
Nuestros autores hace 30 años

Abián Montesdeoca Melián. Módulo de Infectología Pediátrica y Medicina Tropical. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.

Comentarios al artículo:

Tratamiento y prevención de la infección neonatal

Manuel Moya, Eduardo Domenech, Arturo Méndez, Fernando de la Torre Morín, José Cayetano Rodríguez Luis. Publicado en Anales Españoles de Pediatría 1982; 17 (Supl. 11):118-132

Introducción

Salimos a las 06:40 del apartamento y ya la temperatura pasaba de los 35°C. El aire, sofocante, era más húmedo que la misma agua y la parte de atrás de la camisa pronto se pegó a mi piel en medio de un charco de sudor que dibujaba nítidamente el perfil de la maleta de marca *The North Fake* hecha con material impermeable verde de calidad casi imperceptible.

El camino hasta el hospital infantil más grande que he conocido, con más de 400 camas pediátricas instaladas, siempre reportaba alguna que otra sorpresa, ya sea por las piruetas que había que hacer para no ser atropellado en una ciudad hecha para los vehículos o por lo variopinto de los viandantes mañaneros. A esa hora siempre nos cruzábamos con un tipo apresurado, terminando de anudar su corbata con una mano y mirando a cada minuto el reloj, pues volvía a llegar tarde al trabajo (una rutina que era toda una alegoría del *vivir deprisa*). Delante del parque Urracá, una cola inmensa esperaba en la parada a que pasara el siguiente *diablo rojo* (versión panameña de la guagua), habitualmente engalanado con grafitis de señoritas medievales con trikini y tubos de neón parpadeando al ritmo del *reaggettón* más genuino. Era difícil creer que en ese mismo espacio donde los niños juegan y el heladero raspa su inmensa piedra de hielo, el día anterior había ocurrido un tiroteo entre bandas de *narcos* que se había saldado con tres muertos. Afortunadamente, nunca fuimos testigos de una balacera. Los taxis pasaban tocando la pita, gritando por la ventana, ansiosos por transportar a los *gringuitos* y ganar más plata en cada recorrido. Había empleados en la puerta de los comercios encargados de parar el trá-

fico de cuando en cuando para facilitar a los peatones el poder cruzar la calle repleta de gigantescas hormigas metálicas vociferantes (acto casi suicida en Ciudad de Panamá). Los carteles pre-electorales lo llenaban todo de hipocresía visual barata, con la foto del típico candidato enchaquetado de la alta sociedad capitalista saludando a un viejecito caquético y desdentado o el susodicho *ensacado* de pelo cano pero brillante por el aceite de coco, cargando a una niña sonriente, ignorante de ser un mero objeto de campaña politiquera. El paseo se hacía realmente ameno, pero yo sudaba a mares cuando se vislumbraba la silueta del Hospital del Niño.

Tras franquear la puerta de las palmeras y pasar por debajo del letrero que rezaba *Prohibido entrar con armas de fuego*, un crisol de culturas, vestimentas, etnias y matices se cruzaba con nosotros por los pasillos. Al llegar a nuestro destino y tras la sesión general de las 07:00 am, en el servicio de Infectología se organizaba el trabajo del día: visita al laboratorio de microbiología, atención a las interconsultas hospitalarias, seguimiento de infecciones en unidades especiales (intensivos, neonatos, oncología, quemados, cirugía) y consulta externa general de enfermedades infecciosas y de VIH.

Siguiendo a nuestros compañeros, bajamos al laboratorio de microbiología, donde unos grandísimos profesionales hacían su trabajo de forma ejemplar con unos medios limitados. *Doctores, vean lo que hemos encontrado en el frotis sanguíneo del neonato de la cuna 37*. Se trataba de un recién nacido producto de un parto domiciliario en una zona rural. La madre no había seguido ningún tipo de control durante el embarazo y desconocía su positividad para el VIH. El recién nacido había

ingresado séptico con tres días de vida y nos habían consultado por la falta de respuesta a la antibioterapia empírica con ampicilina-sulbactam y gentamicina.

Enseguida preguntamos: ¿no usan cefalosporinas de tercera generación en el neonato séptico procedente de la comunidad? *Hace unos meses que hemos restringido el uso de meropenem y cefalosporinas de tercera generación en las UCIs, dada la aparición de gérmenes multiresistentes y la alta capacidad de selección de mutantes que tienen dichos antibióticos*, me contestó el Dr. Sáez, jefe de servicio y eminente investigador y clínico. Habíamos leído sobre esta medida, pero hasta ahora no habíamos tenido la oportunidad de ver su aplicación real. ¿Qué harían los pediatras de nuestras UCIs si tuviéramos que poner en marcha una restricción como ésta? Lo pensé un instante y esboqué una sonrisa. No somos conscientes del sobreuso que hacemos de los antibióticos, especialmente en las unidades de críticos... Tenemos que insistir en restringir el espectro, ajustar las indicaciones y acotar al máximo la duración de los tratamientos (especialmente los empíricos). Me hice esas promesas y me acerqué al microscopio para ver la extensión del niño ingresado en la cuna 37. *¿Sabe usted lo que es?*, me preguntaron. *¿Sería capaz de diagnosticarlo con la imagen del microscopio óptico, doctor?* Obviamente, dados mis escasos conocimientos en microbiología, ni me atreví a opinar y aunque se me pasó algo por la cabeza, acerté en no decirlo porque probablemente habría dañado gravemente mi imagen de pediatra procedente de un país "desarrollado"... Fuimos a valorar al niño y entramos en la inmensa unidad de neonatos. Nos quedamos boquiabiertos viendo trabajar a aquellos profesionales. Había cien cunas, treinta de ellas de intensivos neonatales, con alto nivel de equipamiento, más de quince respiradores y una ocupación total. Nuestro paciente tenía una vía central en subclavia derecha (con menos de 3 kg de peso), estaba intubado y con soporte nutricional parenteral total. No respondía a la antibioterapia ya comentada, presentaba reactantes de fase aguda muy elevados, leuco y linfopenia y precisaba soporte de aminos (dopamina y dobutamina a dosis altas) para mantener la presión arterial y la perfusión esplácnica.

Les aportaré a ustedes a continuación, queridos colegas, la foto del paciente y del frotis sanguíneo del niño en cuestión (figuras 1 y 2) y pasaré, a continuación, a comentar el ar-

tículo referenciado al principio, ya que es el objetivo de este trabajo. El microorganismo que se observa en la preparación lo nombraré en medio del comentario y para animarles a pensar en el diagnóstico del niño, les diré que el parto se produjo en una casa con presencia de aves de corral y palomas en semilibertad.



Figura 1. Imagen del paciente ingresado en UCIN



Figura 2. Frotis de sangre periférica del paciente.

Conceptos y epidemiología

Es a la vez un honor y un reto para mí el que se me haya invitado a comentar un trabajo publicado hace treinta años por compañeros de trabajo muy cercanos¹. Todos ellos han influido de forma importante en mi formación como pediatra y les aseguro que los admiro en muchos aspectos, tanto en el ámbito profesional como en el personal. Por citar algunas de sus enseñanzas y si me permiten el inciso, les diré que del Dr. Domenech aprendí la importancia de la investigación y la docencia en la pediatría, del Dr. Méndez el valor de la humildad de los buenos médicos entregados a su profesión y del Dr. Rodríguez Luis que el

...

buen pediatra ha de saber de todos los aspectos de la medicina y prestar mucha atención a los detalles de la clínica.

En el artículo que les presento, los autores abordan el tratamiento y prevención de las infecciones neonatales y resulta muy interesante imaginar cómo sería esta publicación en la actualidad. El tema es apasionante y extraordinariamente extenso, tanto que existen libros publicados exclusivamente de infectología neonatal, por lo que no me será fácil comentarlo de forma sucinta. La infectología pediátrica, incluyendo al neonato, ha experimentado un cambio radical en estos últimos treinta años. Las definiciones de las distintas infecciones bacterianas del período neonatal, la importancia de los virus como causantes de enfermedad grave en el recién nacido, las parasitosis con riesgo de transmisión vertical, los protocolos multidisciplinarios de prevención de transmisión de infecciones madre-hijo, los nuevos antimicrobianos y su aplicación en neonatos o la emergencia de microorganismos multirresistentes en las UCINs son algunos ejemplos de los cambios que se han producido en esta apasionante subespecialidad de la pediatría en las últimas décadas. En el artículo que comentaremos, nos ceñiremos a las infecciones bacterianas que aparecen en el período neonatal, tema central del trabajo de nuestros colegas publicado en Anales Españoles de Pediatría en noviembre de 1982¹.

Los autores, en su texto, comienzan haciendo una introducción sobre la importancia de las infecciones bacterianas en el primer mes de vida en términos de morbimortalidad y, haciendo referencia a la especial vulnerabilidad que presenta el prematuro a sufrir estas enfermedades¹. Hoy en día, las infecciones que padece el neonato se pueden diferenciar en grandes grupos, las adquiridas intraútero (p.e., CMV congénito), aquellas propias del canal del parto (p.e., sepsis por *S. agalactiae*), las asociadas a los cuidados sanitarios (p.e., bacteriemias asociadas a catéteres vasculares) y las adquiridas en la comunidad (p.e., meningitis neumocócica).

El Grupo de Hospitales Castrillo (GHC) está conformado por 35 servicios/unidades de neonatología del territorio español y aglutina la mayor base de datos sobre infecciones neonatales de nuestro país. Su nacimiento en 1995 fue producto de la gran disparidad de conceptos que existía entre los diferentes especialistas españoles en torno al diagnóstico de la in-

fección diseminada en el recién nacido².

En este punto es obligado hacer un inciso para poner de manifiesto que cuestiones tan básicas como la misma definición de *sepsis neonatal*, no están aún totalmente resueltas. Así, no todas las sociedades científicas internacionales emplean los mismos términos para definir la infección en el recién nacido. Estas discrepancias son patentes a la hora de definir términos como *sepsis precoz*, *sepsis tardía*, *sepsis asociada a cuidados sanitarios*, *sepsis clínica*, *bacteriemia asociada a catéter*, etc... Esta dificultad para encontrar una terminología común, hace imposible o muy difícil la comparación de datos epidemiológicos entre publicaciones de distintos países, aumentando más aún la incertidumbre. En nuestro centro, solemos regirnos por las directrices marcadas por el GHC y los CDC de Atlanta³.

En la medicina de adultos, este dilema quedó resuelto, al menos en parte, desde la popularización del concepto de SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) como expresión de los hallazgos encontrados tanto clínicos, como de laboratorio, al activarse la cascada de la inflamación. En ese contexto, se definió la *sepsis* como la presencia de SRIS con evidencia de infección^{4,5}. En 2002, en una conferencia de consenso internacional (celebrada en San Antonio, EEUU), se adaptaron los criterios de SRIS y sepsis a la edad pediátrica, teniendo en cuenta las peculiaridades fisiológicas de los niños⁶. Sin embargo, el consenso excluyó de manera explícita a los prematuros, dado que la conferencia se discutió desde la perspectiva de unidades pediátricas de cuidados intensivos no neonatales. El problema es complejo, más, si pensamos que el diagnóstico de sepsis se basa en el resultado de un hemocultivo que en neonatos adolece de falta de sensibilidad, bien por el uso de antibióticos intraparto, o bien, por lo insuficiencia de la muestra de sangre que se suele remitir al laboratorio de microbiología. Es necesario, pues, llegar a un consenso sobre las definiciones de SRIS y sepsis en las unidades neonatales y, por supuesto, incluir en ellas a los niños prematuros. Para ello, habrá que tipificar cuáles son los síntomas clínicos que mejor definen el SRIS neonatal⁷⁻¹⁰ o el FRIS (en su versión fetal) y determinar cuáles son los valores de hemograma y RFA (PCR, procalcitonina e interleucinas) que ayuden a definir con precisión la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica en el recién nacido^{9,10}.

Según los criterios actuales, las sepsis bacterianas, se manejan de forma diferente según cuando comiencen los síntomas. Así, hablaremos de *precoces* cuando debuten antes de las 72 horas de vida y *tardías* cuando lo hagan después de los tres días de vida. Esta definición no es aceptada por todas las sociedades científicas, pero es la que más se ajusta a nuestra forma de trabajar y es la propuesta por el GHC, grupo que atesora la mayor base de datos sobre sepsis neonatal de nuestro país, como ya se ha comentado. Las sepsis precoces son prácticamente asumidas como *verticales* (aunque no siempre es así) y son resultado de la infección de gérmenes procedentes del canal del parto. Los factores de riesgo que se asocian a su aparición son, fundamentalmente, maternos y a la hora de expresar las tasas de incidencia, se deben incluir todos los recién nacidos vivos.

En cambio, las tardías, frecuentemente *asociadas a los cuidados sanitarios* (antes, *nosocomiales*) corresponden a infecciones adquiridas a través de las manos del personal que atiende a estos pacientes o de la colonización de dispositivos artificiales que rompen las barreras naturales de protección del recién nacido. Por último, estarán también las tardías originadas en la comunidad que suelen tener un foco inicial como una pielonefritis aguda, una neumonía o una meningitis. El tiempo que tardan en presentarse los síntomas ayuda a sospechar su origen (vertical u horizontal), pero hay que individualizar cada caso para decidir la terapia empírica a utilizar. El momento en el que se instaure la clínica, las peculiaridades del neonato (p.e., prematuridad), el estado de colonización de la madre (*S. agalactiae*), la procedencia del paciente (comunidad, hospital), la presencia de dispositivos artificiales o la antibioterapia previa, son los factores fundamentales a tener en cuenta a la hora de seleccionar la terapia empírica a utilizar hasta la llegada del resultado de los cultivos o, en ocasiones, de la PCR específica para bacterias⁷.

A pesar de los avances que se han producido en la microbiología, infectología y medicina preventiva, las infecciones continúan siendo causa de una gran morbilidad entre los neonatos y la primera causa de mortalidad en las unidades de neonatología, especialmente, entre los menores de 1.500 g. Los autores del artículo que comentamos mencionan una incidencia de sepsis neonatal en 1982 de entre menos del 1 y el 5 por cada 1.000

RNV/año; esta cifra no ha variado demasiado en 30 años. Sin embargo, sí ha habido grandes logros en la reducción de la mortalidad asociada a las infecciones, especialmente, gracias a la modernización en las terapias de soporte del paciente críticamente enfermo de UCIN. En la experiencia del GHC, la mortalidad global asociada a la sepsis neonatal precoz se cifra en un 8,7 %, con diferencias significativas en relación con el peso, encontrándose una mortalidad de hasta el 30 % en los de menos de 1.500 g., frente al 5,3% en los mayores de 1.500 g. Las de origen nosocomial presentan una mortalidad acumulada del 11,8% en las series del GHC (mayor en menores de 1.500g). En relación con el germen causal, son más graves las sepsis por *E. coli* (22 % de mortalidad) que las ocasionadas por *S. agalactiae* (5 %) o las debidas a *E. faecalis* (3 %). Si se analiza el tiempo de inicio de la sintomatología, se observa que las que comenzaban antes de las seis horas presentaron una mortalidad del 12,6 %; entre las 6 y 24 horas, del 7,2 % y, después de las 24 horas, del 1,7 %⁷. Los autores hablan de una mortalidad muy variable, pero muy alta en 1982 (10-75% según la serie), siendo mayor en presencia de meningitis⁸. Nuestros colegas comunicaron en este artículo unas cifras magníficas de 13,8% de mortalidad en el trienio 1979-1981. Esas cifras se han mejorado considerablemente en nuestro medio en los últimos 30 años, siendo los mismos autores partícipes de esa mejora¹.

Por otra parte, en la actualidad pecamos también por exceso y con frecuencia tratamos a recién nacidos con una antibioterapia empírica de amplio espectro que se continúa durante días a pesar de la ausencia de evidencia real de infección. La terapia empírica inicial de un neonato séptico conlleva el empleo de fármacos con un gran espectro antimicrobiano, pero debe tenerse en cuenta que ha de acotarse dicho espectro en función de los resultados microbiológicos (salvo necesidad de sinergismo). El empleo empírico de antibióticos en recién nacidos con factores de riesgo y sin evidencia de infección, no debería durar más allá de las 48 horas, una vez se haya comprobado una buena evolución y ausencia de crecimiento en los cultivos. El mantenimiento de una antibioterapia de amplio espectro más allá de cinco días se ha relacionado con un aumento de las probabilidades de sufrir enterocolitis necrotizante, infección fúngica invasora, sepsis bacteriana tardía y muerte, especialmente,

... en recién nacidos pretérmino¹¹.

Actualmente, suele hacerse una diferenciación entre las cifras de incidencia de la sepsis neonatal de origen vertical y las que se refieren a la sepsis neonatal de origen nosocomial o, mejor, relacionadas con los cuidados sanitarios (donde el término *cuidados* parece aquí una paradoja). Según el GHC, la incidencia de sepsis vertical en España pasó del 2,4 x 1.000 RNV en 1996 al 0,84 x 1000 RNV en 2006⁷. Esta reducción se vio motivada, fundamentalmente, por la implantación de protocolos de prevención de la transmisión del estreptococo del grupo B (EGB), los cuales incluyen el cribado (frotis vagino-rectal) de todas las gestantes por encima de las 35 semanas de edad gestacional, la administración de penicilina intraparto a la madre y la correcta evaluación diagnóstica y terapéutica del recién nacido, entre otros detalles. En la actualidad la sepsis precoz por EGB en el recién nacido a término en nuestro centro es una auténtica rareza, siendo la mayoría de los casos detectados en partos pretérmino. Las nuevas recomendaciones de 2010 de los CDC de Atlanta¹² incluyen, entre otras múltiples especificaciones, la realización del estudio del estado de portadora de EGB a toda gestante con amenaza de parto prematuro. La Sociedad Española de Neonatología, la de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la de Medicina Familiar y Comunitaria, la de Ginecología y Obstetricia y la de Quimioterapia (SEN-SEIMC-SEMFYC-SEGO-SEQ) se han hecho eco de esta y otras recomendaciones, las cuales se han plasmado en un documento publicado en marzo de 2012¹³.

Si nos referimos a las cifras de sepsis de origen nosocomial, la cuestión es aún más preocupante. El arsenal terapéutico ha aumentado considerablemente en 30 años, también los medios diagnósticos, tanto clínicos como microbiológicos, pero los microorganismos han conseguido adaptarse, mutar y adquirir mecanismos de resistencia a antimicrobianos de una forma temible. Se podría decir que las infecciones del recién nacido asociadas a los *cuidados* sanitarios son la principal causa de muerte en los recién nacidos ingresados en UCIN. Citando cifras del GHC, la sepsis nosocomial afecta al 2,1% de los neonatos ingresados en UCINs españolas, con ratios que se sitúan en torno al 0,89 x 1.000 días de ingre-

so⁷. Si nos referimos exclusivamente a los recién nacidos con peso inferior a 1.500g, las cifras de incidencia ascienden hasta un escalofriante 29%, ya que son estos pacientes los que más tiempo permanecen en la UCIN, los más inmunodeprimidos, los más manipulados por el personal sanitario y los que mayor invasividad sufren. Los microorganismos han encontrado en las UCINs un sitio ideal para adquirir resistencias contra los antibióticos (falta de protocolización en el manejo de la sepsis neonatal, empleo muy frecuente de antibióticos de amplio espectro por el temor a la infección), para propagarse (gracias a las manos del personal sanitario pueden *viajar* por toda la unidad, de cuna en cuna) y para colonizar y desarrollarse en nichos biológicos ideales (mucosas de individuos con inmunidad inata muy inmadura).

Volviendo al texto que comentamos, nos damos cuenta de lo que hemos avanzado, a pesar de todo, en las definiciones y manejo de las infecciones, pues los autores, al hablar de la incidencia de infecciones y los patógenos causales más frecuentes, no hacen diferenciación entre adquisición precoz o tardía, ni concretan el grado de invasividad que sufren los individuos del estudio¹. En la tabla I, extraída del artículo original, se expresa la incidencia en tres años (1979-1981) de varias infecciones bacterianas. Llama la atención el bajo índice de infecciones del tracto urinario detectadas en esta serie (sólo cuatro casos en tres años) y la ausencia de infecciones de piel y tejidos blandos¹.

Tabla I	
Incidencia de las infecciones bacterianas	
	% R.N. Vivos
Nº de R.N. Vivos años (1979-1981)	5.620
Tasa de RNBP	110,70
Sepsis Neonatales	3,73
Meningitis	0,78
Infecciones urinarias	0,70
Gastroenteritis Bacteriana	0,12
Artritis Séptica	0,05

Tabla II
Organismos aislados en las infecciones neonatales (1979-1981)

Tipo	Sepsis	Meningitis	Infección Urinaria	Gastro-enteritis	Artritis
<i>Klebsiella-Enterobacter</i>	8	1	13	-	-
<i>E. coli</i>	3	-	22	3	-
<i>Pseudomonas</i>	4	1	1	1	-
<i>Serratia spp</i>	2	--	-	-	-
<i>Proteus spp</i>	2	-	3	-	-
<i>Salmonella</i>	-	1	-	1	-
<i>Enterococo</i>	5	3	-	-	-
<i>Estreptococo B</i>	1	-	-	-	-
<i>Estafilococo coagul (+)</i>	2	-	-	2	3
<i>Estafilococo coagul (-)</i>	-	1	-	-	-
<i>Candida albicans. L</i>	2	-	-	-	-

Etiología

Los patógenos causantes de sepsis neonatal también han variado con el paso de los años, especialmente, los relacionados con las infecciones asociadas a los cuidados sanitarios. Si analizamos la tabla II, también extraída del artículo original¹, se pueden observar las especies bacterianas aisladas en las diferentes infecciones. No se observaron casos de infecciones por *Listeria monocytogenes* en esos 3 años pero, lo que es realmente sorprendente es que, a pesar de no llevarse a cabo ninguna profilaxis de transmisión vertical de EGB, sólo se detectó un caso de sepsis por *S. agalactiae*. Los autores hacen hincapié en el predominio de bacilos gram negativos en su serie, afectando especialmente a los más prematuros, algo esperable, especialmente en aquellas sepsis de inicio tardío. Hoy en día, los cocos gram positivos y, entre ellos, los estafilococos coagulasa negativos (ECN), copan todas las listas de incidencia de sepsis neonatal (tardía y por ende, global), lo cual contrasta con los datos de nuestros compañeros que sólo aislaron del 79 al 81, una cepa en un paciente con meningitis (probablemente portador de catéter de derivación de LCR). La mayor frecuencia de infección por los ECN causada, fundamentalmente, por la presencia de dispositivos endovasculares en pacientes habitualmente prematuros, condiciona el empleo masivo de glucopéptidos y de nuevos antibióticos como el linezolid o las estreptogramíneas, con lo

que se incrementa la posibilidad de aparición de resistencias en otras especies, como enterococos o *S. aureus*. Por último, comentaremos que cada vez cobra mayor interés la participación de gérmenes intracelulares, como *Ureaplasma spp.* y *Mycoplasma hominis* en la sepsis neonatal vertical del pretérmino (frecuentemente relacionadas con meningitis o enfermedad pulmonar). Hoy en día, las sepsis neonatales precoces son producidas en nuestro medio casi al 50 % por *S. agalactiae* y *E. coli*, con un aumento progresivo de las bacterias intracelulares citadas previamente; en menos ocasiones se detectan casos de *Listeria spp*, *Candida albicans* o *Enterococcus faecalis*⁷. En las tardías, los ECN, los bacilos gramnegativos como *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp.* o *Serratia spp.* y los hongos del género *Candida* son los más frecuentemente aislados en muestras biológicas⁷.

Desde luego, la posibilidad de encontrar una infección neonatal por *Histoplasma capsulatum* como en el caso panameño que les presenté al inicio, es prácticamente nula en nuestro medio. ¿Qué, lo adivinaron?

Tratamiento de las infecciones neonatales

En la publicación original, nuestros compañeros detallan en una tabla la sensibilidad a los antimicrobianos de cada una de las especies bacterianas aisladas, en un ejercicio concien-

... zudo de interpretación del antibiograma¹. Hacen mención a que las cefalosporinas de tercera generación no están incluidas en los antibiogramas de los años 79-81, comenzando a mostrar su gran potencial *in vitro* a partir de 1982 en nuestro centro. En esa misma línea, esbozan el concepto de mecanismos de resistencia antimicrobiana asociada a plásmidos (factor R) y hallan diferencias en la sensibilidad de las enterobacterias a los diferentes aminoglucósidos. Las resistencias entre los BGN no han hecho más que aumentar en las últimas décadas y suponen un gran problema en las UCIs. También, se reconoce el papel patógeno de los ECN (aunque probablemente menos de lo real) y se defiende la utilización de la ampicilina para el tratamiento de sepsis por EGB (aunque mejor sería penicilina G, por su acotado espectro) y *Enterococcus faecalis*. Posteriormente, hacen mención por primera vez a la cefoxitina, antibiótico de gran utilidad en infecciones intraabdominales por su actividad contra anaerobios y que por esos tiempos comenzaba a ensayarse en neonatos, a pesar de que la sepsis por anaerobios es, en esta población, una rareza.

En la infectología pediátrica actual, la farmacocinética y farmacodinámica (PK y PD) de los antibióticos son muy tenidas en cuenta a la hora de diseñar un tratamiento personalizado para cada paciente y cada infección. Los autores nombran de forma superficial la importancia de superar la CMI para asegurar el éxito terapéutico, pero en nuestros días este aspecto es crucial. No todos los antibióticos son equiparables, al igual que tampoco lo son los individuos, ni la localización de la infección. Las características PK/PD de un antibiótico definen su uso óptimo y se relacionan con la erradicación bacteriana, principal requisito para la superación de la infección. Desde un punto de vista práctico, la información PK permite el cálculo de dosis y el intervalo de administración más adecuados en cada situación clínica. Atendiendo al perfil de PK/PD, dividimos a los antibióticos en:

1. "Tiempo-dependientes" (Beta-lactámicos, carbapenems, macrólidos, clindamicina)
2. "Concentración-dependientes" (aminoglucósidos, glucopéptidos, azólidos, cetólidos, estreptogramíneas, fluorquinolonas).

En los primeros, el éxito va a depender de que la concentración sérica del fármaco se en-

cuentre más del 40% del tiempo (medido sobre 24 h) por encima de la CMI del microorganismo en inmunocompetentes y por encima del 60% en inmunodeprimidos o infecciones graves. En los antibióticos "concentración-dependientes", lo importante será obtener una concentración plasmática máxima del fármaco (o un área bajo la curva -ABC- de concentración/tiempo) suficientemente por encima de la CMI del patógeno. Los puntos de corte requeridos también serán diferentes dependiendo del microorganismo causal (p. e., ABC/CMI > 125 en infecciones por *P. aeruginosa* tratadas con quinolonas).

Con frecuencia, como comentan los autores, la sepsis neonatal se maneja inicialmente usando una antibioterapia empírica y en el caso de la sepsis de inicio precoz, la terapia recomendada sigue siendo la misma que hace 30 años, es decir, ampicilina más gentamicina. En cuanto a la terapia empírica a usar en la sepsis de inicio tardío, dependerá de la ecología de cada unidad, del origen de la infección (si se conoce), de los tratamientos previos del paciente y si procede o no de la comunidad. Nuestros colegas apostaban por el uso de amikacina y cefotaxima para los que no habían abandonado el hospital y presentaban una sepsis tardía, lo cual no sería del todo adecuado en nuestros días, dada la frecuencia de los ECN en estas infecciones. En nuestra unidad optamos actualmente por vancomicina más cefotaxima (ésta última, sustituible por ceftazidima o cefepima si hay colonización por *Pseudomonas spp.*), siempre que no existan otros condicionantes que influyan en la posible etiología. En las situaciones de neumonía, sepsis grave o shock séptico causadas, probablemente, por un BGN, muchos expertos aconsejan añadir un aminoglucósido inicialmente aunque, a día de hoy, continúa siendo un tema muy controvertido.

En cuanto al tratamiento de los niños con sospecha de sepsis, pero sin confirmación microbiológica, diremos que nos introducimos en un delicado y farragoso terreno que supone la mayoría de las discusiones en las unidades de neonatos. Habitualmente no es difícil iniciar terapia antibiótica empírica a un recién nacido con sospecha de infección. Lo complicado es decidir si retirar o no el tratamiento cuando los hemocultivos son negativos. Cientos de publicaciones buscan el marcador biológico ideal como predictor de sepsis en los neonatos. Se han sugerido varios como PCR, procalcitonina, IL-6, IL-8, etc. Todos ellos tie-

nen sus ventajas y sus inconvenientes con lo que surge una gran controversia debido a lo inespecífico de la clínica presentada por el neonato infectado. Sólo recalcaremos una frase del artículo original de nuestros colegas hace 30 años, la cual resume nuestras recomendaciones actuales: *el médico deberá reconsiderar la pauta en aquellos casos cuyos cultivos son negativos a los dos-tres días, debiéndose guiar por la evolución clínica para suspenderlos o mantenerlos...*¹.

Tema algo menos controvertido es el de la meningitis neonatal, la cual ha reducido mucho su incidencia y cuyo tratamiento ha sido aclarado en estas últimas décadas gracias a autores como McCracken. Nuestros colegas ya comentaban hace 30 años que la terapia intratecal con aminoglucósidos no había demostrado beneficios sobre la intravenosa, siendo las cefalosporinas de tercera generación (concretamente, cefotaxima) la base del tratamiento, gracias a las altas concentraciones conseguidas en el LCR con meninges inflamadas¹⁴.

Otras medidas terapéuticas para la sepsis neonatal

Los autores comentan que a pesar de los avances, la mortalidad de la sepsis neonatal continuaba siendo de hasta el 75 % en algunas series. Afortunadamente, en la actualidad, gracias al desarrollo de las terapias de soporte, las mejoras en ventilación mecánica, los nuevos antibióticos, la adopción de protocolos de tratamiento en las UCIN y los frutos de la investigación biomédica en este campo, la mortalidad global ha disminuido, tal y como se comentó anteriormente. Con la intención de reducirla aún más, se han investigado múltiples terapias adyuvantes, algunas de las cuales han sido llevadas a cabo por los autores de ese artículo. Muchas de ellas, especialmente las que tienen que ver con la inmunoterapia, continúan siendo motivo de controversia 30 años después. Así, nombran por ejemplo, los beneficios teóricos de la transfusión de leucocitos en el recién nacido séptico. Sobre esta intervención se ha publicado recientemente una revisión Cochrane que no encuentra evidencia suficiente como para sustentarla en neonatos sépticos con leucopenia, aunque tampoco encuentra grandes efectos deletéreos¹⁵, por lo que dejan la puerta abierta a nuevos estudios. Continúa siendo, pues una cuestión inconclusa debido al pequeño número de pacientes incluidos en

los estudios bien diseñados. Otras medidas investigadas por los autores fueron la administración de inmunoglobulinas, plasma o la exanguinotransfusión¹. Por desgracia, describen superficialmente su experiencia en seis pacientes, pero la falta de distribución aleatoria, la información incompleta sobre los individuos objeto del tratamiento experimental y la escasa cantidad de sujetos participantes, hace imposible extraer ninguna conclusión a favor o en contra de estas terapias a partir de este artículo. En cuanto al efecto de la infusión de inmunoglobulinas, un gran estudio multicéntrico que incluyó a 2.416 recién nacidos sépticos, publicado en 1994, no encontró diferencias entre el grupo de estudio y los controles, lo cual contribuyó al abandono del uso de esta terapia a nivel internacional¹⁶. La inmunoterapia en el tratamiento o prevención de la sepsis neonatal, aunque con efecto positivo probablemente en algunos casos, aún no goza de la evidencia necesaria como para elevarse al grado de recomendación, a la espera de que nuevos estudios bien diseñados, multicéntricos y con un número de sujetos participantes suficiente arroje algo de luz al respecto. Algunas otras terapias o profilaxis relacionadas con la inmunidad están siendo fruto de la investigación a nivel internacional, entre las cuales vale la pena nombrar a los probióticos, la lactoferrina, la glutamina, los estimulantes de colonias granulocíticas, el selenio, la pentoxifilina, las inmunoglobulinas enriquecidas en IgM, los anticuerpos monoclonales antiestafilocócicos (pagibaximab)¹⁷ y la proteína C activada, entre otros. Los probióticos, aunque han demostrado ser eficaces en la prevención de la enterocolitis necrotizante en menores de 1.500g, no tienen un efecto probado en la disminución de la mortalidad de la sepsis¹⁸. Los estimulantes de colonias granulocíticas han demostrado su eficacia a la hora de disminuir la mortalidad en neonatos sépticos neutropénicos en estudios bien diseñados pero con pocos sujetos participantes¹⁹.

Prevención de las infecciones neonatales

Finalmente, los autores nombran, en su extenso y completo artículo, las medidas recomendadas en la prevención de las infecciones neonatales (especialmente la sepsis vertical)¹. Tras nombrar las precauciones desde el punto de vista obstétrico (inducción del parto en embarazo a término con rotura prolongada de membranas, mínimas exploraciones po-

... sibles, ausencia de amniorrexis precoz, etc.), describen algunos de los factores de riesgo para sufrir sepsis por gérmenes del canal del parto. Algunos de esos factores se mantienen invariables y la mayoría de ellos se refieren a la infección precoz por EGB. El EGB coloniza el tracto gastrointestinal de hasta el 20% de las gestantes españolas. Esta colonización representa el principal factor de riesgo para desarrollar sepsis neonatal a nivel mundial. Un 1-2% de los nacidos de madres portadoras, desarrollarán sepsis, neumonía o meningitis (la mayoría, en las primeras 24 h de vida), siendo un 25% de ellos prematuros. La puesta en marcha de una serie de actuaciones destinadas a prevenir la transmisión al recién nacido (cribado de gestantes de riesgo y administración de penicilina intraparto) ha reducido la incidencia de la infección neonatal por EGB en España del 1,3, en 1996-1997, al 0,36, en 2010, por 1000 RNV, habiéndose observado también un descenso similar en nuestro centro. Una excepción la representan los menores de 1.500 g., quizás por un menor cumplimiento de las medidas profilácticas en los partos pretérmino. Cabe destacar que la enfermedad tardía por EGB (minoritaria), no se ve influida por esta estrategia preventiva. Al contrario de lo que se temía en un principio (lo citan nuestros colegas en su artículo), estas medidas no se han seguido de un aumento demostrado en la incidencia de sepsis neonatal por otras bacterias (BGN). En los últimos años, diversas instituciones y sociedades científicas han revisado sus recomendaciones en torno a la profilaxis de transmisión del EGB de madre a hijo, siendo las publicaciones más relevantes la de los CDC de Atlanta (2010)¹² a nivel internacional y la de SEGO-SEN-SEQ-SEIMC-SEMFYC (2012) en el ámbito nacional¹³. Cabe resaltar que ya hace 30 años nuestros compañeros hablaban de la idoneidad de fabricar una vacuna contra EGB y administrarla a gestantes en el tercer trimestre, hecho que a día de hoy se sigue nombrando como “una estrategia futura prometedor”.

Como colofón a este extenso trabajo, nuestros compañeros abordan el tema de la prevención de las infecciones nosocomiales, citando las normas y actitudes que debe tomar el personal para evitar la aparición de infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios. Globalmente, no han variado mucho en los últimos 30 años y se sustentan en una base fundamental, el lavado de manos. La correcta higiene de las manos de los sanitarios continúa siendo una asignatura pendiente,

aunque parezca mentira, en la mayoría de las UCIs, a pesar de que se ha demostrado que es la forma más eficaz y barata de disminuir la mortalidad asociada a la sepsis neonatal de aparición tardía. En un intento por disminuir la incidencia de infecciones nosocomiales en las UCIs, se han desarrollado programas nacionales inicialmente pensados para UCIs de adultos. Un ejemplo de estos programas es *Bacteriemia Zero*, un proyecto destinado a disminuir las bacteriemias asociadas a catéteres centrales, cuya implantación es una realidad ya en nuestras unidades de intensivos. De este y otros programas, se espera un impacto medible en el descenso de la incidencia de infecciones asociadas a los cuidados sanitarios.

Finalizamos este comentario reconociendo el trabajo de nuestros colegas y subrayando el hecho de que las infecciones continúan siendo un gran problema en la salud del recién nacido y que está en nuestras manos (nunca mejor dicho) el conseguir que disminuyan sus devastadores efectos.



Bibliografía

1. Moya M, Domenech E, Méndez A, Rodríguez Luis JC. Tratamiento y prevención de la infección neonatal. *Anales Españoles de Pediatría* 1982; 17 Supl.11): 118-132
2. López Sastre JB, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, de la Rosa Castrillo M. Sepsis en el periodo neonatal. *Evid Pediatr* 2008; 4:68
3. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of vertical transmission: An epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. *J Perinat Med* 2000; 28:309-15
4. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-74
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intens Care Med* 2003; 29:530-8
6. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8
7. Fernández Colomer B, López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Ibáñez Fernández A. Sepsis del recién nacido. *Protocolos de Neonatología de la AEP*. URL: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_0.pdf
8. López Sastre JB, Pérez Solís D. Definiciones de sepsis neonatal: un largo camino por recorrer. *An Pediatr (Barc)* 2006 ;65:525-8
9. Fischer JE, Harbarth S, Agthe AG, Benn A, Ringer SA, Goldmann DA, et al. Quantifying uncertainty: physicians' estimates of infection in critically ill neonates and children. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1383-90
10. Fischer JE. Physicians' ability to diagnose sepsis in newborns and critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:S120- 5
11. Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012; 129:1006-15
12. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1-36
13. Consenso SEGO-SEN-SEIMC-SEMFYC-SEQ. Cortés JI, Domingo AA, Mir LA, Roura LC, López MC, Sastre JL et al. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas 2012. *Rev Esp Quimioter* 2012; 25:79-88
14. McCracken GH, Mize SG. A controlled study of intrathecal antibiotic therapy in gram negative enteric meningitis of infancy. Report of the neonatal meningitis cooperative study group. *J Pediatr* 1976; 89:66-72
15. Pammi M, Brocklehurst P. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Oct 5; (10):CD003956
16. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Wright EC, Poland RL, Bauer CB et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infant. *N Engl J Med* 1994; 330:1107-13
17. Thackray H, Lassiter H, Walsh W, et al. Phase II randomized, double blind, placebo-controlled, safety, pharmacokinetics (PK) and clinical activity study in very low birth weight (VLBW) neonates of pagibaximab, a monoclonal antibody for the prevention of staphylococcal infection. *Pediatric Academic Societies' Annual Meeting 2006*. San Francisco, United States. Abstract 3724.6
18. Alfaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD005496
19. Carr R, Modi N, Dore C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD003066