiótico en el SNC, toxicidad y, por último, de la función hepática y renal del enfermo, muy relacionados con la edad gestacional, postnatal y con el cuadro clínico.

En la sepsis precoz la asociación mas utilizada es ampicilina + gentamicina. Si se usa una cefalosporina de tercera generación, debe asociarse ampicilina por la resistencia de las cefalosporina a la *Listeria* y *Enterococos*. La duración del tratamiento será 10-14 días para *Streptococos grupo B* y 14 días en casos de

E.coli y *Listerias*. Si se asocia con meningitis, el tratamiento debe prolongarse hasta 14-21 días para SGB y 21 días para *E.coli* y *Listerias*.

En la sepsis tardía extrahospitalaria es preferible usar oxacilina + aminoglucósido, aunque si el RN está muy enfermo o la respuesta al tratamiento es escasa, puede usarse una cefalosporina de tercera generación junto a un aminoglucósido.

En la sepsis tardía nosocomial, considerando que la causa de infección mas frecuente es el *Estafilococo* coagulasa negativo, el antibiótico de elección es vancomicina. Hasta la recepción de los cultivos y para cubrir posibles gérmenes gram negativos, se asocia aminoglucósido, preferentemente amikacina, ya que las resistencias a la misma, pese a su uso frecuente, son escasas. Recordar que en RN sometidos a tratamiento con aminoglucósidos y vancomicina, se deben realizar niveles en pico y valle para la determinación de la dosis e intervalos correctos. Una vez establecidos éstos, solo se necesitan niveles valle para evitar su toxicidad.

En RN con enterocolitis necrotizante y/o intervenidos de cirugía abdominal, la cobertura antibiótica debe ampliarse para cubrir no sólo gram negativos sino también anaerobios entéricos, con antibióticos tipo clindamicina. ^{1, 2, 3, 4, 7}

Medidas de mantenimiento, prevención y tratamiento del shock séptico.

La clave fisiopatológica en el tratamiento del shock séptico es lograr un adecuado transporte de oxígeno, capaz de satisfacer un consumo anormalmente elevado. Por ello, es preciso monitorizar las variables relacionadas con el contenido de O₂, el gasto cardíaco, el consumo de O₂ y el estado de la microcirculación. La utilización de catéteres de arteria pulmonar, la termodilución o la impedancia y la tonometría gástrica, pueden ser útiles en estos casos.

En el RN con sepsis grave, especialmente en la sepsis precoz, la oxigenación y el lavado de CO₂, suelen estar profundamente alterados, dada la frecuencia con que se asocia a bronconeumonía, hipertensión pulmonar y, en fases avanzadas, edema por pérdida capilar de proteínas, iones y agua. El patrón respiratorio puede ser también anormal, por alteración orgánica o funcional de otros elementos que intervienen en la regulación de la respiración. El transporte de O₂ también puede verse afectado por una hipovolemia, real o relativa, que puede coexistir con una

depresión miocárdica por mediadores inflamatorios, productos celulares y alteraciones metabólicas (acidosis, hipoglucemia, hipocalcemia e hipofosfatemia). La coexistencia con otras patologías graves, especialmente frecuentes en RN prematuros, como la EMH, la hemorragia intraventricular o la apertura del ductus, agravan aún más la inestabilidad gasométrica de los enfermos.

Por todas estas razones, para mejorar el transporte de oxígeno, el lavado de carbónico y para reducir el consumo de O₂, es preciso recurrir a un amplio abanico de posibilidades terapéuticas que incluyen la optimización del hematocrito mediante la transfusión de concentrado de hematíes, el uso de expansores de volemia (con especial cuidado en RN inmaduros por el riesgo de hemorragia cerebral), la perfusión de drogas vasoactivas, corrección de factores inotrópicos negativos (hipoglucemia, hipocalcemia, etc.), la ventilación mecánica con sedación/relajación, el control de las convulsiones y la hiperexcitabilidad mediante el empleo de sedantes y anticonvulsivantes y el mantenimiento de una temperatura corporal adecuada, en un ambiente de termoneutralidad.

En la actualidad el uso de drogas inotrópicas precoz; en fase de shock caliente es preferible el uso de drogas presoras como dopamina o noradrenalina, para no disminuir las resistencias vasculares periféricas y minimizar las expansiones repetidas de la volemia. En fases más tardías, con resistencias periféricas elevadas y contractilidad miocárdica disminuida (shock frío), la asociación de dobutamina parece más adecuada. Cuando el shock progresa, aparece hipotensión sistémica marcada con resistencias vasculares elevadas e importante depresión miocárdica, deben ensayarse otros fármacos tales como noradrenalina, adrenalina, amrinona y, más raramente, vasodilatadores periféricos tipo nitroprusiato, valorando muy estrechamente su respuesta, dada la relativamente escasa experiencia en el neonato y la variabilidad en sus repuestas.

En situaciones de shock séptico refractario y fallo multiorgánico el tratamiento es difícil y las medidas a tomar, dependiendo de los órganos afectados, a veces contradictorias. En estos momentos es importante mantener la circulación coronaria, para así poder sostener la perfusión del SNC. Esto obliga a mantener un aporte continuado de expansores, bicarbonato, plasma, lo que con frecuencia agrava el edema pulmonar y el recambio gaseoso, por lo que la hemofiltración arterio-venosa en esta situación es la norma. ^{1, 2, 3, 4, 7}

Uso de terapias inmunes en la sepsis. Probablemente ningún aspecto de la sepsis neonatal ha sido tan estudiado y controversial como la utilización de terapias que interfieran o bloqueen la cascada inflamatoria sistémica de la sepsis. A pesar de la aparición de múltiples terapias en modelos experimentales en animales -tanto de uso profiláctico como terapéutico- con resultados alentadores, no existe una correlación satisfactoria con estudios clínicos en seres humanos. Además la mayoría se realiza en adultos y niños, existiendo muy pocos estudios aleatorizados en recién nacidos. ^{4, 6, 7}

Técnicas de biología molecular han permitido desarrollar citoquinas recombinantes, anticuerpos específicos con alta afinidad y receptores de citoquinas que se comportan como vectores en modelos experimentales. Las estrategias para bloquear las citoquinas incluyen moléculas neutralizantes que se unen a las citoquinas y bloquean los receptores donde interactúan las citoquinas en el órgano blanco.

Los posibles sitios de intervención en la cascada séptica incluyen los siguientes:

- Bloqueadores de la endotoxina y la exotoxina.
- Bloqueadores de mediadores próximos: IL-1 β y TNF-alfa.
- Bloqueadores de otras citoquinas pro-inflamatorias, inducidas por mediadores próximos: IL-6, TX, PAF, IL-8, interferón gamma, leucotrienos, eicosanoides, fibrinolíticos, etc.
- Citoquinas antiinflamatorias: IL-10. IL-4.
- Factores de crecimiento del sistema inmune: G-CSF y GM-CSF.
- Uso de transfusiones de neutrófilos para potenciar respuesta celular del huésped.
- Uso de inmunoglobulinas exógenas para potenciar defensa humoral del huésped.
- Fármacos que disminuyan el daño en el órgano blanco, antioxidantes, inhibidores de radicales libres y de proteasas, inhibidores del óxido nítrico.
- Fármacos antiinflamatorios generales (corticoides, pentoxifilina, etc.) y antiinflamatorios específicos (linfocitos Th1/Th2).
- Remoción de citoquinas de la circulación: exsanguíneo transfusión, hemofiltración, plasmaféresis.

Estrategias para bloquear endotoxinas. Como se dijo, la liberación bacteriana de la endotoxina (cápsula lipopolisacárida) es el fenómeno más proximal de la cascada séptica, y su infusión puede remedar todos los fenómenos presentes en la sepsis. Se han desarrollado anticuerpos contra la endotoxina (LPS) y su principal componente, el Lípido A, por ingeniería genética (Anticuerpos monoclonales) y otros murinos. Las aproximaciones iniciales estaban dirigidas a bloquear el LPS con antisuero de *E. coli* (Anticuerpos policlonales humanos J5).

Estudios iniciales mostraron reducción de la mortalidad en adultos con bacteremia por Gram-negativos, lo que no se confirmó en estudios posteriores. Dos anticuerpos monoclonales tipo IgM han sido ampliamente estudiados. Dos estudios grandes con E5 (compuesto murino) no mostraron mejorar la supervivencia en septicemia por gram negativos. Otros extensos estudios con un anticuerpo humano contra la endotoxina (HA-1A) mostraron resultados contradictorios. Mientras que en el estudio inicial no se mostró beneficio en reducir la mortalidad global en pacientes con sepsis, cuando se analizó el subgrupo con hemocultivos positivos a gram-negativos hubo una significativa reducción de la mortalidad. Pero en 1993 se suspendió un estudio con este anticuerpo (HA-1A) porque el grupo con sepsis no tratada tenía una mayor mortalidad que el grupo de tratamiento cuando la sepsis no era por gram-negativos. No se encontró respuesta a esta situación y se abandonó.

Otras aproximaciones potenciales son: bloquear el LPS con neutralizantes endógenos o naturales (proteínas catiónicas-CAP-7 y 18 y la proteína que aumenta la permeabilidad-BPI), bloquear la interacción del LPS con su receptor celular (CD14) y utilizar agonistas del lípido A que compiten con el receptor. Ninguna de estas terapias se ha probado en recién nacidos.^{4, 6, 7}

Estrategias para bloquear citoquinas. El TNF-alfa y la IL-1 son considerados los principales mediadores proximales de la sepsis porque sus niveles plasmáticos se elevan tempranamente en el curso del síndrome séptico. Su infusión provoca fiebre, catabolismo, síntesis hepática de reactantes de fase aguda, hipotensión y taquicardia, además de una disminución transitoria de los granulocitos. El incremento del TNF se ha asociado a mayor mortalidad.

Dos ensayos en adultos con anticuerpos monoclonales contra TNF-alfa no mostraron beneficio en pacientes sépticos con o sin shock. Otros dos estudios,

más recientes, también en un pequeño número de adultos, usando anticuerpos monoclonales de la fracción F (ab')₂ del anticuerpo contra TNF-alfa (altamente específicos), mostraron reducción de la mortalidad cuando se usaba la IL-6 como marcador de sepsis grave. También se han ensayado receptores solubles de superficie para TNF, sin resultados.

La pentoxifilina, una xantina con efecto inhibitorio de TNF-alfa en monocitos/macrófagos (inhibidor de fosfodiesterasa), ha demostrado reducir el riesgo de sepsis tardía (mayor a 7 días) en neonatos prematuros en dos estudios randomizados de uso profiláctico, sin efectos adversos demostrables. Faltan estudios con mayor número de pacientes para tener una conclusión.

El uso de anticuerpos monoclonales contra IL-6 y de INF gamma no ha mostrado beneficios en los estudios realizados.

Otras anticitoquinas naturales como TNF soluble y el anticuerpo IL-1ra, mostraron efectos beneficiosos en animales, pero en un gran estudio en adultos no se demostró beneficio en reducir mortalidad.

El uso de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 se ha usado en modelos animales con resultados promisorios por su efecto inmunomodulador, pero aún no hay ensayos publicados en recién nacidos o niños.

Los antagonistas de la PAF reducen la mortalidad en modelos de ovejas y en al menos un estudio en adultos con sepsis por Gram-negativos. También falta evaluación en neonatos o niños.

La sepsis neonatal habitualmente se asocia a coagulación intravascular diseminada por estimulación de la cascada fibrinolítica. El uso de antitrombina III,

heparina y plasma fresco congelado ha mostrado ser beneficioso en adultos, pero sus efectos en RN no están corroborados. 4, 6, 7

Antiinflamatorios generales. El rol de inhibidores de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos como tratamiento de la sepsis aún no está establecido,

Los corticoides han sido ensayados en la sepsis desde 1951. Su utilidad se discute en varios meta-análisis recientes en niños con sepsis (más de 40 estudios). De los 10 estudios bien realizados sólo uno mostró beneficios, por lo tanto se concluye que los corticoides no reducen la mortalidad. No hay meta-análisis de estudios con corticoides en recién nacidos y no deben usarse por los importantes efectos adversos, excepto quizás en la insuficiencia suprarrenal demostrada.

La adición de glutamina como suplemento nutricional demostró reducir la sepsis nosocomial en prematuros con aporte vía enteral, pero otro estudio también controlado y aleatorizado con aporte parenteral no mostró reducción del riesgo. 4, 6, 7

Inmunoglobulinas en pacientes con sepsis. Los niveles de inmunoglobulinas en el prematuro son un 40% de los del recién nacido de término. Aparentemente hay una inmadurez de los linfocitos B, de las células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas y de los linfocitos T facilitadores (helper). Además los anticuerpos tipo-específicos de la cápsula polisacárida son deficientes, lo que hace atractivo el uso exógeno de gammaglobulina hiperinmune. Se han realizado múltiples estudios en recién nacidos pretérmino para prevención de sepsis. La administración de inmunoglobulina humana intravenosa en recién nacidos como profilaxis demostró, en un completo y reciente meta-análisis, una pequeña pero

significativa reducción en la incidencia de sepsis (reduce la aparición de sepsis en un 6%), pero ¿justifica el costo?

Sin embargo, aún faltan estudios que demuestren que el uso de inmunoglobulina - tanto en prematuros como en recién nacido de término- como terapia en sepsis demostrada, reduzca la mortalidad, por lo que no se puede recomendar el uso rutinario como tratamiento de un recién nacido séptico (pocos estudios, resultados heterogéneos). Pero la discusión persiste dado el efecto positivo en algunos de estos estudios bien realizados. Además se han desarrollado anticuerpos monoclonales específicos para *Streptococo grupo B* y para *Epstein Barr virus*, con buenos resultados preeliminares. ^{4, 6, 7}

Factores estimulantes de colonias y transfusiones de granulocitos. La tendencia del neonato séptico a la neutropenia y a la depleción de los depósitos medulares de neutrófilos, hace atractivo el uso de transfusiones de células blancas y de factores estimulantes de colonias de granulocitos y de granulocito-macrófagos. Los factores estimulantes de colonias de granulocitos y de granulocito-macrófagos son citoquinas naturales que estimulan la producción y la acción antibacteriana de los neutrófilos.

Su uso en sepsis es discutible ya que tres estudios bien realizados, con 359 neonatos como profilaxis y 7 estudios en sepsis sospechada con 257 pacientes, no mostraron para ninguna de las dos citoquinas una reducción en la incidencia ni en la mortalidad por sepsis (24). Ambas incrementan significativamente los recuentos de neutrófilos sin efectos adversos demostrables y se deben usar para tratamiento de la neutropenia severa (RAN <1000) debido a hipertensión arterial materna o secundaria a neutropenias congénitas, pero su uso en sepsis no está aún respaldado como para recomendar su uso.

Tampoco hay evidencias concluyentes respecto al uso de transfusiones de granulocitos en neonatos sépticos como tratamiento de rutina. Cuatro pequeños estudios randomizados y controlados, pero muy heterogéneos, en un meta-análisis no mostraron diferencias respecto al grupo control en reducir morbilidad ni mortalidad por sepsis (RR 0.89, 95% CI 0,43-1,86). En este mismo análisis, cuando se comparó transfusiones de granulocitos con inmunoglobulina, se demostró una reducción marginal de la mortalidad (RR 0.06, 95% CI 00-1,04, con NNT 2.7, 95% CI 1,6-9,1).^{4, 6, 7}

Hemofiltración, plasmaferesis y exsangüineotransfusión. La remoción de mediadores proinflamatorios por diferentes técnicas extracorpóreas, como la hemofiltración continua, hemodiafiltración, hemodiálisis, plasmaféresis, o exanguinotransfusión, tiene efecto sobre la mortalidad de pacientes adultos con sepsis o shock séptico. La hemofiltración elimina por convección moléculas de pequeño tamaño del tipo 30 kD. El balance teórico que produce la HF entre los mediadores inflamatorios y antiinflamatorios es desconocido, dado que no todas las moléculas se depuran por igual. Su rol en el recién nacido no está demostrado.

La exanguinotransfusión es un método que elimina gran cantidad de mediadores en un período de tiempo corto, al igual que la plasmaféresis, por lo que ha sido reportada como de utilidad en algunos casos de shock. Estas técnicas no alteran el balance pro-antiinflamatorio ya que eliminan todas las moléculas en un período corto de tiempo, pero su aplicación en un recién nacido enfermo (séptico) tiene alta mortalidad y no debe intentarse hasta que se concluyan las investigaciones.^{4, 6, 7}

Estrategias de inmunomodulación en el órgano blanco. Existe mucha evidencia clínica y experimental de la participación del óxido nítrico (un potente vasodilatador) en los fenómenos hemodinámicos del shock séptico.

Investigaciones en perros tratados con L-arginina (un inhibidor de la sintetasa del NO), mostraron buenos resultados iniciales, con una mejoría de la resistencia vascular pulmonar y del gasto cardíaco, pero posteriormente se produjo mayor mortalidad tardía, lo que se repitió en dos pequeños estudios en adultos.

También hay evidencias respecto al rol de los neutrófilos en el daño directo tisular por producción de radicales libres, proteasas y la liberación de lisoenzimas y oxidantes directamente en el tejido blanco, especialmente en el tejido endotelial y a nivel alveolar pulmonar.

Estudios que usaron CD18 (potente receptor que promueve la adherencia de neutrófilos) mostraron reducción de la mortalidad y del daño tisular en modelos de conejos. El uso de antioxidantes y de inhibidores de proteasas se ha intentado con resultados variables en animales. Ninguna de estas terapias se ha probado en recién nacidos, pero están en evaluación.^{4, 6, 7}

5.5 MENINGITIS NEONATAL

5.5.1 Definición. Se entiende por meningitis neonatal la situación clínica caracterizada por síntomas y signos de infección, alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) no debidas a hemorragia intraventricular o subaracnoidea y datos de laboratorio compatibles con infección sistémica (recuento leucocitario anormal y/o proteína C reactiva positiva).

La meningitis es generalmente parte de una sepsis y al igual que ella, se presenta también en dos formas bastante diferentes, la temprana y la tardía.

Si acompaña la sepsis temprana, es un cuadro fulminante con compromiso multisistémico en los primeros en los primeros días de vida con historia obstetricia de infección y mortalidad elevada (5-50%). En general, para meningitis, la

mortalidad oscila entre 10-40% y el índice de secuelas es alto y ya que en muchas ocasiones se acompaña de ventriculitis, al ser los plexos coroideos de los ventrículos laterales la vía de entrada hematológica de los gérmenes productores de sepsis.⁵

5.5.1.1. Meningitis de transmisión vertical. Son causadas por gérmenes inicialmente localizados en el canal genital que, por vía ascendente o contacto directo, primero contaminan la piel y/o mucosa respiratoria y/o digestiva del feto y luego invaden su torrente circulatorio. No está aclarado porque en el curso de una bacteriemia unos RN desarrollan meningitis y otros no. Estudios experimentales postulan que el número elevado de bacterias que invaden el torrente circulatorio se correlaciona con la probabilidad de meningitis.

También se relaciona con las características de los gérmenes, y así el antígeno capsular K1 de *E. coli*, que es similar al polisacárido capsular de *N. meningitidis* tipo B, es importante para favorecer la supervivencia del germen en el torrente sanguíneo y propiciar su paso por la barrera hematoencefálica. Más del 80% de las meningitis neonatales por *E. coli* son causadas por cepas portadoras de este antígeno.

De igual manera se ha señalado la importancia del polisacárido capsular del *S. agalactiae* tipo III como factor de virulencia en las meningitis tardías por este germen.

La frecuencia de las meningitis de transmisión vertical no ha sido establecida pues las series publicadas refieren la incidencia según el momento de inicio de la clínica, dividiéndolas en meningitis de comienzo precoz (antes de 3 o de 7 días de vida) y de comienzo tardío (después de 4 o de 7 días de vida). Si bien habitualmente las meningitis precoces son de transmisión vertical, y las tardías,

nosocomial, puede ocurrir que existan casos de transmisión nosocomial de inicio precoz y meningitis verticales de inicio tardío, situación que se produce en un porcentaje de infecciones por *S. agalactiae* (el tipo III fundamentalmente) cuya transmisión es vertical y sin embargo se inician tardíamente.^{8, 9, 10}

5.5.1.2. Meningitis de transmisión nosocomial. Son causadas por gérmenes localizados en el servicio de neonatología (sobre todo en la UCI neonatal) que primero colonizan la piel y/o mucosa respiratoria y/o digestiva, para luego atravesar la barrera cutáneo-mucosa e invadir el torrente sanguíneo y en último término atravesar la barrera hematoencefálica y dar lugar a meningitis. Por esta epidemiología los factores de riesgo serían: ingresar en la UCI neonatal y número de días ingresado en el sentido de que cuantos más sean más serán los días de riesgo de infección, ser prematuro, antibioterapia previa que seleccione bacterias resistentes, colocación de un catéter invasivo para perfundir alimentación intravenosa con o sin suspensión grasa que favorezca la penetración cutánea, intubación traqueal y colocación de respirador que favorezca la penetración de la mucosa respiratoria, y en el caso de meningitis también tienen mucha importancia las anomalías congénitas (meningocele, mielomeningocele, sinus dermicus, etc.) que favorecen la invasión directa de las bacterias del espacio subaracnoideo y las técnicas neuroquirúrgicas (punción ventricular, colocación de reservorio, colocación de drenaje ventrículo peritoneal, intervención quirúrgica intracraneal, etc.) que favorezcan el implante directo de bacterias en el sistema nervioso central.

Las frecuencias de las meningitis nosocomiales no están bien establecidas, pues se suelen publicar como meningitis tardías (más de 3-7 días de vida), y por tanto se incluyen las meningitis verticales de aparición tardía y se excluyen las meningitis nosocomiales que inician la sintomatología antes de los 3-7 días de vida.^{11, 12, 13}

5.5.2. Epidemiología. Los reportes de incidencia son incompletos en la literatura. En EEUU la incidencia de meningitis se ha mantenido más o menos constante a través de los años en 0.3 a 0.5 por 1000 nacidos vivos. ^{16, 18, 24}

- ◆ Es una enfermedad grave que se acompaña de gran mortalidad.
- ◆ Entre los sobrevivientes el 50% tienen daño neurológico permanente.

P T Heath y cols; reportan en su revisión una reducción en la mortalidad en dos estudios (England and Wales). Datos del 2000 y 2001 (nacional UK and Republic of Ireland surveillance study) que indica una mortalidad de 12.4% en meningitis por Gram negativos. Datos similares se obtuvo en meningitis por

Gram negativos en estados unidos entre el 2000 y 2001 con mortalidad del 8.5%. (C. Baker). Un estudio de casos y controles entre 1985 y 1987 determinó las consecuencias en el neurodesarrollo a 5 años. Sorprendentemente se demuestra que existen muy pequeñas diferencias en las secuelas causadas por el *Streptococcus del grupo B* y la *E. Coli*, (50% a 5 años), distinto a lo que ocurre con otros gram negativos (78% de discapacidades a 5 años). ^{16, 18, 19, 24}

5.5.3. Susceptibilidad. Los infantes masculinos parecen ser los más susceptibles de presentar infección neonatal que los infantes femeninos. Los RN de muy bajo peso al nacer son en particular de alto riesgo, en gran parte debido a deficiencia en los mecanismos de defensa y transferencia de anticuerpos de la madre al recién nacido (lo cual ocurre predominantemente después de la semana 32 de gestación). Los reportes de incremento de la susceptibilidad de gemelos a infección por GBS son atribuibles a la alta incidencia de parto pretérmino con gestación múltiple. También es conocido que algunas características de la bacteria lo hace más virulento, especialmente en neonatos (Ej: Polisacárido capsular de GBS tipo III, *E coli K1*, y *L. monocytogenes* serotipo IVb todos contienen ácido

sialico en altas concentraciones). En adición, los infantes de muy bajo peso al nacimiento viven en un medio hostil, con tubos endotraqueales o catéter venoso central lo que contribuye al mecanismo de bacteremia y por lo tanto meningitis.

En años recientes, se ha hecho énfasis en el papel que cumple la BHE donde ocurre un incremento en la permeabilidad, debida a estrés neonatal en los pacientes con meningitis.

Factores genéticos están implicados en la capacidad de la bacteria para penetrar la barrera hematoencefálica. Es interesante notar que el paso transcelular se puede ver en GBS, *E. coli K1*, *L. monocytogenes*, *Citrobacter freundii* y *S. pneumoniae*.^{17, 20, 21}

5.5.4. Factores predisponentes. Los factores predisponentes son los mismos que en la sepsis neonatal (premadurez, postmadurez, parto prolongado, fiebre intraparto, toxemia, asfixia, etc), añadiendo las malformaciones cerebrales que precisan corrección quirúrgica (mielomeningocele) y/o empleo de catéteres intraventriculares generalmente por la exposición al medio ambiente y la necesidad de manipulación. En estos casos el microorganismo frecuente aislado es el *Staphylococcus epidermidis* o *aureus*.

La meningitis por *Staphylococcus epidermidis* se produce también en ausencia de catéteres intraventriculares, coincidiendo con bacteriemia y cuadro séptico. Es característica la escasa repercusión en la citoquímica del LCR; la glucosa y las proteínas suelen ser normales y el recuento de leucocitos escaso; clínicamente se traduce tanto por letargia como por irritabilidad, con fontanela llena en algunos casos.

La edad de presentación de la meningitis sugiere el probable microorganismo causal y vía de transmisión:

❖ Aparición en primera semana y especialmente en primeros 2 días sugiere transmisión vertical. Los microorganismos causales más frecuentes serán *Streptococo grupo B; Escherichia Coli* ó *Listeria Monocytógenes*.

❖ El inicio tardío sugiere infección intrahospitalaria ó adquirida de la comunidad. Los microorganismos causales más frecuentes serán otros gérmenes Gram negativos y algunas especies de *Estafilococo*.^{22, 23}

Factores asociados en pacientes con meningitis neonatal

Factores asociados en pacientes con meningitis neonatal			
Meningitis de aparición temprana	N*	Meningitis de aparición tardía	N**
Prematurez	4	Prematurez	6
Diabetes mellitus materna	1	Cesárea electiva	2
RCIU	1	Fiebre materna peripartum	2
Ruptura prolongada de membranas	1	Ruptura prolongada de membranas	2
Fiebre materna peripartum	1	Urosepsis	2
Trauma al nacimiento	1	Neumonía o SDR	2
Atresia esofágica	1	Muy bajo peso al nacimiento <1500gr	1
Onfalitis	1	Reflujo vesico ureteral	1
Síndrome de aspiración de meconio	1	Desconocido	33
Desconocido	4		
* Seis pacientes manifestaron uno o más factores predisponentes.			
** Siete pacientes mostraron más de un factor predisponente			
n: Número de casos			

Chang C-J, Chang W-N, Huang L-T, Huang S-C, Chang Y-C, Hung P-L, Tasi C-Y, Lu C-H, Cheng B- C, Lee P-Y, Chang H-W. Neonatal bacterial meningitis in southern Taiwan. *Pediatr Neurol* 2003; 29:288-294.

5.5.5. Etiología. Los microorganismos que causan la meningitis aguda en niños mayores y adultos y como *S. Pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae del tipo B* son causas relativamente poco frecuentes de meningitis en el neonato. Aunque la etiología puede ser vírica, con más frecuencia es bacteriana.

Desde hace mucho tiempo, los gérmenes más frecuentes implicados son el *Streptococcus del grupo B* y la *E. coli* (Uno de los antígenos capsulares de *E coli*, el K1, está singularmente asociado con la meningitis neonatal) en EEUU, seguidos de otros microorganismos gram negativos de origen entérico (*Proteus*, *Pseudomons*, *Klepsiella*, *Salmonella*, *Serratia* y *Citrobacter*). No obstante, estos últimos son más frecuentes en las meningitis nosocomiales, junto con *Staphylococcus epidermidis* y *Candida (albicans y/o parapsilosis)*.

Más recientemente, a pesar de la gran variabilidad entre los estudios a través de los años y lugares, llama la atención la persistencia de proporciones importantes de *E. coli* y *Streptococcus del grupo B* como gérmenes preponderantes en varias de las series en diferentes lugares del mundo y seguido muy lejos de los primeros, por la *Listeria* y la *Klepsiella*.

En nuestro medio, la incidencia de *Streptococcus del grupo B* explicaría la baja incidencia relativa de la meningitis aunque los estudios son pocos. En un estudio realizado en Bogotá en algunas unidades de cuidado intensivo neonatal en 2001(Datos no publicados), de 118 pacientes con cultivo positivo de lugares estériles 3 casos tuvieron cultivo positivo en LCR (2.5%).

Los 2 primeros casos de 576 y 900gr de peso al nace con 24 y 27 semanas de EG, presentaron el cultivo positivo en LCR a los 40 y 24 días de vida respectivamente; el tercero procedía de otra institución y presentó el cultivo

positivo en LCR a los 96 días de vida. Los gérmenes fueron *Staphylococcus aureus*, *Flavimonas* y *oryzihabitas* y *Acinetobacter iwoffii* también respectivamente, de origen evidentemente nosocomial. Además 2 de los casos ocurrieron en una sola institución de 8 totales y el 3 en una segunda; el resto de las instituciones no mostraron ningún caso de LCR positivo. Llama la atención que de 1330 pacientes hospitalizados menores de 8 días de vida, no se diagnosticó meningitis con cultivo positivo en LCR en ningún caso.

En la clínica del Country de Bogotá, Colombia, el único caso de meningitis por *Streptococcus del grupo B* en 6 años (11.500 partos) a pesar que de rutina se les toma LCR a todo paciente con sepsis demostrada (datos no publicados) fue remitido por médico particular, a término, hijo de padres franceses.

- *Estreptococo B*: 48 %
- *E. coli*: 18 %
- Otros Gram negativos (*Proteus*, *Klebsiella*, *Hemophilus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Pseudomona*): 8 %
- *Neumococo*: 6 %
- *Listeria*: 5 %
- En la última década se ha visto disminución de la mortalidad por esta causa ; por ejemplo:
 - En el caso del *estreptococo* disminuyó de 24 a 12%
 - En *E.Coli* de 25 a 15%
 - No ocurre lo mismo que con las secuelas que permanecen más o menos constantes. ^{29, 30}

Bacterias asociadas con meningitis neonatal en estudios seleccionados

NÚMERO DE CASOS													
Organismo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL	%
S.Beta hemolíticos No especificado	9	5	12									26	18
S.Beta hemolíticos Grupo A					1	2						3	0.2
S.Beta hemolíticos Grupo B				10	18	41	68	113	134	6	69	459	32.6
S.Beta hemolíticos Grupo D				3		2	4				1	10	0.7
Staphylococcus epidermidis			5			3		9		2	2	21	1.5
Staphylococcus Aureus	12	1	1		3	1	7	4				29	2.1
Streptococcus Pneumoniae	7	1	4		3	2	6	21	18		8	70	5
Listeria monocytogenes		3	6	7	5	7	12	21			7	68	4.8
Escherichia coli	25	4	44	21	16	50	132	2	42	4	26	366	26
Pseudomona aeruginosa	4		1		2	2	4	3		1		17	1.2
Klepsiella Enterobacter spp	3	3	13	4		3	19	8	10	4		67	4.8
Proteus spp	2	1	5			4	5	8	3	2		30	2.1
Haemophilus influenzae		1	2		2	3	2	12			1	23	1.6
Neisseria meningitidis	1					1	3	14			6	25	1.8
Salmonella spp	2		4	3		3	3	2	4		1	22	1.6
Misceláneos	12	7	28	3	1	7	15	32	46		23	174	12.3
TOTAL	77	26	125	51	51	131	280	249	257	19	144	1410	100

1. Boston 1932 – 1957 77 casos
2. Cincinnati 1948-1959 26 casos
3. Los Angeles 1963 – 1968 125 casos
4. Dallas 1966-1972 51 casos
5. Houston 1967-1972 51 casos
6. Encuesta Multihospital 1971-1973 131 casos
7. Holanda 1976-1982 280 casos
8. Gran Bretaña 1985-1987 329 casos
9. Dallas 1969-1986 257 casos
10. Israel 1986-1994 32 casos
11. Gran Bretaña 1996-1997 144 casos
12. Palazzi D Klein JO, Baker CJ. Bacterial sepsis and meningitis. En Remington: Infections diseases of the fetus and newborn infant, 6 ed. Elsevier Saunders 2006, p 247 – 295.

5.5.6. Fisiopatología. Las bacterias llegan al SNC por diseminación hematológica o extensión directa de focos de contigüidad. En neonatos los patógenos son adquiridos de las secreciones en el aparato genital materno no estéril.

La inoculación directa en el SNC puede ocurrir por trauma, defectos en el cráneo, malformaciones congénitas en cuero cabelludo, cráneo y duramadre.

Los patógenos que invaden penetran la barrera hematoencefálica y entran al espacio subaracnoideo. Proteínas presentes en la superficie bacteriana facilitan la invasión de la BHE; dentro de estas bacterias se encuentran la *E coli*, con la proteína IbeA, IbeB, y ompA; el *S. pneumoniae* con las proteínas CbpA; y *N. meningitidis* con las proteínas Opc, Opa, and PilC, y la proteína Pili. La penetración transcelular puede realizarla el *S. pneumoniae*, GBS, *L. monocytogenes*, y *E. coli*.

La intensa inflamación causada por los productos bacterianos, como los de bacterias gram negativas (Lipopolisacárido o peptidoglicano de bacterias gram positivas), permanecen después de la destrucción bacteriana causada por el huésped y la terapia antibiótica.

Estas sustancias inducen la producción de diferentes mediadores inflamatorios en el SNC (astrocitos, células endoteliales, gliales y endoteliales). Los mediadores inflamatorios incluyen en Factor de necrosis tumoral alfa, IL 1, IL6, IL8 e IL 10; proteínas 1 y 2 de macrófagos; y otros mediadores que incluyen el óxido nítrico, metaloproteína 2 de la matriz y prostaglandinas.

Los granulocitos lesionan la BHE alterando su permeabilidad liberando radicales libres de oxígeno y sustancias proteolíticas. Se genera edema cerebral e incremento de la presión intracerebral contribuyendo al daño neuronal y la muerte.

La muerte neuronal se cree es causada por apoptosis mediada por la caspasa. ^{29,}
30

Mecanismos Fisiopatológicos de la meningitis neonatal

Fase bacteriana	Defensa del huésped	Mecanismo de infección
Colonización /Invasión de la mucosa	Secreción de Ig A Actividad ciliar Epitelio de la mucosa	Secreción de Inmunoglobulina A Ciliostasis Adhesión de pili
Invasión intravascular	Complemento	Evasión de vías alteras por la capsula de polisacárido
Cruzando BHE	Endotelio cerebral	Adhesión de Pili Lipopolisacárido Transcitosis
Invasión de LCR	Opsonización	Replicación bacteriana Poros de penetración de antibióticos en el LCR
Modified from Polin and Harris, 2001. Alistair G.S.Philip M.D. Neonatal Meningitis in the New Millennium. Neoreviews Vol 4 N° 3 Marzo 2003. (3)		

5.5.7. Sintomatología. La meningitis en el neonato normalmente es el resultado de la bacteremia y tanto meningitis como sepsis comparten una patogénesis y una etiología comunes. La clínica suele ser inespecífica, con palidez, mal color, desregulación térmica (especial atención a la hipertermia sobre todo en el RN a término), de comienzo brusco o más larvado. Pueden aparecer síntomas más específicos como depresión del sensorio con pausas, apnea e hipotonía, o irritabilidad con hipertonía y convulsiones; el abombamiento de fontanela y especialmente la rigidez de nuca son menos frecuentes y más tardíos. Las manifestaciones clínicas de sepsis neonatal con meningitis de inicio tardío son más insidiosas que aquellas de inicio temprano y la meningitis normalmente es una parte del cuadro clínico de infección sistémica.^{29, 30}

Manifestaciones clínicas

Manifestaciones clínicas		
	Meningitis de aparición temprana n: 12 (%)	Meningitis de aparición tardía n: 48 (%)
Fiebre	6 (50)	47 (97)
Alteración de la conciencia		
1. Letargia o somnolencia	6 (50)	17 (35)
2. Llanto Irritable	0	2 (4)
Convulsiones	7 (58)	11 (23)
Taquipnea	2 (17)	5 (10)
Episodio de apnea	3 /25)	2 (4)
Tumefacción frontal	2 (17)	7 (15)
Vómito	0	7 (15)
Intolerancia a los alimentos	0	2 (4)
Diarrea	0	4 (8)
Ictericia	2 (17)	3 (6)
Hipotermia	2 (17)	2 (4)
Hiperglicemia	2 (17)	3 (6)
Distensión abdominal	0	3 (6)

Chang C-J, Chang W-N, Huang L-T, Huang S-C, Chang Y-C, Hung P-L, Tasi C-Y, Lu C-H, Cheng B-C, Lee P-Y, Chang H-W. Neonatal bacterial meningitis in southern Taiwan. *Pediatr Neurol* 2003; 29:288-294.

5.5.8 Diagnóstico. Se ha de sospechar cuando existan factores de riesgo de infección de transmisión vertical (cultivo positivo en exudado vaginal en las 2 semanas anteriores al parto, historia materna de bacteriuria o de un hijo con infección invasiva por EGB, rotura de membranas más de 12 horas antes del parto, corioamnionitis y parto prematuro espontáneo).

La confirmación diagnóstica se realizará por la existencia de sintomatología, alteraciones en el hemograma, PCR elevada y datos en LCR sugerentes de meningitis en ausencia de datos de hemorragia intraventricular o subaracnoidea.

Se debe pensar frecuentemente en este diagnóstico.

Un porcentaje de los niños con sepsis hacen meningitis. Este porcentaje ha disminuido en los últimos años siendo de 1 caso cada 20 en los países desarrollados. ^{31, 32, 33}

5.5.8.1 Conteo de leucocitos: El total de leucocitos y el conteo diferencial. El total de leucocitos es más ominoso cuando está por debajo de $5,000/\text{mm}^3$ [$5.0 \cdot 10^9/\text{L}$], pero es altamente sugestivo de infección severa cuando está por encima de $30,000/\text{mm}^3$ [$30.0 \cdot 10^9/\text{L}$] en la primeros días del nacimiento y $20,000/\text{mm}^3$ [$20.0 \cdot 10^9/\text{L}$] después de la primera semana.

La marcada elevación de formas inmaduras (Índice inmaduros/Total de neutrófilos 0.4) sugiere meningitis.

Sin embargo las meningitis neonatales por (ej, debido a *L. monocytogenes* o *staphylococcus* coagulasa-negativo) pueden no estar asociados con anomalías del conteo de leucocitos o I/T. ³⁴

5.5.8.2. Proteína C reactiva: El uso de la PCR comenzó en 1974. La elevación más uniforme se observa en meningitis por *E. coli*. (37) Marcadas elevaciones de

la PCR se pueden observar en la meningitis desde el primer día de vida, aunque la PCR puede no siempre estar elevada al inicio de la evaluación por sospecha de sepsis.³⁵

- La punción lumbar se debe realizar ante la mínima sospecha clínica.
- Es preferible hacer una punción lumbar de más que una de menos.
- Solo es controvertido el efectuar este procedimiento en el RN de aspecto saludable con factores de riesgo materno para sepsis porque se ha demostrado un bajo rendimiento.
- Los hemocultivos son positivos solo en el 50% de los neonatos con meningitis.
- Las bacterias que provocan estos cuadros (*Streptococo grupo B* y coliformes) persisten en LCR 2 a 3 días después de iniciado el tratamiento antibiótico por lo que una PL tardía en neonatos puede confirmar la etiología.
- Ante el diagnóstico de meningitis y hasta que lleguen los resultados de bacteriología se debe iniciar tratamiento antibiótico empírico.

5.6. PUNCIÓN LUMBAR

5.6.1. Método para su toma:

❖ La punción lumbar es más difícil de realizar en el neonato que en el niño mayor o en el adulto. Las punciones traumáticas con sangre en el líquido son muy frecuentes y debe tenerse cuidado en recién nacidos que tienen inestabilidad cardíaca o distrés respiratorio. Gleason y colegas, sugieren que la toma se realiza en decúbito lateral, se modifique con extensión del cuello. Se ha sugerido anestesia local (parches por ejemplo) y preoxigenación para reducir el riesgo de hipoxia o de estrés durante el procedimiento.

❖ Investigadores han buscado un cambio metabólico determinante, sensible y específico de meningitis bacteriana en el LCR con poco éxito. Entre los productos que se han evaluado para distinguir meningitis bacteriana de otras enfermedades neurológicas (como hemorragia ventricular o asfixia) incluye ácido gama aminobutírico, deshidrogenasa láctica e isoenzima creatin kinasa cerebral. El 3,5 monofosfato de adenosina cíclico se eleva en el LCR de neonatos con meningitis bacteriana comparada con el LCR de recién nacidos que tenían meningitis no bacteriana o con un grupo control. Se han encontrado concentraciones elevadas en el LCR de proteína C Reactiva en niños con meningitis bacteriana a las 4 semanas de edad, sin embargo esta prueba ha mostrado no tener ningún valor en el diagnóstico de meningitis en neonatos. Las investigaciones actuales de citoquinas proinflamatorias interleuquina 6 e interleuquina 8 indican que hay una respuesta de citoquinas en el LCR después de asfixia al nacimiento y por lo tanto estos niveles no serán útiles distinguiendo al niño con meningitis.^{36, 37}

5.6.2. Oportunidad en la toma de LCR. Debido a que en los estudios norteamericanos un cuarto de los niños con sepsis tienen además meningitis, se justifica tomar LCR a todo paciente con sospecha de sepsis. Aunque es posible que la incidencia en nuestro medio sea mucho menor, la situación catastrófica que podría representar no tratar una meningitis en forma temprana, justifica la gran cantidad de LCR negativos y en nuestro medio no hay datos confiables. Las contraindicaciones absolutas para este procedimiento son muy escasas en recién nacidos; en el caso de trombocitopenia severa demostrada (< 20.000) puede ser necesario administrar plaquetas antes del procedimiento, aunque esto es una costumbre solamente y no hay estudios sobre el riesgo de hemorragia local. La inestabilidad hemodinámica no contraindica sino demora la toma del LCR. (98) (56) Desafortunadamente, si la punción lumbar no se practica, hay riesgo de no tratar adecuadamente una meningitis y se debe hacer posteriormente cuando el

paciente se encuentre estable, aunque ya se hayan iniciado antibióticos y el cultivo probablemente sea negativo.^{36, 37}

5.6.3 Interpretación del LCR. Los valores normales en los recién nacidos difieren de los niños mayores y adultos.

En forma general, el número de leucocitos es mayor, sobre todo en la primera semana; hay presencia de PMN, la cantidad de proteína es más alta y la glucosa menor, esta última dependiente de la glicemia en sangre que en el recién nacido puede ser muy fluctuante.

En los estudios de LCR en los recién nacidos, el término “normal” se usa cuando hay ausencia de manifestaciones clínicas en el momento del examen del LCR. Sólo el estudio por Ahmes y colegas incluyen en la definición de “normal” la ausencia de infección viral definida como la falta de evidencia de efectos citopáticos en 5 líneas celulares y reacción en cadena de polimerasa negativa para *enterovirus*.

Ninguno de los estudios incluyó información sobre la salud del recién nacido después en su desarrollo. Se reconoce ahora que los recién nacidos con infecciones congénitas como rubéola, infección por CMV, toxoplasmosis, inmunodeficiencia adquirida, etc., pueden tener LCR anormal que podría alterar los datos de los LCR “normales” en los estudios.

En los recién nacidos con meningitis bacteriana, desde hace mucho tiempo se sabe que las células pueden estar en los miles y los leucocitos polimorfonucleares predominan temprano en el curso de la enfermedad. El número de células blancas en el LCR es más alto en los recién nacidos con meningitis por gram

negativos que en los recién nacidos con meningitis por *estreptococo del grupo B*; la mediana del número de células por milímetro cúbico en el LCR de 98 recién nacidos con meningitis por gram negativos estaba en más de 2000 (rango 6000 – 40.000), mientras que la mediana del número de células por milímetro cúbico en 21 recién nacidos con *Estreptococo del grupo B* era menos de 100 (rango 8 a > 10.000). La concentración de glucosa en el LCR es habitualmente menor de dos tercios la concentración en sangre. La concentración de proteínas puede ser baja (<30mg/dL) o muy alto (>1000 mg/dL). Así, valores encontrados en el recién nacido normal pueden sobreponerse a los del recién nacido con meningitis, por lo menos inicialmente.

Un frotis de Gram del LCR debe prepararse y debe examinarse para descubrir bacterias y se debe utilizar medios de cultivo adecuados para los gérmenes que se observan en la meningitis.

Sarff y colegas descubrieron los microorganismos en los frotis de Gram del LCR en 83% de pacientes con meningitis por *Estreptococo del grupo B* y en 78% de pacientes con meningitis por gram negativos. Después del inicio de una terapia antibiótica apropiada, las bacterias gram positivas aclaran rápidamente del LCR, mientras que los bacilos entéricos gram negativos persisten durante muchos días.

El Gram es positivo en el 80% de las meningitis aún en ausencia de pleocitosis, y debe pedirse sistemáticamente.

La tinción Gram y la detección precoz de antígenos solubles mediante técnicas rápidas (látex y contrainmunolectroforesis) podría orientar la etiología, aunque el cultivo sigue siendo fundamental para el diagnóstico etiológico.

Podrían ser útiles estas técnicas en los casos de cultivo negativo. Sin embargo pueden aislarse microorganismos del LCR inclusive cuando no tiene ninguna célula y resultados de pruebas químicas normales.

Visser y Hall reportaron LCR “normal” (células < 25, proteína <200mg/dL) en 6 de 39 (29%) recién nacidos con meningitis demostrada por cultivo. Posteriormente, el examen del LCR presentó un aumento en el número de células y niveles de proteína. Probablemente, la punción lumbar inicial se realizó temprano en el curso de la meningitis y en el LCR crecieron bacterias antes de que ocurriera una respuesta inflamatoria. Otros investigadores reportaron aislamiento de *enterovirus* y *Pneumococcus* del LCR de neonatos en ausencia de pleocitosis.

Sarmen y colegas identificaron seis recién nacidos con bacteremias gram negativas y LCR inicial normal que desarrollaron evidencia de inflamación meníngea 18 a 59 horas después de primer examen. Aunque los autores sugieren repetir la punción lumbar sólo para casos de bacteremia gram negativa para identificar la óptima duración de la terapia, la recomendación podría también incluir a todos los recién nacidos con bacteremia y estudios negativos iniciales de LCR, ya que la diseminación de los microorganismos desde la sangre hacia las meninges puede ocurrir posterior a la primera punción lumbar o antes de la esterilización adecuada en sangre y LCR.

Garges y cols. *pediatrics* de 2006; reportan la correlación entre cultivo de LCR, hemocultivo y parámetros del LCR; encontrando que la meningitis fue confirmada por cultivo el 95 neonatos (1%). De los 95 pacientes con meningitis, 92 tenían hemocultivo documentado. Solo 57 (62%) de 92 pacientes tenían concomitantemente hemocultivo positivo; 35 (38%) de 92 tenían hemocultivo negativo.

En los neonatos con cultivo positivo en sangre y LCR fue discordante el organismo aislado en 2 (3.5%) de 57 casos. Finalmente concluyen que no son suficientes solo los valores del LCR para excluir la presencia de meningitis neonatal. El cultivo de LCR es fundamental para establecer el diagnóstico de meningitis neonatal. ^{38, 39}

LCR de prematuros normales de muy bajo peso

PESO AL NACER GR	N° DE MUESTRAS	EDAD DÍAS	CEL ROJAS MM3	CEL BLANCAS MM3	PMN %	GLC MD/DL	PROTEÍNAS MG/DL
Promedio (Rango)							
< 1000	0-7	6	335 (0-1780)	3 (1-8)	11 (0-50)	70 (41-89)	162 (115-222)
	8-28	17	1465 (0-19.050)	4 (0-14)	8 (0-66)	68 (33-217)	159 (95-370)
	29-84	15	808 (0-6850)	4 (0-11)	2 (0-36)	49 (29-90)	137 (76-260)
1000 a 1500	0-7	8	407 (0-2450)	4 (1-10)	4 (0-28)	74 (50-96)	136 (85-176)
	8-28	14	1101 (0-9750)	7 (0-44)	10 (0-60)	59 (39-109)	137 (54-227)
	29-84	11	661 (0-3800)	8 (0-23)	11 (0-48)	47 (31-76)	122 (45-187)

Citado en Remington y modificado de: Rodríguez AF, Kaplan SL, Mason EO. Cerebrospinal Fluid values in the very low birth weight infant. J Pediatr 116:971, 1990 y Lebel MH. Meningitis. En Oski FA. Principles and practice of pediatrics. Filadelfia JB Lippincott Co, 1994, p 525.

5.6.4 Punción traumática: Si la muestra de LCR se contamina con sangre, puede oscurecer los datos de celularidad y química. Si se desea obtener alguna información de este LCR, se deben seguir los siguientes pasos:

- Procesar la muestra lo más rápidamente posible, porque tanto las células rojas como las blancas se lisan rápidamente.
- Se deben contar todas las células en una cámara de conteo.
- Las células rojas se lisan con ácido acético y se cuentan nuevamente las células, en este caso son solo las blancas.
- Se descuentan las células blancas de las células totales y se hace una relación entre células blancas y células rojas. Se asume pleocitosis si se sobrepasa el número de 1 célula blanca por cada 700 rojas. La cantidad total de proteína se aumenta en forma importante en las punciones traumáticas por la presencia de células rojas. La glucosa, por otro lado, no parece alterarse con la punción traumática.

Se acostumbra tomar una nueva punción lumbar 24 – 72 horas después, debido a la dificultad de interpretar estas punciones traumáticas; sin embargo, el nuevo resultado, aunque no sea traumático, puede ser ambiguo por la apariencia “hemática” y porque la sangre puede producir un fenómeno inflamatorio aumentando el número de células blancas.^{40, 41}

En Resumen:

- Células/mm³.
 - El valor de leucocitos es variable en LCR. normal variando entre 0 a 35 células. Valores variables según las fuentes.

Edad	0-24 hrs	1 día	7 días
Eritrocitos	9 (0-1070)	23 (6-630)	3 (0-48)
Granulocitos	3 (0-70)	7 (0-26)	2 (0-5)
Linfocitos	2 (0-20)	5 (0-16)	1(0-4)

- Proteínas: 63 (32-240) 73 (40-148) 47 (27-65)
- Glucosa: % de la glucemia (hacer glicemia simultánea). Habitualmente es menos de un 50%
- No deben esperarse alteraciones en todos los parámetros.
- Salvo el Gram no debe basarse el diagnóstico en un solo parámetro.
- El diagnóstico definitivo viene dado por el cultivo de L.C.R. positivo:
 - En teoría no debería tener ninguna dificultad pero si el paciente ya venia recibiendo antibióticos o simplemente por técnica inadecuada, aun meningitis con LCR francamente purulento, puede dar cultivo negativo.

5.6.5. Otros laboratorios. Se han utilizado otras proteínas de fase aguda y citoquinas (como la IL6 y el Factor de necrosis tumoral alfa) para evaluar la meningitis neonatal. También se ha utilizado la agregación de leucocitos en LCR para distinguir entre meningitis viral de bacterianas. Igualmente se utiliza la procalcitonina con alto valor diagnóstico en infección bacteriana y meningitis.

También la ecografía cerebral es de gran valor para el diagnóstico y seguimiento de ventriculitos y abscesos cerebrales, así como para valorar la efectividad del tratamiento y para el diagnóstico de las complicaciones (hidrocefalia, cavitación, etc).

Estudio por neuroimagen:

- Sirve para detectar complicaciones que deben sospecharse si el curso clínico es caracterizado por: shock, falla respiratoria, déficit focal neurológico, cultivos positivos después de las 72 horas del tratamiento apropiado.
- En caso de infección por otros gérmenes como por ejemplo *Citrobacter Keseri* o *Enterobacter sakazakii* que se asocian frecuentemente a abscesos cerebrales aún en niños que tienen curso clínico favorable.⁴⁵

5.6.6 Complicaciones de la meningitis neonatal

- Las más importantes son:^{42, 43, 44}
 - Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.
 - Edema cerebral.
 - Hipertensión intracraneal progresiva.
 - Lesión cerebral parenquimatosa difusa.
 - Lesión cerebral parenquimatosa focal.
 - Ventriculitis.
- Para el diagnóstico de estas complicaciones son útiles la ecografía cerebral, la TAC y el EEG.
- Una vez pasada la fase aguda pueden tener lugar diversas complicaciones como:
 - Parálisis cerebral (diplejía, paresia, hemiplejía, etc.).
 - Crisis convulsivas.
 - Trastornos de la visión.
 - Trastornos auditivos (hipoacusia, sordera)
 - Retraso psicomotor.

5.6.7 Patogenia de las complicaciones. Las bacterias patógenas cuando alcanzan el LCR se dividen de forma logarítmica y liberan antígenos y productos tóxicos bacterianos que, actuando sobre el endotelio de los vasos cerebrales y sobre los macrófagos, liberan citoquinas (interleukina 1,6 y 8, factor-a de necrosis tumoral, prostaglandinas, etc.) y óxido nítrico, lo que aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica con paso de líquido y proteínas al espacio intersticial y se genera edema cerebral progresivo con hipertensión craneal.

Es importante tener en cuenta que el flujo sanguíneo cerebral es el resultado de la diferencia entre la presión arterial media y la presión intracraneal media, y así en la meningitis, por estar aumentada la presión intracraneal, sobre todo si además hay hipotensión arterial, el flujo cerebral disminuye de forma generalizada y puede dar lugar a lesión isquémica parenquimatosa difusa. Puede también ocurrir que de forma focal se originen trombo embolias sépticas que dan lugar a lesiones parenquimatosas localizadas.

Hay que tener en cuenta que la inflamación de las células endimarias de los ventrículos (ventriculitis) da lugar a flóculos de fibrina y proteínas que pueden obstruir la circulación de LCR y originar hidrocefalia.

Clásicamente para el diagnóstico de ventriculitis se recomendaba hacer punción ventricular cuando a las 48 horas de instaurado el tratamiento el RN empeoraba clínicamente y/o en la punción lumbar de control se objetivaba aumento de células por mm^3 y de la proteinorraquia. La presencia en líquido ventricular de más de 100 células por mm^3 y más de 100 mg/dl de proteínas era diagnóstico de ventriculitis, aunque no se objetivaran gérmenes. En la actualidad se prefiere para el diagnóstico la ecografía cerebral, con la que se pueden objetivar acúmulos de fibrina en el interior de unos ventrículos laterales más o menos dilatados. ^{45, 46, 47}

5.6.8 Secuelas en el neurodesarrollo. Algunas de las secuelas de la meningitis pueden ser devastadoras e incluye hidrocefalia, convulsiones, retardo mental, parálisis cerebral, atrofia óptica, disminución de la audición, retardo en el desarrollo e injuria hipotalámica (manifestada por disfunción endocrina).

La meningitis por bacilos Gram negativos puede asociarse con alta frecuencia de déficits en Dallas – Texas.

De 32 infantes a termino, 28% desarrollaron hidrocefalia, 28% desordenes convulsivos, 19% parálisis cerebral, 25% retardo en el desarrollo y 16% disminución de la audición; los porcentajes correspondientes a otro estudio con 11 infantes son: 36%, 36%, 45%, 55% y 18% (Unhanand and associates).

Klinger y colegas, (150) en Canadá, con 101 infantes (nacidos entre 1979 y 1998) quienes tenían meningitis bacteriana, 13 murieron, 17 tenían discapacidad moderada a severa, 8 tenían discapacidad moderada a 1 año. De 27 niños que llegaron a la edad escolar, 26% tienen discapacidad moderada a severa. En otro estudio donde se incluyen meningitis por Gram negativos en Atenas-Gracia, un alto tasa de supervivencia se asocia con una baja incidencia de secuelas, con persistencia de convulsiones en un 4%, un 3% desarrollo parálisis espastica, retardo en desarrollo en un 4% y déficit auditivo en un 6% de los niños (Dellagrammaticas at al, 2000).

En el estudio de England and Wales entre 1985 a 1987 en niños a termino que sufrieron meningitis neonatal se aplica un test a los 5 años ; junto con otros estudios con grandes cohortes se realiza seguimiento a varios años con evaluación a través de test de inteligencia, función motora, audición, visión, además de datos médicos y sociales. Se revela discapacidad severa o deterioro significativo en un 10.8% Vs 0% en los casos control; Discapacidad moderada se observó en 9% de los casos Vs 1.8% de los controles. ^{45, 46, 47}

5.6.9 Tratamiento de la meningitis neonatal

- Cuidados generales del R.N. gravemente enfermo.
- Se debe hospitalizar para cuidados intensivos que incluirá manejo de fluidos, inotrópicos, anticonvulsivantes y ventilación mecánica.

El tratamiento de soporte es similar al señalado en las sepsis (respirador en caso de apnea prolongada, fármacos vasoactivos en casos de shock, plasma y heparina en CID, etc.), pero también se debe señalar la posibilidad de profilaxis de edema cerebral con dexametasona y el tratamiento de la hipertensión intracraneal y de la secreción inadecuada de hormona antidiurética. La utilización de dexametasona (0,2 mg/kg) antes de iniciar la terapia antibiótica se basa en que teóricamente disminuye la liberación de citoquinas y por tanto la posibilidad de desarrollar edema cerebral. Aunque existe evidencia de que la dexametasona puede tener utilidad en la meningitis infantil por neumococo para prevenir lesiones auditivas, no existe suficiente experiencia en el RN para recomendarla.

En el caso de hipertensión intracraneal puede estar indicada la terapia diurética (manitol) y/o la utilización de dexametasona (0,25 mg/kg). Si la hipertensión intracraneal es progresiva con dilatación en sangre y orina y del ionograma sérico, lo que permitirá la detección precoz y el tratamiento que se realizará mediante restricción hídrica, pero reexpandiendo previamente el volumen plasmático y estabilizando la presión arterial de los ventrículos, se puede recurrir a punciones lumbares repetidas cada 24-48 horas y/o punciones ventriculares evacuadoras, y en algunos casos a la colocación de un shunt ventriculoperitoneal. La secreción inadecuada de hormona antidiurética es relativamente frecuente en el curso de la meningitis neonatal, de forma que es recomendable la monitorización de la diuresis, de la osmolaridad.^{48, 49, 50}

5.6.10. Antibioticoterapia

- Este es un aspecto crítico en el manejo.
 - Al igual que en la sepsis neonatal, la administración de antibióticos por vía parenteral debe ser precoz.
 - Estos antibióticos deben atravesar la barrera hematoencefálica y ser preferentemente bactericidas.
 - La elección inicial es empírica basado en la edad de inicio o si se piensa en *Streptococo*, *E.Coli* u otro germen Gram negativo y después se modifica de acuerdo al cultivo y antibiograma.
 - Cuando el gram es negativo debe pensarse en virus herpes que es también causa de meningoencefalitis y tratable con aciclovir.
 - El uso de ampicilina con aminoglicosido en una buena opción ante gérmenes desconocidos (excepto donde se haya documentado alta resistencia); recordar que la asociación de ampicilina es obligatoria para cubrir *Listeria*, *enterococos* y otros gram positivos.
 - Nota: No hay evidencia de que el uso de cefalosporinas de mejor resultado que el uso de otros antibióticos tradicionales.
 - La terapia empírica sugerida es: Ampicilina + Cefotaxima.
 - Dosis sugeridas para la Ampicilina: 300 mg/kg/día cada 8 horas (menor de 7 días) ó cada 6 horas (si es mayor de 7 días).
 - En el caso de Cefotaxima: 100 a 200 mg/kg/día cada 12 horas (menor de 7 días) ó cada 8 horas (si es mayor de 7 días).
 - Cuando se confirma que es un estreptococo se puede utilizar Penicilina 450000UI por kilo cada 8 o cada 6 horas según si es < 0 > de 7 días.
 - Tradicionalmente se ha asociado la gentamicina los primeros días hasta que el LCR se esterilice o el paciente esté estable, porque en estudios in vitro se ha observado que se potencia el efecto del otro antibiótico.

- En el caso de los gérmenes Gram negativos la combinación con gentamicina se mantiene por lo menos 14 días después que el LCR ha sido esterilizado y se sigue con cefotaxima sola por 21 días.
- Cuando hay una *pseudomona* debe utilizarse la ceftazidima
- En las meningitis por *S. agalactiae*, el tratamiento más utilizado sería la combinación de ampicilina y cefotaxima.
- Cuando se aísla *L. monocytogenes*, el tratamiento más adecuado sería la asociación de ampicilina y gentamicina ya que las cefalosporinas de 3ª generación no son activas frente a *L. monocytogenes*, al igual que en los casos producidos por *E. faecalis*.
- En el caso de meningitis por *Candida* se debe utilizar anfotericina B (1 mg/kg/día y 30-40 mg/kg como dosis total), anfotericina B liposomal (hasta 5 mg/kg/día y 50-70 mg/kg como dosis total), o anfotericina en complejo lipídico (5 mg/kg/día y hasta 50-70 mg/kg como dosis total).
- Ante la presencia de ventriculitos y/o abscesos cerebrales que no hayan evolucionado bien con el tratamiento propuesto anteriormente está indicada la administración de otros antibióticos. La administración intraventricular está definitivamente contraindicada.
- Para el neonato de muy bajo peso que ha estado en la unidad por un periodo prolongado de tiempo, los organismos como el *enterococo* y los bacilos entéricos gram negativos resistentes a la gentamicina deben considerarse también.
- En pacientes con catéteres vasculares por tiempo prolongado, debe también considerarse *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus coagulasa* negativos. Las combinaciones empíricas de antibióticos para estos pacientes incluirían ampicilina o vancomicina, más amikacina o cefotaxime, (este último es el menos recomendado por el aumento de resistencia de los *enterococos*).

- En el control evolutivo es aconsejable la realización de una punción lumbar de control a las 48 – 72 horas de iniciado el tratamiento, buscando primero negativización del gram pero además el aumento de la glucorraquia que es el dato bioquímico más precoz que indica mejoría, aunque en las meningitis por gram negativos puede tardar más tiempo.
- En estudios de clínica en meningitis la fiebre persistió en promedio 5 días aunque a las 72 horas el 90% de los líquidos cefalorraquídeos se habían vuelto estériles en los pacientes que sobrevivieron.
- En los casos de ventriculitis con hidrocefalia puede ser útil la colocación de un reservorio subcutáneo o intraventricular. Si el paciente se encuentra con una válvula u otro dispositivo artificial es indispensable retirarlo.
- El uso de esteroides en fase precoz, a pequeñas dosis y durante periodos de dos a tres días, estaría indicado para aumentar la capacidad de paso del antibiótico al espacio intratecal en estos casos. ^{51, 52, 53}

Etiología por grupo etareo y tratamiento empírico

Grupo de pacientes	Probable patogeno	Antibiotico empirico
Recien nacido Adquisición vertical	S. grupo B, bacilos gram negativos aeróbico, Enterococo L. monocytogenes	Ampicilina +Cefotaxime
Recién nacido Infección intrahospitalaria	Estafilococos, bacilos gram negativos, Entericos, P aeruginosa	Vancomicina +Ceftazidime
1 a 3 meses	Igual al periodo neonatal (adquisición vertical) o a los gérmenes de mayores de 3 meses	Ampicilina +cefotaxime o ceftriaxone

Susana Chávez-Bueno, MD George H. McCracken, Jr, MD. Bacterial Meningitis in Children Pediatric Clinics of North America Volume 52 Number 3 June 2005

Terapia antimicrobiana recomendada según patógeno en pacientes con meningitis bacteriana

Bacteria	Antimicrobiano de elección	Terapia Alternativa
<i>Haemophilus influenzae</i>		
β-lactamase negative	Ampicilina	Ceftriaxona, cefotaxime, cefepime, cloranfenicol*, fluoroquinolona
β-lactamase positive	Ceftriaxone o cefotaxime	Cefepime, cloranfenicol*, fluoroquinolona
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Penicilina G ± gentamicina o ampicilina ± gentamicina	Ceftriaxona o cefotaxime
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina ± gentamicina	Trimetoprim-sulfametoxazol
<i>Escherichia coli</i> y otras <i>Enterobacteriaceae</i>	Ceftriaxona o cefotaxime ± aminoglucosido	Cefepime o meropenem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidime aminoglucosido cefepime + aminoglucosido	+ Meropenem or aminoglucosido ±
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Meticilino sensible	Nafcilina o oxacilina	Vancomicina
Meticilino resistente	Vancomicina ± rifampicina	—
<i>Enterococcus</i>		
Ampicilina sensible	Ampicilina + gentamicina	—
Ampicilina resistente	Vancomicina gentamicina	+ —

* 50% de *H. influenzae* son resistentes en algunas zonas del mundo.

Susana Chávez-Bueno, MD George H. McCracken, Jr, MD. Bacterial Meningitis in Children Pediatric Clinics of North America Volume 52 Number 3 June 2005

Dosis de antibióticos administrados IV en pacientes con meningitis bacteriana

Dosis diaria total (dosis e intervalo en horas)			
Medicamento	Neonatos, edad en días*		
Antibiótico	0–7	8–28	Infantes y niños
Amikacina**	15–20 mg/kg (12)	30 mg/kg (8)	20–30 mg/kg (8)
Ampicilina	150 mg/kg (8)	200 mg/kg (6–8)	200–300 mg/kg (6)
Cefepime	—	—	150 mg/kg (8)
Cefotaxime	100–150 mg/kg (8–12)	150–200 mg/kg (6–8)	200–300 mg/kg (6–8)
Ceftazidime	100–150 mg/kg (8–12)	150 mg/kg (8)	150 mg/kg (8)
Ceftriaxona	—	—	80–100 mg/kg (12–24)
Cloranfenicol	25 mg/kg (24)	50 mg/kg (12–24)	75–100 mg/kg (6)
Gentamicina**	5 mg/kg (12)	7.5 mg/kg (8)	7.5 mg/kg (8)
Meropenem	—	—	120 mg/kg (8)
Nafcilina	75 mg/kg (8–12)	100–150 mg/kg (6–8)	200 mg/kg (6)
Oxacilina	75 mg/kg (8–12)	150–200 mg/kg (6–8)	200 mg/kg (6)
Penicilina G	0.15 mU/kg (8–12)	0.2 mU/kg (6–8)	0.3 mU/kg (4–6)
Rifampicina	—	10–20 mg/kg (12)	10–20 mg/kg (12–24)
Tobramicina**	5 mg/kg (12)	7.5 mg/kg (8)	7.5 mg/kg (8)
Trimetoprim-sulfametoxazole	—	—	10–20 mg/kg (6–12)
Vancomicina***	20–30 mg/kg (8–12)	30–45 mg/kg (6–8)	60 mg/kg (6)

Adapted from Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004; 39:1267–84.

* Para neonatos con peso <2000 g, refer to Bradley JS, Pocket book of pediatric antimicrobial therapy. 15th edition;

** Requiere monitoreo de concentraciones séricas;

*** Mantener concentraciones séricas de 15–20 µg/mL.

Susana Chávez-Bueno, MD George H. McCracken, Jr, MD. Bacterial Meningitis in Children Pediatric Clinics of North America Volume 52 Number 3 June 2005

5.6.11 Duración del tratamiento

- El tratamiento antibiótico, ajustado al antibiograma, se mantendrá durante 10 – 14 días después de negativizarse el cultivo de LCR, lo que a efectos prácticos supone un tratamiento total de 14 días para gram positivos y 21 días para gram negativos. ^{54, 55, 56}
- Mínimo 14 días para *Streptococo* y *Listeria*. ^{57, 58, 59}

Duración de la terapia antimicrobiana para meningitis bacteriana basada en el patógeno aislado

Microorganismo	Duración de La terapia días
<i>Neisseria meningitidis</i>	7
<i>Haemophilus influenzae</i>	7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-14
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14-21
Bacilos aerobios gram negativos *	21
<i>Listeria monocytogenes</i>	> = 21

* Duración en neonato es >= 2 semanas después del primer cultivo estéril de LCR o 3 semanas, whichever sea mayor.

Susana Chávez-Bueno, MD George H.

McCracken, Jr, MD. Bacterial Meningitis
in Children Pediatric Clinics of North America Volume 52 Number 3 June 2005

- Debe repetirse la PL a las 72 horas para documentar la esterilización del LCR.
- En relación a PL al fin del tratamiento la mayoría de los autores la consideran innecesaria.
- El uso de corticoides en neonatos no ha demostrado tener efectos ni en la mortalidad ni morbilidad. ^{60, 61, 62}

5.7 PRONOSTICO

En el estudio nacional reportado de England and Wales, el pobre pronóstico es considerablemente alto en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento, aunque la discapacidad moderada a severa fue detectada en 12% de recién nacidos con peso de 2500 gr, 31% en el grupo de peso entre 1500 y 2499gr; de los que tenían bajo peso, el 44% se vio afectado en forma similar.

Hay que tener en cuenta el estudio de Cleveland, en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento, donde el 41% de los 39 sobrevivientes de meningitis neonatal desarrollaron mayores secuelas neurológicas (comparado con 11% de los controles).

Factores asociados con pobre pronóstico en meningitis bacteriana neonatal

Peso muy bajo al nacimiento
Coma o (Semicoma)
Perfusión disminuida
Necesidad de inotropicos
Convulsiones > 12 horas de duración
Conteo de Leucocitos <5,000/mm ³ (5.0 _ 10 ⁹ /L)
Conteo absoluto de neutrofilos <1,000/mm ³ (1.0 _ 10 ⁹ /L)
Proteínas en LCR > 300mg/dL (3gr/L)
Retardo en la esterilización del LCR
Electroencefalograma anormal

Alistair G.S.Philip M.D. Neonatal Meningitis in the New Millennium. Neoreviews Vol 4 N° 3 Marzo 2003.

En el estudio de Edwards y cols, un pobre pronóstico se asocia con: coma y semicoma, perfusión disminuída, conteo de leucocitos menor de 5/mm³ (5.0-10⁹/L), conteo de neutrófilos absolutos menor de 1.0-10³/mcL (1.0_10⁹/L), o proteínas en LCR mayor de 0.3 g/dL (3 g/L).

Un más reciente estudio documenta predictores similares de mal pronóstico: convulsiones, coma, uso de inotrópicos y leucopenia menor de $5.000/\text{mm}^3$.

Otro predictor pronóstico es el electroencefalograma neonatal, el cual no es solicitado en forma rutinaria en meningitis neonatal. Si es normal o poco alterado el desarrollo habitualmente es normal. En cambio anomalías importantes del EEG se asocian a mortalidad o secuelas severas. Su exactitud como factor pronóstico se incrementa cuando es repetido.

Para valorar el curso clínico visual y auditivo se utilizan los potenciales evocados auditivos y visuales como seguimiento con buen valor pronóstico.^{63, 64, 65}

6. NEUMONIA

6.1. EPIDEMIOLOGIA

La neumonía del recién nacido es una causa importante de infección neonatal. En países en vías de desarrollo la Organización Mundial de la Salud estima que alrededor de 800.000 muertes neonatales son secundarias a infecciones respiratorias agudas. En países desarrollados la estimación de la incidencia de neumonía neonatal en recién nacidos de término es de menos del 1% y alrededor del 10% en los de bajo peso de nacimiento. En autopsias, la incidencia de neumonía neonatal va de 25 a 66 % en recién nacidos vivos. En un reporte de casos la infección fue la etiología más frecuente de muerte en prematuros extremos (56 de 111) siendo la neumonía congénita culpable de 30 de estas 56 infecciones. La neumonía causada por organismos entéricos maternos frecuentemente se acompaña de corioamnionitis y/o funisitis. ^{1, 2, 3, 7}

6.2. PATOGENESIS

La neumonía neonatal puede ser precoz o tardía siendo la bacteriana la etiología más frecuente en ambos casos. La vía de contagio varía en parte con el tiempo de inicio de la neumonía. ^{1, 2, 3, 7}

6.2.1. Neumonía de inicio precoz. Se adquiere durante los tres primeros días de vida y es adquirida desde la madre a través de tres vías posibles:

- Aspiración intrauterina de líquido amniótico infectado
- Transmisión trasplacentaria de organismos
- Aspiración de líquido amniótico infectado durante o después del parto

El neonato puede aspirar también organismos vaginales conduciendo a una colonización respiratoria y en algunos casos a neumonía. La colonización materna de ciertos organismos como el *Estreptococo grupo B* no necesariamente produce una infección.

6.2.2. Neumonía de inicio tardío. Esta ocurre durante la hospitalización o después del alta y generalmente surge por la colonización de organismos intrahospitalarios. Los microorganismos pueden invadir el organismo a través de injuria traqueal o bronquial o a través de la sangre.

6.2.3. Mecanismos de injuria en neumonía por *Estreptococo Grupo B*: En este tipo de neumonía el nivel de hemolisina beta se correlaciona directamente con la habilidad del organismo para causar daño en las células epiteliales del pulmón. Esta hemolisina actuaría como una citolisina provocando en una permeabilidad aumentada que contribuye a la aparición de edema pulmonar y hemorragia. Este mecanismo puede ser parcialmente responsable de la extensión de la infección a la sangre. Ya que el surfactante pulmonar inhibe la hemolisina beta asociada a la injuria pulmonar los prematuros que presentan deficiencia de surfactante pueden tener una neumonía más severa.

6.3. PATOLOGIA

6.3.1. Bacteriana. La neumonía bacteriana se caracteriza por inflamación de la pleura, infiltración o destrucción del tejido bronco pulmonar y exudado de fibrina y

leucocitos dentro de los alvéolos y bronquiolos. Se pueden observar bacterias dentro del espacio intersticial, alvéolos y bronquiolos. ^{1, 2, 3, 7}

6.3.2. Viral. Los virus causan una neumonía intersticial en forma típica. La producida por el virus de la rubéola, por ejemplo, se caracteriza por infiltración de células mononucleares y linfocitos. La inflamación puede ser extensa y a veces se pueden formar membranas hialinas con grado variable de formación de fibrosis y cicatrices. ^{1, 2, 3, 7}

6.4. MICROBIOLOGIA

Los microorganismos pueden ser bacterias, virus, protozoos, espiroquetas y hongos. ^{3, 7}

6.4.1 Neumonía de inicio precoz. Las bacterias son los organismos predominantes aunque estos pueden diferir.

6.4.1.1. Infección bacteriana. La mayoría de las neumonías de inicio precoz son causadas por bacterias aeróbicas, aunque ocasionalmente se pueden recuperar en cultivos bacterias anaeróbicas tales como el *Bacteroides sp.* el *Streptococo Grupo B* causa la mayoría de las neumonías de inicio precoz en USA. Inglaterra y otros países desarrollados. Otros organismos pueden predominar en otros países, especialmente en los países en vías de desarrollo.

6.4.1.2. Otros patógenos bacterianos. Son menos comunes, incluyen la *Listeria monocytogenes* y *Mycobacterium tuberculosis*, los cuales pueden ser transmitidos en forma trasplacentaria. Aunque la infección trasplacentaria del *M. Tuberculosis* provoca primariamente compromiso hepático la neumonía puede ser la única

manifestación extrahepática que la acompaña. La tuberculosis ocurre en la actualidad con mayor frecuencia en pacientes infectados con el VIH provocando que la TBC congénita aumente su frecuencia.

Un patógeno bacteriano, el *Ureaplasma urealyticum*, ha sido ligado al desarrollo potencial de enfermedad pulmonar crónica y aguda. Esta conexión ha sido mostrada en series pequeñas y a través de un metanálisis.

6.4.1.3. Infecciones virales. El *Herpes simplex* es la causa viral más frecuente de neumonía viral de inicio precoz y es generalmente adquirida desde la madre en el momento del nacimiento. Esta ocurre en un 33 a 54 % en enfermedad diseminada y es generalmente fatal en ausencia de tratamiento. Otros virus pueden causar una neumonía generalmente por vía trasplacentaria por una madre que ha adquirido la infección en el último periodo del embarazo. Estos pueden ser *adenovirus*, *enterovirus* y *virus papera*. Una neumonía intersticial se desarrolla generalmente en la rubéola congénita. El *citomegalovirus* produce en menos del 1% de los casos una infección respiratoria.

6.4.1.4. Infecciones por hongos. *Candida sp.* y otros hongos son los responsables de neumonía neonatal. En un estudio prospectivo aproximadamente el 25% de recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento estaban colonizados por *Candida sp.* En el tracto gastrointestinal y respiratorio durante el parto. En la candidiasis sistémica neumonía ocurre en aproximadamente 70% de los casos.

6.4.1.5. Otros. En la neumonía de inicio precoz se observa ocasionalmente toxoplasmosis congénita y sífilis.

6.4.2. Neumonía de inicio tardío. Los recién nacidos hospitalizados a menudo están colonizados por organismos distintos de la flora normal y que potencialmente pueden causar una neumonía.

6.4.2.1. Bacterias. Numerosos patógenos bacterianos pueden estar implicados en una neumonía de inicio tardío:

- *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* se caracterizan por inducir daño tisular extensor, formación de abscesos y empiema.
- Entre otros la *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus pneumoniae*, y *Pseudomonas aeruginosa* pueden causar neumatoceles.
- *Citrobacter diversus*, se asocia con frecuencia con abscesos cerebrales y pulmonares.
- *Bacillus cereus* ha sido asociado con neumonía necrotizante en recién nacidos pretérmino y con neumonía asociada al ventilador mecánico.
- La *Chlamydia trachomatis* tiene un largo periodo de incubación y típicamente está asociada con neumonía que ocurre después de las cuatro semanas de edad aunque se ha sugerido una posible asociación entre neumonía precoz y cultivos positivos para *C. trachomatis* en aspirados traqueales.

6.4.2.2. Infecciones virales. Numerosos virus que incluyen *adenovirus*, *parainfluenza*, *rhinovirus*, *enteroviruses*, *influenza* y *sincicial respiratorio* pueden causar neumonía en el periodo neonatal. La mayoría son neonatos sanos pero que tienen una familiar enfermo. En una serie de 40 recién nacidos con neumonía viral, 9 eran de pretérmino y el virus sincicial respiratorio fue la causa del 55% de los casos. Este virus es más prevalente durante los meses de invierno y provoca morbilidad y mortalidad significativa.

6.4.2.3. Infecciones por hongos. La *Candida sp.* Causa ocasionalmente neumonía tardía especialmente en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento que han recibido terapia antibiótica prolongada. La administración de corticosteroides puede aumentar el riesgo de infección sistémica por *Candida sp.* En recién nacidos prematuros. Una causa rara de neumonía es la aspergillosis la cual es frecuentemente fatal. La infección por *Aspergillus* puede ocurrir en cohortes especialmente durante trabajos de reparación en el hospital.

6.5. FACTORES DE RIESGO

Factores de riesgo asociados con inicio precoz de neumonía incluyen: ruptura prolongada de membranas (>18 horas), amnionitis maternal, parto prematuro, taquicardia fetal y fiebre materna intraparto.

Los recién nacidos que requieren ventilación mecánica asistida tienen un riesgo alto de neumonía de inicio tardío. Datos extrapolados de los adultos, pero aplicable a recién nacidos, sugieren que el riesgo de neumonía nosocomial es aproximadamente cuatro veces más alto en paciente intubados que en los que no lo están. ^{1, 2, 3, 7}

Otros factores de riesgo son:

- Anomalías de la vía aérea: atresia de coanas, fístula traqueoesofágica, malformación adenomatosa quística.
- Enfermedad severa concomitante
- Hospitalización prolongada
- Trastorno neurológico severo que produce aspiración de contenido gástrico.
- Las infecciones nosocomiales pueden aumentarse por un lavado de manos deficiente y sobrepoblación en las unidades de recién nacidos.

6.6. MANIFESTACIONES CLINICAS

La neumonía precoz se presenta comúnmente como un síndrome de dificultad respiratoria que comienza después del nacimiento y se asocia a letargia, apnea, taquicardia y mala perfusión que puede progresar hasta el shock séptico. Algunos recién nacidos pueden desarrollar hipertensión pulmonar. Otros síntomas son inestabilidad térmica, acidosis metabólica y distensión abdominal. Ninguno de estos signos son específicos de neumonía y debe realizarse diagnóstico diferencial con las causas no respiratorias de distress respiratorio.

La neumonía de inicio tardío está caracterizada por cambios significativos en la condición del recién nacido y pueden incluir signos no específicos como apneas, taquipnea, rechazo alimentario, distensión abdominal, ictericia, vómitos y colapso circulatorio. En recién nacidos conectados al ventilador mecánico puede aumentar el requerimiento de oxígeno y los parámetros ventilatorios aparte de presentar secreción traqueal purulenta.^{3,7}

6.7. DIAGNOSTICO

Ya que los signos de neumonía no son específicos, cualquier recién nacido que presenta un distress respiratorio u otros signos de enfermedad debe ser evaluado para descartar neumonía o sepsis.^{1,2,3,7}

6.7.1. Cultivos. Se deben obtener cultivos de sangre y líquido céfalo raquídeo, de líquido pleural si existe. Si se sospecha una infección viral se deben obtener los estudios específicos pertinentes. El Gram del contenido de un aspirado traqueal puede identificar el organismo causante.

6.7.2. Radiografía de tórax. La radiología confirma el diagnóstico clínico de neumonía. Característicamente se encuentran densidades alveolares bilaterales con broncograma aéreo, pero pueden existir infiltrados ocasionales irregulares e incluso un aspecto normal. La neumonía causada por *Streptococo Grupo B* es difícil de distinguir de la enfermedad de membrana hialina en el recién nacido prematuro.

La presencia de derrame pleural puede ser útil ya que este se produce en alrededor del 67% de los paciente con neumonía pero es muy raro en la enfermedad de membrana hialina. Sin embargo ocasionalmente e puede observar derrame pleural en recién nacidos con taquipnea transitoria del recién nacido, cardiopatía congénita, hidrops y linfangectasia congénita.

6.8. TRATAMIENTO

El tratamiento depende del patógeno, reconocimiento precoz de la infección y terapia precoz antes que se desarrolle una injuria irreversible.^{3,7}

6.8.1. Infección bacteriana. El tratamiento antibiótico empírico debe basarse si la neumonía es precoz o tardía.

6.8.1.1. Inicio precoz. Se debe comenzar tratamiento empírico parenteral para organismos maternos hasta que los cultivos estén disponibles. Una vez que el organismo está identificado el tratamiento se debe modificar según el patrón de susceptibilidad. Se recomienda el uso de Ampicilina empírico más Aminoglicósido (dosis según edad gestacional y función renal). La Ampicilina es efectiva contra el *Streptococo Grupo B*, otros *estreptococos*, *L. monocytogenes* y algunas bacterias Gram negativas. El uso de Aminoglicósido agrega una actividad sinérgica contra

estos organismos. En las instituciones en las cuales una proporción importante de bacilos nosocomiales sean resistentes a la Gentamicina se debe considerar el uso de otro aminoglicósido.

Cefalosporinas de tercera generación, aunque son activos contra organismos Gram negativos, no deben ser usados en sospecha de sepsis o neumonía ya que los bacilos Gram negativos pueden desarrollar resistencia a las cefalosporinas en forma muy rápida.

6.8.1.2. Neumonía de inicio tardío. La elección del tratamiento empírico depende de la prevalencia y sensibilidad de las bacterias de la Unidad en la que se encuentra el Recién Nacido además de los gérmenes de la comunidad. Para recién nacidos de término más de 3 a 5 días de edad se recomienda Cloxacilina más un aminoglicósido o cefalosporina de tercera generación. Si se sospecha una *Pseudomona aeruginosa* Ceftazidima más un aminoglicósido está indicado.

6.8.1.3. Duración de la terapia. La duración de la terapia se debe regular según el germen responsable y la respuesta del paciente. La duración del tratamiento usualmente varía entre 10 a 14 días en neumonía no complicada

6.8.2. Infecciones virales. Agentes específicos contra virus son limitados, por lo que la mayoría del tratamiento en estos casos es de sostén.

6.8.2.1. Herpes simplex virus. Si existe la sospecha de una infección por virus *Herpes* el acyclovir (60 mg/kg en tres dosis por 21 días) se recomienda aunque esta neumonía es generalmente fatal a pesar del tratamiento.

6.8.2.2. Virus respiratorio sincial. La ribavirina es el único tratamiento disponible para el VRS pero no existe evidencia suficiente para recomendar su uso. Un metanálisis demostró que la Ribavirina en lactantes menores de 6 meses disminuía los días de ventilación mecánica pero no la mortalidad. Niños de alto riesgo se podrían beneficiar de la terapia preventiva para VRS.

6.9. PRONOSTICO

La mayoría de los neonatos con neumonía evolucionan bien, pero el pronóstico depende de la severidad de la enfermedad, las condiciones médicas subyacentes, la edad gestacional y el tipo de organismo. La mortalidad se asocia a prematuridad, enfermedad pulmonar preexistente e inmuno deficiencia.³

7. INFECCIONES DEL OMBLIGO

Las infecciones umbilicales pueden ser origen de sepsis, infecciones localizadas en otros órganos, trastornos digestivos y nutricionales, axial como de ictericia neonatal. Incidencia del 2%. Se pueden distinguir 3 tipos de infecciones del ombligo: ^{1,2}

- Infección del cordón umbilical.
- Infección umbilical propiamente dicha.
- Infección de los vasos umbilicales.

7.1 INFECCION DEL CORDON UMBILICAL

Se refiere a aquellos casos en los que evoluciona hacia una necrosis séptica. Suele estar en relación con infecciones anteparto (corioamnionitis) o durante el parto cuando se presenta precozmente. La forma mas frecuente es la tardía en relación casi siempre con escaso cuidado del cordón umbilical.

7.2 INFECCION DE LA CICATRIZ UMBILICAL

Puede ser producida por gérmenes específicos o inespecíficos. La onfalitis por gérmenes inespecíficos más común es la llamada onfalitis catarral o blenorrea umbilical. Se trata de ombligos húmedos que eliminan un ligero exudado seroso o sanguinolento, sin reacción inflamatoria importante en su base, pero sigue manchando el aposito pasados los 8-10 días. Desaparece fácilmente con los cuidados habituales del ombligo (aplicación de gasas con alcohol o toques de

mercurio cromo al 2%). Se tendrá especial cuidado de que el agua del baño, la orina o las heces no mojen el ombligo, hasta que este completamente cicatrizado. Esta conducta es la mejor profilaxis y constituye una medida obligada para el tratamiento de la onfalitis catarral.

7.2.1. Granuloma umbilical. Es una alteración frecuente y benigna que consiste en una pequeña tumoración de color rojo vivo, que se observa al abrir los pliegues del ombligo. Suele tener un tamaño oscilante 0.5-1cm. Coexisten síntomas correspondientes a la blenorrea umbilical. El tratamiento es el indicado anteriormente mas unos toques de nitrato de plata sobre el granuloma.

7.2.2. Onfalitis supurada. Es un grado más severo de infección umbilical. La secreción es purulenta y se produce infiltración de la pared abdominal cercana al ombligo, signo inexistente en los casos anteriores. Es obligatorio adicionar al tratamiento local antibióticos parenterales (oxacilina + aminogluocido).

La onfalitis necrotica, menos frecuente, aparece una ulcera por acción de gérmenes mas virulentos, curso grave que hace que requiera tratamiento tópico y antibióticos parenterales. Esta afección se acompaña en muchas ocasiones de un flemón umbilical, es decir en un absceso de pared abdominal, con mayores implicaciones clinicas y terapéuticas.

7.3. INFECCIONES DE LOS VASOS UMBILICALES

La más frecuente es la afectación de la vena umbilical, ya que permanece mayor tiempo abierta. Suele acompañarse de onfalitis supurada importante y va a constituir un absceso, generalmente en la parte superior del abdomen, que producirá un abdomen tenso, doloroso, piel enrojecida y venas superficiales

dilatadas. En algunos casos se producirá peritonitis y cuando el trombo progresa una hepatitis supurada neonatal. Existe el riesgo de sepsis, si el trombo sobrepasa la barrera hepática. Cuando el tratamiento es inefectivo existe riesgo de trombosis de la vena esplénica con esplenomegalia, hiperesplenismo y hemorragia de vías digestivas.

Los casos de infección de arterias umbilicales, producen una onfalitis importante, mal estado general y reacción peritoneal en el hemiabdomen inferior. Un síntoma inicial es la aparición de edema indurado en la región pubica del recién nacido, aunque en algunas ocasiones no tiene significado clínico, y se debe al enfriamiento del proceso.

También puede existir infección de los linfáticos umbilicales, en la que se produce tumoración difusa de toda la pared abdominal, predominio del abdomen superior, con tendencia necrótica y compromiso del estado general.

Tratamiento con antibióticos parenterales mencionados anteriormente (oxacilina + aminogluocido).

8. ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

8.1 EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de ECN se estima en torno al 1 a 3 por 1.000 recién nacidos (RN) vivos y 1 al 7,7% de los RN ingresados en unidades neonatales. Es una patología que afecta típicamente a prematuros, con un aumento de la incidencia en el grupo de los menores de 1.500 g hasta un 2 a 10%, según los hospitales. La edad gestacional media oscila en torno a las 31 semanas, con un peso medio al nacimiento de 1.460 g.

La aparición de ECN disminuye conforme aumenta la edad gestacional, si bien un 13% de los casos corresponde a RN a término. En este grupo típicamente existe alguna patología asociada. No se ha comprobado la existencia de predominancia racial, sexual o social.

La mayor parte de los casos de ECN se presentan de manera esporádica. Sin embargo, surge también en brotes epidémicos temporales y geográficos en los cuales se encuentran características diferentes, como mayor peso al nacimiento, menor número de complicaciones y tasa inferior de mortalidad.

La edad de inicio de la enfermedad y la gravedad del cuadro tienen relación inversa con el peso y la edad gestacional, con una mortalidad entre el 9-28% en las series publicadas a partir de 1990. En estos últimos años se ha asistido a una disminución de la mortalidad por ECN, debido probablemente a una mejora general del cuidado neonatal, al establecimiento de pautas de alimentación estandarizadas en los RN nacidos pretérmino y de bajo peso y a la instauración de protocolos diagnóstico-terapéuticos.⁶⁶

8.2. ETIOPATOGENIA

Actualmente se acepta un mecanismo multifactorial en un huésped predispuesto. Entre los factores propuestos implicados en la patogénesis de la ECN se han descrito la prematuridad, alimentación láctea, inestabilidad hemodinámica, infección y alteración de la mucosa intestinal. Sólo la prematuridad y la alimentación láctea tienen una base epidemiológica consistente.

La mayoría de casos de ECN tiene lugar en RN menores de 34 semanas de edad gestacional que han recibido alimentación enteral. La predisposición de estos niños pudiera explicarse por la inmadurez de su tracto gastrointestinal con función luminal limitada que conlleva una absorción parcial de carbohidratos y grasas así como proliferación bacteriana, mayor permeabilidad de la mucosa e hipomotilidad. Junto a ello, existe inmadurez de los sistemas defensivos sistémicos y de la mucosa intestinal, entre otros la IgA secretora y la barrera de mucina. Se ha especulado la posibilidad de un efecto protector de los glucocorticoides administrados prenatalmente. Sin embargo, no ha podido demostrarse más que una tendencia no significativa.

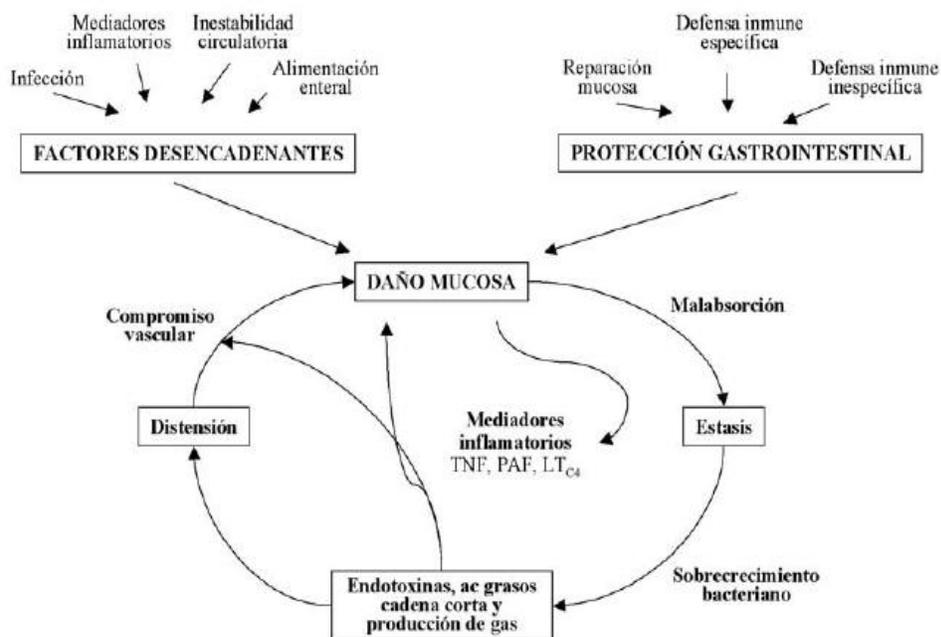
Ni la toma trófica ni el ritmo de incremento de la toma o la edad de inicio del aporte enteral se asocian al riesgo de ECN. Por el contrario, se ha descrito un efecto protector de la leche materna en comparación con diferentes fórmulas artificiales.

Otros factores predisponentes propuestos son la administración de soluciones hiperosmolares irritantes, ya sean fármacos, contrastes o fórmulas. Asimismo, existen diferentes situaciones clínicas relacionadas con la aparición de ECN, con la isquemia como denominador común, entre ellas, la asfixia perinatal, persistencia de ductus arterioso, apneas, hipotensión, fallo cardíaco, canalización de arteria umbilical, policitemia, exposición a cocaína, etc. No obstante, no se ha podido demostrar la implicación de la inestabilidad hemodinámica en la patogénesis de la

ECN. Igualmente, permanece aún sin aclarar el papel de la infección por gérmenes gastrointestinales, propuesto como un mecanismo etiopatogénico importante en los brotes de ECN. Aproximadamente un 20-30% de los casos de ECN se asocia a bacteriemia y se han aislado gérmenes típicos del tracto distal gastrointestinal en sangre y peritoneo de niños con ECN, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* o *Clostridium difficile*. En casos esporádicos se han aislado virus u hongos. En el resto de casos no se aísla ningún patógeno.

El daño producido por la isquemia, agentes infecciosos o irritantes de la mucosa viene agravado por mediadores inflamatorios, entre los que destacan el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleukina 6 (IL6-) y el factor activador de las plaquetas (PAF). Pueden contribuir al desarrollo de ECN fármacos o situaciones que afecten a las citoquinas o a los radicales libres de oxígeno, como son el déficit de magnesio o cobre, la administración de vitamina E en niños con niveles altos de tocoferol o el óxido nítrico (Tabla I).⁶⁷

TABLA I. MECANISMOS PATOGÉNICOS EN LA ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE



8.3. ANATOMIA PATOLOGICA

La ECN se define como necrosis por coagulación e inflamación del intestino del lactante. Aunque puede abarcar todo el trayecto, las zonas más afectadas son íleon y colon proximal.

Suele encontrarse intestino dilatado, con paredes muy delgadas y algunas zonas hemorrágicas y con depósito de fibrina. Se encuentran habitualmente perforaciones y zonas de necrosis transmural sobre el borde antimesentérico. Aparecen también zonas con burbujas subserosas que corresponden a zonas de neumatosis. El hallazgo histológico más frecuente es el de necrosis por coagulación (isquémica) hasta en 75% de los pacientes, que puede ser transmural o limitada a la mucosa. Abundan zonas de hemorragia, inflamación, ulceración y edema.

En ocasiones aparecen microtrombos en los vasos de pequeño calibre. Es frecuente el hallazgo de neumatosis cistoide submucosa que se encuentra también a nivel de ganglios mesentéricos. Un pequeño porcentaje presentan signos de inflamación aguda. Los cambios regenerativos, con tejido de granulación y fibrosis son también frecuentes, y si ésta es circunferencial pueden dar lugar a estenosis.⁶⁸

8.4. PRESENTACION CLINICA Y DIAGNOSTICO

La ECN se presenta con signos y síntomas digestivos y sistémicos. El hallazgo más precoz suele ser un cambio en la tolerancia alimentaria en un niño prematuro, con buena evolución hasta ese momento y que comienza a presentar restos gástricos. Los síntomas sistémicos asociados son inespecíficos y con un rango

amplio de agudeza y gravedad en su presentación. Desde aparición de apneas, alteración del patrón respiratorio, distermia, inestabilidad hemodinámica con bradicardias, hasta hipotensión, letargia o shock séptico y CID.

Desde el punto de vista gastrointestinal, la ECN se presenta con distensión abdominal, restos gástricos, abdomen doloroso, vómitos, diarrea o hematoquecia.

En 1978, Bell y cols. elaboraron un sistema clínico de estadiaje útil para comparar casos más que para orientar el tratamiento:

- **Etapa I:** sospecha.
- **Etapa II:** enfermedad definida (signos radiológicos positivos)
- **Etapa III:** enfermedad avanzada: shock séptico y neumoperitoneo.

Posteriormente, Walsh y Kliegman modificaron estos criterios en un intento de realizar una clasificación que tuviera valor terapéutico en base al estadio clínico

TABLA II. CLASIFICACIÓN MODIFICADA DE WALSH Y KIEGMAN

Etapa	Signos sistémicos	Signos digestivos	Radiología
I a: Sospecha	Apnea, bradicardia, letargia, alteración T ³	Residuos, distensión, vómitos	Negativa
I b: Sospecha	Igual que I a	Sangre en heces	Negativa
II a: ECN confirmada leve	Igual que I b	Ileo, hipersensibilidad	Dilatación, íleo, neumatosis
II a: ECN confirmada moderada	Igual que II a, acidosis, trombopenia	Hipersensibilidad, masa	Igual que II a, gas portal, ascitis o no
III a: ECN avanzada grave	Apnea, hipotensión, bradicardia, acidosis, CID, neutropenia	Peritonitis, distensión, eritema	Igual que II b. Ascitis
III b: ECN avanzada grave. Perforación	Igual que III a	Igual que III a	Igual que III a Neumoperitoneo

Ante la sospecha clínica de ECN se debe de realizar un hemograma. No hay ningún dato específico en lo que respecta al recuento leucocitario, si bien la leucopenia se asocia a peor pronóstico. Con frecuencia existe trombopenia que

conlleva riesgo de sangrado. En estos casos resulta preceptivo realizar un estudio completo de coagulación. La trombopenia se asocia a necrosis intestinal y empeoramiento clínico.

Por el contrario, la recuperación de la cifra de plaquetas es un signo de mejoría clínica. Otros signos de necrosis intestinal, también asociados a sepsis, son la acidosis metabólica y la hiponatremia. En las heces se puede investigar sangre oculta, si bien se trata de un hallazgo confirmatorio, es inespecífico. También es recomendable investigar cuerpos reductores, cuya aparición nos informa de una malabsorción de carbohidratos, frecuentemente asociada a la ECN. Otros hallazgos bioquímicos inespecíficos son la elevación sérica de la PCR y alfa-1-glicoproteína o de la alfa-1-antitripsina en heces.

Ante la posibilidad de sepsis se deben recoger cultivos (hemocultivo, cultivo de LCR según los casos y coprocultivo).

Si la sospecha es de *Clostridium difficile* son necesarios cultivos específicos y determinación de toxina. Ocasionalmente, en aquellos casos que cursen con ascitis importante o que se sospeche peritonitis, puede recogerse líquido por paracentesis para cultivo y Gram.

Para confirmar el diagnóstico es esencial realizar una radiografía de abdomen, también útil en el seguimiento del cuadro.

En etapas iniciales de sospecha, los signos radiográficos son habitualmente inespecíficos, incluyendo dilatación de asas, distensión y en ocasiones edema de pared, constituyendo éstos los hallazgos más habituales. La neumatosis intestinal aparece hasta 95% de los casos, como signo radiológico que define la enfermedad. Se manifiesta por burbujas de gas intramural o en forma lineal y

representa el acúmulo de gas producto del metabolismo bacteriano. Con más frecuencia se observa en el cuadrante inferior derecho, pero puede ser difusa afectando a los cuatro cuadrantes (neumatosis severa), como un signo de extensión del proceso y mal pronóstico. Cuando este gas se extiende a través de venas y linfáticos al territorio de la vena porta, aparece un nuevo signo radiológico, descrito hasta en un 30% de los casos, relacionado con un aumento de la mortalidad y extensión de la enfermedad.

El 55% de los pacientes con necrosis panintestinal presentan aire en porta; más frecuente en RN menores de 1.500 g y relacionado con el uso de fórmulas lácteas especiales, la administración de vitamina E y el uso de aminofilina o de catéteres en la arteria umbilical.

Los signos de neumoperitoneo aparecen en estadios avanzados en los cuales se produce una perforación intestinal libre, con aumento de la mortalidad. También la presencia de un asa centinela en la radiografía, en ausencia de aire libre intraperitoneal pueden indicar necrosis intestinal y/o perforación.

Hasta en un 12% de los casos se han descrito perforaciones ocultas ya sea por mala técnica radiológica, perforación retroperitoneal, oclusión precoz de la perforación o escasez de gas intraluminal. El aire libre se detecta en zonas no declives y a menudo define el ligamento falciforme hepático y las asas intestinales.

Diversos autores han destacado el valor de la ecografía para el diagnóstico precoz de gas en vena porta antes de su aparición en radiografías simples, así como engrosamiento de la pared, existencia de aire intramural y en estadios más avanzados signos de necrosis intestinal. Sin embargo, la ausencia de estos hallazgos no excluye la enfermedad. Debe considerarse la ultrasonografía como

un método útil en el diagnóstico de la enfermedad cuando existe sospecha clínica no confirmada radiológicamente.^{69, 70}

8.5. TRATAMIENTO MEDICO

Ante la sospecha de ECN, se debe instaurar tratamiento médico y monitorización estrecha, debido a la rápida y fatal progresión de la enfermedad.

El tratamiento médico consiste en medidas de soporte, reposo intestinal, nutrición parenteral, antibioterapia y corrección de las alteraciones hematológicas y/o electrolíticas que pudieran estar presentes. Medidas específicas son la dieta absoluta, descompresión intestinal con aspiración, reposición de líquidos considerando pérdidas a un tercer espacio, aporte calórico adecuado mediante nutrición parenteral y antibióticos endovenosos de amplio espectro. Deben suspenderse todos los fármacos relacionados como posibles factores de riesgo.

Como medidas de soporte se incluye la asistencia respiratoria temprana ante la aparición de episodios de apneas o patrón respiratorio acidótico, la corrección de la acidosis, hiponatremia o trombopenia. La acidosis metabólica persistente es un indicador de progresión de la lesión intestinal e incluso necrosis.

Se debe asegurar una perfusión y transporte de oxígeno adecuados, con un aporte suficiente de líquidos y manteniendo el nivel de hematocrito > 35%. Puede ser necesario el uso de agentes inotrópicos. La dopamina a dosis bajas puede ser de ayuda para mejorar la perfusión sistémica y aumentar el flujo mesentérico. Habitualmente la ampicilina y gentamicina constituyen un tratamiento adecuado, debiendo asociar clindamicina o metronidazol ante la sospecha de gérmenes anaerobios, si bien la clindamicina ha sido relacionada con un aumento de la frecuencia de estenosis postenterocolíticas.

El seguimiento incluye la monitorización clínica, analítica y radiografías seriadas. La dieta absoluta y la antibioterapia han de mantenerse durante 10-14 días, con introducción progresiva de aporte enteral a partir de ese momento con fórmulas hipoosmolares de hidrolizado de proteínas. Se ha descrito que los aportes enterales con factores tróficos como la glutamina pueden ser de ayuda en la restauración del funcionalismo intestinal.^{70,71}

8.6. TRATAMIENTO QUIRURGICO

Uno de los principales problemas relativos al tratamiento quirúrgico reside en la elección del momento óptimo para llevarlo a cabo, que sería idealmente aquel en que se ha producido una gangrena intestinal pero todavía no existen perforación ni peritonitis secundaria.^{69,71}

8.6.1 Indicaciones. En los pacientes en los que la enfermedad progresa con necrosis de pared intestinal y perforación es necesaria la intervención quirúrgica urgente debido al rápido deterioro que esto supone. La decisión es clara en aquellos en que se detecta la presencia de neumoperitoneo. Sin embargo, está demostrado que la necrosis y/o perforación ocurren en ocasiones sin evidencia radiológica de aire libre por lo que las indicaciones quirúrgicas deben ser valoradas y ampliadas.

8.6.2 Signos radiológicos. La existencia de *neumoperitoneo* demostrado ecográficamente o mediante radiografías simples es la única indicación absoluta de tratamiento quirúrgico. La *neumatosis intestinal* es el signo patognomónico de la enterocolitis necrotizante, pero no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad aunque sí con su extensión. La evidencia de gas en el sistema porta

se asocia a una elevada mortalidad, siendo un hallazgo de mal pronóstico especialmente en los RN de muy bajo peso (< 1.000 gramos).

Aunque por sí solo no constituye una indicación absoluta, debe considerarse como un dato de gran valor dentro del contexto clínico del paciente (Fig. 2). Según varios autores, hasta un 43% de pacientes con ascitis confirmada ecográficamente presentan necrosis intestinal subyacente, y constituye una indicación para la realización de paracentesis. La presencia de un asa fija dilatada en varios controles radiológicos no es una indicación quirúrgica absoluta, refleja únicamente la situación de sufrimiento intestinal que caracteriza a la enfermedad.

8.6.3 Signos clínicos. Aunque los signos de deterioro clínico a pesar del tratamiento médico intensivo no constituyen una indicación absoluta de cirugía, su aparición y empeoramiento progresivo sí contribuyen a identificar aquellos pacientes que presentan una necrosis intestinal: signos de peritonitis como edema y eritema de pared, masa abdominal, trombopenia y acidosis persistentes.

8.6.4 Paracentesis. Un resultado positivo es altamente específico de necrosis intestinal. Esta técnica no se usa de forma rutinaria. Sin embargo, no debe sustituir a otras determinaciones clínicas o radiológicas.

8.6.5 Técnicas quirúrgicas. Touloukian en 1967 sentó las bases para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad. Desde entonces se han descrito varias técnicas cuyo objetivo común es conservar la mayor longitud de intestino viable posible respetando la válvula ileocecal para minimizar las complicaciones como el síndrome de intestino corto, reseca el intestino afectado para controlar el cuadro séptico y evitar fístulas y estenosis, evitando a la vez la realización de estomas yeyunales que producen una pérdida incontrolable de líquidos y electrolitos y una ulceración cutánea periestomal de difícil curación. La gran variedad de técnicas

descritas refleja la complejidad de una patología en la que la idoneidad del tratamiento debe valorarse individualmente dependiendo del grado de afectación, extensión de las zonas necróticas, situación clínica del paciente, experiencia del cirujano y cuidados postoperatorios disponibles.

En el caso de zonas de necrosis o perforación más o menos localizadas el método más seguro consiste en la resección del intestino afectado y derivación proximal con fístula mucosa o cabos separados. La realización de anastomosis primaria es discutida y se reserva para aquellos pacientes que presentan una lesión muy localizada sin afectación distal o en los que precisarían una derivación yeyunal alta por los problemas que suponen este tipo de estomas.

Más compleja es la actitud ante el hallazgo quirúrgico de zonas de necrosis extensas y parcheadas que a menudo se asocian a perforaciones múltiples; en este caso, la resección se restringe a las zonas de necrosis definidas. El intestino de viabilidad dudosa se conserva, cerrando los cabos y realizando una nueva laparotomía en 48-72 horas para comprobar la definición de las áreas de necrosis realizando entonces una derivación o en el caso ideal, anastomosis primaria. En 1989 Moore describió una actitud que denominó "*Drain, patch and wait*", que consiste en sutura de las perforaciones, gastrostomía y establecimiento de drenajes peritoneales bilaterales; posteriormente trataba las frecuentes fístulas (cutáneas y entéricas) con tratamiento conservador o quirúrgico.

La necrosis panintestinal representa el caso más grave en la cual la resección completa del intestino afectado condena a la necesidad de una nutrición parenteral prolongada con un elevadísimo índice de mortalidad. En estos pacientes se han realizado drenajes sin resección y revisión posterior si el paciente sobrevive, y resecciones extensas con derivación, con resultados desalentadores. En 1975 Marshall describió la colocación de drenajes peritoneales en pacientes con

neumoperitoneo realizando laparotomía en 24-48 horas si continuaba el deterioro clínico o a medio plazo para tratar las complicaciones. Desde entonces, varios autores han utilizado esta técnica en pacientes muy inestables, especialmente en menores de 1.000 gramos como un método temporal en espera de una mejoría que permita una actitud más agresiva, siendo en ocasiones el tratamiento definitivo.

8.7. COMPLICACIONES

Aparte de las frecuentes complicaciones relativas a las alteraciones hidroelectrolíticas las derivadas del proceso de sepsis cabe destacar las siguientes: ^{70, 71}

8.7.1 Fallo orgánico multisistémico (MSOF): fallo de varios sistemas con deterioro de funciones respiratoria, hepática, renal, hematológica y cardíaca tras sepsis, trauma y otras causas. Ha sido ampliamente descrito en procesos de ECN en RN prematuros de bajo peso, con una incidencia de más del 80%.

8.7.2 Hemorragia hepática intraoperatoria: grave complicación intraoperatoria con una incidencia del 11,8%. Se ha relacionado con los volúmenes de fluidos preoperatorios administrados y la presencia de hipotensión, siendo más frecuente en pacientes de bajo peso y prematuros y constituye una causa importante de mortalidad quirúrgica.

8.7.3 Fístulas: las fístulas cutáneas durante el curso de la enfermedad no son infrecuentes, y a menudo consecuencia de los drenajes peritoneales. Las fístulas enteroentéricas han sido descritas con mucha menor frecuencia y se piensa que ésta puede ir en aumento al hacerlo los pacientes con necrosis intestinal extensa.

8.7.4 Abscesos: en RN, el epiplón es de mucho menor tamaño respecto al niño mayor y la distribución de vísceras abdominales también varía, aunque se desconoce en qué medida estos factores influyen en la localización de una infección abdominal. La capacidad inmunológica disminuida también influye en que la mayoría de los pacientes presenten peritonitis difusa y baja incidencia en la formación de abscesos.

8.7.5 Síndrome de intestino corto: es la complicación más grave a largo plazo, y al igual que la supervivencia de enfermos con necrosis extensa, está aumentando su incidencia. Se ha descrito una incidencia menor en aquellos pacientes tratados con drenajes peritoneales o revisiones secundarias, probablemente debido a una mejor delimitación de las zonas de necrosis.

8.7.6 Estenosis: la incidencia ha sido evaluada en 10-25%, con un 14-32% si se tienen en cuenta sólo los pacientes sometidos a tratamiento médico, y casi el doble en aquellos en los que se realiza drenaje peritoneal frente a los que se realiza resección. La localización más frecuente es a nivel cólico siendo más raras las ileales.

8.8. PREVENCIÓN

8.8.1 Corticoides: la administración exógena de esteroides en estudios experimentales muestra efectos sobre la maduración enzimática y de microvellosidades intestinales sugiriendo un efecto protector frente a ECN, siendo más eficaz cuando el tratamiento se hace intraútero.

Muchos de estos pacientes de riesgo presentan también una elevada probabilidad de sufrir insuficiencia respiratoria y síndrome de membrana hialina cuyo riesgo se reduce mediante la administración de esteroides antenatales. ^{70, 71}

8.8.2 Leche materna: contiene agentes protectores que incluyen IgA, lactoferrina, lisozima, macrófagos, linfocitos y otras enzimas. Otro componente importante es su contenido en PAF-acetilhidrolasa, enzima que inhibe la actividad del PAF, que constituye un mediador importante en la cascada de la enfermedad. ^{70, 71}

8.8.3 Dietética: recomendación de evitar el uso de fórmulas hiperosmolares y grandes volúmenes en pacientes de riesgo.

Se ha propuesto la suspensión de hidratos de carbono como medida preventiva ante la aparición de cuerpos reductores en heces. ^{70, 71}

8.8.4 Antibióticos: en teoría, la administración de ciertos antibióticos puede reducir la colonización bacteriana y la producción de endotoxinas y mediadores inflamatorios. En varios estudios, la vancomicina, gentamicina y kanamicina han demostrado disminuir la incidencia de la enfermedad en prematuros. Su uso prolongado puede favorecer la aparición de cepas resistentes, por lo que su uso en profilaxis no es universalmente aceptado. ^{70, 71}

8.8.5 Inmunomodulación: mediante administración exógena de IgA e IgG que en estudios de laboratorio se han demostrado su beneficio sobre la barrera intestinal y la traslocación bacteriana. El factor estimulador de colonias de granulocitos mejora la función de la barrera intestinal y la supervivencia. La Interleukina 11 estimula la hematopoyesis, tiene efecto trófico sobre la mucosa, y protege la integridad intestinal frente a situación de isquemia. Los antagonistas del PAF, cuyo

uso experimental está ampliamente probado, pero no así en clínica, constituyendo una línea importante de investigaciones futuras.^{70, 71}

9. INFECCION URINARIA

9.1. INTRODUCCION

Clásicamente se define como la invasión, multiplicación y colonización del tracto urinario por gérmenes que habitualmente provienen de la región perineal, lo que debe ser confirmado por un cultivo de orina con un recuento de colonias superior a 1 por ml si la muestra es tomada por punción vesical o superior a 100.000 colonias por ml si la muestra es tomada de la parte media de la micción (segundo chorro).^{1, 2}

9.2. EPIDEMIOLOGIA

En recién nacidos, la incidencia se estima en aproximadamente 1% con una mayor proporción de varones afectados (relación H: M = 3:1).

El porcentaje de recurrencias es elevado; en varones que presentan ITU durante el primer año de vida la frecuencia de recaídas es de un 23% durante los doce meses siguientes de seguimiento y luego baja a un 3% en los años siguientes. En mujeres la recurrencia es de un 29% durante todo el período de seguimiento a cualquier edad.^{1, 2}

9.3. ETIOLOGIA Y PATOGENIA

En la mayoría de los casos, el agente causal penetra a la vía urinaria a través de la uretra (vía ascendente) y corresponde a alguno de los gérmenes que colonizan el periné o el saco subpreputial. Esta misma vía es la responsable en los casos que el agente llega a la vejiga o riñón a través de alguna instrumentación o sondeo y en estos casos los gérmenes causantes no son necesariamente aquellos que

colonizan la región perineal. Una vez en la vejiga, el germen debe ser capaz de reproducirse y provocar una respuesta inflamatoria en el epitelio de la vía urinaria (y del riñón cuando llega a comprometerlo).

En otros casos, el agente llega al riñón a través de la vía hematógica como sucede con algunos virus, hongos (*Candida albicans*) e incluso con bacterias como el *E. Coli* durante los primeros meses de vida en el curso de una sepsis.

El agente etiológico que con más frecuencia se encuentra en la ITU es el *E. Coli* (86 a 90%). El 10 a 14% restante se distribuye entre *Klebsiella sp.*, *Proteus*, *Enterobacter sp.*, *Enterococcus* y *Pseudomona sp.*, (ésta última asociada a malformaciones de vía urinaria, vejiga neurogénica e instrumentación). En recién nacidos es posible encontrar *Streptococo grupo B*.^{1,2}

9.4 CLINICA

Las manifestaciones clínicas de la ITU son variables y dependen de la edad, sexo y de las alteraciones anatómicas o neurológicas existentes, por lo que es necesario mantener un elevado índice de sospecha de la enfermedad especialmente en recién nacidos y en lactantes febriles.

Habitualmente parecen gravemente enfermos, con signos sugerentes de sepsis, alternando irritabilidad con letargia, rechazo de alimentación, vómitos, diarrea, ictericia; la fiebre puede estar ausente y sólo presentar hipotermia. Bacteremia se presenta en aproximadamente un tercio de los RN con ITU provocando un cuadro muy severo con sepsis y ocasionalmente meningitis. En una serie, la incidencia de bacteremia durante un episodio de ITU fue de 31% en RN.

En el examen físico medir presión arterial, evaluar crecimiento, palpación de masas abdominales o de globo vesical; examen genital buscando signos de

vulvitis o vaginitis, sinequia de labios, fimosis y balanitis; examen de columna lumbosacra buscando signos de disrafia como nevos, fositas, hemangiomas etc. ^{1, 2, 7}

9.5. MANEJO Y DIAGNOSTICO

El manejo está dirigido a prevenir o minimizar el daño renal y a evitar secuelas a largo plazo como la hipertensión arterial y la insuficiencia renal crónica. En nuestro país, según la información de la última encuesta nacional sobre insuficiencia renal crónica en la infancia (1996) publicada por la Rama de Nefrología Infantil, un 17.5% del total de insuficientes renales crónicos tiene relación directa con ITU.

Los criterios para definir si el episodio de ITU se acompaña de compromiso renal (ITU alta o Pielonefritis aguda) o no lo tiene (ITU baja), son clínicos, de laboratorio e imagenológicos. Un neonato con infección urinaria febril o un niño mayor con urocultivo positivo, compromiso sistémico, fiebre y dolor en fosa renal, deben considerarse con Pielonefritis aguda. Apoyan éste diagnóstico un hemograma con leucocitosis, desviación a izquierda, VHS sobre 50mm y PCR alta. Sin embargo, el método de elección para confirmar la existencia de Pielonefritis aguda es la centellografía renal con Tc 99 y DMSA.

Con la información disponible, los factores determinantes para producir daño renal son:

- ITU febril en lactante menor de un año.
- Presencia de uropatía obstructiva (anatómica o funcional).
- Reflujo vesicoureteral con dilatación.
- Retardo en la iniciación de tratamiento.
- Presencia de E. Coli fimbriado.

La confirmación del diagnóstico de ITU debe hacerse a través de cultivo de una muestra de orina tomada en condiciones que sean bacteriológicamente confiables. Junto al cultivo debe tomarse una muestra para examen químico y microscópico de la orina buscando la presencia de bacterias en la tinción de gram, proteinuria, leucocituria, piuria o cilindros con inclusiones leucocitarias. La presencia de estos elementos en el examen de orina son muy sugerentes de ITU. Sin embargo hay que recordar que la leucocituria (más de 10 leucocitos por campo de mayor aumento) puede encontrarse en otras situaciones que no tienen que ver con ITU: vulvovaginitis, balanitis, fiebre, deshidratación, litiasis, hipercalciuria glomérulonefritis, TBC renal etc.

El error diagnóstico más común es la interpretación equivocada de los resultados de los exámenes de orina por una toma inadecuada de la muestra o por una demora excesiva en el traslado al laboratorio para su procesamiento. Para ello la muestra debe ser tomada por personal entrenado, en el laboratorio o en un sitio cercano a él, con el objeto de disminuir los riesgos de contaminación. Idealmente debe ser obtenida de la primera orina de la mañana previo aseo genital con agua jabonosa, y sembrada en forma inmediata, si esto no es posible debe ser mantenida en refrigeración a 4° C hasta el momento de su procesamiento en el laboratorio.

La punción vesical es el método más seguro y confiable, de elección en neonatos. El desarrollo de una colonia por ml hace el diagnóstico de ITU. ^{1, 2, 3, 7}

9.5.1 Estudio. Por la elevada prevalencia de alteraciones anatómicas y funcionales de riñón y vía urinaria que presentan los niños con ITU, todo niño que presente una infección urinaria bien documentada, sea alta o baja, independiente de su sexo y edad, debe ser sometido a un estudio imagenológico inicial con ultrasonografía renal y vesical y con uretrocistografía miccional. La única excepción a ésta regla es la mujer mayor de cinco años con un primer episodio de

infección urinaria baja, a quien debe efectuársele solo la ultrasonografía y completar su estudio si ésta está alterada o si presenta un segundo episodio de infección.

9.5.2 Ultrasonografía: es excelente para detectar obstrucción de riñón o vía, cálculos, tamaño renal y contorno. Debe siempre incluir evaluación de riñones, uréteres y vejiga pre y post miccional. Puede detectar cicatrices renales, aunque para ello hay otros métodos más sensibles.

Debe ser efectuada una vez hecho el diagnóstico de ITU.

9.5.3 Uretrocistografía miccional: permite la detección del reflujo vésicoureteral y medir su grado; informa además de tamaño y contorno de la vejiga, presencia de divertículos vesicales y de su vaciamiento. Debe ser efectuada después de 48 a 72 horas de iniciado tratamiento, con urocultivo negativo y de preferencia mientras el niño esté en tratamiento antibiótico.

9.5.4 Pielografía de eliminación: no es un procedimiento indicado para la evaluación inicial. Su indicación es muy restringida y debe ser indicada por especialista.

9.5.5 Centellografía renal estática (DMSA): es el método de elección para detectar presencia de cicatrices renales y compromiso parenquimatoso en las pielonefritis aguda.

9.5.6 Centellografía renal dinámica (DTPA, MAG3), de utilidad en el estudio de uropatía obstructiva.

9.5.7 Urodinamia, indicada en ITU recurrente o en ITU asociada a sospecha de disfunción vesical.

9.5.8 Tratamiento. Frente a la sospecha clínica de un cuadro de ITU, el tratamiento debe ser iniciado inmediatamente una vez tomadas las muestras para cultivo y examen químico-microscópico. Esto es aún más imperativo en neonatos, dado la asociación entre retardo en la iniciación de tratamiento y daño renal.^{3,7}

Siempre debe utilizarse vía parenteral, idealmente con una cefalosporina de tercera generación, tratamiento que se deberá adecuar una vez recibido antibiograma.

La duración del tratamiento en una pielonefritis aguda es de 10 días y en una ITU baja de 7 días.

Debe efectuarse profilaxis en:

- Pielonefritis unilateral por 3 meses.
- Pielonefritis bilateral por 6 meses.
- Hasta completar el esquema de estudios.
- En uropatía obstructiva, hasta que se corrija quirúrgicamente.

La profilaxis se efectúa con nitrofurantoína en una dosis diaria de 2mg/kg/día. En menores de tres meses, intolerancia a la nitrofurantoína o en pacientes con clearance de creatinina menor de 35 ml'/1.73m² se puede utilizar cefadroxilo en dosis de 15mg/kg/día.

9.5.9 Controles: En pielonefritis aguda debe efectuarse control de orina y urocultivo al tercer día de iniciado tratamiento. Terminado el tratamiento, deben efectuarse exámenes de orina y urocultivo al quinto día post tratamiento, luego dependiendo de la etiología y la evolución clínica.^{3,7}

10. OTRAS INFECCIONES

10.1. IMPETIGO

Causado por *Staphylococcus aerus* y *Streptococcus*, son pustulas de 2-4mm, que se rompen fácilmente, ubicadas principalmente en zonas de pliegues.

Se debe hacer diagnostico diferencial con eritema toxico neonatal.

Tratamiento:

- Antiséptico local.
- Casos severos diseminados o pacientes de riesgo, tomar cultivos e iniciar oxacilina endovenosa. ^{3,7}

10.2. CONJUNTIVITIS

En puerperio generalmente son de etiología estafilocócica. Se debe sospechar estenosis del conducto lagrimal en casos de conjuntivitis recidivante. ^{3,7}

Tratamiento:

- Aseo ocular.
- Cloranfenicol 1 gota cada 3-4 horas por 5 días.
- Los ungüentos oftálmicos están contraindicados en los menores de 6 meses.

10.3. OFTALMIA NEONATAL

Causada por *Neisseria Gonorrhoeae*. Se debe realizar profilaxis al nacimiento del recién nacido y colirio oftálmico de cloranfenicol. En infección demostrada realizar tratamiento con penicilina endovenosa. ^{3,7}

10.4. OSTEOARTRITIS

Puede manifestarse como infección primaria o complicación de sepsis. Siempre existe compromiso óseo y articular por existir comunicaciones de los capilares de la metafasis con la cavidad articular. Buscar en sepsis por *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Requiere drenaje quirúrgico y extender antibióticos por 4 semanas. ^{3,7}

11. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	SUB-VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORIA	NIVEL DE MEDICION	INDICADORES
Sociodemográfica	Sexo	Condición orgánica que distingue el hombre de la mujer	Masculino Femenino	Nominal	%
	Edad cronológica	Número de días de vida del paciente	1-3 días 4-7 días Mayor de 7 días	Numérica	%
	Lugar de Remisión	Sitio en donde se documentó por primera vez la hipertermia al recién nacido	Hospital Fuera del Hospital Casa	Nominal	%
	Natural	Lugar donde procede el recién nacido	Neiva Fuera de Neiva	Nominal	%
	Días de estancia	Tiempo en días que duró la hospitalización completa del recién nacido	1-5 días 6-10 días 11-15 días Más de 15 días	Nominal	%
	Edad gestacional	Numero de semanas de gestación en el momento del nacimiento	37 semanas 38 semanas 39 semanas 40 semanas	Numérica	%
	El sitio donde se presentó la hipertermia fue en el hospital	Es la confirmación o negación de la presentación del primer pico febril en el hospital	SI NO	Nominal	%
Clínica	Día en que hizo la fiebre	Día en el que se presentó la fiebre en aquellos recién nacidos que se confirmó el primer pico febril en el hospital	Menor de 3 días 3 – 7 días 8 – 14 días Mayor de 14 días.	Numérica	%
	Temperatura axilar	Medición en °C con equipo calibrado de temperatura axilar	38-38.3°C 38.4-38.7 38.8-40°C >40°C	Numérica	%
	Síntomas que acompañan la fiebre	Grupo de cualidades clínicas que cursan simultáneamente con el estado clínico del paciente	Convulsión Diarrea Dificultad Respiratoria Vómito Alteración de conciencia Apnea	Nominal	%

	Signos que acompañan la fiebre	Grupo de hallazgos encontrados a la inspección clínica	Fontanela abombada Distensión abdominal Hipertermia Hipoglicemia Ictericia Somnolencia Taquipnea	Nominal	%
	Antecedente de ruptura de membranas	Documentación por examen físico y registro en historia clínica materna de ruptura de membranas ovulares antes del parto	SI NO	Nominal	%
	Horas de RMO	Tiempo en horas que ha transcurrido de la ruptura de membranas	1-5 horas 6-10 horas 11-15 horas 16-20 horas 21-24 horas Mayor de 24 horas	Numérica	%
Paraclínica	Cuadro hemático: Leucocitos	Métodos paraclínicos tecnificados por mecanismo estándar, cuyo resultado es reproducible	< 5000 5000 - 10000 10001 - 15000 15001 - 20000 20001 - 25000 25001 - 30000 30001 - 35000 >35000	Numérica	%
	Neutrofilos		< 50% 50-60% 61-70% 71-80% 81-90% > 90%	Numérica	
	Linfocitos		< 50% 50-60% 61-70% 71-80% 81-90% > 90%	Numérica	
	Plaquetas		< 50000 51000-100000 101000-150000 151000-200000 201000-250000 251000-300000 301000-350000 351000a400000 > 400 mil	Numérica	

	VSG		< 10 10-20 >20	Numérica	%
	PCR		POSITIVA NEGATIVA	Nominal	%
	Estudio de LCR: Calidad		Traumática No traumática	Nominal	%
	Leucocitos		<5 5-15 >15	Numérico	%
	Proteínas		<100 100-150 >150	Numérica	%
	Glucosa		< 1/3 1/3-2/3 >2/3	Numérica	%
	Cultivo del LCR Germen		Positivo Negativo	Nominal	%
	Compatible con meningitis		SI NO	Nominal	%
	Urocultivo		POSITIVO NEGATIVO	Nominal	%
	Hemocultivo		POSITIVO NEGATIVO	Nominal	%
	Coprocultivo		POSITIVO NEGATIVO	Nominal	%
	VDRL		Reactiva No reactiva	Nominal	%
	RX de tórax		Normal Neumonía No tiene	Nominal	%
	IgM Toxoplasma		Positivo Negativo No tiene	Nominal	%
Diagnostico	Fiebre que se debió a sepsis	Es la confirmación o exclusión definitiva de la etiología infecciosa o	SI NO	Nominal	%

	Diagnostico final	no del cuadro actual Es la determinación definitiva del diagnóstico etiológico que causante el proceso	Sepsis temprana Sepsis tardía IVU Neumonía Meningitis Onfalitis Origen no documentado ECN Gastroenteritis	Nominal	%
Manejo	Uso de antibiótico	Es la definición y caracterización del uso, tipo, número y duración de terapia antimicrobiana	SI NO	Nominal	%
	Número de antibiótico		1 2 3 Más de3	Numérico	%
	Duración del tratamiento antibiótico		Menor 7 días 7-14 días Mayor de 14 días	Numérico	%
Evolución	Días de persistencia de la fiebre	Dada por el número en días de persistencia de la fiebre luego del ingreso a la unidad de recién nacidos, el comportamiento clínico y paraclínico de del recién nacido durante la hospitalización. Se considera buena evolución aquel paciente cuyo manejo instaurado controla el cuadro infeccioso, sin deterioro de las funciones vitales y cuyo egreso se dio sin complicaciones temporales o definitivas. Se considera toda aquella condición que altera los diferentes órganos o sistemas con deterioro parcial o total de estos generando deterioro de las funciones vitales, cambiando el curso de la enfermedad y que puede generar secuelas parciales o definitivas, incluso llevando a la muerte.	1 días 2 días 3 días 4 días 5 días 6 días 7 días 8 días	Numérico	%

12. DISEÑO METODOLOGICO

12.1 TIPO DE ESTUDIO

Este es un estudio observacional, descriptivo, de casos, retrospectivo y transversal. Observacional porque se observa el fenómeno en estudio, sin intervenir las variables por el investigador. Descriptivo porque busca analizar la distribución y los factores del fenómeno. De casos porque se tomaron una serie de casos que sufren un fenómeno clínico particular. Retrospectivo porque el fenómeno ya se había registrado previamente en el tiempo. Transversal porque se observaron las variables del estudio en el momento de su aparición.

Con lo anterior se permitirá establecer cuáles de los recién nacidos a término con peso adecuado para la edad gestacional que se hospitalizan con diagnóstico de síndrome febril en la Unidad de Cuidados Básicos Neonatales del Hospital Universitario de Neiva, durante el 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006, se debió a sepsis, analizar las diferentes variables propuestas y desarrollar los objetivos planteados.

12.2 UBICACION ESPACIAL

El estudio se realizó en la Unidad de Cuidado Básico Neonatal del Hospital Universitario de Neiva "Hernando Moncaleano Perdomo", localizada en el cuarto piso de la institución, la cual cuenta con un área dotada para la atención de 20 recién nacidos, estables hemodinámicamente y con patologías que no requieren para su manejo soporte ventilatorio o inotrópico, estos son atendidos por un

equipo de salud multidisciplinario, integrados por Pediatras, Enfermeras, Auxiliares de enfermería, Fisioterapeutas, Terapeutas Respiratorias, entre otros, y además sirve para la formación de estudiantes de pregrado y postgrado de la Universidad Surcolombiana de Neiva.

12.3 POBLACION, MUESTRA Y MUESTREO

La población son el total de las historias clínicas de los recién nacidos ingresados a la UCBN del Hospital Universitario de Neiva, con el diagnóstico de fiebre, o que la presentaron durante su estancia hospitalaria, durante el 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006. Se tomó la totalidad de las historias clínicas de los recién nacidos que ingresaron con diagnóstico de fiebre o la presentaron durante su estancia en la unidad, que fueron 120.

Se incluirán en el estudio las historias clínicas de todo recién nacido a término con peso adecuado para la edad gestacional que ingresaron remitidos por fiebre mayor o igual a 38°C provenientes de servicios de nuestro hospital, de la ESE "Carmen Emilia Ospina" o de los hospitales municipales del departamento del Huila, o que presentaron este síntoma durante la hospitalización en la UCBN del HUN, durante el período comprendido entre el 1 de septiembre de 2004 y 28 de febrero de 2006.

Se excluirán los siguientes recién nacidos:

- Recién nacidos a término con bajo peso para la edad gestacional.
- Recién nacidos a término macrosómicos.
- Recién nacidos pretérmino con bajo peso para la edad gestacional.
- Recién nacidos pretérmino con peso adecuado para la edad gestacional.

- Recién nacidos a término o pretérmino provenientes de la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal.

En total fueron excluidos 24 recién nacidos que no cumplían con algún o algunos de los criterios de exclusión anteriormente mencionados, finalmente obteniéndose una población de 96 historias clínicas.

12. 4 TECNICAS E INSTRUMENTOS

La técnica aplicada en este estudio fue la revisión documental de las historias clínicas de los recién nacidos del periodo a estudio.

El instrumento usado es un formulario para la recolección de la información que consta de siete ítems, con las variables a estudio, con las siguientes partes: el primer ítem incluye todos los tópicos referentes a identificación generales, el segundo ítem tiene que ver con los aspectos clínicos, el tercer ítem contempla las pruebas paraclínicas, el ítem cuarto registra el tratamiento recibido, el ítem quinto analiza la evolución hospitalaria, el sexto controles ambulatorios y el séptimo concluye si la fiebre se debió a infección demostrada.

12.5 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE INFORMACION

La captación de las historias clínicas de los recién nacidos se hizo con base en los registros realizados por Médicos Internos, Residentes y Pediatras, en el libro "síndrome febril" de los RN que ingresaron o presentaron temperatura axilar mayor a 38° en la UCBN del HUN, durante el período en mención.

Posteriormente se hizo la solicitud respectiva al jefe del archivo de historias clínicas, con el número de historia clínica de los recién nacidos registrados previamente.

Una vez obtenidas las historias clínicas se procedió a aplicar el instrumento realizado para tal fin.

Dos Médicos Residentes de Pediatría quienes revisan las historias clínicas de los recién nacidos a término con peso adecuado para la edad gestacional que se hospitalizan con diagnóstico de síndrome febril en la Unidad de Cuidados Básicos Neonatales del Hospital Universitario de Neiva, durante el 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006, se diligencio el instrumento de recolección de datos con asesoría del Pediatra de la Unidad.

12.6. PLAN DE TABULACION Y ANALISIS

Finalizada la etapa recolección de información, se proceso la información en el programa EPI INFO versión 3.4.1 de 2007 y se realizaron tablas y graficas.

Se realizo un análisis estadístico univariado, aplicando distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas nominales, y luego un análisis bivariado con la aplicación de prueba hipótesis para diferencia de proporciones para cada una de las variables y el resultado final, sepsis.

12.7 CONSIDERACIONES ETICAS

En el presente estudio se tendrán en cuenta todas las reglamentaciones establecidas en la Resolución N° 008430 de 1993 emanada del Ministerio de

Salud, en la cual se determinan las normas científicas, y administrativas para la investigación en salud, así salvaguardando el anonimato y la confidencialidad de los datos obtenidos.

13. ANALISIS DE RESULTADOS

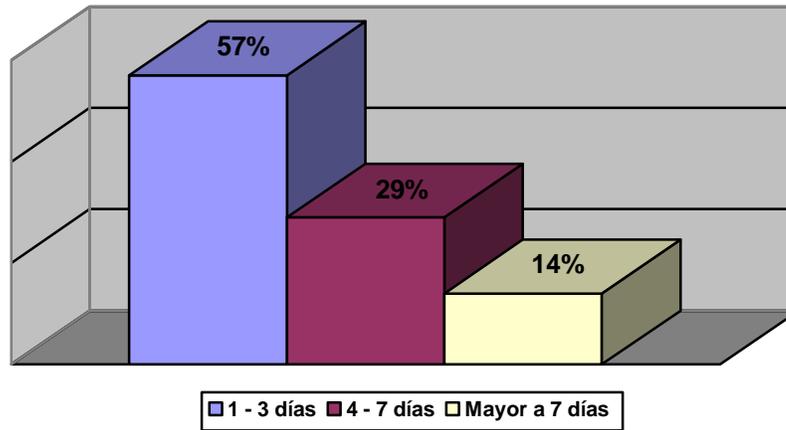
Luego de la recolección de la información, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, encontrándose que 96 de 120 pacientes de la muestra cumplieron los criterios necesarios para hacer parte del estudio.

Se realizó procesamiento de la información, garantizando el diligenciamiento completo de los cuestionarios, posteriormente utilizando EPI INFO versión 3.4.1 de 2007 se creó la base de datos, fueron digitados los 96 cuestionarios y usando el subprograma de análisis se realizó el manejo uní y bivariado obteniendo los resultados que se presentan a continuación.

Para el análisis inicial de la información se realizó estadística descriptiva. Para el análisis bivariado se relacionaron todas las variables que hacen parte del estudio con el resultado final fiebre e infección demostrada, para tratar de dar aproximaciones a la relación entre estos factores y la sepsis.

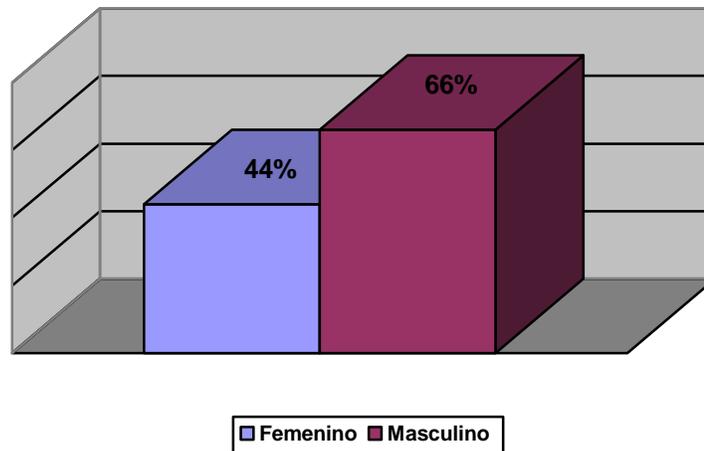
Predominaron los pacientes de 1-3 días de nacidos (n: 55). (Ver figura 1)

Figura 1: Edad de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



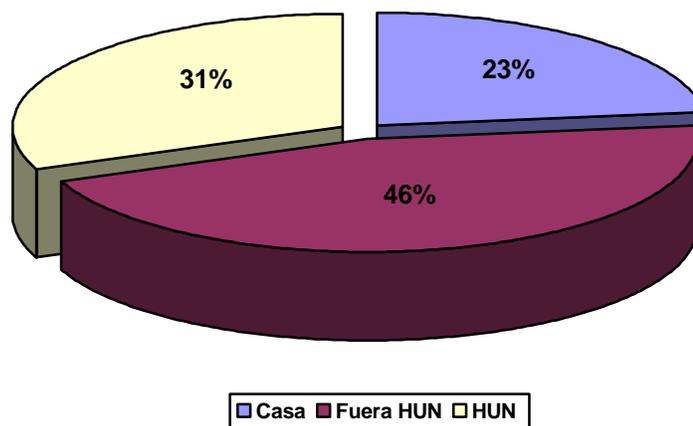
Los recién nacidos masculinos representaron la mayor proporción de pacientes (n: 53). (Ver figura 2)

Figura 2: Sexo de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



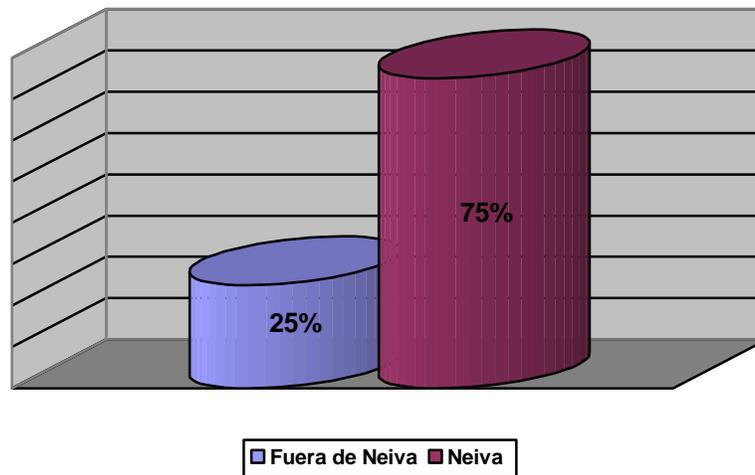
Se observó que la mayoría de los pacientes fueron de sitios diferentes al Hospital Universitario de Neiva (n: 44). (Ver figura 3)

Figura 3: Procedencia de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



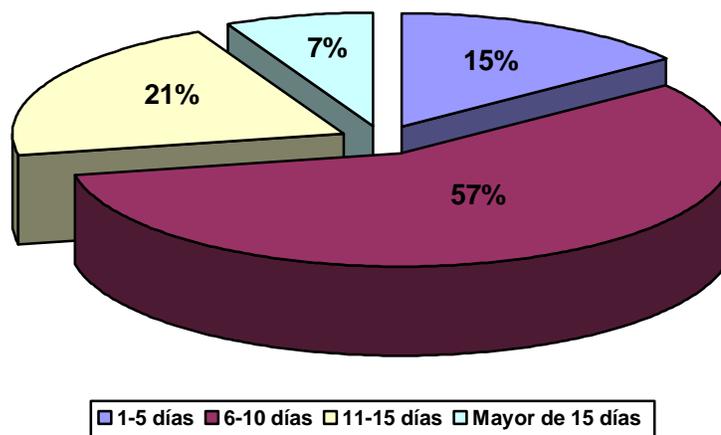
En mayor proporción los pacientes fueron de la ciudad de Neiva (n: 72).
(Ver figura 4)

Figura 4: Origen de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



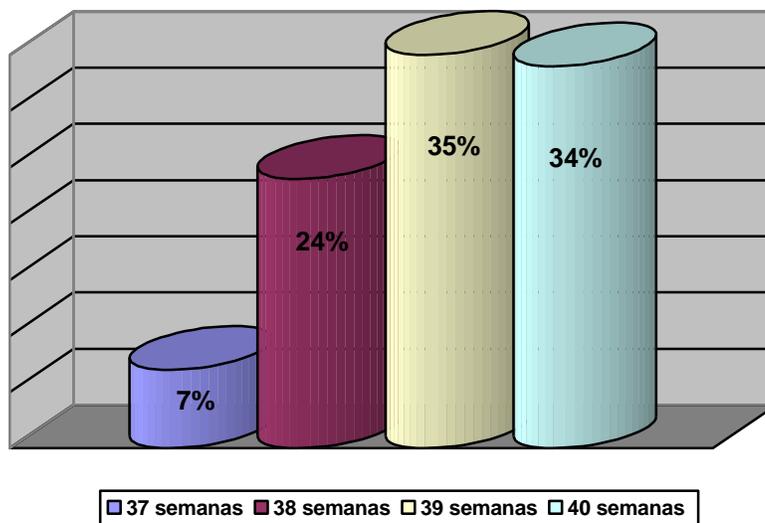
El rango de estancia hospitalaria más frecuente fue de 6 a 10 días (n: 55), seguido por el de 11 a 15 días (n: 20). (Ver figura 5)

Figura 5: Estancia de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



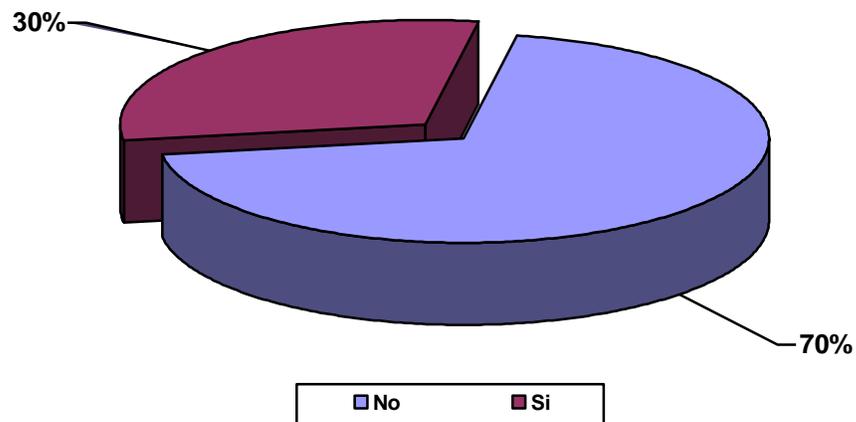
Predominaron los recién nacidos con edad gestacional de 39 semanas (n: 34), seguido por los de 40 semanas (n: 32). (Ver figura 6)

Figura 6: Edad gestacional de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



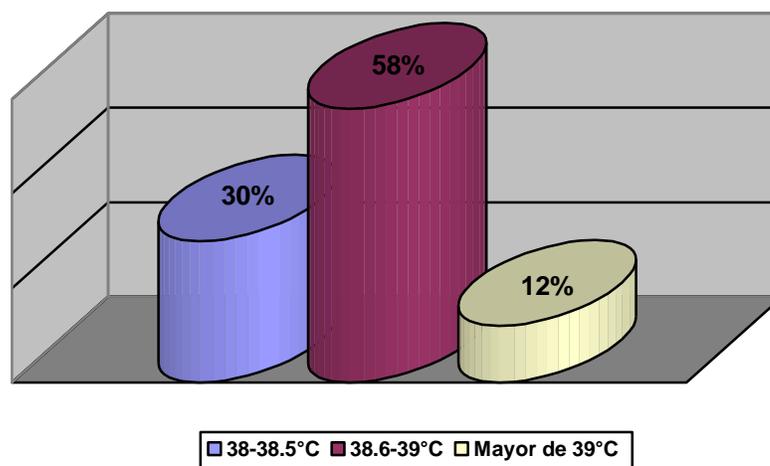
De los pacientes estudiados en la muestra, predominaron aquellos cuyo primer pico febril se presentó fuera del Hospital (n: 67). (Ver figura 7). Todos los recién nacidos presentaron fiebre en los primeros 3 días, y aquellos que presentaron el primer pico febril en el Hospital, el 100% lo realizó en los primeros 3 días.

Figura 7: RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006 que presentaron el primer pico febril en la institución



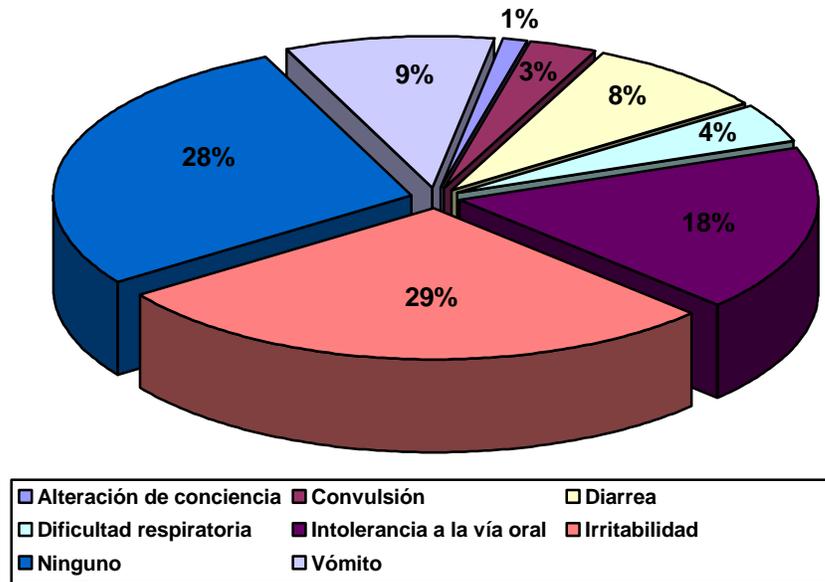
La temperatura que con mayor frecuencia se presentó fue la de 38.6 a 39°C (n: 55). (Ver figura 8)

Figura 8: Temperatura de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



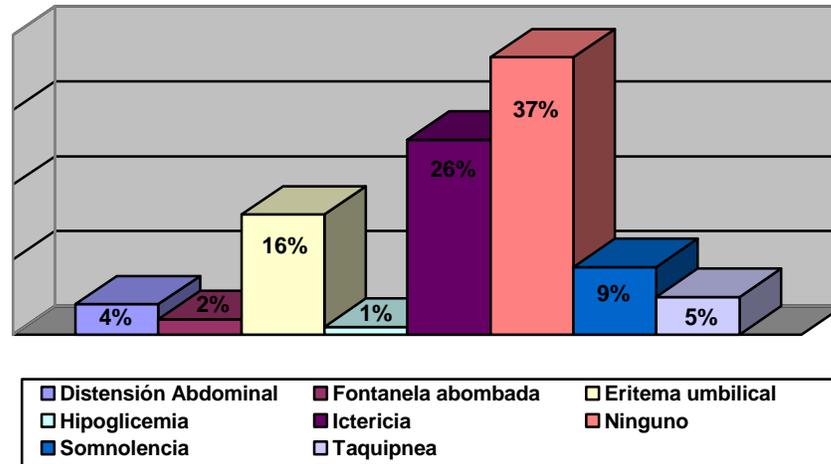
El síntoma que más frecuentemente se observó fue la irritabilidad (n: 27), seguido en un porcentaje considerable por recién nacidos asintomáticos (n: 26). (Ver figura 9)

Figura 9: Síntomas de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



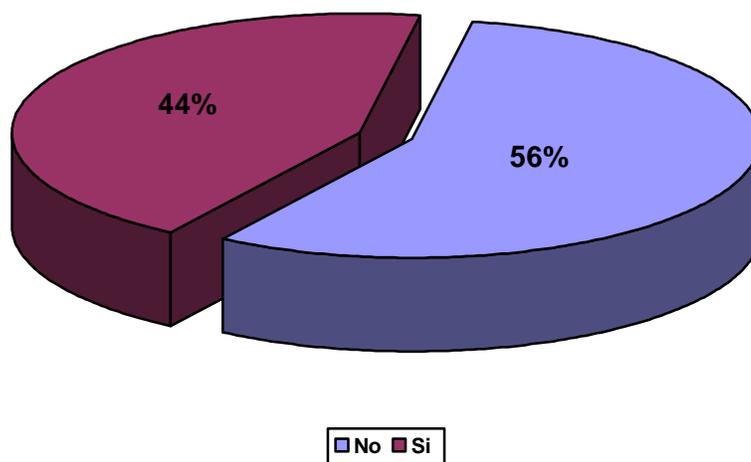
La mayoría de los recién nacidos no presentaron signos asociados (n: 35); pero la ictericia fue de los signos con mayor frecuencia de presentación, seguido del eritema umbilical y la somnolencia. (Ver figura 10)

Figura 10: Sígnos de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



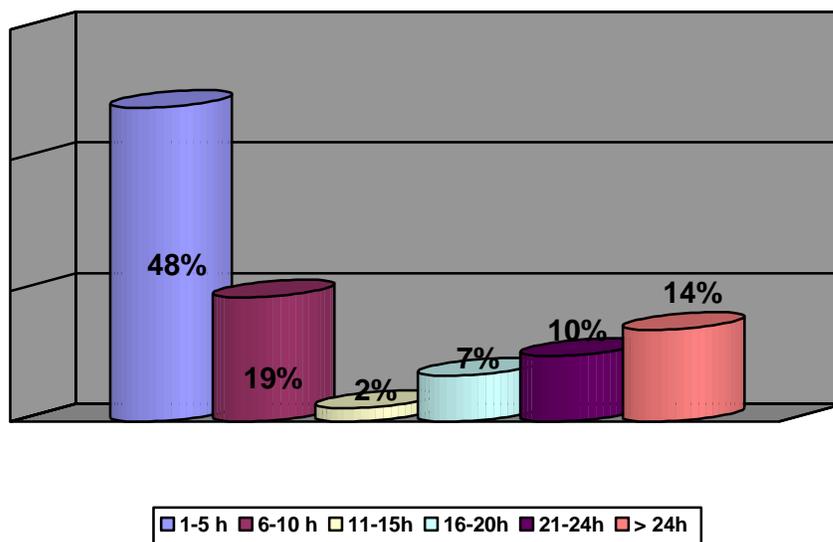
La mayoría de los recién nacidos no presentaron antecedente de ruptura prematura de membranas (n: 54). (Ver figura 11)

Figura 11: Antecedente de ruptura de membranas de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



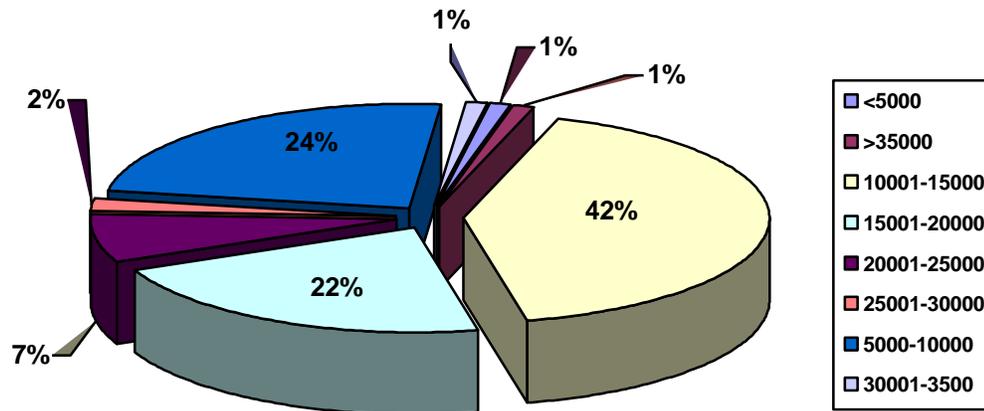
El antecedente del tiempo de ruptura de membranas más frecuente fue el de 1-5 horas (n: 20), aunque las rupturas ovulares mayores a 24 horas ocuparon el tercer lugar en frecuencia. (Ver figura 12)

Figura 12: Horas de ruptura ovular de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



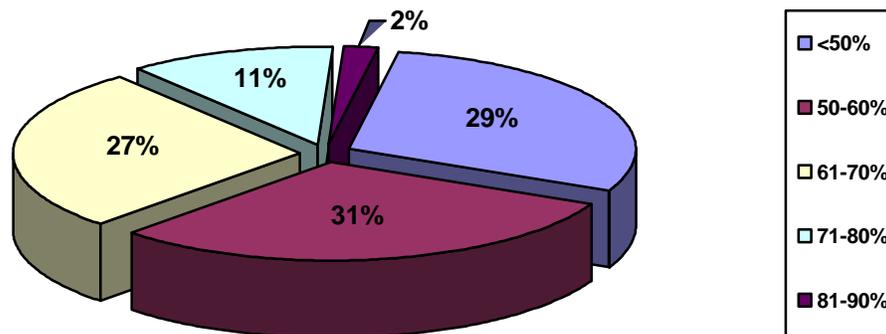
El recuento total de leucocitos más frecuente fue el de 10.000-15000 (n: 40), seguido por el de 5.000-10.000 (n: 23). (Ver figura 13)

Figura 13: Recuento total de leucocitos de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



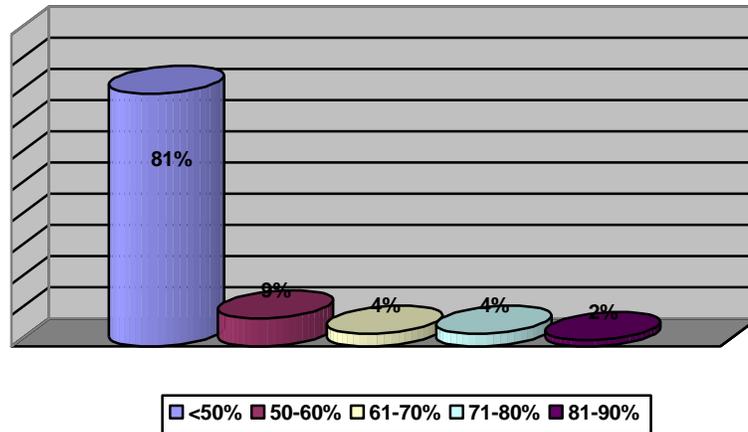
El recuento total de neutrófilos que más se presentó fue el de 50-60% (n: 29), seguido de cerca por el de < 50% (n: 28) y el de 61-70% (n: 26). (Ver figura 14)

Figura 14: Neutrófilos de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



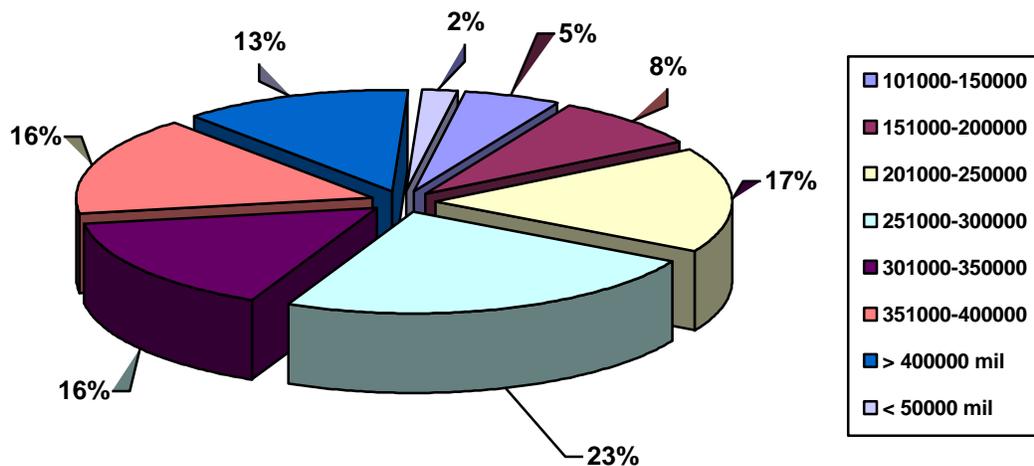
El recuento total de linfocitos que más se presentó fue el menor de 50% (n: 78).
(Ver figura 15)

Figura 15: Linfocitos de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



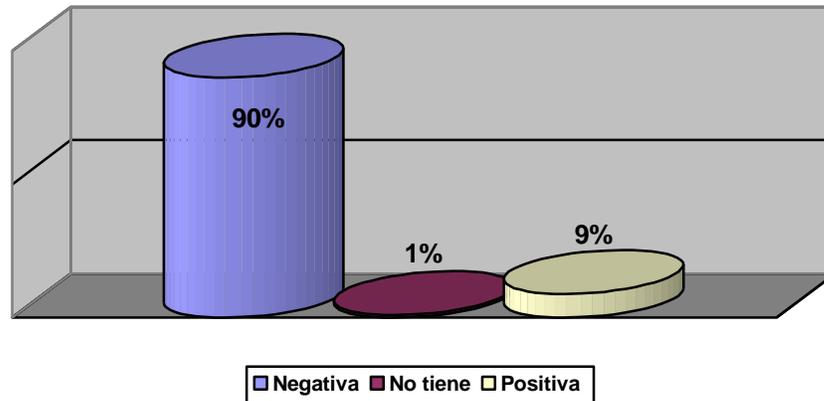
El recuento total de plaquetas que más frecuencia presentó fue el de 251.000-300.000 (n: 23). (Ver figura 16)

Figura 16: Plaquetas de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



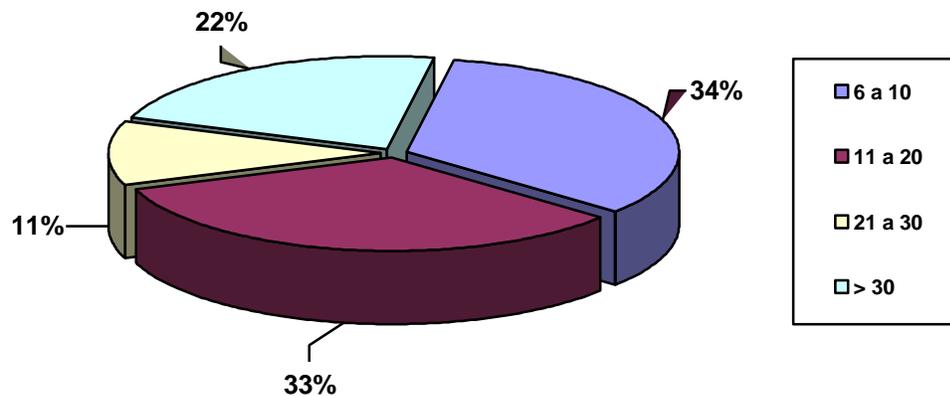
Tan solo 9 de las 95 proteínas C reactivas fueron positivas. (Ver figura 17)

Figura 17: Proteína C reactiva de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



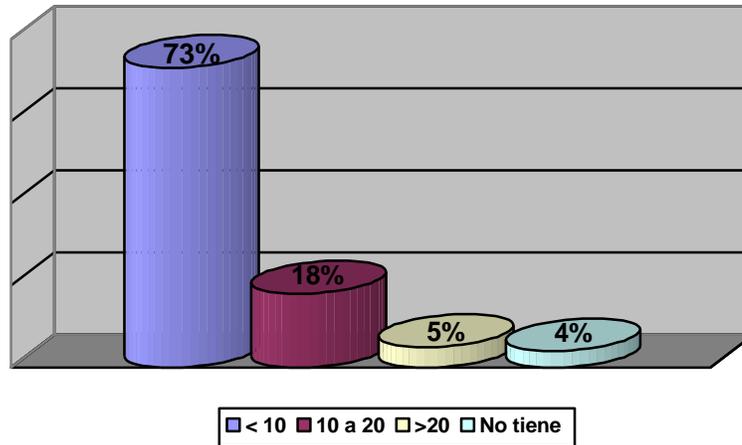
El valor de PCR más frecuente fue de 6 a 10 (n: 3). (Ver figura 18)

Figura 18: Valores de proteína C reactiva de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



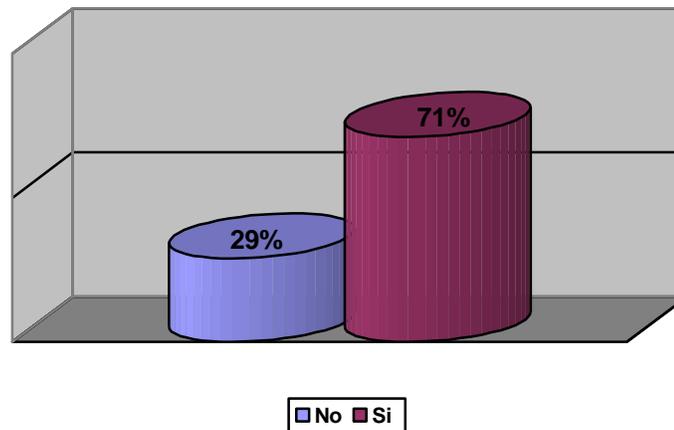
El valor de VSG que predominó en el estudio fue el menor de 10mm/seg (n: 70). (Ver figura 19)

Figura 19: Valores de VSG de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



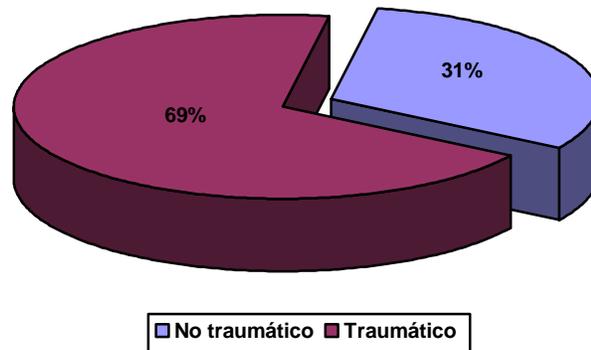
Se realizó estudio de LCR en la gran mayoría de pacientes (n: 68). (Ver figura 20)

Figura 20: Realización de estudio de LCR de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



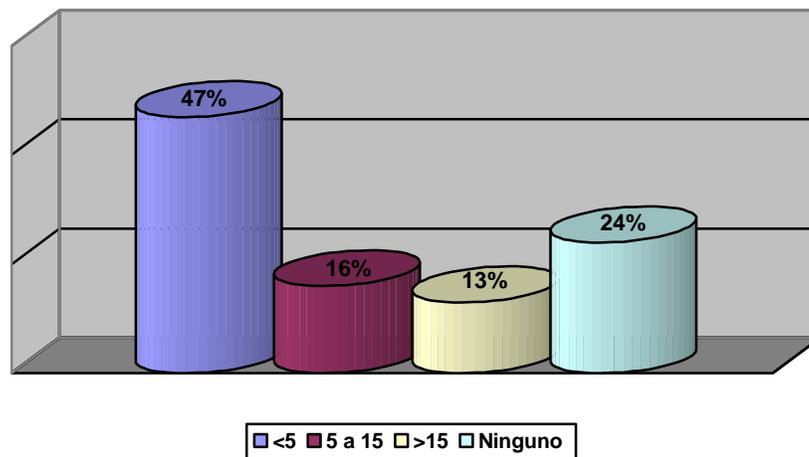
A los pacientes a quienes se les realizó estudio de LCR, en su mayoría fue traumático (n: 47). (Ver figura 21)

Figura 21: Calidad del estudio de LCR de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



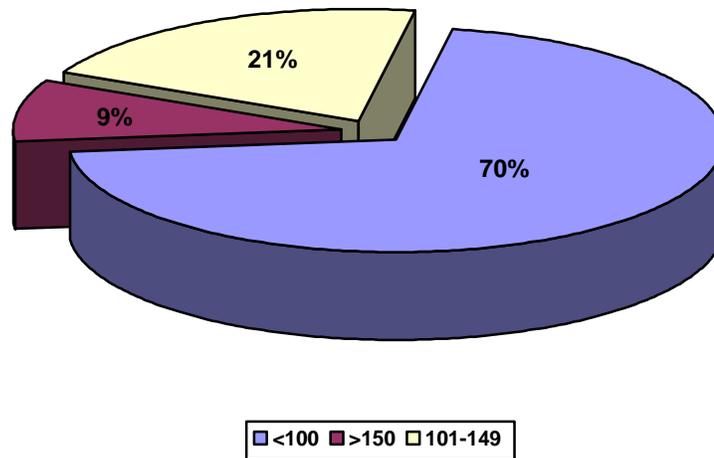
El recuento de leucocitos que predominó en el líquido cefalorraquídeo fue el menor de 5 (n: 32). (Ver figura 22)

Figura 22: Leucocitos en LCR de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del Hospital Universitario de Neiva del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



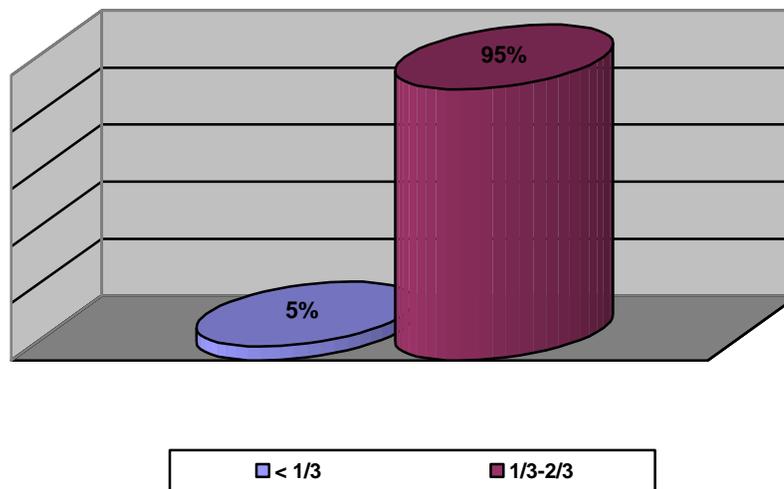
Predominaron los valores de proteínas en LCR < de 100 (n: 48). (Ver figura 23)

Figura 23: Proteínas en LCR de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



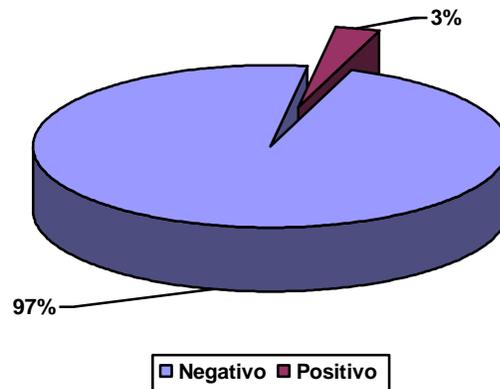
El valor de glucorraquia que predominó fue el de 1/3-2/3 (n: 65). (Ver figura 24)

FiFigura 24: Valores de glucosa en LCR de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



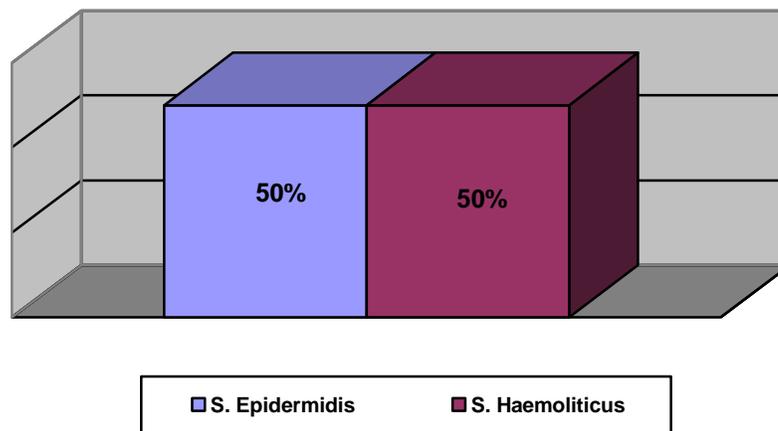
Predominaron los reportes de cultivo de LCR negativos (n: 66). (Ver figura 25)

Figura 25: Cultivos de LCR de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



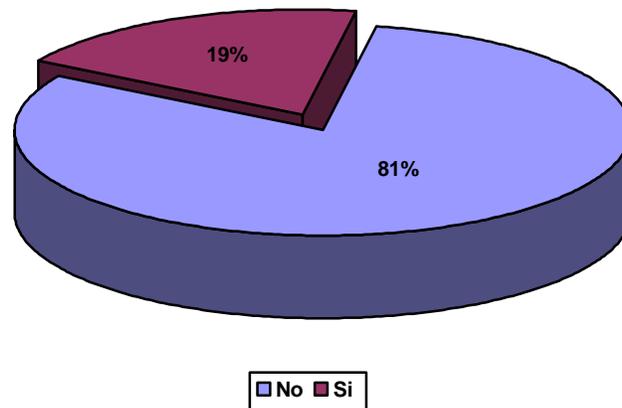
Se lograron aislar 2 gérmenes de 68 cultivos de LCR realizados. (Ver figura 26).

Figura 26: Germen aislado en cultivos de LCR de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



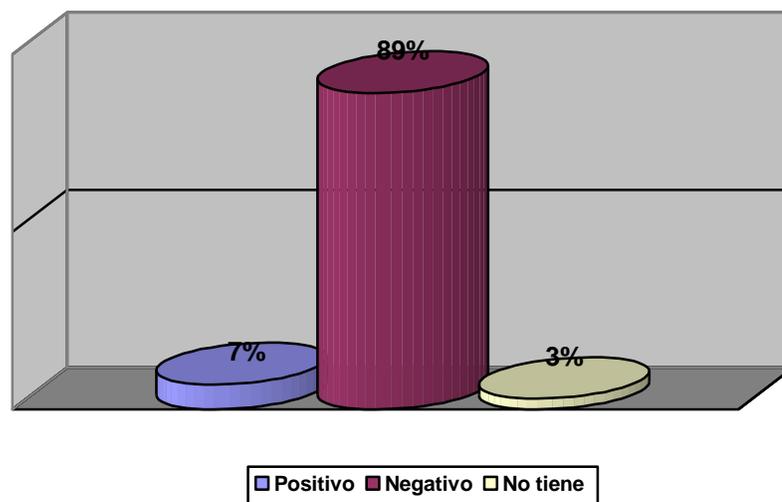
De 68 estudios de LCR realizados, solo 13 fueron compatibles con meningitis. (Ver figura 27)

Figura 27: LCR compatibles con meningitis de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



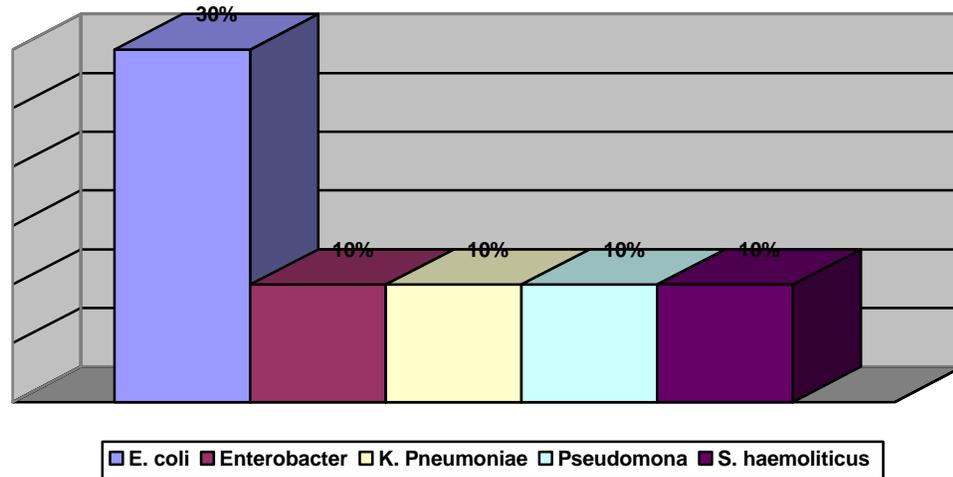
Los urocultivos en su mayoría fueron negativos (n: 86). (Ver figura 28)

Figura 28: Urocultivos de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



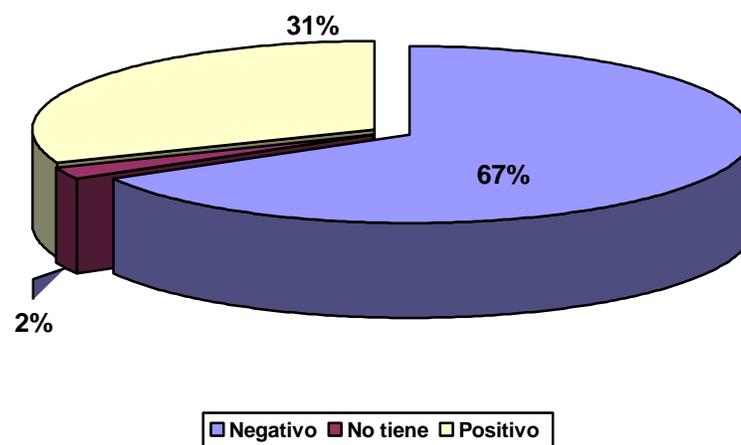
El germen más frecuente en los urocultivos fue la *E. coli*. (Ver figura 29)

Figura 29: Germen en urocultivos de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



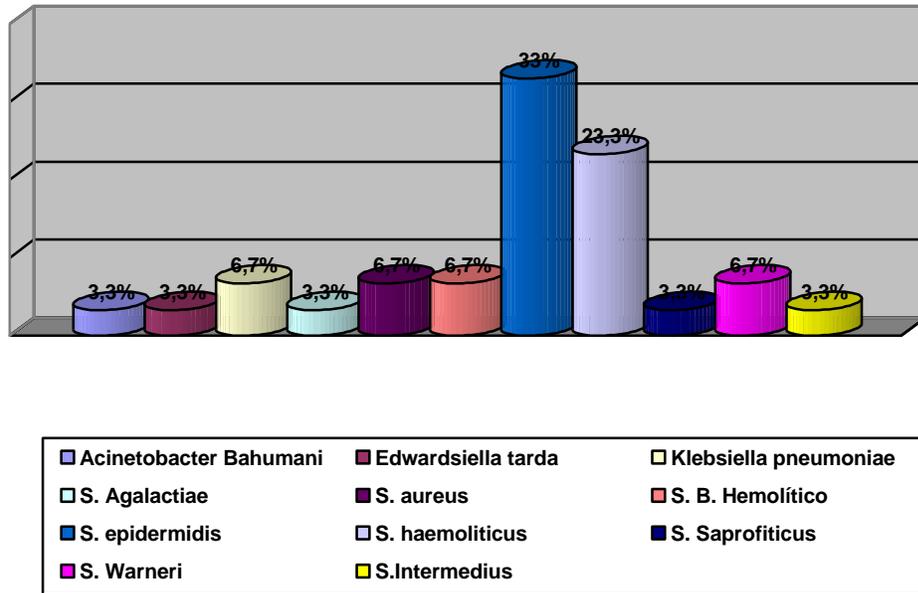
Predominaron los hemocultivos negativos (n: 64); sin embargo se logró positividad en 30 casos. (Ver figura 30)

Figura 30: Hemocultivos de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



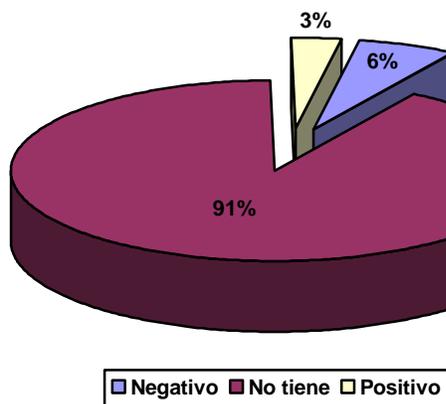
El germen más frecuente encontrado en los hemocultivos fue el *S. epidermidis* (33%). (Ver figura 31)

Figura 31: Germen en hemocultivos de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



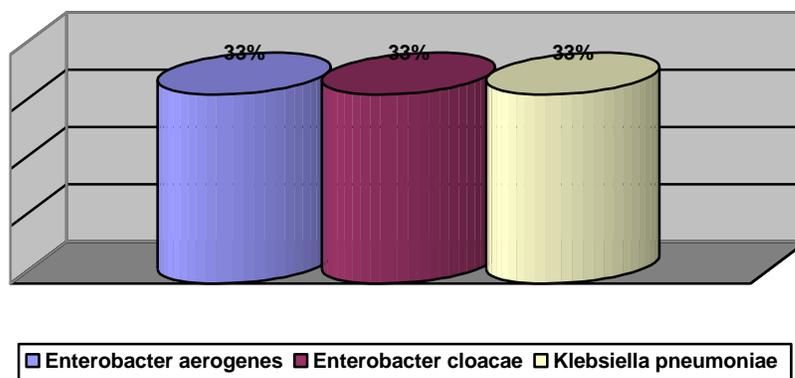
La gran mayoría de pacientes no tenían coprocultivo, aunque de los 9 a quien se les realizó este estudio, 3 presentaron resultado positivo. (Ver figura 32)

Figura 32: Coprocultivos de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



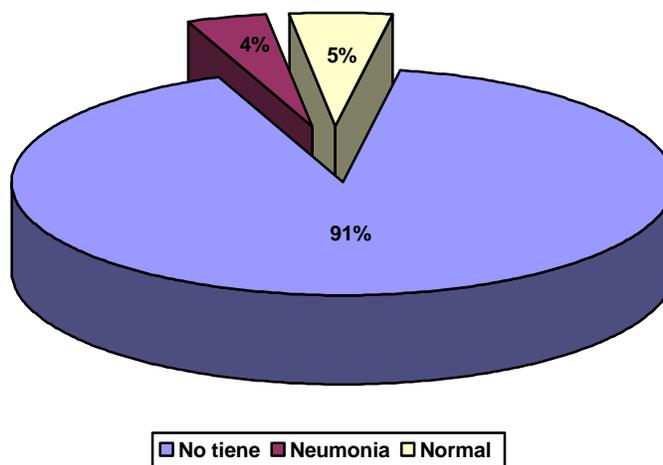
No se encontro un germen predominate en los coprocultivos. (Ver figura 33)

Figura 33: Germen en coprocultivos de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



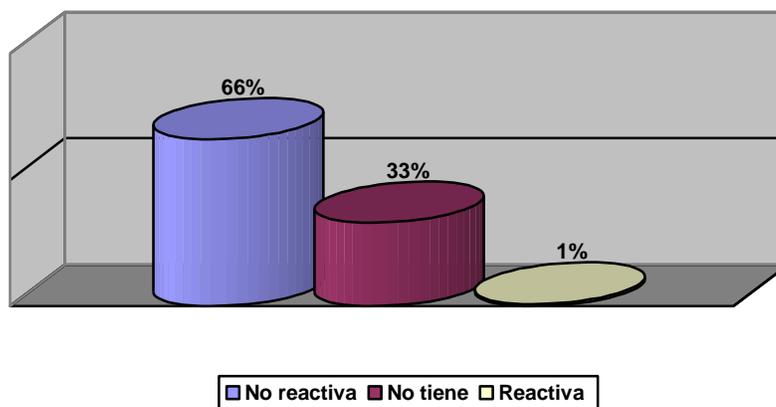
No se realizo radiografía de tórax en la mayoría de casos (n: 88) (Ver figura 34)

Figura 34: Radiografías de torax de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



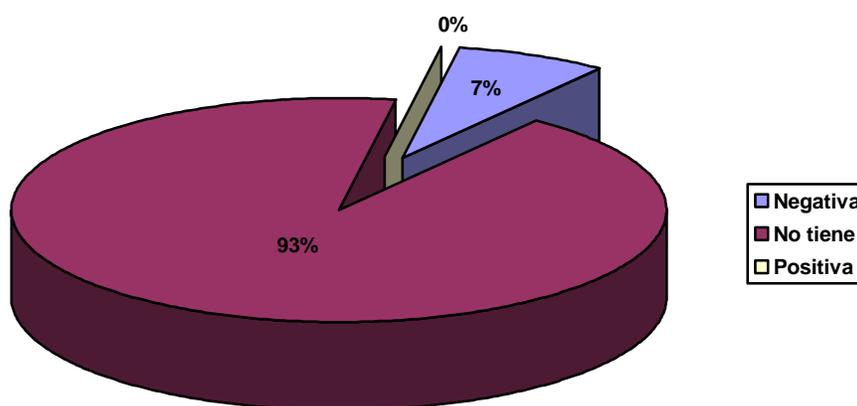
En su mayoría las serologías para sífilis fue negativa (n: 63), 32 pacientes no tenían reporte de VDRL en la historia materna y neonatal. (Ver figura 35)

Figura 35: Serologías para sífilis de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



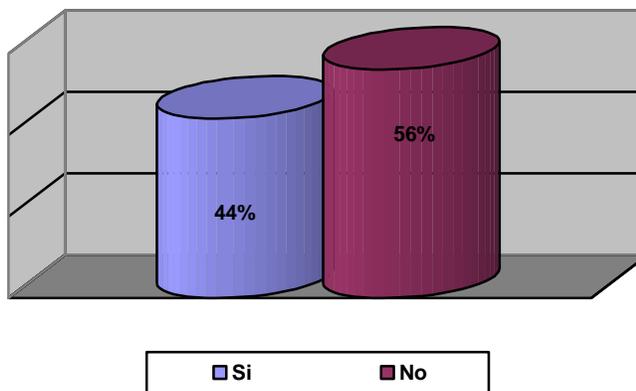
La gran mayoría de pacientes del estudio no tenían reporte de IgM para toxoplasma (e IgG toxoplasma) en la historia materna y neonatal (n: 89). (Ver figura 36)

Figura 36: IgM para toxoplasma de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



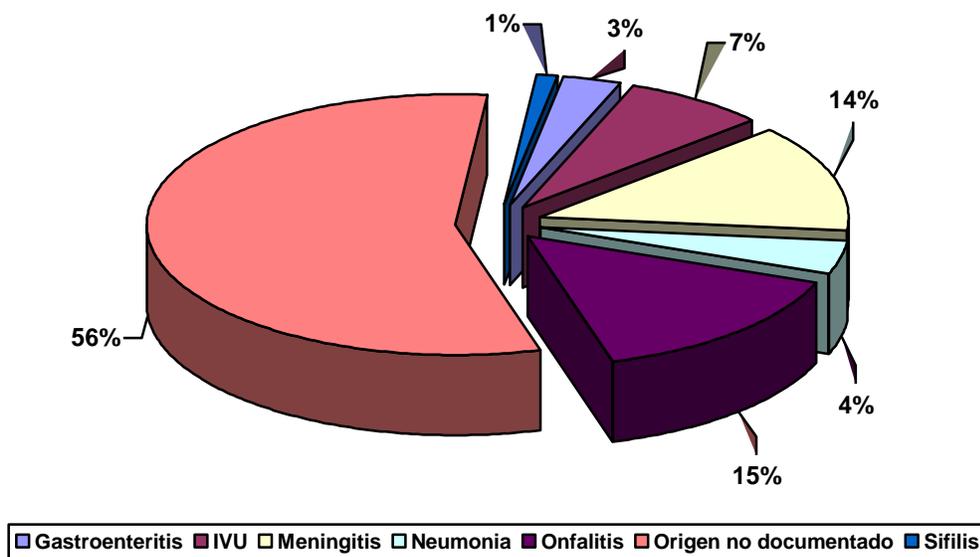
En más de la mitad de los recién nacidos se encontró que la fiebre no se debió a sepsis (n: 54). (Ver figura 37)

Figura 37: Fiebre por sepsis de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



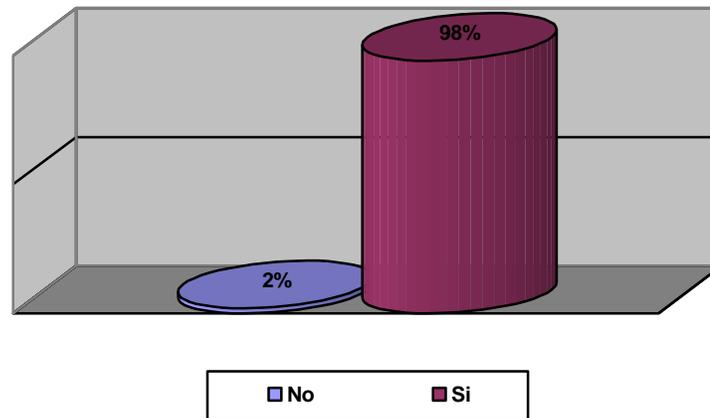
No se logró determinar el origen de la fiebre en 54 de los 96 casos, aunque se documento onfalitis en 14 pacientes y meningitis en 13. (Ver figura 38)

Figura 38: Diagnóstico de los RN hospitalizados por fiebre y sepsis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



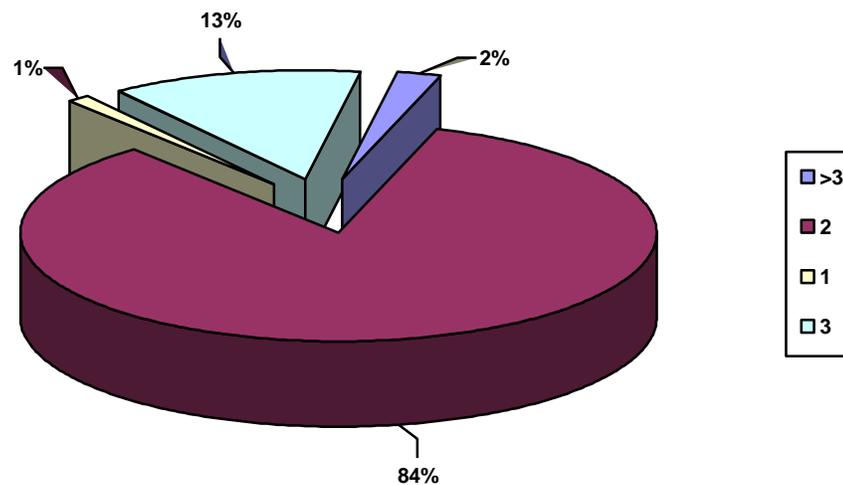
Casi en la totalidad de los pacientes se utilizó antibiótico (n: 94). (Ver figura 39)

Figura 39: Uso de antibiótico de los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



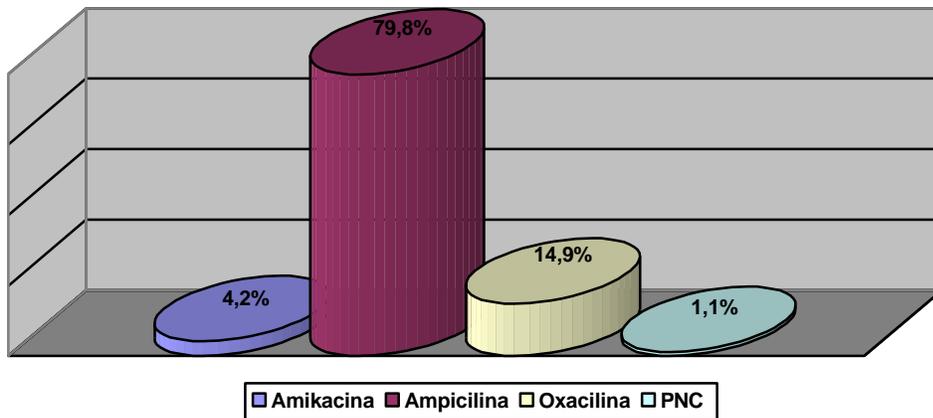
En la mayoría de los casos, se utilizaron 2 tipos antibióticos (n: 79). (Ver figura 40)

Figura 40: Número de antibióticos usados en los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



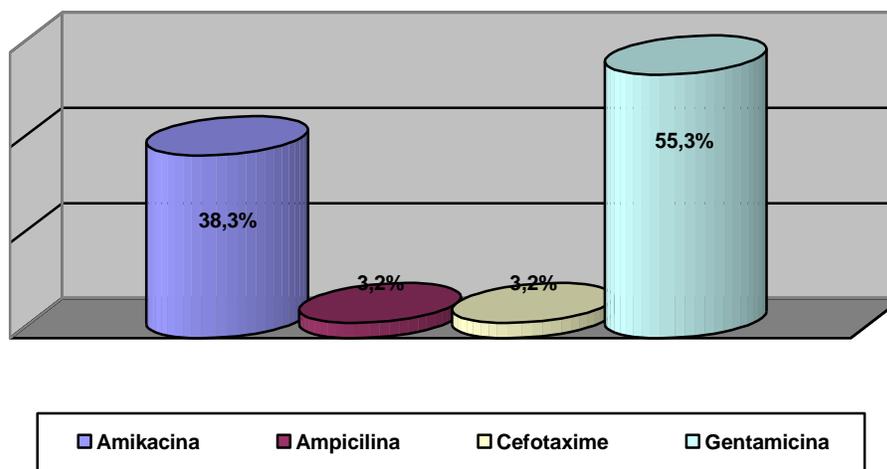
Uno de los antibióticos de primera línea que se utilizó con mayor frecuencia es la ampicilina (n: 75). (Ver figura 41)

Figura 41: Distribución por antibiótico de primera línea (1) usado en los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



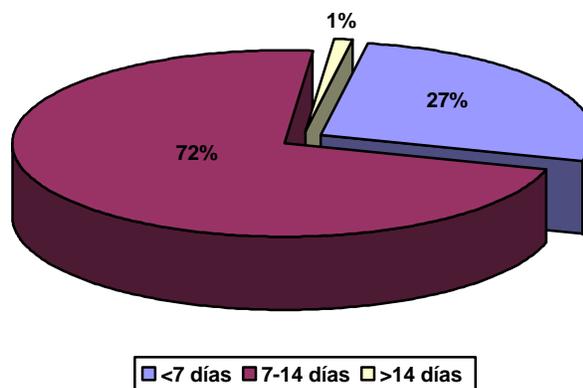
El segundo antibiótico de primera línea que se utilizó más frecuentemente es la gentamicina (n: 52), seguido por la amikacina (n: 36). (Ver figura 42)

Figura 42: Antibiótico de primera línea (2) usado en los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



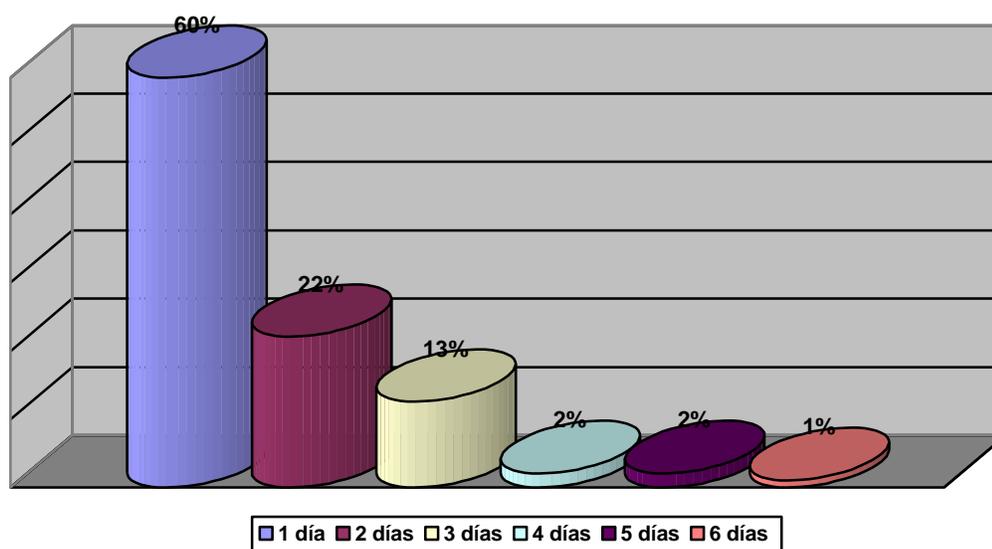
La duración promedio del tratamiento antimicrobiano fue de 7-14 días (n: 68), seguido por el menor de 7 días (n: 25). (Ver figura 43)

Figura 43: Duración del tratamiento antibiótico de primera línea (2) usado en los RN hospitalizados por fiebre en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



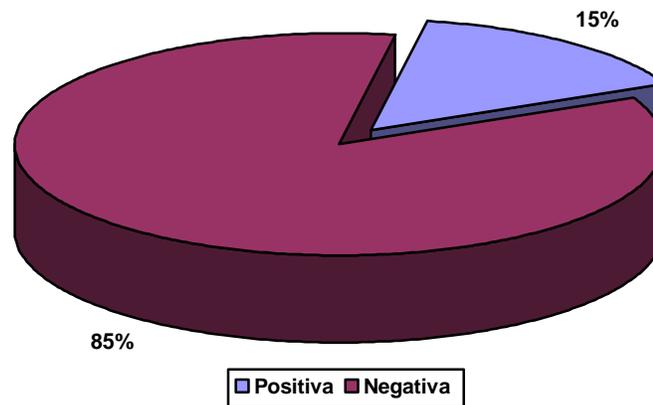
En su mayoría se evidenció persistencia de la fiebre durante un día (n: 57). (Ver figura 44)

Figura 44: Persistencia de la fiebre de los RN hospitalizados en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



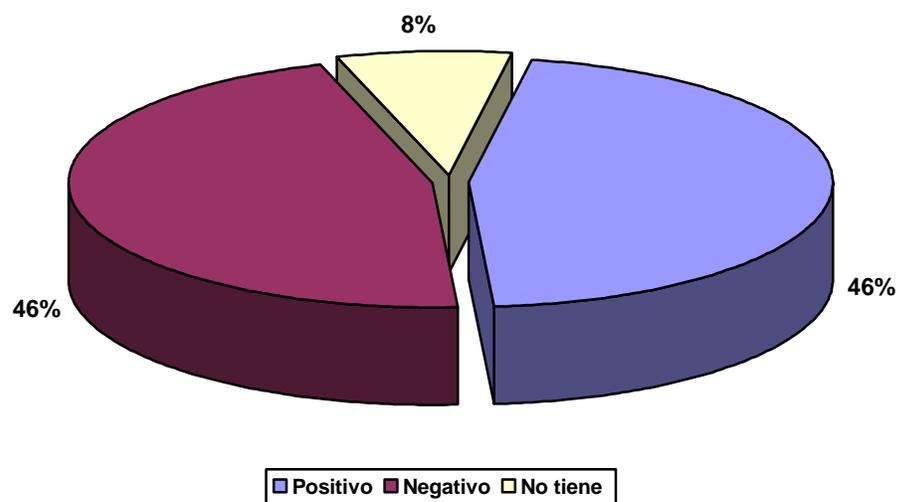
La PCR fue positiva en 2 de los 13 recién nacidos que presentaron meningitis. (Ver figura 45)

Figura 45: PCR en los RN hospitalizados con meningitis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



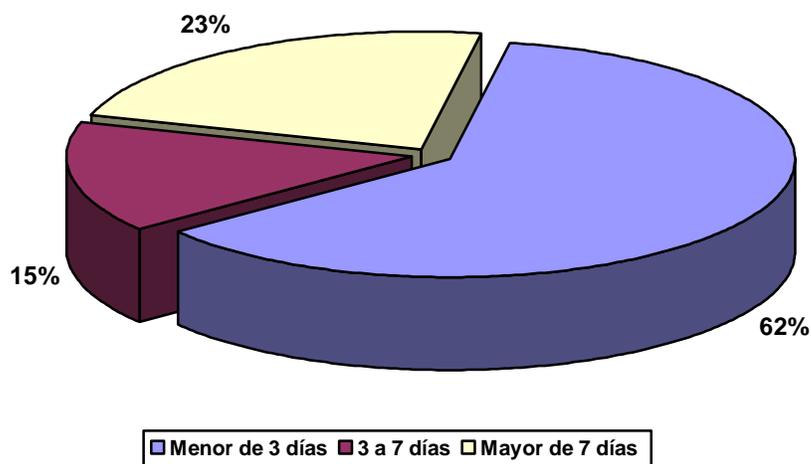
Se encontró hemocultivo positivo en la mitad de los recién nacidos con meningitis (n: 6). (Ver figura 46)

Figura 46: Hemocultivo en los RN hospitalizados con meningitis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



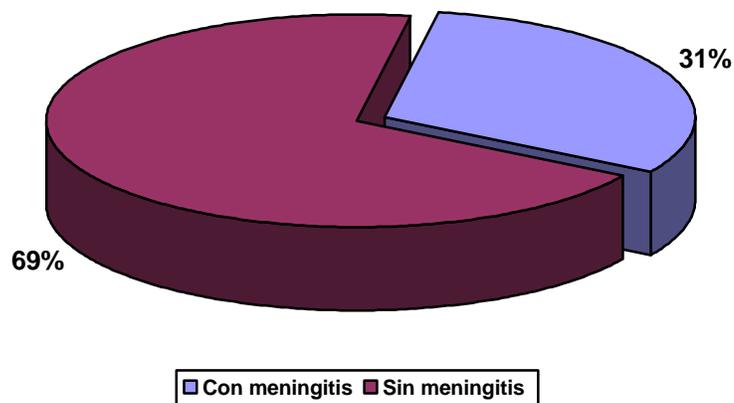
El rango de edad en el que se presentó con más frecuencia meningitis fue el menor de 3 días (n: 8). (Ver figura 47)

Figura 47: Edad de los RN hospitalizados con meningitis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



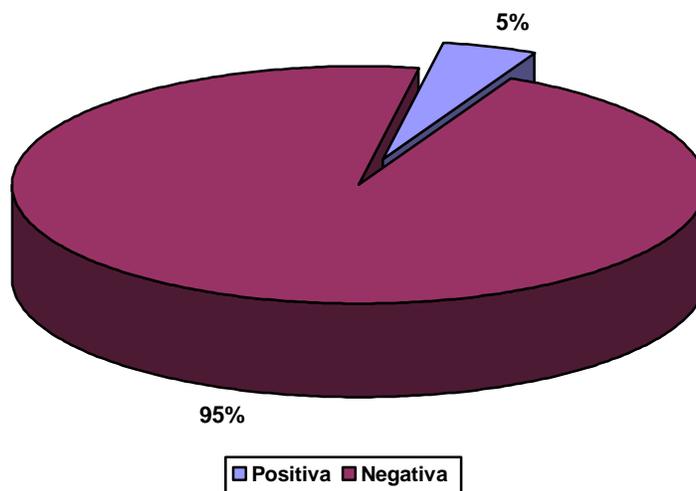
Se presentó meningitis en 13 de los 42 pacientes con fiebre por sepsis. (Ver figura 48)

Figura 48: Meningitis en los RN hospitalizados con fiebre por sepsis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



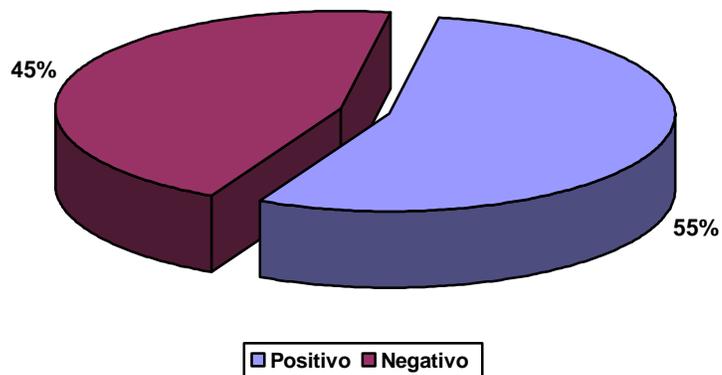
La PCR fue positiva solo en 2 de los 42 recién nacidos con fiebre por sepsis. (Ver figura 49)

Figura 49: PCR en los RN hospitalizados con fiebre por sepsis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



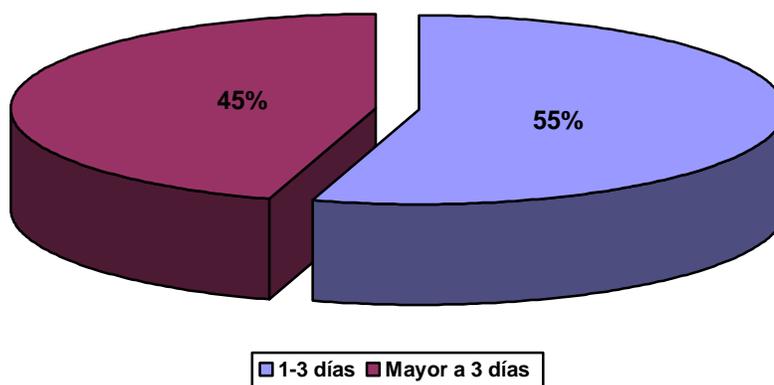
El hemocultivo fue positivo solo en 23 de los 42 recién nacidos con fiebre por sepsis. (Ver figura 50)

Figura 50: Hemocultivo en los RN hospitalizados con fiebre por sepsis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



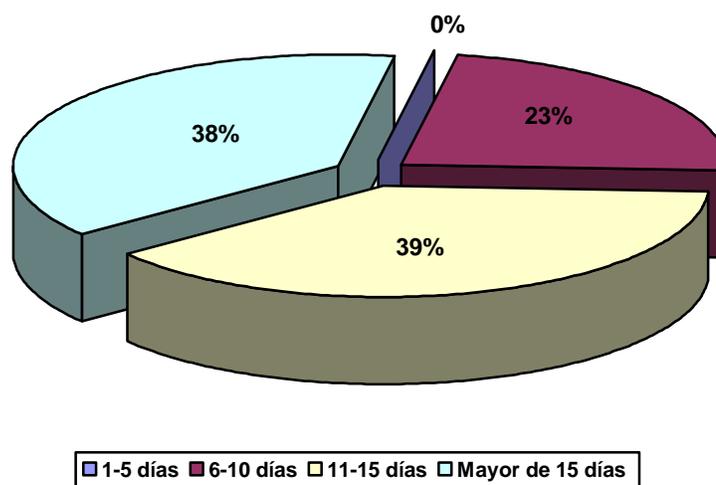
El 55% (n: 23) de los recién nacidos con fiebre por sepsis presentaban entre 1 a 3 días de edad, es decir que predominó la sepsis neonatal temprana. (Ver figura 51)

Figura 51: Edad en los RN hospitalizados con fiebre por sepsis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



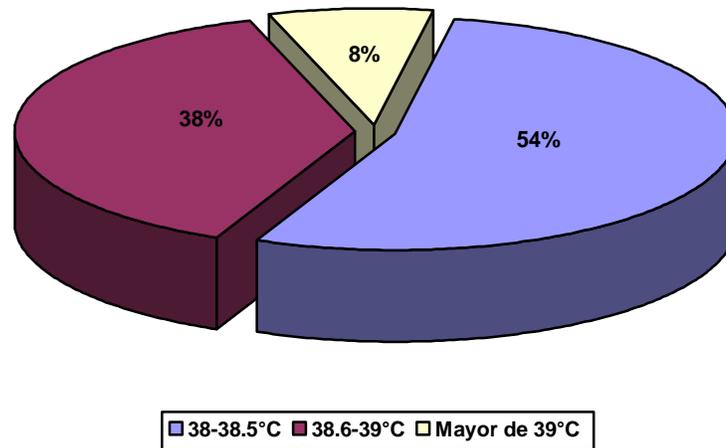
La estancia hospitalaria que predominó en los pacientes con meningitis fue la mayor de 10 días con igual número de casos en ambos grupos (n: 5). (Ver figura 52)

Figura 52: Estancia de los RN hospitalizados con sepsis por meningitis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



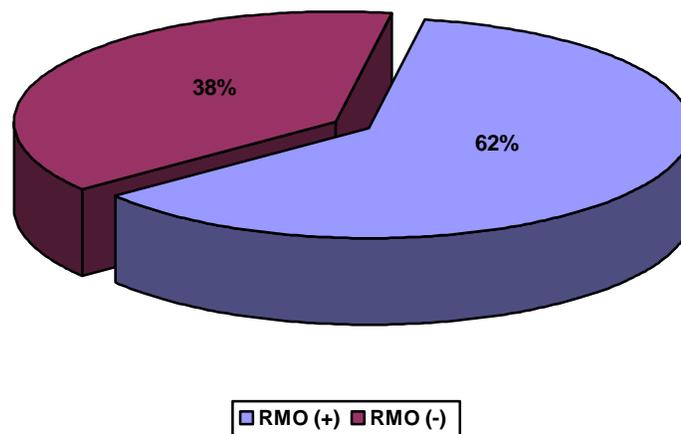
La temperatura que con más frecuencia se presentó en los pacientes con meningitis fue la de 38-38.5°C (n: 7). (Ver figura 53)

Figura 53: Temperatura de los RN hospitalizados con sepsis por meningitis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



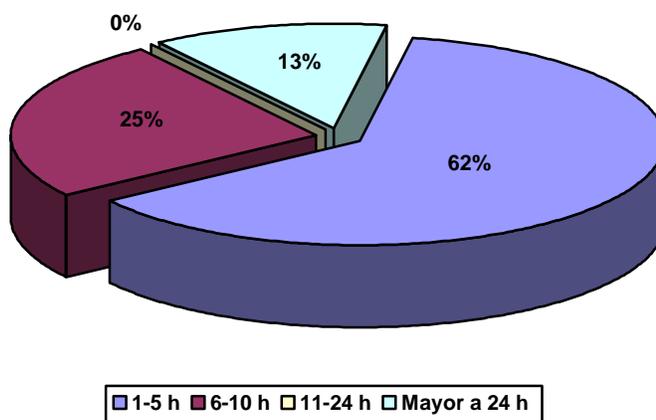
El antecedente positivo para ruptura ovular se presentó en un porcentaje mayor en los pacientes con meningitis (n: 8). (Ver figura 54)

Figura 54: Antecedente de RMO de los RN hospitalizados con sepsis por meningitis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



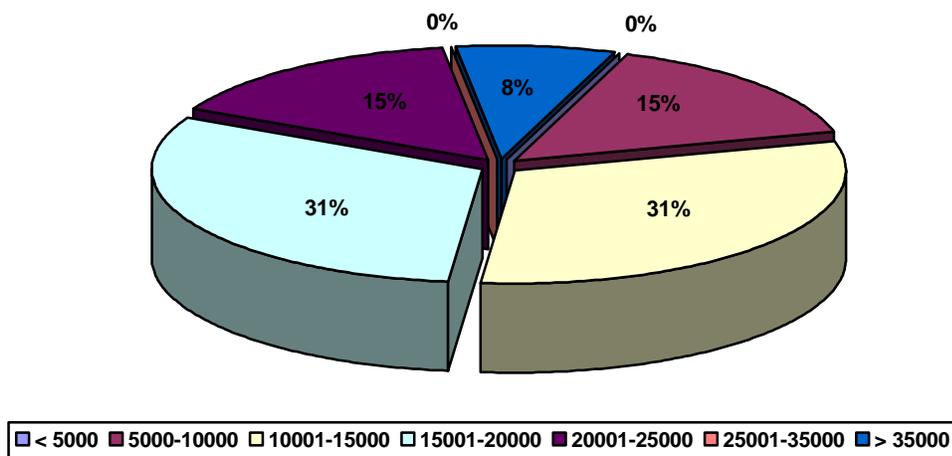
Los pacientes con ruptura de membranas ovulares de 1-5 horas presentaron el mayor número de casos de meningitis; sin embargo pacientes con rupturas entre 11 y 24 horas no presentaron esta entidad (n: 5). (Ver figura 55).

Figura 55: Horas de RMO de los RN hospitalizados con sepsis por meningitis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



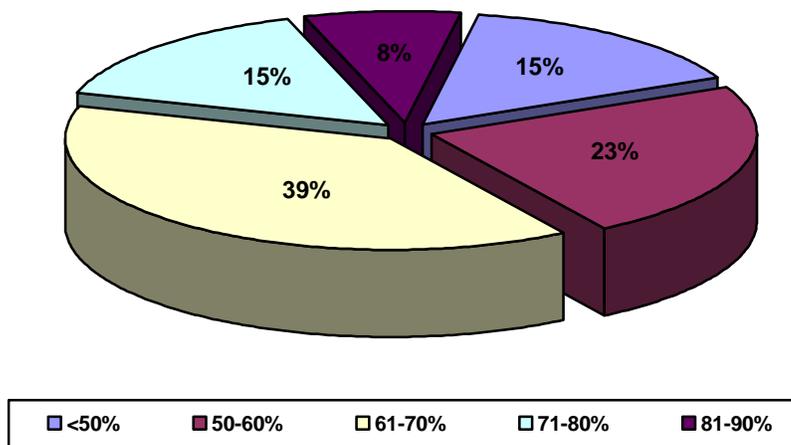
Pacientes con recuento de leucocitos en sangre de 10001-15000 presentaron con mayor frecuencia sepsis por meningitis (n: 4), seguido con igual número por el rango de 15001-20000; sin embargo pacientes con igual o mayor recuento de leucocitos no presentaron esta entidad. (Ver figura 56).

Figura 56: Recuento de leucocitos en sangre de los RN hospitalizados con sepsis por meningitis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



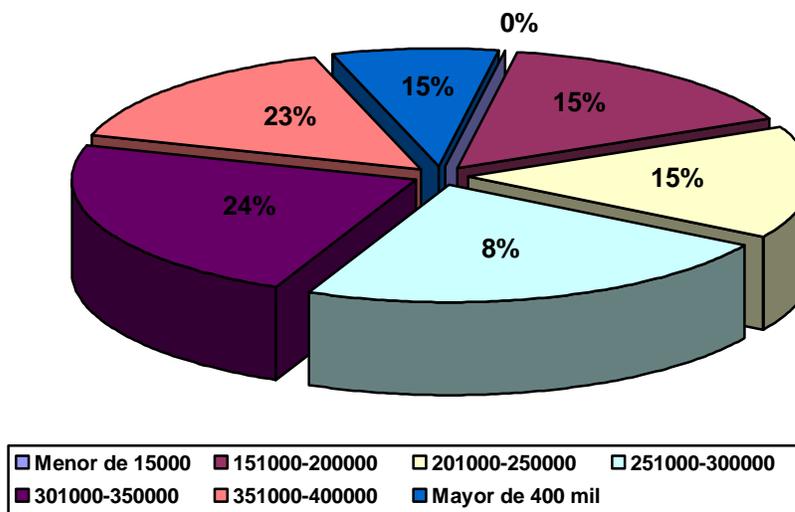
Recién nacidos con recuentos de neutrofilos en sangre del 61-70% presentaron mas frecuentemente casos de meningitis (n: 5). (Ver figura 57).

Figura 57: Recuento de neutrofilos en sangre de los RN hospitalizados con sepsis por meningitis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



Recuentos de plaquetas en sangre entre 251000-350000 presentaron el mayor numero de casos de sepsis por meningitis (n: 6). (Ver figura 58).

Figura 58: Recuento de plaquetas en sangre de los RN hospitalizados con sepsis por meningitis en la UCBN del HUN del 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006



La evolución de los pacientes fue buena en el total de la muestra a estudio. En 2 pacientes se documentó enterocolitis necrozante como complicación durante su tratamiento.

RELACION ENTRE CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS, CLINICAS Y PARACLINICAS DE LA FIEBRE Y SEPSIS EN LOS RECIEN NACIDOS DEL ESTUDIO

Se realizó la comparación de todas las variables que hacen parte del estudio, con la variable que define si la fiebre del paciente se debió a infección; en busca de posibles factores favorecedores o factores de riesgo para el desarrollo de un proceso infeccioso en la población estudiada.

Existió un predominio de pacientes masculinos a quienes se documentó infección. No se encuentra una asociación causal o facilitadora entre el sexo de los integrantes de la muestra y el desarrollo de fiebre por sepsis, (p: 0.7193 para los dos sexos). (Ver tabla 1)

Tabla 1. Relación entre fiebre por sepsis y sexo.

Fiebre por sepsis				
Sexo	SI	NO	OR (IC95%)	P <0.05
Femenino	21	22	0.69 (0.30-1.60)	0.7193
Masculino	21	32	0.70 (0.30-1.61)	0.7118

Se documentó fiebre por sepsis en forma predominante en el grupo de pacientes de 1 a 3 días (sepsis neonatal temprana), seguido por el grupo mayor de 7 días;

sin embargo no es posible definir una asociación causal de los diferentes grupos etáreos con la presentación de fiebre e infección demostrada, (p: 0.3939 para todos los rangos). (Ver tabla 2)

Tabla 2. Relación entre fiebre por sepsis y edad.

Fiebre por sepsis					
Edad	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
1 - 3 días	23	32	1.8633	2	0.3939
3 - 7 días	6	7	1.8633	2	0.3939
> 7 días	13	15	1.8633	2	0.3939

Se evidenció un mayor número de pacientes naturales de Neiva, así mismo se documentó un mayor número de casos con fiebre por sepsis en este grupo, con OR de 0.54 (IC 95% 0.190-1.46); sin embargo no es posible establecer una relación directa como factor causal, ya que hay que tener en cuenta otros posibles factores que influirían en esta variable. (Ver tabla 3)

Tabla 3: Relación entre fiebre por sepsis y origen.

Fiebre por sepsis						
Origen	SI	NO	OR (IC95%)	Chi cuadrado	P <0.05	
Fuera de Neiva	10	14	0.54 (0.201-1.47)	1.4519	0.1200	
Neiva	32	40	0.54 (0.190-1.46)	1.4368	0.1677	

Se documentó un discreto predominio de pacientes remitidos o procedentes de centros de atención médica de Neiva, así mismo existió un mayor número de casos con fiebre por sepsis en este grupo; pero no es posible establecer una asociación causal entre las dos, (p: 0.5486 para todos los rangos). (Ver tabla 4)

Tabla 4. Relación entre fiebre por sepsis y procedencia.

Fiebre por sepsis					
Procedencia	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
Casa	6	15	1.2006	2	0.5486
Fuera de Neiva	26	18	1.2006	2	0.5486
HUN	10	20	1.2006	2	0.5486

Existió un predominio en la documentación de fiebre por sepsis en los pacientes con edad gestacional de 39 semanas, seguido por los de 40 y 38 semanas respectivamente; sin embargo no es posible establecer una relación causal entre las dos; por lo que hay que tener en cuenta otros factores asociados que pueden influenciar el resultado, (p: 0.9948 para todas las edades gestacionales). (Ver tabla 5)

Tabla 5. Relación entre fiebre por sepsis y edad gestacional.

Fiebre por sepsis					
Edad gestacional	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
37 semanas	4	3	0.0737	3	0.9948
38 semanas	9	14	0.0737	3	0.9948
39 semanas	16	18	0.0737	3	0.9948
40 semanas	13	19	0.0737	3	0.9948

No todos los pacientes a quienes se les confirmó fiebre por sepsis presentaron sintomatología asociada; como es el caso de 13 (48.1%) pacientes; así mismo la sintomatología más llamativa asociada a hipertermia e infección fue la irritabilidad, la intolerancia de la vía oral, el vómito y la diarrea. (p: 0.1206 para todos los síntomas). (Ver tabla 6)

Tabla 6. Relación entre fiebre por sepsis y síntomas asociados.

Fiebre por sepsis					
	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
Síntomas asociados	42	54	17.4696	7	0.1206

No se documentó asociación entre los signos clínicos y la confirmación de fiebre por sepsis en todos los pacientes; así mismo se observa que todos los signos clínicos se asociaron a pacientes con infección, a excepción de la hipoglicemia; con mayor frecuencia el eritema umbilical, la ictericia y la somnolencia. Se debe tener en cuenta que los hallazgos al examen físico son observador dependiente y se van a ver influenciados por la destreza y pericia del examinador, (Chi cuadrado: 34.2914 para todos los signos). (Ver tabla 7)

Tabla 7. Relación entre fiebre por sepsis y signos asociados.

Fiebre por sepsis					
	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
Signos asociados	42	58	34.2914	7	0.1234

Los pacientes que presentaron su primer pico febril fuera del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo tuvieron un número mayor de casos confirmados de fiebre por sepsis, con OR de 0.601 (IC 95% 0.245-1.472) similar para los dos grupos; sin embargo el 51.7% (15) de los pacientes que lo presentaron hospitalariamente documentaron sepsis. (Ver tabla 8)

Tabla 8. Relación entre fiebre por sepsis y presentación del primer pico febril.

Fiebre por sepsis					
Primer pico febril	SI	NO	OR (IC95%)	Chi cuadrado	P <0.05
SI	8	21	0.598 (0.247- 1.446)	1.3129	0.1321
NO	34	33	0.601 (0.245- 1.472)	1.2992	0.1789

De los pacientes que presentaron el primer pico febril en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, el 27.5% (8) tuvo fiebre por sepsis.

Se documentó fiebre por sepsis con predominio en los pacientes con temperatura de 38 a 38.5°C, seguido por el grupo de 38.6 a 39 °C; así mismo cabe mencionar que solo el 44% (42) de los pacientes que presentaron fiebre en el estudio se documentaron como un origen infeccioso, (p: 0.1206 para todos los rangos). (Ver tabla 9)

Tabla 9. Relación entre fiebre por sepsis y temperatura axilar.

Fiebre por sepsis					
	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
Temperatura axilar > 38°C	42	54	4.2301	2	0.1206

No se observó mayor frecuencia de fiebre por sepsis en los pacientes con antecedente de ruptura de membranas con OR de 1.2719 (IC 95% 0.542-2.980); sin embargo hay que tener en cuenta que se presentaron 22 casos de fiebre por sepsis sin ruptura de membranas, respecto a 21 casos de fiebre por sepsis con antecedente de ruptura de membranas. (Ver tabla 10)

Tabla 10. Relación entre fiebre por sepsis y antecedente de ruptura de membranas.

Fiebre por sepsis					
Antecedente de RPMO	SI	NO	OR (IC95%)	Chi cuadrado	P <0.05
Positivo	21	21	1.2719 (0.542-2.980)	0.3068	0.2949
Negativo	22	32	1.2686 (0.538-3.028)	0.3034	0.3686

No se encontró una correlación entre el número de horas de ruptura de membranas y el riesgo de presentar fiebre por sepsis; sin embargo hay que tener en cuenta que solo existieron 6 pacientes con ruptura ovular mayor de 24 horas, (p: 0.6193 para todos los rangos). (Ver tabla 11)

Tabla 11. Relación entre fiebre por sepsis y horas de ruptura de membranas.

Fiebre por sepsis					
	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
Horas de RPMO	21	21	4.4254	6	0.6193

El grupo de pacientes que tuvo un rango de leucocitos entre 5-10 mil, presentó el mayor número de casos de fiebre por sepsis, seguido por el grupo con rango de 10001 a 15000, (p: 0.0792 para todos los rangos). (Ver tabla 12)

Tabla 12. Relación entre fiebre por sepsis y recuento de leucocitos.

Fiebre por sepsis					
	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
Recuento de leucocitos en sangre	42	54	12.7226	7	0.0792

El grupo de pacientes que tuvo un rango de neutrófilos entre 71-80% presentó el 81.8% de casos de fiebre por sepsis, seguido por el grupo con rango de 50-60% y 61-70%, (p: 0.2258 para todos los rangos). (Ver tabla 13)

Tabla 13. Relación entre fiebre por sepsis y recuento de neutrófilos.

Fiebre por sepsis					
	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
Recuento de neutrófilos en sangre	42	54	5.6629	4	0.2258

El grupo de pacientes con linfocitos entre 61-70% y 81-90% presentaron 100% de casos de fiebre por sepsis, seguido por el grupo de menos del 50% con un 61%; sin embargo hay que tener en cuenta la diversidad en número de cada grupo poblacional, (p:0.1421 para todos los rangos). (Ver tabla 14)

Tabla 14. Relación entre fiebre por sepsis y recuento de linfocitos.

Fiebre por sepsis					
	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
Recuento de linfocitos en sangre	42	54	6.8854	4	0.1421

El grupo de pacientes con plaquetas menor de 5000 (2), presentó un 100% fiebre por sepsis, seguido por el grupo de 101000 – 150000 y 151000 – 200000; el grupo con mayor número de pacientes fue el de 251000 – 300000 (23), quienes

presentaron en un 65.2% fiebre por sepsis, (p: 0.0792 para todos los rangos). (Ver tabla 15)

Tabla 15. Relación entre fiebre por sepsis y recuento de plaquetas.

Fiebre por sepsis					
	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
Recuento de plaquetas en sangre	42	54	12.7226	7	0.0792

El grupo de pacientes con PCR positiva (9) presentaron en un 22% (n:2) fiebre por sepsis y el grupo con PCR negativa (86) la presentó en un 47% (n: 40); llama la atención que este método paraclínico no ofreció mayor ayuda como método diagnóstico en la muestra a estudio, por lo que se requiere la evaluación de múltiples factores asociados que pueden ser causantes de este resultado. No a todos los pacientes del estudio se tomó esta prueba, (p: 0.4331 para todos los rangos). (Ver tabla 16)

Tabla 16. Relación entre fiebre por sepsis y proteína C reactiva.

Fiebre por sepsis					
PCR	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
Positiva	2	7	1.6734	2	0.4331
Negativa	40	46	1.6734	2	0.4331
No tiene	0	1	1.6734	2	0.4331

Los pacientes con valores de VSG > de 20 (4) presentaron en un 80% fiebre por sepsis, seguido por los que tuvieron un valor < de 10 (43) que la presentaron en un 61.4%, (P: 0.4833 para todos los grupos). No a todos los pacientes del estudio se tomó esta prueba.

De los pacientes a quien se realizó estudio de LCR, el 61.7% (44) presentó fiebre por sepsis, con OR de 2.0497 (IC 95% 0.8452-4.9709) similar para los dos grupos. (Ver tabla 17)

De los pacientes a quienes se realizó punción lumbar con LCR traumático, presentaron fiebre por sepsis el 66% (31), con OR de 1.1923 (IC 95% 0.4100-3.4676); y el 61.9% (13) de los que presentaron LCR no traumáticos también presentaron fiebre por sepsis con OR de 1.1892 (IC 95% 0.3933-3.4996). (Ver tabla 17)

El grupo de pacientes que en el estudio de LCR tuvo > de 15 leucocitos, presentó en un 100% (9) fiebre por sepsis; así mismo aquellos que tuvieron < de 5 leucocitos, presentaron fiebre por infección demostrada en un 65.6%(21), (P: 0.0656 para todos los grupos). (Ver tabla 17)

Aquellos pacientes con valores de proteínas en LCR menor de 100 presentaron el mayor índice de fiebre por sepsis. No se encontró asociación estadística entre los rangos de proteínas en LCR y la presencia de hipertermia por infección, (P: 0.7913 para todos los grupos). (Ver tabla 17)

Los pacientes con rangos de glucosa en LCR entre 1/3-2/3 presentaron con mayor frecuencia fiebre por sepsis, (P: 0.2642), que aquellos con glucorraquia menor de 1/3 (p: 0.1321). (Ver tabla 17)

El 58.2% (32) de los pacientes que presentaron LCR normal tenían fiebre por sepsis, (P: 0.00175 para los dos grupos). Así mismo solo dos pacientes presentaron cultivo de LCR positivo. (Ver tabla 17)

Tabla 17. Relación entre fiebre por sepsis y parámetros del LCR.

Fiebre por sepsis							
		SI	NO	OR (IC 95%)	gl	Chi cuadrado	P <0.05
Estudio LCR		42	26	2.0497 (0.845-4.970)	1	2.5611	0.0599
LCR	Traumático	31	16	1.1923 (0.4100-3.4676)	1	0.1044	0.3748
	No traumático	13	8	1.1892 (0.3933-3.4996)	1	0.1029	0.4765

Leucocitos en LCR		42	26		3	7.2070	0.0656
Proteínas en LCR		42	26		3	1.0410	0.7913
Glucosa en LCR	< 1/3	3	0		1	1.7119	0.1321
	1/3-2/3	41	24		1	1.6867	0.2642
LCR compatible con meningitis		13	55		1	7.6413	0.001758

No se encontró relación entre el valor de PCR y meningitis; sin embargo hay que tener en cuenta que solo existieron 2 de 13 pacientes con PCR positiva y meningitis (p: 0.8597 para todos los rangos). (Ver tabla 18)

Tabla 18. Relación entre sepsis por meningitis y PCR.

Sepsis por meningitis					
PCR	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
Positiva	2	6	2.3023	2	0.8597
Negativa	11	48	2.3023	2	0.8597
No tiene	0	1	2.3023	2	0.8597

De los 13 pacientes que presentaron meningitis, 6 tenían hemocultivo positivo, sin embargo no existe relación entre el resultado del hemocultivo y meningitis, (p: 0.4227 para todos los rangos). (Ver tabla 19)

Tabla 19. Relación entre sepsis por meningitis y hemocultivo.

Sepsis por meningitis					
Hemocultivo	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
Positivo	6	17	1.7220	2	0.4227
Negativo	6	38	1.7220	2	0.4227
No tiene	1	0	1.7220	2	0.4227

De las 13 meningitis, 8 ocurrieron en menores de 3 días, (p: 0.09782), sin embargo no se encontró que la edad sea factor de riesgo para desarrollo de meningitis, (p: 0.67723 para mayores de 7 días). (Ver tabla 20)

Tabla 20. Relación entre sepsis por meningitis y edad.

Sepsis por meningitis					
Edad	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
Menores de 3 días	8	29	2.7797	2	0.09782
3 - 7 días	2	6	2.7797	2	0.67723
Mayores de 7 días	3	20	2.7797	2	0.67723

La estancia hospitalaria mayor de 10 días se presentó en la mayoría de los pacientes con meningitis, aunque no se encontró una asociación causal o facilitadora entre estas (p: 0.3939 para todos los grupos). (Ver tabla 21)

Tabla 21. Relación entre sepsis por meningitis y estancia hospitalaria.

Sepsis por meningitis					
Estancia hospitalaria	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
1 - 5 días	0	8	20.4525	3	0.3939
6 - 10 días	3	33	20.4525	3	0.3939
11 - 15 días	5	12	20.4525	3	0.3939
Mayor de 15 días	5	2	20.4525	3	0.3939

La temperatura de 38-38.5°C presentó el mayor número de casos, seguido de cerca por la de 38.6-39°C en los pacientes con sepsis por meningitis, pero no se encontró una asociación causal o facilitadora entre la temperatura y la presentación de sepsis por meningitis. (p: 0.3620 para todos los grupos). (Ver tabla 22)

Tabla 22. Relación entre sepsis por meningitis y temperatura.

Sepsis por meningitis					
Temperatura	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
38 - 38.5°C	7	29	2.0324	2	0.3620
38.6 - 39°C	5	18	2.0324	2	0.3620
Mayor de 39°C	1	8	2.0324	2	0.3620

Aquellos pacientes con antecedente positivo de ruptura ovular presentaron un mayor número de casos de meningitis (n: 8), respecto a los que no tenían este antecedente (n: 5), pero sin demostrarse asociación causal o facilitadora entre ellas, (p: 0.066225 para los dos rangos). (Ver tabla 23)

Tabla 23. Relación entre sepsis por meningitis y ruptura prematura de membranas ovulares.

Sepsis por meningitis					
Antecedente de RPMO	SI	NO	OR (IC95%)	Chi cuadrado	P <0.05
Positivo	8	22	2.8182 (0.7538-10.5366)	2.4918	0.066225
Negativo	5	33	2.8182 (0.7538-10.5366)	2.4918	0.066225

Los pacientes con ruptura de membranas ovulares de 1 - 5 horas presentaron el mayor número de casos de sepsis por meningitis; sin embargo pacientes con este antecedente entre 11 y 24 horas no presentaron esta entidad.

No se encontró una asociación causal o facilitadora entre las horas de ruptura ovular y la presentación de meningitis. (p: 0.6243 para todos los grupos). (Ver tabla 24)

Tabla 24. Relación entre sepsis por meningitis y horas de ruptura ovular.

Sepsis por meningitis					
RPMO	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
1 - 5 horas	5	7	4.3885	6	0.6243
6 - 10 horas	2	5	4.3885	6	0.6243
11 - 15 horas	0	0	4.3885	6	0.6243
16 - 20 horas	0	2	4.3885	6	0.6243
21 - 24 horas	0	5	4.3885	6	0.6243
Mayor a 24 horas	1	3	4.3885	6	0.6243

En su mayoría los pacientes con recuento de leucocitos en sangre de 10001-15000 presentaron sepsis por meningitis (n: 4), seguido con igual número por el rango de 15001-20000; sin embargo pacientes con igual o mayor recuento de leucocitos no presentaron esta entidad.

No existe asociación causal o facilitadora entre el recuento de leucocitos en sangre y la presentación de sepsis por meningitis. (p: 0.1657 para todos los grupos). (Ver tabla 25)

Tabla 25. Relación entre sepsis por meningitis y recuento de leucocitos en sangre.

Sepsis por meningitis					
Leucocitos	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
< 5000	0	1	10.4263	7	0.1657
5000 - 10000	2	16	10.4263	7	0.1657
10001 - 15000	4	23	10.4263	7	0.1657
15001 - 20000	4	9	10.4263	7	0.1657
20001 - 25000	2	3	10.4263	7	0.1657
25001 - 30000	0	2	10.4263	7	0.1657
30001 - 35000	0	1	10.4263	7	0.1657
> 35000	1	0	10.4263	7	0.1657

Recién nacidos con recuentos de neutrófilos en sangre del 61-70% presentaron más frecuentemente sepsis por meningitis (n: 5). Sin embargo pacientes con igual o mayor recuento de neutrófilos no presentaron esta entidad, sin poderse encontrar asociación causal o facilitadora entre estos. (p: 0.3881 para todos los grupos). (Ver tabla 26)

Tabla 26. Relación entre sepsis por meningitis y neutrófilos en sangre.

Sepsis por meningitis					
Neutrófilos	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
<50%	2	22	4.1346	4	0.3881
50 - 60%	3	12	4.1346	4	0.3881
61 - 70%	5	16	4.1346	4	0.3881
71 - 80%	2	3	4.1346	4	0.3881
81 - 90%	1	2	4.1346	4	0.3881

No se encontró una asociación causal o facilitadora entre el recuento de plaquetas en sangre y la presentación de sepsis por meningitis. (p: 0.9669 para todos los grupos). (Ver tabla 27)

Tabla 27. Relación entre sepsis por meningitis y plaquetas en sangre.

Sepsis por meningitis					
Plaquetas	SI	NO	Chi cuadrado	gl	P <0.05
Menor de 50000	0	1	1.8660	7	0.9669
101000 - 150000	0	3	1.8660	7	0.9669
151000 - 200000	2	5	1.8660	7	0.9669
201000 - 250000	2	8	1.8660	7	0.9669
251000 - 300000	3	13	1.8660	7	0.9669
301000 - 350000	3	9	1.8660	7	0.9669
351000 - 400000	2	7	1.8660	7	0.9669
Mayor de 400 mil	1	9	1.8660	7	0.9669

El 55.4% (46) de pacientes con urocultivo negativo presentaron fiebre por sepsis.

Así mismo 3 pacientes de la población a estudio no tenían urocultivo.

El 43.8%(28) de pacientes con hemocultivo negativo presentaron fiebre por sepsis.

Así mismo 2 pacientes del estudio no tenían hemocultivo.

El 65.1% (41) de los pacientes con VDRL no reactiva, presentaron fiebre por sepsis, (p: 0.2619); 32 pacientes de la población a estudio no tuvo registro en la historia clínica de la serología para sífilis.

El 60.2% (53) de los pacientes a quienes no se tomó Rx de tórax, presentó fiebre por sepsis, de aquellos a los que se interpretó la radiografía como normal el 40% (2) presentó infección demostrada, (P: 0.2419 para todos los grupos).

De los pacientes que tenían la IgM negativa para toxoplasma, el 85.7%(6) fiebre por sepsis; de aquellos a quienes no se tomó el estudio en un 58% (51) la presentaron, (P: 0.2527 para todos los grupos).

De las mujeres que hicieron parte del estudio, el 79.1% (34) eran de Neiva y 20.9% (9) eran de fuera Neiva.

De los hombres que hicieron parte del estudio, el 71.7% (38) eran de Neiva y 28.3% (15) eran de fuera Neiva.

De las mujeres del estudio, el 44.2% (19) procedían de fuera del hospital y el 30.2% (13) del Hospital universitario de Neiva.

De los hombres del estudio, el 47.2% (25) procedían de fuera del hospital y el 32.1% (17) del Hospital universitario de Neiva.

De las mujeres incluidas en el estudio, el promedio de estancia fue de 6-10 días en un 51.2% (22) y de los hombres incluidos en el estudio, el promedio de estancia fue de 6-10 días en un 62.3% (33).

De las mujeres incluidas en el estudio, el 32.6% (14) tenían 39 y 40 semanas de edad gestacional.

De los hombres incluidos en el estudio, el 37.7% (20) tenían 39 semanas de edad gestacional y el 34% (18) tenían 40 semanas.

Las mujeres y hombres del estudio presentaron su primer pico febril en el hospital en un 30.2%.

Las mujeres y hombres miembros del estudio presentaron una temperatura entre 38-38.5°C en un 58.1% (25).

El síntoma predominante de las mujeres del estudio fue la intolerancia de la vía oral 20.9%, seguido por la irritabilidad 18.6%; sin embargo el 27.9% no presentó ninguna sintomatología.

El síntoma predominante de los hombres del estudio fue la irritabilidad 35.8%; seguido por la intolerancia de la vía oral 15.1%; sin embargo el 28.3% no presentó ninguna sintomatología.

El signo clínico predominante de las mujeres del estudio fue la ictericia 28.6%, seguido por el eritema umbilical 19%; sin embargo el 35.7% no presentó ningún signo clínico.

El signo predominante de los hombres del estudio fue la ictericia 24.5%; seguido por el eritema umbilical 13.2%; sin embargo el 35.8% no presentó ningún signo clínico.

De las mujeres del estudio, presentaron antecedente de ruptura de membranas el 47.5% (19) y los hombres lo presentaron en un 36.5% (19).

De las mujeres con antecedente de ruptura de membranas el 40% (8) tenían entre 1-5 horas de ruptura ovular, los hombres tenían igual número de horas de ruptura en un 36.8% (7), seguido por 6-10 horas en un 31.6% (6).

De las mujeres del estudio el 32.6% (14) tenían los leucocitos entre 5000-10000 e igual porcentaje entre 10001-15000.

De los hombres del estudio el 49.1% (26) tenían los leucocitos entre 10001-15000, seguido por el 24.5% (13) entre 15001 – 20000.

De las mujeres del estudio el 37.2% (16) tenían los neutrófilos menor de 50%, seguido por el 27.9% (12) entre 61-70% y 23.3% (10) entre 50 y 60%.

De los hombres del estudio el 35.8% (19) tenían los neutrófilos entre de 50%-60%, seguido por el 26.4% (14) entre 61-70% y 22.6% (12) menor del 50.

De las mujeres del estudio el valor de la PCR fue entre 6-10 en el 100% (2), los hombres tuvieron el 42.9% (3) un valor entre 11-20, seguido por el 28.6% (2) mayor de 40.

El 74.4% (32) de las mujeres y el 71.7% (38) de los hombres del estudio tuvieron un valor de VSG <10.

Las mujeres del estudio tuvieron en el 93% (40) de los casos PCR negativa, los hombres en contraste la tuvieron negativa en un 86.8% (46).

A las mujeres y hombres se les realizó estudio de LCR en un 69.8%.

Los hombres de la muestra tuvieron un 19.4% (7) de LCR compatibles con meningitis, respecto a las mujeres en quienes fue positivo el estudio en un 16.1% (5).

Las mujeres presentaron un 9.3% (4) de urocultivos positivos y los hombres presentaron un 11.3% (6) de positividad de este estudio.

Los hombres del estudio tuvieron un 32.1% (17) de hemocultivos positivos y en las mujeres fue de 30.2% (13).

Entre el grupo de las mujeres la patología más frecuente fue la onfalitis 18.6% (8), seguido por la sepsis tardía; sin embargo no se logró documentar el origen de la fiebre en este grupo en un 32.6% (14).

En los hombres en un 15.1% (8) presentaron meningitis, seguido por onfalitis en un 11.3% (6); sin embargo en un 45.3% (24) presentaron un origen no documentado.

En los hombres se usó antibiótico en 98.1% (52), respecto a las mujeres donde fue del 97.7% (42).

En todos los grupos etáreos el promedio de estancia hospitalaria fue de 6-10 días.

En todos los grupos etáreos el promedio de temperatura axilar fue 38-38.5%.

En los pacientes de 1-3 días de edad el síntoma más frecuente fue la irritabilidad 27.3% (15), seguido por la intolerancia de la vía oral 18.2% (10), sin embargo el 32.7% (18) no presentó ningún síntoma.

En los pacientes de 3-7 días de edad el síntoma más frecuente fue la irritabilidad 46.2% (6), sin embargo el 30.8% (4) no presentó ningún síntoma.

En los pacientes mayores a 7 días de edad el síntoma más frecuente fue la intolerancia de la vía oral 25% (7), seguido por la irritabilidad 21.4% (6), sin embargo el 17.9% (5) no presentó ningún síntoma.

En todos los grupos etáreos, el valor de leucocitos que predominó fue el rango entre 10001-15000.

Al grupo de 1-3 días de edad se les realizó estudio de LCR en 67.3% (37), en los de 3-7 días fue en 53.8% (7) y en mayores de 7 días fue en 82.1%

El estudio de LCR fue compatible con meningitis en el 21.6% (8) en los pacientes de 1-3 días de edad, de 14.3% (1) y del 13% (3) en mayores de 7 días.

La proteína C reactiva fue positiva en 7.3% (4) de pacientes de 1-3 días de edad, 15.4% (2) en los de 3-7 días y 10.7% (3) en los mayores de 7 días.

En los pacientes de 1-3 días de edad el diagnóstico más frecuente fue la onfalitis 16.4% (9), seguido por la meningitis 14.5%; sin embargo no se documentó origen de la hipertermia en 47.3% (26); en el grupo de 3-7 días la patología más frecuente fue la onfalitis 30.8% (4), seguido por la sepsis tardía en 23.1% (3) y el origen no documentado en igual porcentaje.

El grupo mayor de 7 días la patología más frecuente fue la sepsis tardía 21.4% (6), seguida por la meningitis 14.3% (4); con origen no documentado en 32.1% (9).

Las mujeres del estudio, tuvieron una persistencia de la fiebre luego de la hospitalización de 1 día en un 54.8% (23), de 2 días en el 21.4% (9) y en forma descendente los días 3 y 5. Los hombres por su lado mantuvieron una tendencia similar con un 64.2% (34) para 1 día, 22.6% (12) para 2 días.

En todos los grupos etéreos la duración de la terapia antibiótica que se utilizó fue la de 7-14 días.

La estancia hospitalaria fue similar para aquellos pacientes que eran de Neiva respecto a los que eran de fuera de Neiva.

Los pacientes que tuvieron una estancia hospitalaria superior a 10 días fueron los que presentaron las complicaciones documentadas en el estudio.

En todas las edades gestacionales, la temperatura registrada más frecuentemente en el grupo de pacientes fue de 38-38.5°C; 37 semanas: 57.1% (4), 38 semanas: 60.9% (14), 39 semanas: 58.8% (20), 40 semanas: 53.1% (17).

De los pacientes de 37 semanas de edad gestacional el signo clínico más frecuente fue la ictericia con un 71.4% (5), al igual que los de 38 semanas 39.1% (9), los de 39 semanas la ictericia y la somnolencia se presentaron en 14.7% (5) y en los de 40 semanas fue el eritema umbilical y la ictericia con 19.4% (6).

Los pacientes de 37 semanas no presentaron un síntoma al ingreso predominante, los de 38 semanas presentaron con mayor frecuencia la irritabilidad 30.4% (7) y la intolerancia de la vía oral 26.1% (6); aquellos de 39 semanas al igual que en grupo

anterior la irritabilidad e intolerancia a la vía oral fueron los síntomas más frecuentes; los de 40 semanas presentaron con mayor frecuencia irritabilidad y vómito. Sin embargo en todos los grupos un porcentaje importante de pacientes no presentó ningún tipo de síntoma.

Los pacientes de 37 semanas tuvieron antecedente de ruptura de membranas ovulares en 14.3% (1), los de 38 semanas 33.3% (7), los de 39 semanas 52.9% (18) y en aquellos de 40 semanas el 40% (12).

Los pacientes de todas las edades gestacionales presentaron una mayor frecuencia de valores en leucocitos en sangre con rango entre 10001-15000, seguido por el rango de 15001-20000.

Los pacientes de 37 semanas presentaron un valor de PCR positiva en 14.3% (1), los de 38 semanas en 8.7% (2), aquellos de 39 y 40 semanas en 9.4% (3); sin embargo cabe resaltar que en el estudio predominó los valores de PCR negativo, independientemente de factores de riesgo y diagnóstico final.

En todas las edades gestacionales el diagnóstico más frecuente fue la fiebre sin origen documentado.

De los pacientes que presentaron el primer pico febril en el hospital el 55.2% (16) fueron hombres y el 44.8% (13) mujeres; de aquellos que presentaron su primer pico febril fuera del hospital el 44.8% (30) fueron mujeres y 55.2% (37) hombres.

De los 29 pacientes que presentaron el primer pico febril en el hospital universitario de Neiva el 37.9% (11) tuvo un rango de leucocitos en sangre entre 10001-15000, guardando igual relación en aquellos que la presentaron fuera del hospital con un 43.3% (29).

De los pacientes que presentaron el primer pico febril en el hospital el 6.9% (2) presentó PCR positiva y 10.4% (7) aquellos que presentaron el primer pico febril fuera del hospital.

Tanto los pacientes que presentaron el primer pico febril en el hospital como los que lo hicieron fuera de este, mantuvieron un rango predominante de temperatura entre 38-38.5°C.

Los pacientes que presentaron el primer pico febril en el hospital tuvieron como signo clínico predominante la ictericia 20.7% (6), seguido por el eritema umbilical 17.2% (5), sin embargo en su mayoría los pacientes no presentaron ningún tipo de signo asociado. Aquellos pacientes que presentaron su primer pico febril fuera del hospital presentaron iguales signos que el otro grupo.

Los pacientes que presentaron el primer pico febril en el hospital tuvieron como síntoma asociado más frecuente la irritabilidad 27.6% (8), seguido por el vómito y la diarrea 10.3% (3). Aquellos pacientes que presentaron su primer pico febril fuera del hospital presentaron como síntoma inicial predominante la irritabilidad 28.4% (19), seguido por la intolerancia de la vía oral 22.4% (15).

Los pacientes que presentaron el primer pico febril en el hospital tuvieron antecedente de ruptura de membranas ovulares en 62.1% (18) y aquellos que presentaron su primer pico febril fuera del hospital presentaron este antecedente en 31.7% (20).

Los pacientes de 37 semanas de edad gestacional no presentaron LCR compatible con meningitis, los de 38 semanas lo presentaron en 21.4% (3), los de 39 semanas en 17.4% (4) y 19.2% (2) para los de 40 semanas.

Los pacientes que presentaron el primer pico febril en el hospital tuvieron LCR compatible con meningitis en 26.3% (5), y aquellos que presentaron su primer pico febril fuera del hospital lo presentaron en 14.6% (7).

En todas las edades gestacionales, el recuento de leucocitos en LCR más frecuente fue el menor de 5 células.

Los pacientes que presentaron el primer pico febril en el hospital no presentaron ningún urocultivo positivo, mientras que aquellos cuyo primer pico febril se dio fuera del hospital reportaron urocultivo positivo en 14.9% (10).

Los pacientes que presentaron el primer pico febril en el hospital no presentaron hemocultivo positivo en 17.2% (5), mientras que aquellos cuyo primer pico febril se dio fuera del hospital reportaron hemocultivo positivo en 37.3% (25). A dos pacientes de este grupo no se tomó hemocultivo.

Los pacientes que presentaron el primer pico febril en el hospital tuvieron en un 51.7% (15) confirmación de hipertermia por infección, mientras que aquellos cuyo primer pico febril se dio fuera del hospital tuvieron documentación en 64.2% (43).

Tanto los pacientes que presentaron el primer pico febril en el HUN como aquellos que lo hicieron fuera de este presentaron con mayor frecuencia el diagnóstico de fiebre de origen no documentado, seguido por onfalitis.

Tanto los pacientes que presentaron el primer pico febril en el HUN como aquellos que lo hicieron fuera de este presentaron una duración de tratamiento promedio de 7-14 días.

Los pacientes con temperatura entre 38-38.5°C presentaron fiebre por infección demostrada en 54.5% (30), aquellos con temperatura entre 38.6-39°C en 75.9% (22) y aquellos con temperatura mayor de 39°C en 50% (6).

En todas las edades el promedio de duración de la terapia antibiótica es 7-14 días. El antecedente de ruptura de membranas no se asoció con mayor frecuencia en aparición de síntomas y signos clínicos en los pacientes del estudio.

Todos los pacientes a quienes se documentó meningitis presentaron sintomatología diversa; el único síntoma que no se asoció con meningitis en el estudio fue la dificultad respiratoria.

El síntoma que se asoció más frecuentemente con meningitis fue el vómito con 28.6% (2).

El signo clínico que se asoció más frecuentemente con meningitis fue la somnolencia con 44.4% (4).

No existió diferencia en frecuencia de presentación de la onfalitis respecto a si el paciente era del hospital o de fuera del hospital.

Los pacientes con ruptura de membranas eran de Neiva en 78.9% (30) y 72.2% (39) en aquellos que no tenían el antecedente.

Los pacientes con ruptura de membranas ovulares procedían del HUN en 50% (19), de fuera del hospital en 26.3% (10), de la casa en 23.7% (9).

Los pacientes con antecedente de ruptura de membranas ovulares presentaron LCR compatible con meningitis en 26.7% (8) y aquellos sin antecedente de ruptura de membranas tuvieron LCR compatible con meningitis en 11.4% (4).

No se encontró asociación entre el número de horas de ruptura de membranas ovulares y el LCR compatible con meningitis.

Se observó mayor leucocitosis en la población masculina respecto a la femenina en la muestra a estudio.

No se encontró ninguna asociación entre el número de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas en sangre y la positividad del LCR para meningitis.

El 77.8% (7) de los hombres del estudio presentaron PCR positiva y el 22.2% (2) de las mujeres reportaron este estudio como positivo.

El 58.3% (7) de los LCR compatibles con meningitis se presentaron en hombres y el 41.7% (5) en mujeres.

De los pacientes con LCR compatible con meningitis el 66.7% (8) presentaron antecedente de ruptura de membranas ovulares; y de estos el 62.5% (5) tuvieron ruptura ovular de 1-5 horas.

De los líquidos cefalorraquídeos compatibles con meningitis, el 66.7% (8) fueron traumáticos.

De los líquidos cefalorraquídeos compatibles con meningitis el conteo de leucocitos en LCR más frecuente fue el mayor de 15 con 66.7% (8).

De los líquidos cefalorraquídeos compatibles con meningitis, el valor de proteínas en este más frecuente fue el menor de 100 con 41.7% (5), seguido por el de 101-150 con 25% (3).

El valor de glucosa más frecuente en los líquidos cefalorraquídeos compatibles con meningitis fue el comprendido entre 1/3-2/3 con 75% (9).

De los líquidos cefalorraquídeos compatibles con meningitis, se observó cultivo de LCR positivo en 16.7% (2).

Los pacientes que presentaron urocultivo positivo, tenían antecedente de ruptura de membranas ovulares en 30% (3).

No se encontró ninguna asociación entre el número de horas de ruptura de membranas ovulares y la presencia de urocultivo positivo.

De aquellos pacientes con urocultivo positivo, el 50% (5) presentaron hemocultivo positivo.

El 80% (24) de los pacientes de Neiva presentaron reporte de hemocultivo positivo; aquellos procedentes de fuera del hospital presentaron hemocultivo positivo en un 66.7% (20).

Los pacientes de 39 semanas fueron los que presentaron más hemocultivos positivos, con un 40% (12); la temperatura entre 38-38.5°C se asoció en 43.3% (13) con hemocultivo positivo.

La intolerancia de la vía oral, se asoció con hemocultivo positivo en 30% (9), seguido por la irritabilidad. El signo clínico más asociado a hemocultivo positivo fue la ictericia en 26.7% (8).

El 42.9% (12) de pacientes con hemocultivo positivo presentaron antecedente de ruptura de membranas ovulares. Aquellos con ruptura de 1-5 horas se asociaron en 41.7% (5) con hemocultivo positivo.

Los pacientes con hemocultivo positivo presentan rango de leucocitos en sangre entre 10001-15000 en 46.7% (14).

No se observó relación o asociación entre los pacientes con hemocultivo positivo y los valores de neutrófilos, linfocitos y plaquetas.

De los pacientes con reporte de hemocultivo positivo, el 23.3% (7) presentaron proteína C reactiva positiva.

El 70% (21) de pacientes con hemocultivo positivo presentaron valores de VSG menor de 10. No se observó una tendencia definida en los valores de PCR y los pacientes con hemocultivo positivo.

De aquellos pacientes con hemocultivo positivo, el 16.7% (5) presentaron urocultivo positivo y coprocultivo positivo en 10% (3).

De los pacientes con fiebre por infección demostrada, el 50% (29) procedían de fuera de Neiva, seguido por el 27.6% (16) que fueron del HUN.

De aquellos paciente con hipertermia por infección, el 56.4% (31) no presentó antecedente de ruptura de membranas ovulares. De aquellos que la presentaron, el 45.8% (11) tuvieron ruptura de 1-5 horas.

De los pacientes a quien se documentó fiebre por infección demostrada, el 10.3% (6) presentaron PCR positiva.

Al 75.9% (44) de pacientes con fiebre por infección demostrada se les realizó estudio de LCR.

El 27.3% (12) de los pacientes con fiebre por infección demostrada presentó LCR compatible con meningitis.

De los pacientes con fiebre por infección demostrada, el 17.2% (10) presentaron urocultivo positivo, el 50% (29) hemocultivo positivo.

14. DISCUSION

En nuestro estudio se tomaron las historias clínicas de los recién nacidos febriles, ingresados a la UCBN, a los cuales se les aplicó el manejo terapéutico acorde a la guía establecida en la institución para este tipo particular de pacientes.

Una de las dificultades que se presenta en nuestro medio, son las altas temperaturas de la ciudad, el sobreabrigamiento de los recién nacidos, la no cuantificación de la temperatura por métodos estandarizados tanto en el hogar como en los centros de atención primaria, así como la insuficiente información registrada en las notas de remisión, no compilación de estudios perinatales, entre otra información materno fetal de suma importancia para el enfoque adecuado del paciente.

De igual manera cabe resaltar que en nuestra institución se cuentan con múltiples inconvenientes administrativos que causan la ausencia de suministros como antibióticos, métodos paraclínicos y otras ayudas diagnósticas, los cuales presentan una baja tasa de positividad en nuestro estudio; hecho que es fundamental analizar en busca de mejoría en factores técnicos, que se reflejan directamente en la sensibilidad y especificidad de los resultados y la concordancia de estos con la literatura mundial.

En muchas oportunidades no se cuenta con laboratorios de primera línea, conllevando a un manejo netamente empírico de los recién nacidos y a su vez dificultando el diagnóstico, que se reflejaron en terapia antimicrobiana prolongada, mayor estancia hospitalaria, incremento en gastos de atención, disfunción familiar, así como el riesgo de complicaciones inherentes a la hospitalización.

Se busco establecer relaciones entre factores de riesgo y fiebre asociada a sepsis, sin embargo no fueron estadísticamente significativas; a pesar de esto se observa que los protocolos de manejo en nuestra institución se encuentran acorde con los estándares internacionales.

Stoll BJ, reporta en "Infectious diseases of the fetus and newborn infant" del 2006, que entre el 3% y 20% de recién nacidos febriles presentan infección bacteriana grave; sin embargo, los síntomas y signos presentados son a menudo sutiles y no específicos. En base a esto sugieren que la hospitalización rutinaria y el uso de antibióticos no son siempre necesarios, y consideran que hospitalizar estos recién nacidos puede asociarse con complicaciones iatrogénicas, emocionales y financieras en la familia, y sobre costos para los servicios de salud. Esta cifra presenta una diferencia considerablemente menor respecto a la reportada en nuestro estudio que mostró una incidencia del 44% (n: 42) de sepsis en recién nacidos febriles, pero se coincide en la sutileza e inespecificidad de los signos y síntomas que presentan dichos recién nacidos. Esta diferencia de un poco mas del doble reportada por nuestro estudio pudiese explicarse por que nuestra institución es centro de referencia municipal y departamental de pacientes con patologías complejas, además de la inasistencia, pobre permanencia y adherencia a los controles prenatales y posnatales de las maternas y sus productos. Por lo anterior nosotros afirmamos que la hospitalización rutinaria e inicio de estudios para sepsis, y el uso de antibióticos empíricos son necesarios en nuestro medio como parte del abordaje de los pacientes.

En el estudio observacional del 2007, de Marom R, Sakran W, Antonelli J y colaboradores, titulado "Quick identification of febrile neonates with low risk for serious bacterial infection", la evaluación recomendada para neonatos febriles debiera incluir una detallada historia médica y un examen físico completo, incluyendo además hemocultivo, proporción de la velocidad de

eritrosedimentación (VSG), conteo de leucocitos (WBC), uroanálisis, urocultivo, análisis y cultivo del líquido cefalorraquídeo. Debemos tener en cuenta que en el actual estudio se analizan dichos criterios para la evaluación, adicionando otros, pero no encontramos relación estadísticamente significativa que nos sugieran recién nacidos febriles de bajo riesgo para sepsis, contrario a lo referido por este autor, que encuentra que los neonatos que cumplieran todos los criterios siguientes tenían riesgo bajo para infección bacteriana grave:

- ◆ Historia médica negativa.
- ◆ Buena apariencia.
- ◆ Ningún signo de foco infeccioso.
- ◆ VSG menor a 30mm al final de la primera hora.
- ◆ WBC 5.000–15.000/mm³.
- ◆ Uroanálisis normal por el método dipstick.

Ellos consideran como una alternativa en la estrategia de manejo, que estos recién nacidos de bajo riesgo, completen la evaluación para sepsis, hospitalizándose y observándose cuidadosamente, sin terapia antimicrobiana parenteral, esperando resultados de los cultivos realizados. En dicho estudio encontraron 386 neonatos. Infección bacteriana grave documentaron en 108 (28%) neonatos, de los cuales 14% tenían infección del tracto urinario, 9.3% tenían otitis media aguda, 2.3% tenían neumonía, 1.3% tenían celulitis, 0.5% tenían meningitis bacteriana y 0.5% presentaba gastroenteritis bacteriana. La incidencia global de SBI era 1 en 166 (0.6%) neonatos que cumplieron los criterios comparados con 107 de 220 (48.6%) neonatos que no cumplieron con todos los criterios (p 0.001). El VPN para SBI usando los criterios de bajo riesgo fue 99.4% (95% de intervalo de confianza 99.35% a 99.45%).

En nuestro estudio existen diferencias significativas respecto al de Maron R. Sakran W, Antonelli J y colaboradores, ya que nosotros encontramos 96 neonatos, población 4 veces menor que la referida en el estudio mencionado. Sepsis se documento en 42 (44%) recién nacidos, un poco mas del doble del estudio en mención; de los cuales el origen no documentado represento el hallazgo mas frecuente (56%), y la sífilis el menos frecuente (1%), entre otros presentaban 15% onfalitis VS 1.3% en Maron, 14% meningitis VS 0.5% en el estudio de Maron, 3% gastroenteritis bacteriana VS 0.5% en Maron, 7% infección urinaria en nuestro estudio VS 14% en el de Maron y colaboradores, y 4% neumonía en nuestros neonatos VS 2.3% en los del estudio mencionado.

Según los resultados obtenidos en nuestro estudio en lo referente a las características sociodemograficas, clínicas, paraclínicas, etiología, manejo y evolución no se logro encontrar relación entre las variables estudiadas y sepsis, ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativa entre estas, difiriendo esto de lo descrito en la literatura mundial, en la cual se soporta estadísticamente criterios de riesgo en recién nacidos con fiebre y sepsis, ademas de características clínicas y paraclínicas que lo sugieran.

Existen marcadores tempranos para sepsis que estan realizandose en nuestra institución por el grupo de Infectología Pediatrica, como lo es el caso de IL-4, IL-6, IL-10, TNF e interferon, ademas de la posible realización de las demas citoquinas proinflamatorias, pudiendo aplicarse a estos recién nacidos, aumentando asi la certeza en el enfoque diagnostico y terapeutico del recién nacido febril.

15. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

✚ Las pautas prácticas para el enfoque diagnóstico de recién nacidos con fiebre sin foco aparente fueron publicadas en 1993 y revisados recientemente. Estas pautas establecen que los recién nacidos febriles deben presumirse con infección bacteriana grave, requiriendo hospitalización e inicio de estudios para sepsis. Esta es actualmente la política en uso en nuestra institución, que según los resultados de nuestro estudio, no se logró encontrar relación entre las variables y la población estudiada, ya que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre estas, concluyendo que no existe relación entre las características clínicas y paraclínicas de la fiebre y la sepsis en recién nacidos a término con peso adecuado para la edad gestacional hospitalizados en la Unidad Básica Neonatal del Hospital Universitario de Neiva durante el 1 de septiembre de 2004 al 28 de febrero de 2006, y por lo tanto no se deben, ni se pueden modificar las guías de manejo vigentes, hasta que existan estudios con la evidencia científica suficiente que soporten el no inicio de antibióticos empíricamente en recién nacidos febriles de posible bajo riesgo, hasta que la infección bacteriana se documente o sus características clínicas y demás paraclínicos así lo sugieran.

✚ Recomendamos la realización de estudios prospectivos, en los que se incluyan marcadores tempranos para sepsis, con diseños analíticos, muestras representativas y adecuada validez, que con sus resultados permitan probar hipótesis entre factores determinantes de alta frecuencia y fiebre por sepsis en los recién nacidos, que puedan usarse para identificar los de alto riesgo, desarrollando guías de manejo encaminadas a disminuir el uso irracional de antibióticos, las hospitalizaciones innecesarias, la realización de paraclínicos inútiles y la ruptura del nexo familia-recién nacido.

BIBLIOGRAFIA

1. Ira Adams, Chapman, Barbara J, Stoll. 2006
2. T. Gaucher, C Drews-Botch, A Falek, C Coles. 2006
3. BLANCO GALÁN, Ma Antonia. Microbiología de la infección perinatal. En: Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Editor Juan J. Picazo. 2002.
4. NIELSEN K. Infections in the neonatal intensive care unit: State of the Art, 2000. Advancing Children's Health 2000-Neonatal intensive care unit. Pediatrics Academic Societies.
5. KLEIN JO. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JS, Klein JO. Infectious Diseases of the fetus and newborn infant. 5a WB Saunders. Philadelphia 2001; 943:998.
6. SANTANA C, García-Muñoz F, Reyes D, González G, Domínguez C, Doménech E, Coord blood levels of citokynes as predictor of nearly neonatal sepsis. Acta paediatric 2001; 90: 1176-81
7. ANGELA, Hoyos, MD Guías neonatales de práctica clínica basadas en evidencia, Infección en el Recién nacido. Sociedad Colombiana de Neonatología, editorial distribuna 2006, p 58 – 66.

8. ALISTAIR G.S.Philip M.D. Neonatal Meningitis in the New Millennium. New reviews Vol 4 N° 3 Marzo 2003.
9. HOLT DE, HALKET S, deLouvois J, Harvey D. Neonatal meningitis in England and Wales: 10 years on. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.2001; 84: F85 –F89.
10. Bedford H., Louvois J., Halket S., Peckham C., Hurley R., Harvey D., Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. BMJ (2001) 323: pp 533-536.
11. Palazzi D Klein JO, Baker CJ. Bacterial sepsis and meningitis. En Remington: Infections diseases of the fetus and newborn infant, 6 ed. Elseiver saunders 2006, p 247 – 295.
12. Polin, RA. Parravicini E, Regan JA Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. En: Avery's Diseases of the Newborn. Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (Eds). Eight Ed. WB Saunders Co 2005 p 551-577.
13. Chang C-J, Chang W-N, Huang L-T, Huang S-C, Chang Y-C, Hung P-L, Tasi C-Y, Lu C-H, Cheng B-C, Lee P-Y, Chang H-W. Neonatal bacterial meningitis in southern Taiwan. Pediatr Neurol 2003; 29: 288-294.
14. SUSANA Chávez-Bueno, MD George H. McCracken, Jr, MD. Bacterial Meningitis in Children Pediatric Clinics of North America Volume 52 Number 3 June 2005.

15. LIZ SMITH. Management of Bacterial Meningitis: New Guidelines from the IDSA. American Academy of Family Physicians. May 15, 2005. Volume 71. Number 10.
16. OVERTURF. GD. Defining bacterial meningitis and other infections of the central nervous system. *Pediatric Critical Care Medicine* – 1-May-2005; 6 (3 suppl): s14-8.
17. Spitzer AR, Kirkby S, Kornhauser M. Practice Variation in suspected neonatal sepsis: A costly problem in neonatal intensive care. *J perinatol* 2005; 25 (4): 265-9.
18. Gary D. Overturf MD; definitions of specific infections; defining bacterial meningitis and other infections of the central nervous system; *Pediatric Critical Care Medicine*; May 2005; Volume 6. Number 3.
19. Saez-Llorens X., McCracken G.H., Jr, Bacterial meningitis in children. *Lancet* (2003) 361: pp 2139-2148.
20. Philip AGS. Neonatal bacterial meningitis. In: Stevenson DK, Benitz W, Sunshine P, eds. *Fetal and Neonatal Brain Injury*. New York, NY: Oxford University Press; 2003:333–354
21. P.T. Heath, N.K. Nik Yusoff. Review Meningitis Neonatal. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F173-F178
22. Heath PT, Yusoff NK, Baker CJ. Neonatal meningitis. *Archives of Disease in Childhood Fetal Neonatal Edition* 2003; 88: F173-8.

-
23. P T Heath, N K Nik Yusoff, C J Baker; Neonatal meningitis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88:F173–F178.
24. Efird MM, Rojas MA, Lozano JM. Y col. Epidemiology of nosocomial infections in selected neonatal intensive care units in Colombia, South America. J perinatol 2005 25 (8): 531-36.
25. Straussberg R, Harel L, Nussinovitch M, Amir J. Absolute neutrophil count in aseptic and bacterial meningitis related to time of lumbar puncture. Pediatr Neurol 2003; 28:365-369.
26. Ng PC Diagnostic markers of infection in neonatal. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89 (3): F229-35.
27. Mtitimila El. Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis. Cochrane Database Syst Rev 2004 (4): CD004495.
28. Kimberlin DW. Meningitis in the neonate. Curr Treat Opinions Neurol 2002; 4(3):239-248.
29. Tunkel AR. Bacterial meningitis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
30. Polin RA, Harris MC. Neonatal bacterial meningitis. Seminars in Neonatology 2001; 6:157-72.
31. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, et al. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. Crit Care Med 2000; 28:1828–32.

32. Dubos F - Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr* - 01-JUL-2006; 149(1): 72-6
33. Mukai AO, Krebs VLJ, Bertoli CJ, Okay TS. TNF-alfa and IL-6 in the diagnosis of bacterial and aseptic meningitis in children. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 25-29.
34. Francois Dubos, MD; Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis; *Journal of Pediatrics*. 2006. Volume 149. Number 1.
35. Krebs VLJ, Okay TS, Okay Y, Vaz FAC. Tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of newborn with meningitis. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(1):7-13.
36. Kleine TO, Zwerenz P, Zöfel P, Shiratori K. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Res Bulletin* 2003; 61: 287-97.
37. Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, et al, for the German Pediatric Surveillance Unit Study Group. Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infection in Germany. *Pediatrics*. 2006;117:e1139–e1145.
38. F.A. RIORDAN, A.J. CANT; Ante la sospecha de meningitis, ¿cuándo hacer una punción lumbar?; *Arch Dis Child* 2002; 87: 235-237.

39. Kanegaye J.T., Soliemanzadeh P., and Bradley J.S., Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* (2001) 108: pp 1169-1174.
40. Agarwal R, Emmerson AJ. Should repeat lumbar punctures be routinely done in neonates with bacterial meningitis? Results of a survey into clinical practice. *Arch Dis Child* 2001; 84:451–2.
41. Negrini B, Kelleher KJ, Wald ER. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000; 105:316-9.
42. Nel E. Neonatal meningitis: mortality, cerebrospinal fluid, and microbiological findings. *J Trop Pediatr* 2000; 46: 237–9.
43. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics*. 2006; 117:1094–1100.
44. Mazor S.S., McNulty J.E., Roosevelt G.E., Interpretation of traumatic lumbar punctures: who can go home? *Pediatrics* (2003) 111: pp 525-528.
45. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatric clinics north America*. 2004; 51(4):939-59.
46. Moller K., Larsen F.S., Bie P., Skinhoj P., The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and fluid restriction in meningitis—how strong is the evidence?. *Scand J Infect Dis* (2001) 33: pp 13-26.

47. El Bashir H., Laundry M., Booy R., Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. Arch Dis Child (2003) 88: pp 615-620.
48. Sinner SW - Antimicrobial agents in the treatment of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am - 01-SEP-2004; 18(3): 581-602, ix
49. Jeffrey S. Gerdes, MD. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. Pediatric Clinics of North America. Volume 51, Number 4. August 2004.
50. Ungerer RL. Prophylactic versus selective antibiotics for term newborn infants of mothers with risk factors for neonatal infection. Cochrane Database Syst Rev 2004 (4): CD003957.
51. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Red book 2003. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics.
52. Tunkel AR, Scheld WM. Corticosteroids for everyone with meningitis? N Engl J Med 2002; 347:1613-5.
53. Short WR, Tunkel AR. Timing of administration of antimicrobial therapy in bacterial meningitis. Curr Infect Dis Rep 2001; 3:360-4.
54. Chowdhury MH, Tunkel AR. Antibacterial agents in infections of the central nervous system. Infect Dis Clin North Am 2000; 14:391-408.
55. Scott W. Sinner, MD; Allan R. Tunkel, MD, PhD Antimicrobial agents in the treatment of bacterial meningitis Infectious Disease Clinics of North America September 2004; Volume 18 • Number 3.

56. Amsden GW. Tables of antimicrobial agent pharmacology. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 551-601
57. Shah S, Ohlsson A, Shah V. Intraventricular antibiotics for bacterial meningitis in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2004 18;(4): CD004496
58. Gordon A, Jeffery H. Antibiotic regimens for suspected late neonatal sepsis. Cochrane Database Syst Rev 20 2005 (3): CD004501
59. Active Bacterial Core Surveillance. August 29, 2003, Centers for Disease Control, National Center for Infectious Diseases, Division of Bacterial and Mycotic Diseases., Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/default.htm>. Accessed March 12, 2005.
60. Prasad K, Singhal T, Jain N, Gupta PK. Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for treating acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2004; (2): CD001832.
61. Saez-Llorens X.M., Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period. Long S.S. Principles and practice of pediatric infectious diseases 2nd ed. 2003 Philadelphia: Churchill Livingstone: pp 264-271.
62. Doctor BA, Newman N, Minich NM, et al. Clinical outcomes of neonatal meningitis in very-low birth-weight infants. Clin Pediatr. 2001; 40:473 –480.

63. Klinger G, Chin CN, Beyene J, Perlman M. Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000;106:477-82
64. Dellagrammaticas HD, Christodoulou C, Megaloyanni E, Papadimitriou M, Kapetanakis J, Koarakis G. Treatment of gram negative bacterial meningitis in term neonates with third generation cephalosporins plus amikacin. *Biol Neonate* 2000; 77(3): 139-46.
65. Klinger G, Chin C-N, Otsobu H, et al. Prognostic value of EEG in neonatal bacterial meningitis. *Pediatr Neurol.* 2001; 24:28 –31.
66. Moss L, Dimmitt RA, Henry M, Geraghty N, Efron B. A Meta-Analysis of peritoneal drainage versus laparotomy for perforated necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2001; 36(8): 1210-1213.
67. MOORE TC. Successful use of the “drain, patch and wait” laparotomy approach to perforated necrotizing enterocolitis: Is hypoxia triggered “good angiogenesis” involved? *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 356.
68. REBER KM, Nankervis CA. Necrotizing enterocolitis: preventative strategies. *Clin Perinatol* 2004; 31: 157-167.
69. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003; 8: 449-459.
70. Mallan-Metzger A, Itzchak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case-control study and review of the literature. *J Perinatol* 2004; 24: 494-499.

71.PATOTE SK, de Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 90: 147-151.

ANEXO

ANEXO A**PROYECTO DE INVESTIGACION: FIEBRE Y SEPSIS EN RECIEN NACIDOS****1. DATOS IDENTIFICACIÓN**Nombre y Apellidos _____ Sex F MEdad Fecha de ingreso _____ Hora de ingreso: _____ A.M P.M

Fecha de egreso _____ Total días estancia _____

Remitido de _____ Días estancia hospitalaria _____

2. ASPECTOS CLÍNICOS

2. 1. Síntomas que acompañan la fiebre al ingreso: _____,

_____, _____, _____

2.2. Signos que acompañan la fiebre al ingreso: _____,

_____, _____, _____

2.3. Temperatura axilar: _____°C Temperatura Rectal: _____°C

2.4. Temperatura ambiental del lugar de donde procede el bebé _____ °C

2.5. Antecedentes de ruptura de membranas _____ Horas.

3. PRUEBAS PARACLINICAS

Leucocitos _____ Neutrófilos _____ % Linfocitos _____ %

Cayados _____ %

3.2. Plaquetas _____

3.3. VSG _____

3.4. Proteína C reactiva _____

3.5. Estudio de LCR : Leucocitos _____ Neutrófilos _____ %

Linfocitos _____ % Proteínas _____ Glucosa _____ Gram _____

Eritrocitos _____ Otros: _____

Cultivo de líquido Cefalorraquídeo _____

- Compatible con meningitis Si No
- 3.6. Urocultivo _____ Colonias por ml _____ Germen _____
- 3.7. Hemocultivo _____
- 3.8. Coprocultivo _____

4. TRATAMIENTO

- 4.1. Antibióticos: _____ (días)
 _____ (días)
- 4.2. Otro:

5. EVOLUCIÓN HOSPITALARIA

- 5.1. Número de días en que persistió la fiebre (Temperatura axilar mayor de 37,5°C) _____ días.
- 5.2. Evolución hospitalaria: Buena
- Complicación
- Especifique:
- _____

6. CONTROL AMBULATORIO: Si No
- Si lo hubo anote evolución: Buena
- Complicación: Si
- Especifique: _____

7. CONCLUSIÓN

- La hipertermia del paciente se debió a infección?: No Si
- Cuál? _____

Registro elaborado por: _____

Fecha: _____