

Dr. Wilfrido Coronell^{1*}
Dr. Carlos Pérez²
Dr. Carlos Guerrero²
Dr. Hernando Bustamante³

¹ Pediatra Infectólogo, Docente Universidad de Cartagena y Nuevo Hospital Bocagrande de Cartagena, Colombia

² Pediatras Universidad de Cartagena, Colombia

³ Docente Universidad de Cartagena y Nuevo Hospital Bocagrande, pediatra neonatólogo, Cartagena, Colombia

Sepsis neonatal

Resumen

La sepsis neonatal es una causa importante de muerte en pacientes críticamente enfermos, sobre todo en países en vías de desarrollo donde 5 millones de pacientes fallecen en el periodo neonatal debido a esta causa; y cerca de 1.6 millones de muertes son provocadas por infecciones neonatales. Cabe mencionar que hay una mayor generación de conocimiento en el entendimiento de lo que sucede en los recién nacidos con sepsis neonatal temprana, esto debido a la comprensión del concepto de síndrome de respuesta inflamatoria fetal. La aplicación adecuada de los diferentes conceptos en sepsis neonatal; el establecimiento de protocolos de manejo basados en la epidemiología local y; tener el conocimiento del perfil de resistencia de los gérmenes tendrán como impacto una mejor calidad en la atención neonatal, un uso racional y adecuado de los diferentes medicamentos (entre éstos los antibióticos), una mejoría en la morbimortalidad y un menor impacto en la generación de resistencia bacteriana. Cada día hay conceptos novedosos acerca de la sepsis neonatal, los cuales deben ser conocidos e incorporados, si lo ameritan, a la práctica médica para generar una atención de mayor calidad.

Palabras clave: Sepsis neonatal, síndrome de respuesta inflamatoria fetal, procalcitonina, interleuquinas, B- lactamasas de espectro extendido.

Abstract

Neonatal sepsis is a major contributor to newborn die in developing countries. Five millions patients die in the neonatal period and around 1.6 million neonatal deaths occur each year are due to infections. At present, there is more knowledge about neonatal sepsis. This is particularly so in the light of our recent understanding that early-onset (<72 h) infection in neonates is due to fetal inflammatory response syndrome. It is important for clinicians to make the diagnosis of infection early and accurately, so that they can institute appropriate treatment. Early and accurate diagnosis is also essential to maintain surveillance, which is important to prevent infection and management strategies, antimicrobial resistance and reduction antibiotic prescribing. This article proposes a set of definitions that are based as much as possible on current evidence. These definitions may be applicable widely for daily management of an infant with an infection.

Keywords: Neonatal sepsis, fetal inflammatory response syndrome, procalcitonin, interleukin, ESBL.

Epidemiología

La sepsis es la principal causa de muerte de los pacientes críticamente enfermos en los países en vías de desarrollo. La epidemiología es pobre en las naciones del tercer mundo por lo que se cita con frecuencia datos de países industrializados. La incidencia de infección en países subdesarrollados es de 2.2 a 8.6 por cada mil nacidos vivos; 48% sucede en los menores de un año y 27% en el periodo neonatal.^{1, 2}

Cinco millones de pacientes fallecen en el periodo neonatal anualmente (98% en naciones tercermundistas), la mayoría de ellos por infecciones, prematuridad y asfixia; las infecciones neonatales provocan alrededor de 1.6 millones de muertes neonatales, en su mayoría debido a sepsis y meningitis.

El diagnóstico de infecciones en estancia hospitalaria es entre 33 y 66% de los recién nacidos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN).^{1, 2, 3, 4} En América Latina la incidencia de sepsis neonatal se encuentra entre 3.5 y 8.9 por ciento.²

*Correspondencia:

Dr. Wilfrido Coronell R.
Pediatra Infectólogo
Dirección: Crespo, calle 65 Avenida 2 #65-26
Teléfono: 6566773, Cel. 3106823339
E-mail: Wilfridocoronell@gmail.com / almawil2000@yahoo.com

Definiciones

Las definiciones de sepsis y los procesos relacionados con ésta se introdujeron inicialmente en los adultos.³ En 1992 se reúne el consenso de la American College of Critical Care Medicine y Society of Critical Care Medicine (por sus siglas en inglés: ACCM-SCCM) y se mencionan por primera vez términos como: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis severa, shock séptico y síndrome de disfunción multiorgánica.⁵ En 2001, durante la segunda conferencia internacional se propone que la definición de sepsis se haga con base en marcadores biológicos, pero no se obtiene el impacto esperado.⁵ En 2004 se reúne el Foro Internacional de Sepsis, el cual crea un consenso para definir parámetros de sepsis en pacientes pediátricos y neonatales.³

Sepsis neonatal: Síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en hemocultivos o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida.^{2, 3, 6}

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: El SRIS que presentan los pacientes adultos y pediátricos no es aplicable a los neonatos ya que estos responden de forma diferente al proceso infeccioso. El feto y el recién nacido menor de 72 horas expresan un síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF), manifestado al menos por dos signos descritos a continuación:³

- Taquipnea (FR > 60 rpm) además de quejido, retracción o desaturación.
- Inestabilidad en la temperatura (<36° o >37.9°).
- Llenado capilar mayor a 3 segundos.
- Alteración en los leucocitos (<4000/mm³ o >34000/mm³).
- PCR > 10 mg/dl.
- Interleucina 6 (IL-6) o interleucina 8 (IL-8) > 70 pg/ml.
- Reacción en cadena de la polimerasa (RCP) positiva.

Sepsis severa: Se asocia a la hipotensión o disfunción de un órgano.

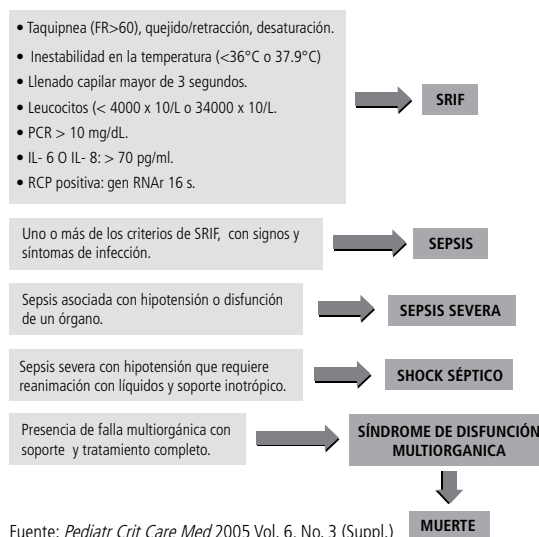
Shock séptico: Se trata de una sepsis severa sin respuesta a la utilización de líquidos de reanimación, por lo que se indica soporte inotrópico.

Síndrome de falla multiorgánica: Falla de dos o más sistemas orgánicos que no pueden mantener en forma espontánea su actividad (**Figura 1**).

La sepsis neonatal se clasifica según parámetros clínicos y de laboratorio en:^{3, 7}

- Sepsis primaria: Sin foco aparente de infección.
- Sepsis secundaria: Infección por microorganismo que se encuentran en un sitio primario identificado.
- Sepsis neonatal temprana: Ocurre en las primeras 72 horas de vida, refleja transmisión vertical (por ejemplo, la infección por *Streptococcus agalactiae* o del grupo B).
- Sepsis neonatal tardía: Se presenta luego de las primeras 72 horas de vida, refleja transmisión horizontal de la comunidad o intrahospitalaria (por ejemplo, la infección de vías urinarias nosocomiales).
- Bacteriemia/infección: Proceso patológico caracterizado por la invasión de tejidos o fluidos normalmente estériles por microorganismos potencialmente patógenos.
- Sepsis probada: Un cultivo positivo y/o reacción en cadena de la polimerasa (RCP) positiva en presencia de signos clínicos de infección.
- Sepsis probable: Signos y síntomas de infección con al menos dos resultados de laboratorio anormales, en presencia de cultivos negativos.
- Sepsis posible: Signos y/o síntomas de infección, con proteína C reactiva (PCR) o IL 6 / IL 8 elevados en presencia de cultivos negativos.
- Sepsis descartada: Ausencia de síntomas y/o signos de infección con resultados de laboratorio anormales.
- Sepsis nosocomial: Infección que ocurre 48 horas posteriores al ingreso a la UCIN, sin antecedentes

Figura 1. Respuesta inflamatoria fetal manifestada por dos o más de las siguientes:



de infección en la admisión, presenta un cultivo positivo o RCP positivo en presencia de indicadores clínicos de infección.³

Factores de riesgo

Factores maternos, ambientales y del huésped determinan que los neonatos expuestos a un microorganismo potencialmente patógeno desarrollarán infecciones severas.⁸

Deficiencias inmunes cuantitativas y cualitativas

La inmunidad celular y humoral en los recién nacidos no está completamente desarrollada (la actividad fagocítica, la síntesis de inmunoglobulinas, la actividad del complemento o la función de los linfocitos T2). Durante el período intrauterino no existe ningún estímulo inmunológico significativo que active reacciones inmunitarias preventivas.^{6, 7, 8, 9, 10}

- **Células fagocíticas (PMN y monolitos).** Disminución en la migración y quimiotaxis.
Disminución en la actividad fagocítica.
Bajos niveles de PMN.
- **Inmunoglobulinas/Células B.** Síntesis retardada de IgM por debajo de las 30 semanas.
Dependencia de IgG materna.
- **Linfocitos T.** Disminución de la citotoxicidad mediada por células T.
Disminución de la sensibilidad retardada.
Potencial disminución de la diferenciación de células B.
- **Complemento/opsonización.** Inmadurez de la vía clásica y alterna.
Disminución de la fibronectina (50% de los niveles de adultos).
- **Células Natural Killer.** Bajo número y citotoxicidad.
- **Sistema reticuloendotelial.** Disminución en la remoción de antígenos.

Prematurez

La sepsis neonatal afecta a 19 de cada mil prematuros que nacen. Las alteraciones inmunitarias están relacionadas con la edad gestacional; mientras mayor sea el grado de prematuridad, mayor es la inmadurez inmunológica y, por ende, aumenta el riesgo de infección. La transferencia placentaria materna de IgG al feto comienza a las 32 semanas de gestación.^{8, 9, 10, 11} El recién nacido depende por lo tanto de anticuerpos maternos pasivamente adquiridos, los cuales son transmitidos vía transplacentaria desde las 24 a las 26 semanas de gestación. Los niños prematuros tienen significativamente menores niveles de anticuerpos IgG que los niños nacidos de término.^{7, 12}

El examen histopatológico de la placenta en prematuros extremos muestra signos de corioamnionitis (entre 50% y 70%), esto disminuye con el incremento de la edad gestacional, de 10 a 15% en recién nacidos a término.¹³

Infección intraamniótica

La infección intraamniótica (IIA) puede afectar los tejidos maternos como la decidua, miometrio y los tejidos de origen fetal (membranas amnióticas y coriónicas, líquido amniótico y cordón umbilical o placenta). Dependiendo de la localización de la infección se puede utilizar los términos amnionitis (líquido amniótico), corioamnionitis (amnios y corion), funisitis (cordón umbilical) y vilitis (placenta).¹⁴

La corioamnionitis es una infección materna que se diagnostica por la combinación de fiebre materna, leucocitosis, taquicardia materna, taquicardia fetal, sensibilidad uterina y olor fétido del líquido amniótico; ocurre en 50% de los pretérminos que nacen antes de las 30 semanas. Hay un asociación establecida entre IIA, ruptura prematura de membranas ovulares y parto pretérmino.^{7, 13, 15, 16}

Los microorganismos pueden ascender a la cavidad amniótica por:^{7, 16}

1. La vagina y el cérvix.
2. Diseminación hematogena a través de la placenta (infección transplacentaria).
3. Siembra retrógrada por la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio.
4. Introducción accidental durante los procedimientos invasivos como amniocentesis, toma de muestra de sangre fetal percutánea o de las vellosidades coriónicas.

La vía más frecuente es la ascendente, lo cual se soporta en el hecho de que la corioamnionitis histológica es más común y severa en el sitio de ruptura de la membrana. En presencia de neumonía congénita, la inflamación de las membranas corioamnióticas por lo general siempre está presente.

Las bacterias identificadas en casos de infecciones congénitas son similares a las de la flora encontrada en infecciones del tracto urinario; y en embarazos gemelares, la corioamnionitis histológica se observa frecuentemente en el primer gemelar y muy pocas veces en el segundo.¹⁶

En la infección intrauterina se observan 4 etapas:

Etapas 1. Cambios en la flora microbiana vaginal y cervical o la presencia de organismos patógenos en el cérvix.^{16, 17}

Etapas 2. Algunos microorganismos ascienden a la cavidad intrauterina y se encuentran en la decidua.^{16, 17}

Etap 3. La infección puede invadir los vasos fetales (coriovasculitis) o ingresar a través del amnios (amnionitis) en la cavidad amniótica y provoca invasión microbiana e infección intraamniótica.^{16,17}

Etap 4. En la cavidad amniótica la bacteria puede acceder al feto por diferentes puertas de entrada como es la aspiración de líquido amniótico que conlleva a neumonía congénita.^{16,17}

Síndrome de respuesta inflamatoria fetal

El síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF) es una condición subclínica descrita inicialmente en fetos de madres con inicio de trabajo de parto y membranas íntegras, se observa también en pretérminos producto de embarazos con ruptura prematura de membranas. Es definido con valores de interleucina 6 (IL6) mayores de 11 pg/ml.^{6, 13, 16, 17}

La invasión microbiana fetal provoca un SRIF que puede generar shock séptico, disfunción multiorgánica y muerte en ausencia de parto oportuno. En esta situación se produce incremento en las concentraciones plasmáticas de matriz metaloproteinasa⁹, y enzimas involucradas en la digestión de colágeno tipo IV. Presentan neutrofilia, un alto número de glóbulos rojos nucleados y elevados niveles plasmáticos de factor estimulante colonias de granulocitos.^{6, 13, 16, 17}

Dentro de los cambios histológicos se encuentra la funisitis (inflamación en el cordón umbilical) que incrementa el riesgo de sepsis. La inflamación fetal se relaciona con parto pretérmino e infección intrauterina ascendente. El mecanismo para conocer si un feto presenta SRIF es estudiar el cordón umbilical; la funisitis y la vasculitis coriónica son los hallazgos histopatológicos más importantes de este proceso. La funisitis desarrolla una activación endotelial que da lugar a una lesión orgánica; así mismo, los neonatos tienen mayor riesgo de presentar displasia broncopulmonar y parálisis cerebral. La inflamación coriónica se relaciona con parto pretérmino y ruptura de membranas ovulares.¹⁷

Los órganos afectados por el SRIF incluyen: sistema hematopoyético, sistema adrenal, corazón, cerebro, aparato respiratorio y piel.¹⁷

Etiología

Los patógenos que producen sepsis neonatal en los países desarrollados difieren de los que la producen en los países en desarrollo. En los países del tercer mundo es causada principalmente por microorganismos Gram negativos (*Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y *Salmonella*), seguido de organismos Gram positivos (*Streptococcus agalactiae* del grupo B, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermi-*

dis o *coagulasa* negativos, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*).^{2,18} En una revisión de 11,471 hemocultivos positivos, 60% de los crecimientos bacterianos se debió a gérmenes Gram negativos, de los cuales, *Klebsiella pneumoniae* se aisló en mayor proporción (16-28%).¹⁸ En el estudio WHO Young Infant Study se incluyeron 360 neonatos, 26% de ellos presentó cultivos positivos y el mayor crecimiento se debió a *E. coli*.⁴

El origen etiológico de la sepsis neonatal temprana dependerá de factores como la presencia en la madre de membranas ovulares íntegras o rotas; cuando hay membranas ovulares íntegras se sospecha principalmente de infección por: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium spp*, *Gardnerella spp*, *Bacterioides spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*. Cuando hay ruptura de membranas ovulares los organismos relacionados son el Streptococo beta-hemolítico del grupo B (EGB) o el *Streptococcus agalactiae* y los Gram negativos entéricos, que son los que con mayor frecuencia se aíslan en el recto y vagina materna al final de la gestación.¹⁸

Cerca de la mitad de infecciones tempranas en los países subdesarrollados son debidas a *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Acinetobacter spp*, los cuales colonizan objetos inanimados como: envases de medicamentos, jabones líquidos y antisépticos dentro de las UCIN.¹⁹

El *S. aureus* es una causa importante de sepsis en el periodo neonatal (8-22%)¹⁹ debido a su capacidad para invadir la piel y el sistema musculoesquelético.⁸ La principal fuente de contaminación son las manos de los trabajadores de la salud en las unidades de cuidados intensivos.¹⁹

Los *Staphylococcus coagulasa-negativos*, gérmenes comensales de la piel, provocan cerca de 50% de los casos de sepsis neonatal tardía (SNT). Dentro de los factores que provocan esta alta incidencia se encuentra el uso de dispositivos invasivos como catéteres centrales, bajo peso al nacer, prematuridad, estancia hospitalaria prolongada.^{19, 20}

La exposición a *Streptococcus agalactiae* durante el nacimiento es común, lo que da como resultado la colonización de 1 de cada 10 recién nacidos. Generalmente es adquirido durante el trabajo de parto, es raro observarlo en neonatos nacidos por vía cesárea con membranas íntegras.⁶ Los factores de riesgo para su aparición son recién nacidos pretérmino, hijos de madres con antecedentes de sepsis neonatal en embarazos anteriores, infección de vías urinarias en el embarazo actual por *S. agalactiae*, ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas, fiebre intraparto. Se asocia a una mortalidad entre 5 y 20%.²¹

La sepsis neonatal de aparición tardía (luego de 72 horas de nacido), puede ser consecuencia tanto de patógenos provenientes de la madre, como de adquisición comunitaria o gérmenes nosocomiales. Los patógenos identificados de manera más común son *Staphylococcus aureus*, *Estafilococo coagulasa negativo*, *Enterococos* y, en un estado más tardío, *Candida spp* o *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, etcétera, con un perfil de susceptibilidad diferente de los gérmenes aislados en la comunidad. Dentro de los factores que se asocian a su aparición se encuentran el uso de catéteres intravasculares, bajo peso al nacer (<1000 gr), nutrición parenteral con lípidos, cateterismo de vasos umbilicales o transfusiones a través de catéteres centrales.^{12,22}

Las Infecciones Fúngicas Invasivas (IFI) juegan un rol importante en la sepsis neonatal, debido a que presentan una mortalidad cercana a 60%.^{23,24} La colonización previa por hongos, principalmente *Candida spp*, es el factor número uno para desarrollar IFI y el intestino es el sitio anatómico donde se localiza más frecuentemente. La adquisición puede deberse a transmisión vertical o nosocomial. Los factores de riesgo relacionados con IFI incluyen prematuridad, inmadurez inmune y factores exógenos como son procedimientos invasivos, cirugías abdominales, uso de anti H2 y antibióticos de amplio espectro, entre otros.²³

Otra causa de sepsis neonatal tardía es la neumonía neonatal de inicio tardío (entre 7 y 28 días de vida). Se debe diferenciar del edema pulmonar secundario a cardiopatía congénita y patologías que cursen con infarto o hemorragia pulmonar. Los agentes etiológicos incluyen los gérmenes del canal del parto, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*.¹³ La Organización Mundial de la Salud (OMS) efectuó un estudio multicéntrico que involucró a 1,313 pacientes entre 7 y 29 días de nacidos, a los cuales se les realizó hemocultivos y cultivo de líquido cefalorraquídeo, con resultados positivos en 5%; el porcentaje de aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* fue de 23%, resultado mayor que los bacilos Gram negativos (15.6%) y *Streptococcus* del grupo B (3.1%).⁴

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de la sepsis neonatal son inespecíficos y muy variados, incluyen apnea, rechazo a la vía oral, distensión abdominal, prueba de guayaco positiva, incremento de soporte respiratorio, letargia e hipotonía, etcétera.^{6,25}

En la sepsis neonatal temprana las manifestaciones clínicas son de aparición abrupta con falla multisistémica, distress respiratorio severo, cianosis y apnea, mientras que la sepsis neonatal nosocomial es

subaguda, insidiosa (sobre todo en infecciones por *S. epidermidis* e IFI) y presenta características como deterioro en el estado hemodinámico, ventilatorio y metabólico, desaceleraciones en la frecuencia cardíaca, necesidad de aumentar parámetros ventilatorios si el paciente se encuentra con asistencia respiratoria mecánica o reiniciar la ventilación mecánica en caso de haberse suspendido; en las IFI suele haber alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono.^{6, 25, 26}

El diagnóstico de sepsis neonatal probada es difícil por el alto porcentaje de cultivos negativos, por ello se ha creado el término de sepsis clínica, basado en los síntomas que se originan del SRIF (**Figura 1**) y las características clínicas descritas.^{25, 26}

Diagnóstico

Para el diagnóstico de sepsis neonatal se necesita la historia clínica, la exploración física y la realización de pruebas complementarias.

No existe en la actualidad ningún marcador analítico que confirme o descarte con seguridad la infección en el neonato y el clínico no puede esperar a los resultados de los cultivos de sangre y/o líquido cefalorraquídeo (LCR) para iniciar el tratamiento antibiótico. Esto ha conducido al uso de distintas combinaciones de test diagnósticos, con resultados muy dispares.

Un marcador de sepsis neonatal debería, por un lado, permitir un diagnóstico precoz de forma sensible (diferenciar entre causa infecciosa o no ante una inflamación) y, si es posible, informar acerca del pronóstico.²⁷

Hemograma

El recuento de leucocitos en sangre periférica es uno de los indicadores directos más útiles de la infección bacteriana, la alteración (leucopenia o leucocitosis) es parte esencial de los componentes del SRIS.^{1, 2, 3, 7, 8}

El conteo de leucocitos y neutrófilos absolutos, la relación de neutrófilos inmaduros/ maduros, cambios en la morfología o degeneración como la vacualización, bacterias intracelulares, granulaciones tóxicas, deben ser estudiados y analizados individualmente, y en conjunto.

En ausencia de hipertensión materna, asfisia grave, hemorragia periventricular, fiebre materna o enfermedad hemolítica, la neutropenia total absoluta y una relación elevada entre las formas neutrofilicas inmaduras y las totales sugieren firmemente una infección bacteriana.⁸ La presencia de neutropenia se asocia a un mal pronóstico, ya que generalmente indica disminución de la reserva de neutrófilos en médula ósea, disturbios en la liberación de éstos a la periferia e ineficacia de las células madre para responder a las demandas.⁷

La trombocitopenia (plaquetas <150.000/ml) se relaciona a infecciones severas, sobretodo producidas por hongos, en menor proporción por bacterias Gram negativas, virus y poca asociación con gérmenes Gram positivos. Se relaciona a una combinación de lesión difusa de la célula endotelial, toxinas bacterianas y fúngicas, aumento de la activación plaquetaria y coagulación intravascular diseminada, lo cual implica un incremento del consumo de plaquetas¹⁶, así como, una respuesta limitada de su producción y de trombopoyetina, son un predictor de mal pronóstico.^{24, 28, 29}

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es miembro de la familia de proteínas pentraxina; es un reactante de fase aguda no específico compuesto por 5 subunidades de polipéptidos no glucosilados. Es sintetizado por los hepatocitos, regulado por IL-6 e IL-1. La síntesis extrahepática se origina en neuronas, plaquetas ateroescleróticas, monocitos y linfocitos.³⁰

Su función exacta no es conocida, pero activa el complemento, tiene funciones al interactuar con las células fagocíticas. Al parecer actúa en la primera línea de defensa inmunológica, cumple funciones en el metabolismo lipídico y contribuye en la patogenia de enfermedades como la arterioesclerosis y el infarto del miocardio.³⁰

El valor positivo es mayor de 10 mg/L; la secreción se inicia luego de 4 a 6 horas del estímulo, el máximo nivel sanguíneo se logra de 36 a 48 horas, la vida media es de 19 horas, con una reducción de 50% diario después que el estímulo agudo cesa.³⁰

Tiene poca sensibilidad para el diagnóstico de sepsis en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RN-MBP); para el seguimiento de terapia antimicrobiana debe combinarse con otros marcadores. Sin embargo, Wagle y colaboradores realizaron conteos diarios de PCR en neonatos con peso <1000 g y menores de 27 semanas de gestación, donde se descubrió que los que presentaron sepsis por Gram negativos tuvieron PCR de 50 a 60 mg/L.³⁰

En cuanto al tipo de parto, por vía vaginal se ha relacionado con elevación transitoria de PCR debido al estrés físico, así mismo, la cesárea aumenta los niveles de PCR en la madre, pero no en el recién nacido, lo cual confirma que la PCR no atraviesa la barrera placentaria. Se recomienda solicitar PCR en los neonatos luego de las primeras 24 horas de nacido para evitar valores falsos positivos.³⁰ Estos mismos niveles se correlacionan con el tipo de germen y su virulencia, puede ayudar a distinguir infección de contaminación.³⁰

En adultos, las situaciones clínicas no infecciosas que la elevan son procesos inflamatorios crónicos o enfermedades tumorales, los cuales son raros en el periodo neonatal pero, en este grupo etario puede suceder por cirugías, inmunizaciones e infecciones virales severas.³⁰

Los valores seriados positivos de PCR tiene un valor predictivo positivo de 5% en sepsis temprana probada y 43% en sepsis tardía probada, sin embargo, niveles elevados de PCR tiene alta probabilidad de originarse por procesos infecciosos. El valor predictivo negativo para sepsis temprana y tardía luego de tres valores de PCR normales es de 99.7% y 98.7% respectivamente. Es poco probable que luego de dos valores menores de 10mg/L a las 8 y 48 horas de nacido se presente sepsis. Luego de obtener PCR negativas seriadas se debe suspender antibióticos.³⁰

Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) es un propéptido de la calcitonina, tiene 116 aminoácidos y un peso molecular de 13 kD. En individuos sanos se detectan valores <de 0.1 ng/ml, pero en infecciones severas puede llegar hasta valores de 1000 ng/ml, generalmente se encuentran cifras mayores a 0.5 ng/ml en pacientes sépticos^{31, 32, 33}

Se eleva fisiológicamente en las primeras 48 horas de vida, el valor en sangre durante este tiempo es 3 ng/ml, posteriormente disminuye a 0.5 ng/ml. En la sepsis es sintetizado por todos los tejidos y se eleva a las tres horas del insulto infeccioso, aunque no se conoce el mecanismo por el cual se libera, se considera que su producción se lleva a cabo en el hígado y su procedencia es de células como macrófagos, monocitos, también células neuroendócrinas del pulmón y del intestino; su producción durante la infección es inducida por el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 2 (IL 2).^{7, 31, 32, 33}

Durante la inflamación de causa infecciosa, la PCT se eleva más rápidamente que la PCR, lo que la convierte en un predictor precoz de gravedad y mortalidad, sin embargo esto no se puede aplicar a neonatos ya que tienen un pico fisiológico en las primeras 48 horas, motivo por el cual la especificidad no supera el 65% y tiene un pobre valor predictivo positivo.^{27 32, 34}

En la sepsis neonatal tardía o de origen nosocomial es importante la medición de PCT ya que varios estudios han determinado una alta sensibilidad y especificidad; no se debe solicitar de forma aislada pero si debe ser parte del perfil bioquímico solicitado a estos pacientes.^{22,32}

Es importante mencionar que la elevación de PCT se presenta en infecciones de origen bacteriano, mi-

cótico o parasitario, mientras que los procesos provocados por virus no presentan elevación de la PCT.³³

Interleucina 6

La interleucina 6 (IL-6) es una citoquina proinflamatoria de 22 a 29 kDA producida por monocitos, macrófagos, células endoteliales, astrocitos, fibroblastos y linfocitos B y T; es un marcador de inflamación sistémica, liberada por estímulo del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α) e IL-1; se libera precozmente en el huésped, sus valores en sangre aumentan rápidamente luego de la exposición a las bacterias y sus toxinas, se eleva más rápidamente que la PCR. La IL-6 medida en sangre del cordón umbilical tiene una sensibilidad de 87-100%, un valor predictivo negativo entre 93 y 100%. Es efectiva para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía en neonatos pretérmino. Al comienzo de la infección posee una alta sensibilidad (89%) y un valor predictivo negativo de 91%, sin embargo, tiene una vida media muy corta y sus valores en sangre caen rápidamente luego de instaurado el tratamiento; a las 24 horas en muchos pacientes los valores en sangre son indetectables; la sensibilidad cae después de 24 y 48 horas (67% y 58% respectivamente) del comienzo de la sepsis.^{28, 35, 36}

La IL-6 se debe considerar un marcador de infección precoz, con alta sensibilidad al interpretarse junto a la PCR en las primeras 48 horas de infección.²⁸

Inmunoglobulina M

Es la primera inmunoglobulina producida por los neonatos. Los niveles policlonales de IgM se elevan en infecciones bacterianas, virales y parasitarias, aún faltan estudios para su aplicación.³⁵

Hemocultivos

La "prueba de oro" para el diagnóstico de sepsis en cualquier grupo etario es la presencia de dos hemocultivos positivos, sin embargo, en pediatría y en especial en neonatología los resultados positivos llegan sólo a 30% debido a factores como antibióticos previos, antibióticos en la madre, cantidad de sangre insuficiente, mal procesamiento de la muestra. En ocasiones, el número de casos con alta sospecha de sepsis, pero con cultivos negativos, rebasa el número de casos probados. Si se sospecha sepsis relacionada con catéter debe realizarse cultivo simultáneo de sangre obtenida del catéter y de una vía periférica.^{7, 27, 36} Fischer y colaboradores encontraron que al tomar 1 ml de sangre la sensibilidad es aproximadamente de 30 a 40%, mientras que con 3 ml se puede lograr una sensibilidad de 70 a 80%.³

Reacción en cadena de la polimerasa

La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) se ha utilizado con éxito para el diagnóstico de una am-

plia gama de enfermedades infecciosas, incluyendo las originadas por bacterias, levaduras, virus y protozoarios. Jordan y Durson realizaron un estudio que incluyó 548 RN comparando RCP con hemocultivos, encontrando alto valor predictivo negativo y positivo, así como una alta sensibilidad y especificidad. Los resultados de RCP antes de 18 horas de nacido podrían ayudar a descartar sepsis neonatal temprana, lo que provocaría menor uso de antibióticos y disminuiría la estancia en UCIN. Actualmente, su positividad se ha incorporado en la definición de sepsis probada. Su inconveniente es el alto costo para la aplicación de la prueba y disponibilidad limitada en los laboratorios convencionales.³⁷

Punción lumbar

La punción lumbar (PL) es importante para el diagnóstico de meningitis. En el periodo neonatal la septicemia puede ser indistinguible de la meningitis. La incidencia de meningitis en recién nacidos es de 0.5 a 1 por cada mil nacidos vivos. Existe controversia sobre la realización de la PL en las primeras 72 horas de vida. Visser y colaboradores encontraron una incidencia de 1.8% en los primeros 3 días de vida, se agrega a la polémica el hecho que puede coexistir hasta en 30% meningitis y sepsis neonatal, sin embargo, Ajayi-Mokuolo, Shapiro y Hendricks-Muñoz encontraron incidencia mucho más baja de meningitis. Por todo lo anterior, se recomienda realizar punción lumbar en pacientes de más de 72 horas de vida (sepsis neonatal tardía ya que en este grupo puede llegar a 15% la incidencia), y en menores de 72 horas sólo si hay sospecha muy alta de meningitis.³⁸

Urocultivo

El urocultivo en neonatos de menos de 72 horas de vida tiene baja sensibilidad (<0,5% en <24 horas) y en ausencia de anomalías anatómicas conocidas (ecografía fetal) no está recomendado. Sin embargo, su realización es obligada en todos los recién nacidos evaluados por sepsis tardía o nosocomial. La muestra debe tomarse por punción suprapúbica o sondaje vesical.⁷

Tratamiento

En términos generales la adecuada selección de un antibiótico está basada en:³⁹

- Epidemiología local
- Vía de administración
- Adecuada dosificación
- Porcentaje de unión a las proteínas
- Sitio anatómico del compromiso

- Defensas del huésped
- Características del germen y su perfil de resistencia

En la sepsis de transmisión vertical, la antibioterapia debe cubrir *S. agalactiae*, Enterobacterias (sobre todo *E. coli* y *klebsiella*) y *L. monocytogenes* (poco frecuente en nuestro medio). Ello se consigue con la asociación de ampicilina + aminoglucósidos, que tienen además acción sinérgica.⁶ Los aminoglucósidos deben administrarse en una dosis diaria, debido a que son concentración-dependientes, tienen un efecto postantibiótico y disminuyen la nefro y ototoxicidad.^{4, 40} La ampicilina + cefotaxime se reserva para los pacientes en los que se considera el diagnóstico de meningitis ya sea confirmada por el líquido cefalorraquídeo o por sospecha clínica.⁷

Una vez que se reciben los hemocultivos y estos identifican el germen causante, se procede a realizar el de-escalamiento, consistente en colocar antibióticos específicos para el germen según la sensibilidad del antibiograma, disminuyendo el espectro antimicrobiano y/o el número de antibióticos, esto provoca disminución en la "presión antibiótica" lo que reduce: la resistencia bacteriana, los efectos adversos y los costos.^{39, 40, 41, 42}

Se recomienda la monoterapia si es identificado el germen, para disminuir resistencia bacteriana según la sensibilidad.^{41, 42}

La dosis de ampicilina (50mg/kg) se administra cada 12 horas en la primera semana de vida y cada 8 horas durante la segunda y tercera semana de nacido.⁴

La terapia antibiótica para infecciones nosocomiales en pacientes críticos debe ser de amplio espectro, proporcionando cubrimiento para gérmenes Gram positivos y Gram negativos. En la sepsis de origen nosocomial debe identificarse la flora prevalente en cada UCIN, sin embargo, los microorganismos más frecuentes suelen ser *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Enterococo*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *P. aeruginosa*. La terapia antibiótica empírica en este caso debe ser cuidadosamente instaurada conociendo la epidemiología así como los perfiles de resistencia. Una vez aislado el microorganismo debe realizarse de-escalamiento.^{39, 40, 41, 42}

Las infecciones causadas por bacterias resistentes, así como el uso inadecuado de antibióticos con pobre actividad *in Vitro*; se asocian a una alta mortalidad, larga estancia hospitalaria e incremento en el tiempo de utilización de la ventilación mecánica.⁴²

Dentro de los factores de fracaso terapéutico se encuentra las dosis ineficaces de antimicrobianos; antibióticos como B-lactámicos, Aztreonam, Carbanem y Vancomicina son dependientes del tiempo

sobre la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM). Se recomienda para obtener un efecto bactericida, un tiempo por encima de la CIM superior a 40-50%, esto se puede lograr:

- a) Disminuyendo intervalos de dosificación, por lo tanto incrementando tiempo de enfermería.
- b) Aumentando la dosis diaria, con incremento de efectos adversos.
- c) Administrando los antibióticos en infusiones continuas de 24 horas o infusiones prolongadas de tres a cuatro horas.^{39, 42, 43}

Otro factor clave es el efecto post-antibiótico (EPA) que se define como el tiempo que tarda en restablecerse el crecimiento bacteriano, una vez que el antibiótico ha desaparecido del medio, el cual es muy corto en este grupo de fármacos, provocando la multiplicación y resistencia bacteriana en el tiempo en que la droga se halla en niveles subóptimos.^{39, 42, 43}

El inicio de la terapéutica antibiótica debe ser precoz porque la respuesta bactericida "killing rate" de un antibiótico varía si se instaura de manera precoz vs un inicio tardío, ya que al comienzo de la enfermedad se elimina mayor número de bacterias.^{39, 44, 45}

La selección antibiótica empírica en el manejo de la patología infecciosa está basada fundamentalmente en la epidemiología local de los gérmenes implicados en el proceso infeccioso y el conocimiento de los mecanismos de resistencia de cada germen.

En estos momentos por datos encontrados por el CIDEIM (Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas) en estos últimos 4 años, los principales gérmenes encontrados en UCI en Colombia son *E. coli* (9-11%), *K. pneumoniae* (8-10%), *S. epidermidis* (8-11%), *S. aureus* (7-14%) y *A. baumannii* (5-8%).

Igualmente se reportan datos colombianos por parte del CIDEIM, la presencia de *K. pneumoniae* a nivel hospitalario, productoras de *B-lactamasa* de espectro extendido (BLEE) de un 12-70%, además de la presencia de *K. pneumoniae* productoras de AmpC y carbapenemasas; *E. coli* productoras de BLEE en 3 a 22% pero con un perfil de resistencia hasta en 25 a 60% a quinolonas; *Enterobacter* hiperproductores de AmpC hasta en 25 a 40% y presencia de *P. aeruginosa* panresistentes, con presencia de plásmidos con carbapenemasas tipo MBL: VIM-2, VIM-8 y serina: KPC-2 .

Por lo cual el apoyo del comité de infecciones es fundamental en la selección antibiótica en infecciones intrahospitalarias donde hay que tener en cuenta gérmenes nosocomiales, con un perfil de resistencia diferente.

Dentro de los antibióticos a utilizar en infecciones nosocomiales a nivel neonatal tenemos a los B-lactámicos tipo cefalosporinas de cuarta generación (cefepima), piperacilina-tazobactam, carbapenems, vancomicina, aminoglucósidos, todos ellos con una indicación específica. El uso de cefalosporinas de tercera generación no está indicado para el manejo de infecciones nosocomiales por la probabilidad de inducción de B-lactamasas.

Al momento de utilizar piperacilina-tazobactam se debe estar seguro de que no existe compromiso del Sistema Nervioso Central (SNC), ya que su penetración es deficiente.

El uso de vancomicina empíricamente está justificado en el neonato con múltiples factores de riesgo para infección por cocos Gram positivos (*S. aureus* y coagulasas negativos resistentes a metilina) sin embargo, su continuidad en el tratamiento está sujeta a la presencia de cultivos positivos entre las 48 y las 72 horas para cocos Gram positivos resistentes, si los cultivos son negativos se debe retirar la vancomicina.

Tener muy en cuenta la cobertura para hongos, en vista de la alta morbi-mortalidad (20–40%) de dichas infecciones en pacientes neonatales, sobre todo en pretérminos o pretérminos extremo. El uso de nutrición parenteral total, catéteres centrales, antibióticos previos y ventilación mecánica se ha relacionado con una alta probabilidad de infección por hongos. Por lo cual se sugiere sospechar y descartar infección micótica en todo prematuro, que se encuentre en ventilación mecánica con larga estancia hospitalaria, antibióticos previos, uso de anti H2, cirugías abdominales, plaquetopenia, y que tenga una mala evolución clínica.

Los medicamentos antifúngicos también dependen de la epidemiología local, de la frecuencia de aislamientos de cándidas, de su perfil de susceptibilidad. Dentro de los antifúngicos tenemos: los azoles como el fluconazol, los polienos como la anfotericina B y las equinocandinas como la caspofungina. El Voriconazol aun no es aceptado en menores de 2 meses. Igualmente la tendencia actual es el desescalamiento, es decir se hace un manejo empírico inicial cubriendo las posibilidades etiológicas y luego, cuando se tiene el hongo identificado, se utiliza el antimicótico que mejor cobertura tenga sobre éste.

Sin embargo las últimas recomendaciones con un nivel de evidencia (AI) es que la profilaxis antimicótica con fluconazol está indicada en aquellos pacientes prematuros de muy bajo peso al nacer (<1000 g).

En unidades de cuidados intensivos neonatales que tengan una tasa de Candidiasis invasiva de más

o menos 15%, la dosis recomendada es de 306 mg/kg 2 veces por semana, teniendo en cuenta un buen seguimiento desde el punto de vista del desarrollo neurológico, aparición de cepas resistentes a fluconazol o efectos secundarios del fluconazol a largo plazo.^{46, 47, 48, 49, 50}

El tratamiento combinado empírico tiene sus bases en:

- Cubrir un amplio rango de posibilidades diagnósticas, incluida la infección por Gram negativos y Gram positivos, que puede ser difícil de distinguir en la práctica clínica.
- Debido a que puede haber bacteriemia polimicrobiana, el uso de dos agentes, en lugar de ser duplicativo, puede proporcionar tratamiento apropiado para las infecciones dobles.
- El uso de dos agentes puede prevenir la aparición de resistencia al eliminar pequeñas subpoblaciones resistentes a uno de los componentes de la combinación.
- Dos antimicrobianos pueden interactuar de forma aditiva o sinérgica y reforzar de esa manera la suma de las actividades antimicrobianas o, en el caso de la sinergia, permitir reducir la dosis de un componente de la combinación, como el agente que puede ser tóxico.

Sin embargo, en vista del costo tan alto de las infecciones nosocomiales, todos los comités de infecciones de las diferentes instituciones hospitalarias apuntan al control y fundamentalmente a la prevención de ellas.

Prevención de infección nosocomial

Lavado de manos

Es la medida que mejores resultados ha mostrado para disminuir las infecciones nosocomiales, sin embargo, su práctica en el mundo es complicada. En los países subdesarrollados la falta de agua, jabón y lavamanos adecuados son los principales inconvenientes, así como personal de enfermería insuficiente y el sobrecupo en las UCIN no favorecen su aplicabilidad; se requieren estrategias como educación continua y retroalimentación para crear conciencia de su necesidad en el personal médico, paramédico y familiares de los pacientes.^{2, 4, 12, 51, 52}

Una de las estrategias para aumentar la adherencia al lavado de manos es el uso de alcohol glicerinado.

Nutrición

La sepsis neonatal se correlaciona con el uso de nutrición parenteral, especialmente cuando contiene

lípidos intravenosos, se debe limitar el uso de estas soluciones, así como la permanencia de catéteres umbilicales por el tiempo mínimo posible; iniciar la alimentación enteral lo más pronto posible en los neonatos, si es pretérmino se comienza con dosis tróficas de leche idealmente materna. En general el uso de leche materna de forma precoz disminuye el riesgo de enterocolitis necrotizante así como infección nosocomial; la suplementación con glutamina se ha relacionado con una reducción de sepsis nosocomial.^{51, 52, 53, 54}

Catéteres intravasculares

Existe clara relación entre infección nosocomial y el uso de catéteres centrales; es un factor de riesgo para infecciones por *Staphylococcus* en especial los coagulasa-negativos. Dentro de las medidas para prevenir su aparición se encuentra la utilización de técnica aséptica para su colocación que incluye: utilización de gorros, tapabocas y guantes estériles. Se debe remover de manera pronta cuando no sea necesario su uso, o cuando haya cultivos repetidos del catéter positivos para *Staphylococcus aureus* o coagulasas negativos.

Se debe utilizar como antiséptico soluciones yodadas o clorhexidina, no se deben utilizar soluciones orgánicas, ni ungüentos antibióticos. El uso de vancomicina profiláctica no se recomienda. El sistema debe estar cerrado, los cambios en este deben hacerse con técnica estéril. No se recomienda ordenar cultivos de "punta del catéter" ya que según datos suministrados por el CDC de Atlanta, entre 20 y 25% están colonizadas. Por último se recomienda crear equipos o comités para la colocación y cuidados del catéter, integrado por enfermeras, personal del comité de infecciones, liderado por el neonatólogo; dentro de sus funciones se encuentran llevar a cabo educación continua, revisión de las guías y protocolos periódicamente, calificar la colocación y los cuidados de estos dispositivos.^{12, 51, 52, 55, 56, 57}

Cuidados de la piel

La piel de los recién nacidos es frágil, en especial la de los prematuros; en las UCIN debido a los procedimientos invasivos y las tomas de sangre continuas se produce una puerta de entrada para gérmenes intrahospitalarios y riesgo de sepsis neonatal. Un estudio clínico realizado con neonatos de 501 a 1000 g confirmó que la utilización de ungüentos emolientes se relacionó con infecciones nosocomiales. Campbell y colaboradores encontraron que la utilización de petrolato tópico aumentaba el riesgo de candidiasis sistémica. No se recomienda la utilización profiláctica de emolientes.⁵¹

Profilaxis antimicrobiana para *Streptococcus agalactiae*

En 1996, el CDC de Atlanta, E.U., en conjunto con el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) y la Academia Americana de Pediatría (AAP), publicaron las guías para la prevención de sepsis por *S. agalactiae*. En ese momento propusieron dos estrategias de prevención igualmente aceptables: una basada sólo en factores de riesgo, y la otra agregaba el cultivo universal a las 35-37 semanas de gestación. Los resultados de la implementación de estas estrategias concluyeron que la prevención de factores de riesgo disminuye alrededor de 68% de la sepsis por *S. agalactiae* y que la incorporación de cultivo puede tener una eficacia de 88%, disminuyendo la incidencia de 1.7 a 0.4/1.000 nacidos vivos entre 1993 y 1999.²²⁻²⁴ Por ello, el CDC modificó en 2002 su normativa y propuso aplicar sólo el protocolo basado en el cultivo universal a las madres gestantes.^{21, 58}

Las recomendaciones emitidas por la CDC son las siguientes:

Cultivo vaginal y rectal selectivo para indentificar *S. agalactiae* a las 35-37 semanas a toda mujer embarazada; excepto que la paciente presentara bacteriuria por *S. agalactiae* en el embarazo actual o que existiera el antecedente de enfermedad invasora por *S. agalactiae* en un hijo previo.

Se indica profilaxis antimicrobiana intraparto si existe:

- Bacteriuria por *S. agalactiae* en el embarazo actual.
- Antecedente de enfermedad invasora por *S. agalactiae* en un hijo previo.
- Resultado positivo del tamizaje en el embarazo actual (excepto si el parto se resolviera por cesárea electiva y en presencia de membranas íntegras).

Si el resultado del tamizaje resulta desconocido se administra profilaxis si:

- El trabajo de parto se desencadenó antes de las 37 semanas de gestación.
- Hay ruptura de membranas por un período mayor o igual a 18 horas.
- Se presenta fiebre mayor o igual a 38 °C intraparto.²¹

Profilaxis intraparto

- De elección: penicilina G sódica 5.000.000 UI, endovenosa. Repetir 2.500.000 UI, endovenosa, cada 4 horas hasta que se produzca el parto.
- De segunda elección: ampicilina 2 g endovenosa. Luego 1 g endovenosa cada 4 horas hasta que se produzca el parto.
- En caso de alergia a la penicilina y derivados: cefazolina/cefalotina 2g endovenosa, luego 1g cada 8

horas hasta el parto, o bien, clindamicina 900mg endovenosa cada 8 horas hasta el parto.

- En caso de alergia mayor a la penicilina y derivados. Clindamicina igual al esquema anterior .
- En caso de resistencia del EGB a la clindamicina: vancomicina 1g endovenosa cada 12 horas hasta el parto.⁵⁹

Es importante mencionar que el uso intraparto de antibióticos ha reducido la prevalencia de sepsis neonatal temprana por EGB en los países que lo han implementado de forma adecuada, sin embargo, es preocupante que paralelamente ha aumentado la incidencia de infecciones por *E. coli* y *K. pneumoniae* resistente a la ampicilina. En un estudio de Stoll y colaboradores encontraron resistencia de 85% en recién nacidos con sepsis neonatal temprana por *E. coli*, hijos de madres que habían recibido antibióticos intraparto.⁵⁶

El manejo integral de sepsis neonatal en UCIN incluye:

- Oxigenoterapia
- Ventilación mecánica
- Líquidos endovenosos
- Soporte inotrópico
- Alimentación parenteral

Controversias en sepsis neonatal

El uso de inmunoglobulina intravenosa

La actividad de la inmunoglobulina intravenosa en

riquecida con inmunoglobulina M se puede explicar por tres mecanismos:

1- Contiene varios anticuerpos que pueden proteger contra las endotoxinas bacterianas y exotoxinas mediadas por la neutralización del antígeno.

2- La capacidad de opsonización de los anticuerpos contenidos en la inmunoglobulina puede estimular la fagocitosis e incrementar la actividad bactericida de los neutrófilos.

3- Resultados *in vitro* e *in vivo* demuestran una actividad sinérgica con los antibióticos betalactámicos dado por su alto contenido de anticuerpos antibetalactamasas adicionando una mayor acción contra *Enterococcus*, *Staphylococcus* y *Klebsiella*.⁵⁷

La concentración de inmunoglobulina en el recién nacido es similar a la del adulto, proviene de la madre por el paso transplacentario, si estos niveles caen hay mayor susceptibilidad a infecciones, sin embargo, el prematuro posee apenas 40% de las reservas de los recién nacidos a término.⁴¹

En adultos, su uso ha tenido resultados favorables, pero en neonatos existe controversia tanto en el tratamiento de la sepsis neonatal como profiláctico.^{10, 41, 52}

Proteína C activada recombinante humana

Se ha mostrado que la proteína C activada recombinante humana (RHAPC) reduce la mortalidad en la sepsis grave en adultos; la revisión Cochrane no ha encontrado estudios controlados en este grupo etario. Se requiere ensayos grandes y bien diseñados para dilucidar su efectividad para reducir la mortalidad y los resultados adversos en neonatos con sepsis grave.⁵⁷

Referencias

1. Briceño I, Sepsis: Definiciones y aspectos fisiopatológicos. *Medicrit* 2005; 2(8):164-178.
2. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath P, Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90: F220-F224.
3. Khalid N. Haque, FRCP (Lond, Edin, Ire), FRCPC. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005; Vol. 6, No. 3 (Suppl.) 45-49.
4. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: 211-219.
5. O'Brien J, Ali N, Aberegg S, Abraham E. Sepsis. *The American Journal of Medicine* 2007; 120: 1012-1022.
6. G.D. Coto Cotallo, A. Ibáñez Fernández, Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal. *Bol Pediatr* 2006; 46(SUPL. 1): 125-134.
7. Brady MT, Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2005; 33: 268-275.
8. Orfali J, Sepsis Neonatal. Nuevas estrategias terapéuticas. *Rev. Ped. Elec.* [en línea] 2004, Vol 1, N° 1. 25-31.
9. Tapia J, Reichhard C, Saldías M, Abarzúa F, Pérez M, González A, Gederlini A, Sepsis neonatal en la era de profilaxis antimicrobiana prenatal. *Rev Chil Infect* 2007; 24 (2): 111-116.
10. Avery G, Fletcher M, MacDonald M, Neonatología, Fisiopatología y manejo del recién nacido. Editorial Panamericana 5° ed: 1191-1202.
11. Redline R, Inflammatory responses in the placenta and umbilical cord. *Seminars in Fetal & neonatal medicine.* 2006 11:296-301.
12. Hermansen M, Hermansen M. Perinatal infections and cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2006;33:315-33.
13. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol* 2002; 7: 259-274.
14. Henneke P, Berner R. SIRS and group-B streptococcal sepsis in newborns: pathogenesis and perspectives in adjunctive therapy. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2006; 11: 333-342.
15. Romero R, Espinoza J, Goncalves L, Kusanovic J, Friel L, Kae Nien J. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Seminars Fetal & Neonatal Medicine* 2006; 11: 317-326.
16. Cornette L. Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. *Seminars Fetal & Neonatal Medicine* 2006 11: 459-470.
17. Heeg P, Infecciones nosocomiales en neonatología y unidades de cuidado intensivo neonatales (UCIN). *International Federation of Infection Control* 2006 2; 82-86

18. Zaidi A, Huskins C, Thaver D, Bhutta Z, Abbas Z, Goldmann D. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet* 2005; 365: 1175-88.
19. Current Opinion in Obstet Gynecol 15:19 abril 2003.
20. Tapia J, Reichhard C, Saldías M, Abarzúa F, Pérez M, González A y Gederlini A. Sepsis neonatal en la era de profilaxis antimicrobiana prenatal. *Rev Chil Infect* 2007; 24 (2): 111-116.
21. Torres Claveras S, Dupla Arenaz M, Pérez Delgado R, Aliaga Mazas Y y Rebage Moisés V. Infecciones nosocomiales por candida y trombocitopenia en recién nacidos de muy bajo peso. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67 (6):544-7.
22. Farmaki E, Evdoridou J, et al. Fungal Colonization in the Neonatal Intensive Care Unit: Risk Factors, Drug Susceptibility, and Association with Invasive Fungal Infections. *Am J Perinatol*. 2007;24:127-136.
23. Hira V, et al. Clinical and molecular epidemiologic characteristics of coagulase-negative staphylococcal bloodstream infections in intensive care neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 607-612.
24. Griffin P, Lake D, O'shea M and Moorman J. Heart rate characteristics and clinical signs in neonatal sepsis. *Pediatr Res*. 2007; 61: 222-227.
25. Griffin P, Lake D and Moorman J. Heart rate characteristics and laboratory tests in neonatal sepsis. *Pediatrics* 2005; 115:937-941.
26. P C Ng. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:229-235.
27. Sheu JR, Hung WC, Wu CH, Ma MC, Kan YC, Lin CH, et al. Reduction in lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia by triflavin in a rat model of septicemia. *Circulation*. 1999;99:3056-62.
28. Weitkamp J, Aschner J. Diagnostic use of C-reactive Protein (CRP) in assessment of neonatal sepsis. *Neoreviews* 2005; Vol 6: e508-e514.
29. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn J, and Pacifico L. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates *CID* 1998;26 (March) 664-672.
30. Bamonde L, Caamaño B, Alonso M. La procalcitonina como marcador de infección. Una revisión desde atención primaria. *Revista pediátrica de atención primaria* 2002; Vol 4 No 16 Octubre/diciembre 617-630.
31. Remolina-Schlig M. Procalcitonina, marcador de infección sistémica. *Médica Sur* 2005; Vol 12 No4 Octubre/diciembre 188-190.
32. López Sastre J, et al. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatrics* 2006; 6:16 1-7
33. Peidró P, González de Dios J, Urán M, García B, de la Morena Campillo A y Moya M. Utilidad de la procalcitonina como prueba diagnóstica precoz de sepsis neonatal en recién nacidos con factores de riesgo de infección. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67(6):530-5.
34. Urrea M, Pons M, Krauel X, Latorre C, Martí M, Campins M. Nosocomial infections in paediatric and neonatal intensive care units. *Journal of Infection* (2007) 54, 212-220.
35. Khassawneh M, Hayajneh W, Kofahi H, Khader Y, Amarin Z, Daoud A. Diagnostic markers for neonatal sepsis: Comparing C-reactive Protein, Interleukin-6 and Immunoglobulin M. *Scandinavian Journal of Immunology* 2007; 65, 171-175.
36. Perafán M. Fisiopatología de la sepsis. Tópicos en medicina intensiva 2003; 2 No 3, 71-79.
37. Brozanski B, Jones J, Krohn M, Jordan J. Use of polymerase chain reaction as a diagnostic tool for neonatal sepsis can result in a decrease in use of antibiotics and total neonatal intensive care unit length of stay. *Journal of Perinatology* 2006 (26) 688-692.
38. Mangalore J, Harikumar C, Tuladhar A, Is lumbar puncture necessary for evaluation of early neonatal sepsis? *Arch. Dis. Child*. 2006; 91:1033-1035.
39. Salazar J, Bases para la antibioticoterapia. Tópicos en medicina intensiva. 2003; Vol. No 3: 23-43.
40. Vásquez G, Vargas A, Ramos A, Aguilar G, Romero G. Efficacy and renal toxicity of one daily dose of amikacin versus conventional dosage regime. *American journal of perinatology* 2007; vol. 24 (2):141-147.
41. Sola A, Rogido M. Cuidados del feto y el recién nacido. Ed. Científica Interamericana. Vol. 1 pag. 727-748.
42. Fish D, Ohlinger M. Antimicrobial resistance factors and outcomes. *Crit Care Clin*. 2006; Vol. 22: 291-311.
43. López E, Soy D, Miana M, Codina C, Ribas J. Algunas reflexiones acerca de la administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua. *Enter Infect Microbiol Clin*. 2006; 24(7):445-452.
44. Briceño J. Sepsis: Tratamiento. *Medicrit* 2006; 3(1): 1-13.
45. Young L. Síndrome de sepsis. En Mandell. Tratado de Infectología. 5a edición. Editorial Médica Panamericana; 2000. p. 973-987.
46. Edwards W. Preventing nosocomial bloodstream infection in very low birth weight infants. *Semin Neonatol*. 2002; 7: 325-333.
47. Clark R, Powers R, White R, Bloom B, Sanchez P, Benjamin Jr D. Prevention and treatment of nosocomial sepsis in the NICU. *Journal of Perinatology* 2004; 24:446-453.
48. Lawrence Robert, Lawrence Ruth. Breast milk and infection. *Clin Perinatol* 31 2004 501- 528.
49. Adamkin D. Nutrition management of the very low-birthweight infant. *NeoReviews*. 2006; Vol.7 No.12: 602-606.
50. Guerti K, Ieven M, Mahieu L. Diagnosis of catheter-related bloodstream infection in neonates: A study on the value of differential time to positivity of paired blood cultures. *Pediatr Crit Care Med* 2007 Vol. 8, No. 5 1-6.
51. Florian M, Velandia J. Infección relacionada con catéteres. Tópicos en medicina intensiva. 2003; No 3: 101-106.
52. Linck D, Donze A, Hamvas A. Neonatal peripherally inserted central catheter team. *Advances in Neonatal Care*. Vol. 7 (1). pp. 22-29.
53. Anderson B, Simhan H, Simons K, Wiesenfeld H. Untreated asymptomatic group B streptococcal bacteriuria early in pregnancy and chorioamnionitis at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:524.e1-524.e5.
54. Dirección nacional de salud materno infantil. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección precoz por *Streptococcus* β Hemolítico del Grupo B (EGB). 2004: 2-13.
55. Stoll et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very low birth weight infants. *N Engl J Med* (2002); Vol 347 (4): 240-247.
56. Perez Yepes R. Fisiopatología de la sepsis. Tópicos en medicina intensiva 2003; 2 (3): 7-19.
57. Kylat RI, Ohlsson A. Proteína C activada recombinante humana para la sepsis grave en neonatos. (Revisión Cochrane traducida) 2007 (4).
58. Villegas MV, Correa A, Pérez F, Zuluaga T, Radice M, Gutkind G, Casellas JM, Ayala J, Lolans K, Quinn JP. The Colombian nosocomial resistance study group. CTX-M-12 beta-Lactamase in a *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolate in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(2): 629-631.
59. Villegas MV, Correa A, Perez F, Miranda MC, Zuluaga T, Quinn JP. Colombian Nosocomial Resistance Study Group. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from Colombian hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004; 49(3):217-22.
60. Villegas MV, Lolans K, Olivera MR, Suarez CJ, Correa A, Queenan AM, Quinn JP and the Colombian Nosocomial Resistance Study Group. 2005. First detection of a metallo-beta-lactamase (MBL) VIM-2 in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Colombia. (In press : *Antimicrob Agents Chemother*).