



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

SEPSIS Y MENINGITIS EN LA ETAPA NEONATAL

Sepsis and Meningitis in the neonatal period

Autora:

Ana Escribano García

Directora:

Pilar Samper Villagrasa

Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física

Facultad de Medicina

Zaragoza, 2016

ÍNDICE

RESUMEN	
1. INTRODUCCIÓN	1
2. CONCEPTO	3
3. INMUNIDAD EN EL RECIÉN NACIDO	4
3.1. Respuesta inmune innata o inespecífica.....	4
3.2. Respuesta inmune adquirida o específica.....	5
4. ETIOLOGÍA	7
5. PATOGENIA	8
6. INCIDENCIA	9
7. CLÍNICA	12
8. DIAGNÓSTICO	13
8.1. Hemocultivo.....	13
8.2. Punción lumbar.....	13
8.3. Otras.....	14
8.4. Herramientas de diagnóstico rápido.....	15
8.5. Resultados.....	17
9. TRATAMIENTO	20
9.1. Medidas generales.....	20
9.2. Medidas específicas.....	20
10. COMPLICACIONES	22
10.1. Hidrocefalia.....	23
11. SEGUIMIENTO	25
12. PREVENCIÓN	26
12.1. Estudio de la colonización materna por estreptococo del grupo B.....	26
12.2. Indicaciones de profilaxis antibiótica intraparto.....	26
12.3. Pauta de profilaxis antibiótica.....	27
12.4. Seguimiento del recién nacido.....	28
13. MORTALIDAD	30
14. CASO CLÍNICO	31
15. CONCLUSIONES	38
16. BIBLIOGRAFÍA	40

RESUMEN

El recién nacido presenta una inmadurez de todos sus aparatos y sistemas, entre ellos el sistema inmunitario, lo cual lo hace especialmente susceptible a procesos infecciosos. La sepsis es una de las principales causas de morbilidad neonatal en países desarrollados, pese a los avances de la medicina en términos de prevención, diagnóstico precoz y abordaje. Según el momento en que aparece la clínica, diferenciamos entre sepsis precoz, en las primeras 72 horas de vida, y sepsis tardía, entre los días 4 y 28 de vida postnatal. La etiología es fundamentalmente bacteriana; en el caso de sepsis precoz los principales agentes implicados son estreptococo del grupo B o *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli*; y en sepsis tardía *Escherichia coli* y *Staphylococcus epidermidis*.

Con la introducción de un protocolo de profilaxis antibiótica intraparto en la embarazada para estreptococo del grupo B, se ha logrado una reducción en la incidencia de sepsis neonatal superior al 50%.

Por diseminación hematogena, es habitual el desarrollo de meningitis, lo que modifica la actitud terapéutica y obliga a realizar un seguimiento estrecho por la posible aparición de complicaciones neurológicas, tanto a corto como a largo plazo. De ahí que durante la fase aguda se planteen una serie de medidas, como valoración seriada del perímetro cefálico, electroencefalograma, fondo de ojo, ecografía transfontanelar, tomografía axial computerizada y potenciales evocados auditivos con el fin de detectar precozmente la aparición de complicaciones; y una vez pasado el episodio agudo, se debe recalcar la importancia de llevar a cabo un seguimiento en consultas de neonatología para la revisión de secuelas neurológicas a largo plazo, como alteraciones en la conducta y/o del aprendizaje, disminución de la agudeza visual y/o auditiva, retraso psicomotor, espasticidad y/o paresia, hidrocefalia y convulsiones.

Palabras clave: neonato, inmunidad, infección, sepsis, estreptococo grupo B, meningitis, hemocultivo, punción lumbar, antibióticos, prevención, secuelas neurológicas.

ABSTRACT

The newborn shows an immaturity of all his systems, including the immune system, which makes it particularly susceptible to infectious processes. Sepsis is one of the main causes of neonatal morbimortality in the developed countries, in spite of medical advances in terms of prevention, early diagnosis and multidisciplinary approach. According to the moment where the symptoms appear, we make a distinction between early sepsis, in the first seventy two hours of life, and late sepsis, between the days four and twenty eight of postnatal life.

The etiology is essentially bacterial; in the case of early sepsis, the main agents involved are group B streptococcus or *Streptococcus agalactiae* and *Escherichia coli*; and in late sepsis are *Escherichia coli* and *Staphylococcus epidermidis*.

With the introduction of a protocol of intrapartum antibiotic prophylaxis on the pregnant for group B streptococcus, a reduction of the incidence of neonatal sepsis over fifty per cent has been achieved.

By haematogenous spread of the pathogen, is usual the development of meningitis, which changes the therapeutic conduct and forces to carry a closely monitoring out by the possible appearance of neurological complications, in both the short and longer term. As a result, it has been suggested a series of measures during the acute phase, such as serial valuation of head circumference, electroencephalogram, ocular fundus, transfontanellar ecography, computerised axial tomography and auditory evoked potentials in order to recognise early the occurrence of complications; once spent the acute episode, we must emphasize the importance of carrying out a monitoring in neonatology external consultatiton in order to check up neurological long-term aftereffect, such as behavioural changes and/or learning difficulties, reduction in the visual acuity and/or auditory acuity, psychomotor retardation, spasticity and/or paresis, hydrocephalus and convulsions.

Keywords: newborn, immunity, infection, sepsis, group B streptococcus, meningitis, blood culture, lumbar puncture, antibiotics, prevention, neurological aftereffect.

1. INTRODUCCIÓN

El recién nacido (RN) a término normal es todo RN que nace entre las 37 y 42 semanas de edad gestacional, tiene un peso adecuado a su edad gestacional y la exploración es normal.

El periodo neonatal cronológicamente abarca los primeros 28 días de vida postnatal. Se trata de la transición de la vida intrauterina a la vida extrauterina, es decir, el paso de un medio estéril a un medio en el que deberá enfrentarse a numerosos agentes biológicos para él desconocidos. Para su adecuada adaptación requiere numerosos cambios bioquímicos y fisiológicos que determinarán la maduración de todos sus aparatos y sistemas, tales como el sistema de defensa inmune, y que hacen de este periodo una etapa vulnerable, por la alta susceptibilidad a las infecciones. Hasta el 10% de los neonatos padece una infección durante el primer mes de vida.

La peculiaridad de este periodo condiciona que las enfermedades comunes al resto de la infancia presenten características muy especiales en su etiopatogenia, expresión clínica, evolución y posibilidades terapéuticas. En general, la patología del recién nacido sorprende por su gravedad, ya que el 50% de la mortalidad infantil ocurre durante este periodo, especialmente en los primeros 7 días de vida, por el carácter atípico de sus manifestaciones clínicas y por la necesidad de una terapéutica inmediata.

Las infecciones bacterianas neonatales tienden a ser comúnmente sistémicas y afectar con gran frecuencia al sistema nervioso central. Suponen un importante problema de salud pública, dado que a pesar de la introducción de nuevos antibióticos y estrategias de prevención, continúan entrañando una morbimortalidad importante. Para disminuir estas tasas deben identificarse precozmente factores de riesgo, interpretar la clínica muchas veces inespecífica e identificar los agentes responsables, para aplicar de inmediato una terapéutica apropiada. ⁽¹⁾

Según el modo en que los gérmenes colonizan al neonato distinguimos entre infecciones de transmisión vertical, originadas por microorganismos presentes en el tracto genital materno; e infecciones de transmisión horizontal o nosocomial, producidas por

microorganismos procedentes del entorno hospitalario. Las manifestaciones clínicas, en el caso de las de transmisión vertical tienen una aparición precoz, en las primeras 72 horas de vida; mientras que en el caso de las de transmisión horizontal o nosocomial la aparición es más tardía, entre los días 4 y 28 de vida postnatal.

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es el estudio de la meningitis neonatal en el contexto de sepsis bacteriana de origen vertical, por lo habitual de ésta situación en las unidades de neonatos pese a los avances de la medicina en materia de prevención, diagnóstico precoz y abordaje.

JUSTIFICACIÓN

A propósito del tema, voy a presentar un caso clínico planteado en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Se trata de un neonato con meningitis tras diseminación bacteriana hematógena, en el curso de una sepsis vertical. Lo peculiar de este caso es que se logró confirmar microbiológicamente, aislando el germen tanto en hemocultivo, como en líquido cefalorraquídeo, lo cual no es habitual en la práctica clínica. Con frecuencia se cuenta con clínica y hallazgos de laboratorio compatibles acompañados muchas veces de factores de riesgo, y en base a esto se plantea un tratamiento antibiótico empírico que resuelve el cuadro, sin llegar a aislar el germen responsable.

2. CONCEPTO

El término de sepsis neonatal se utiliza para describir la respuesta inflamatoria sistémica a la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido. Se define por tanto, como el conjunto de signos y síntomas de infección sistémica que se confirma mediante la demostración de microorganismos en el hemocultivo. En el neonato, el papel del hemocultivo es limitado por la frecuencia de falsos negativos debido al uso de antibióticos intraparto, a la extracción insuficiente de sangre o a la extracción de sangre en un lugar inadecuado; pero también por la posibilidad de falsos positivos en caso de contaminación por gérmenes de la piel durante la extracción. ⁽²⁾

Cuando en el curso de sepsis, por vía hematógena se produce afectación meníngea y del sistema nervioso central (SNC) nos referimos a meningitis. Se trata de la situación clínica caracterizada por signos y síntomas de infección sistémica, marcadores inflamatorios compatibles y alteraciones en el líquido cefalorraquídeo sugerentes de inflamación meníngea, no siendo indispensable el aislamiento de microorganismos. ⁽³⁾

3. INMUNIDAD EN EL RECIÉN NACIDO

El fundamental factor que determina la susceptibilidad del neonato a la sepsis es la inmadurez del sistema inmunológico, que da una respuesta elemental ante la colonización por gérmenes patógenos. Dicha inmadurez compete, tanto a la inmunidad innata como a la inmunidad adquirida.

Debido a la limitada exposición a antígenos intraútero y a los defectos en la inmunidad específica neonatal, la protección del recién nacido recae especialmente sobre el sistema de defensa innato o inespecífico.

3.1 RESPUESTA INMUNE INNATA O INESPECÍFICA

El primer obstáculo que encuentran los microorganismos, son las barreras naturales del organismo. La piel del RN tiene mayor permeabilidad, pero cuenta con el vórnix caseoso, que se trata de una capa serosa secretada por las glándulas sebáceas que contiene péptidos, proteínas antimicrobianas y ácidos grasos libres que actúan sinérgicamente con actividad microbicida defendiendo al RN durante la transición a la vida extrauterina. Una vez sobrepasada esta línea de defensa entran en juego los componentes del sistema inmune:

3.1.1 Fagocitosis

Hay un predominio de granulocitos neutrófilos en términos absolutos en la fórmula leucocitaria durante el periodo neonatal, especialmente en la primera semana de vida. Son neutrófilos defectuosos funcionalmente en el ejercicio de su actividad fagocítica. El reservorio en médula ósea es menor en comparación al adulto y desciende rápidamente ante una situación séptica.

Los monocitos y macrófagos están en cantidad adecuada, pero presentan deficiencias en el procesamiento y presentación de antígenos y fallos en la regulación y expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II en la superficie celular; además, son funcionalmente deficientes en la secreción de citocinas (factor de necrosis tumoral α , interleucina 6, interleucina 8) y en otros pasos de la actividad fagocítica. ⁽⁴⁾

3.1.2 Inflamación

Se ha encontrado un deterioro en las señales mediadas por monocitos lo que conduce a la deficiencia de la respuesta inflamatoria.

3.1.3 Proteínas de fase aguda

Son proteínas inespecíficas producidas, en su mayoría, en el hígado o secretadas por leucocitos ante infecciones, traumatismos e inflamación. El estímulo para su síntesis procede de citocinas como interleucina 6 o factor de necrosis tumoral α . No hay evidencias de que la inmadurez hepática del RN así como la deficiencia en la secreción de citocinas pueda influir en la génesis de estas proteínas.

3.1.4 Sistema del complemento

Los niveles de complemento en el RN a término se sitúan en torno al 50-80% de los valores que presenta el adulto, lo que conduce a una deficiente activación de productos esenciales para la quimiotaxis y opsonización.

3.1.5 Células “natural killer” (NK)

El RN tiene unas cifras de células NK en sangre periférica similares o incluso superiores a las del adulto, pero con un fenotipo y unas características funcionales diferentes. La expresión de marcadores de superficie, como CD56 y CD57 y CD16, está reducida lo que obstaculiza la citotoxicidad dependiente de anticuerpos.

Por otro lado, secretan interferón- γ que activa a los macrófagos y a otras células NK, y tiene acción antiviral directa. Como parte de la inmunotolerancia materno-fetal, en el RN falta el interferón- γ , y por esto muestra disminución de la actividad de las células NK, llevando a incremento en la susceptibilidad a infecciones virales y a algunas infecciones bacterianas tales como *Listeria monocytogenes*.

3.1.6 Células dendríticas

Las células dendríticas son competentes para funcionar a los niveles del adulto.^(5,6)

3. 2 RESPUESTA INMUNE ADQUIRIDA O ESPECÍFICA

3.2.1 Inmunidad humoral

El recién nacido dispone de una inmunización pasiva a expensas de inmunoglobulinas (Ig) tipo IgG procedentes de la madre a través de paso transplacentario. La IgG es la

única inmunoglobulina que atraviesa la barrera placentaria y lo hace en gran medida a partir de la semana 34 de gestación, siendo los niveles de IgG directamente proporcionales a la edad gestacional, por lo que el prematuro será más susceptible a las infecciones.

La especificidad de los anticuerpos IgG en sangre de cordón depende de la experiencia antigénica y la respuesta inmunitaria de la madre, por tanto la presencia de anticuerpos IgG específicos en concentraciones adecuadas confiere protección al neonato frente a las infecciones en las que dicha protección es mediada por anticuerpos (por ejemplo, bacterias encapsuladas).

Sin embargo, no todas las subclases de IgG están presentes en el recién nacido por igual, la transferencia de IgG1 e IgG3 es adecuada, pero es bajo el aporte de IgG2 que contribuye a la protección frente a bacterias con polisacáridos capsulares, como es el caso de *Streptococcus agalactiae*.

Los demás tipos de inmunoglobulinas no se transfieren, aunque el feto puede sintetizar IgM e IgA como reacción a infecciones intraútero. Por tanto, valores elevados al nacimiento son sugerentes de infección congénita.

Los anticuerpos específicos bactericidas y opsonizantes contra bacilos entéricos son predominantemente de clase IgM. Es por eso por lo que el recién nacido carece de protección mediada por anticuerpos frente a *Escherichia coli* (*E. coli*) y otras enterobacterias.

3.2.2 Inmunidad celular

La respuesta de los linfocitos T del neonato es deficiente dado que presentan una baja respuesta proliferativa, disminución de la actividad citolítica y producción anormal de citocinas.⁽⁷⁾

4. ETIOLOGÍA

La etiología es fundamentalmente bacteriana, pues la sepsis por hongos y virus suponen menos del 1% de los casos.

Los principales gérmenes implicados son: entre los Gram positivos *Streptococcus agalactiae* o estreptococo del grupo B (EGB) y entre los Gram negativos *E. coli*, que son los que con mayor frecuencia son aislados en el recto y la vagina materna al final de la gestación.

En relación con el peso al nacimiento, en neonatos de más de 1500 gramos el principal implicado es el EGB y en neonatos de menos de 1500 gramos el protagonista es *E. coli*.

Otros gérmenes implicados, aunque con mucha menor frecuencia, son *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis* y otros *Streptococcus* entre los Gram positivos; y *Klebsiella*, *Haemophilus influenzae* y *Enterobacter* dentro de los Gram negativos. ⁽⁸⁾

Los gérmenes implicados en la etiología de la meningitis son los mismos que los responsables de la sepsis neonatal. La explicación de por qué en el curso de una bacteriemia unos recién nacidos desarrollan meningitis y otros no, todavía no ha sido aclarada. Estudios experimentales postulan que el número de bacterias que invade el torrente circulatorio es directamente proporcional a la probabilidad de desarrollar meningitis. También se relaciona con las características de los gérmenes, algunos de ellos con predilección definida por el SNC:

- En el caso de EGB, el riesgo de desarrollar meningitis es mayor en los biotipos B1 a B6, y en caso de meningitis tardías tiene un papel importante el polisacárido capsular tipo III.
- En el caso de *E. coli*, el riesgo es mayor cuando son portadores del antígeno capsular K1 que es similar al polisacárido capsular de *Neisseria meningitidis* tipo B, lo cual favorece la supervivencia del germen en el torrente sanguíneo y propicia su paso a través de la barrera hematoencefálica. ⁽⁹⁾

5. PATOGENIA

La sepsis vertical está producida por microorganismos procedentes del canal del parto en dos circunstancias: por vía ascendente progresando por el canal vaginal hasta alcanzar el líquido amniótico; o por contacto directo del feto con secreciones contaminadas al pasar por el canal del parto.

Se consideran factores de riesgo:

- Parto prematuro espontáneo
- Rotura prematura y/o prolongada de membranas amnióticas (superior a 18 horas)
- La presencia de corioamnionitis, que puede sospecharse por la aparición de fiebre materna, dolor abdominal bajo o líquido amniótico maloliente.
- Antecedente de bacteriuria materna (sintomática o asintomática) por EGB durante la gestación
- Hijo previo con sepsis por EGB

La sepsis a menudo cursa de forma fulminante en las primeras 12 horas de vida, pudiendo acabar con fracaso multiorgánico y la muerte en el curso de pocas horas. Otras veces, cursa como una forma meningítica más tardía que resulta indistinguible de otras formas de meningitis purulenta neonatal. Y en ocasiones, aparecen cuadros menos comunes con predominio de artritis, osteomielitis, celulitis, etmoiditis o bacteriemia asintomática.

En el caso de la afectación meníngea, la infección ocurre en la mayoría de las ocasiones debido a la siembra hematógena de las meninges y el SNC. Sin embargo, cuando existen anomalías del SNC o esqueléticas, como por ejemplo en el caso de mielomeningocele, puede ocurrir por inoculación directa.⁽¹⁰⁾

6. INCIDENCIA

La incidencia en nuestro país esta siendo estudiada por el Grupo de Hospitales Castrillo, constituido por 35 hospitales representativos de todas las autonomías del país, desde el año 1996 incluyendo en la actualidad un registro de más de un millón de recién nacidos.

Se ha encontrado una reducción significativa del 53,75% en la incidencia global, pasando del 2,4% en el año 1996 al 1,11% en el año 2011, que se ha relacionado con la introducción de medidas de profilaxis de la infección perinatal por EGB.

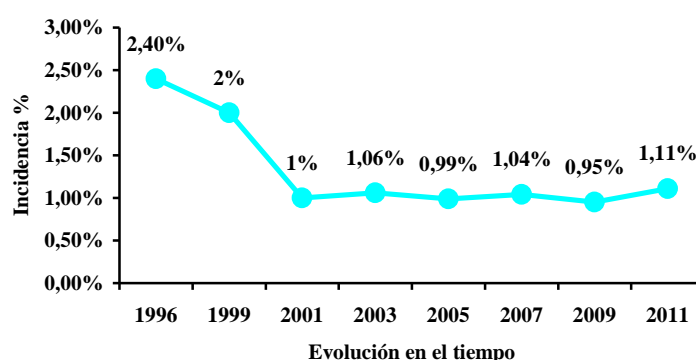


Gráfico 1. Evolución de la incidencia global de sepsis neonatal estudiada por el Grupo de Hospitales Castrillo. ⁽¹¹⁾

Hay variaciones significativas según el peso al nacimiento, la sepsis es más frecuente en los neonatos con peso al nacimiento inferior a 1500 gramos que en los de peso superior a 1500 gramos (15,5% frente a 0,86% en el año 2011). Por otro lado, aunque la tasa de infecciones en neonatos mayores de 1500 gramos ha disminuido de forma significativa (2,2% en 1996 frente a 0,86% en 2011), en menores de 1500 gramos permanece prácticamente estable (18% en 1996 frente a 15,5% en 2011), lo que pone de manifiesto la relación entre prematuridad e infección.

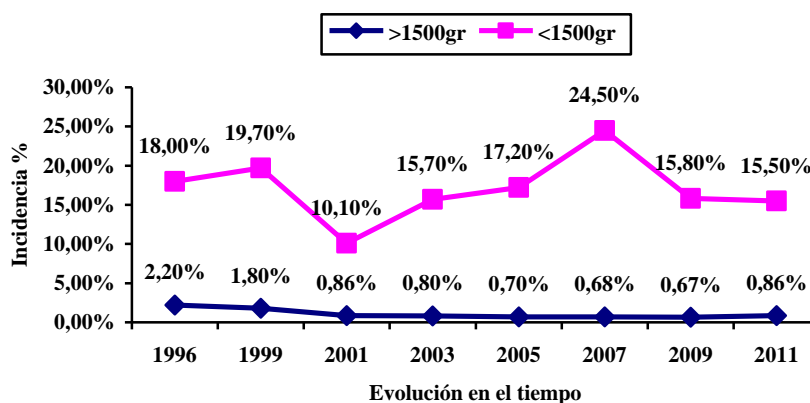


Gráfico 2. Evolución de incidencia de sepsis neonatal según el peso al nacimiento estudiada por el Grupo de Hospitales Castrillo. ⁽¹¹⁾

En cuanto al germen responsable, la incidencia de sepsis por EGB ha disminuido entre un 50-70%, desde el 1,25% en 1996 hasta el 0,34% en 2011, debido a la introducción de medidas de prevención. Mientras que la incidencia de sepsis por *Escherichia coli* ha aumentado ligeramente desde un 0,29% en 1996 hasta 0,37% en 2011. ⁽¹¹⁾

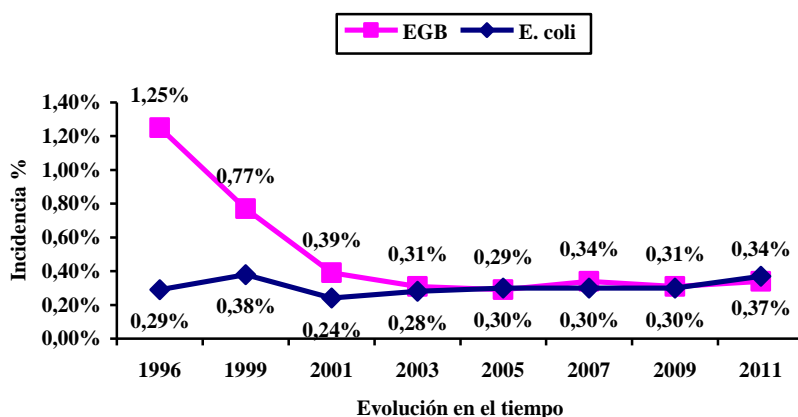


Gráfico 3. Evolución de la incidencia de sepsis neonatal según el germen responsable estudiada por el Grupo de Hospitales Castrillo. ⁽¹¹⁾

Respecto a la meningitis neonatal, en la experiencia del Grupo de hospitales Castrillo se diagnosticaron 84 meningitis de transmisión vertical sobre un total de 165.282 recién nacidos vivos (0,51%), siendo la incidencia superior en los RN < 1500 gramos, que en los de peso superior. Comenzaron en las primeras 72 horas de vida el 83,3% y el 16,7% después de los 3 días de vida. El diagnóstico fue de meningitis microbiológicamente probada en el 78,6% de los casos. El principal factor de riesgo puesto de manifiesto fue

la prematuridad que se observó como antecedente en el 28,6% de los casos. En un 46,4% de los casos no se constató ningún factor de riesgo. ⁽¹²⁾

Meningitis vertical	
Número RN vivos	165.282
Número Meningitis (%)	84 (0,51%)
Meningitis probada (%)	66 (78,6%)
Meningitis probable (%)	8 (9,5%)
Meningitis no probada (%)	10 (11,9%)
Factores de riesgo:	
-Prematuridad	24 (28,6%)
-<1500gramos	12 (14,3%)
-Parto prematuro espontáneo	17 (20,2%)
-Fiebre intraparto	16 (19%)
-Rotura prematura o prolongada de membranas	12 (14,3%)
	10 (11,9%)
-Corioamnionitis	6 (7,1%)
-Hipoxia	3 (3,65)
-Infección urinaria	
Ningún factor de riesgo	39(46,9%)

Tabla 1. Incidencia y factores de riesgo de meningitis estudiado por Grupo de Hospitales Castrillo. ⁽¹²⁾

En cuanto al EGB, está presente en el 5-35% de los cultivos vágino-rectales realizados a gestantes asintomáticas. Si bien se produce la colonización del RN en el 42-72% de los casos, sólo presentarán sepsis el 2-4% de ellos, y de éstos la diseminación meníngea tendrá lugar en el 33% de los casos. ⁽⁷⁾

7. CLÍNICA

La presentación clínica es muy inespecífica, nos encontramos ante un “niño que no va bien” en las primeras 72 horas de vida.

Entre los hallazgos clínicos que cabría encontrar:

- Rechazo de tomas o pérdida de peso.
- Mala regulación de la temperatura (fiebre o hipotermia).
- Signos y/o síntomas digestivos: vómitos, diarrea, distensión abdominal, hepatoesplenomegalia, ictericia.
- Signos y/o síntomas respiratorios: quejido, aleteo, respiración irregular, taquipnea, cianosis, fases de apnea.
- Signos y/o síntomas neurológicos: apatía, irritabilidad, convulsiones, fontanela anterior a tensión.⁽⁸⁾

Haremos el despistaje de meningitis en todo recién nacido evaluado por sepsis. Los hallazgos clínicos más específicos son la fontanela anterior a tensión, que suele ser un hallazgo tardío, y la aparición de crisis convulsivas. Así pues, resulta clave la palpación de la fontanela anterior en el recién nacido séptico.⁽¹³⁾

8. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sepsis vertical debe plantearse cuando nos encontramos ante un recién nacido con clínica compatible en las primeras 72 horas de vida y factores de riesgo de transmisión vertical.

8.1 HEMOCULTIVO

La herramienta fundamental para el diagnóstico es el hemocultivo, considerado “gold standard”. El rendimiento mejora si tomamos dos muestras de dos venas periféricas distintas, para evitar falsos positivos por contaminación cutánea; y cuando las muestras que tomamos superan los 0,5-1 ml de sangre para evitar falsos negativos por disponer de poco material.

8.2 PUNCIÓN LUMBAR

Debemos completar el estudio mediante la realización de una punción lumbar, que llevaremos a cabo cuando las condiciones clínicas del neonato lo permitan. En determinadas circunstancias se retrasa o se contraindica la punción lumbar como son: compromiso cardio-respiratorio importante, signos de incremento de presión intracraneal (como la palpación de una fontanela a tensión o abombada), infección de la piel en el área de punción y alteraciones de la coagulación (como trombopenia severa y prolongación del tiempo de sangrado).

En el caso de encontrar signos de hipertensión intracraneal o focalidad neurológica, hay que realizar previamente un estudio de neuroimagen. En él podemos encontrar una serie de hallazgos que contraindican la punción lumbar por asociar alto riesgo de herniación.

Hallazgos en la TAC que asocian alto riesgo de herniación
Desplazamiento de estructuras de la línea media.
Obliteración/distorsión del cuarto ventrículo.
Obliteración o colapso de ventrículos laterales.
Obliteración cisternal: <ul style="list-style-type: none">• Cisterna supraquiasmática• Cisterna basilar• Cisterna cerebelosa• Cisterna superior• Cisterna cuadrigeminal
Proceso expansivo a cualquier nivel

Tabla 2. Hallazgos en la TAC asociados con alto riesgo de herniación. ⁽¹⁴⁾

En caso de retrasarse la realización de la punción lumbar y realizarse una vez iniciada la pauta antibiótica empírica, los cultivos y la tinción Gram pueden ser negativos. Sin embargo, la evaluación de la celularidad, el estudio citoquímico y la determinación de antígenos proporcionarán información a favor o en contra del diagnóstico de meningitis.

(14)

En cuanto a los resultados del análisis del líquido-cefalorraquídeo, se consideran hallazgos de meningitis bacteriana:

- Aspecto turbio, frecuentemente xantocrómico
- A nivel citoquímico:
 - Pleocitosis con más de 32 leucocitos por mm^3 y predominio de polimorfonucleares (más del 60%).
 - Proteínorraquia: la cifra de proteínas suele estar elevada por encima de 150mg/dl, hablamos de hiperproteínorraquia.
 - Glucorraquia: la concentración de glucosa en líquido cefalorraquídeo debe ser comparada con la glucemia, normalmente se encuentran valores inferiores al 50% de los valores en suero, hablamos de hipoglucorraquia.
- (9)
- La tinción Gram y el cultivo en diferentes medios nos permiten establecer el agente causal, pero en muchos casos son estériles lo que no excluye el diagnóstico de meningitis bacteriana.
- Otras mediciones: niveles de ácido láctico por encima de 35-40mg/dl, determinación de antígenos bacterianos y reactantes de fase aguda como proteína C reactiva.

8.3 OTRAS

- El cultivo de exudados periféricos, tiene gran valor para conocer la posible etiología; así la positividad de tres o más exudados al mismo germen, en presencia de clínica séptica y hemocultivo negativo nos permite orientar cuál es el germen responsable.
- El cultivo del frotis vágino-rectal materno, se indica en caso de que no se realizara durante el embarazo y se trate de una infección con una clínica de

comienzo tardío. En caso de positividad, si coincide con el germen aislado en el hemocultivo confirma la transmisión vertical de la infección.

8.4 HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO

Puesto que los resultados de la anterior batería de pruebas tardarán varios días en conocerse, disponemos de herramientas de diagnóstico rápido para precisar la necesidad o no de tratamiento antibiótico empírico, entre ellas: hemograma, reactantes de fase aguda y detección de antígenos bacterianos.

8.4.1. Hemograma:

- El recuento de leucocitos disminuido es una señal de alarma en un recién nacido. La neutropenia (<1.750 células/mm³) es frecuente en sepsis neonatal, pero es más sensible la presencia de formas inmaduras, que es indicativo de infección bacteriana: el índice neutrófilos inmaduros/neutrófilos maduros (I/M) superior a 0,20 y el índice neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales (I/T) superior a 0,16.
- El recuento de plaquetas disminuido es un hallazgo tardío y muy inespecífico.

8.4.2. Reactantes de fase aguda:

8.4.2.1. Proteína C reactiva (PCR)

La PCR es una proteína plasmática sintetizada en el hígado tras el estímulo de diversas citocinas, siendo interleucina 6 la más importante. Comienza a elevarse a partir de las 6 horas del inicio inflamatorio, alcanzando un pico de concentración máxima a las 36 horas, con una vida media de 5-7 días. Tiene una sensibilidad que oscila entre el 70-90%, si bien el valor predictivo negativo es superior al 90%. Repitiendo la prueba a las 12-24 horas se incrementa la sensibilidad al 90% y el valor predictivo negativo al 98%. El límite superior de la normalidad se sitúa en 1,5 mg/dl en la primera semana de vida, puesto que se produce una sutil elevación fisiológica en el RN, y en 1 mg/dl a partir de la primera semana.

8.4.2.2. Procalcitonina (PCT)

La PCT a pesar de ser la prohormona de la calcitonina, no tiene función hormonal. Sus niveles aumentan en sangre de manera significativa a partir de las 3 horas del estímulo infeccioso, alcanzando un pico de concentración máxima a las 6 horas, con una vida media de 24-48 horas; siendo por tanto un marcador más precoz que la PCR. .

Se eleva de manera fisiológica en las primeras 48 horas de vida estableciéndose el límite superior de la normalidad en 3 ng/ml en los 3 primeros días de vida y en 0,5 ng/ml posteriormente. Dicha elevación, se cree que guarda relación con el estrés que sufre el RN durante el parto y con la adaptación a la vida extrauterina, unido a la activación del sistema inmune por la rápida colonización bacteriana de piel y mucosas. ⁽¹⁵⁾

8.4.2.3 Interleucina 6 (IL-6)

La IL-6 es una de las citocinas proinflamatorias más importantes. Puede ser sintetizada por la mayoría de las células nucleadas aunque su fuente más importante son las células del sistema inmune: linfocitos T, B, monocitos y macrófagos. Tras la llegada del agente bacteriano tiene lugar una rápida elevación de moléculas proinflamatorias, cuyo papel es preparar al huésped para hacer frente a la infección. La elevación de IL-6 es muy precoz, pudiendo cuantificarse a partir de la primera hora de infección, alcanza el pico máximo de concentración a las 4-6 horas y rápidamente desciende, de manera que a partir de las 24-48 horas del inicio de la infección, los niveles de IL-6 son indetectables. Tiene un valor predictivo negativo del 99%. El punto de corte más aceptado se sitúa en torno a 50 pg/ml. No se ha observado elevación fisiológica de IL-6, por lo que los niveles de esta citocina pueden ser valorados con independencia de la edad cronológica.

Debido a la corta vida media de la IL-6, su ventana de utilidad es muy limitada, por lo que se recomienda su uso combinado con otros reactantes de fase aguda que tengan unas cinéticas más prolongadas. La mayoría de los autores propone asociar IL-6 con PCR. Por un lado, la IL6 presenta una rápida elevación tras el estímulo infeccioso con una sensibilidad y un valor predictivo negativo muy elevados al inicio; por su parte la PCR presenta un aumento progresivo de sus valores a lo largo de las 12-48 horas del cuadro infeccioso con niveles estables en el tiempo, con una especificidad y una sensibilidad que aumentan con las determinaciones seriadas. La asociación de ambos parámetros ha demostrado tener un valor predictivo negativo y una sensibilidad más elevadas que si se estudian individualmente. ^(16,17)

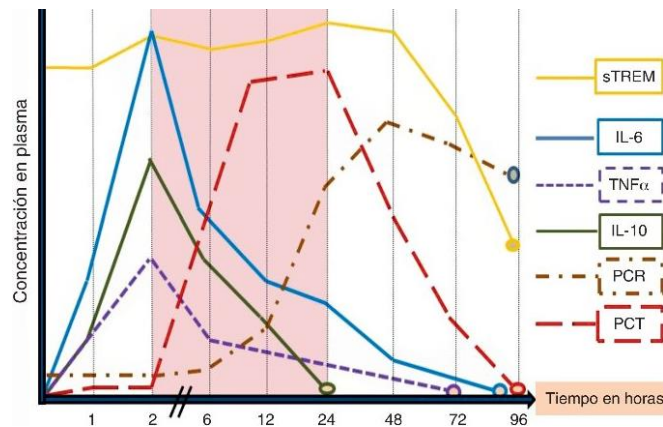


Gráfico 4. Cinética de los biomarcadores de inflamación e infección. ⁽¹⁸⁾

8.4.3. Pruebas para la detección de antígenos bacterianos:

Se trata de la detección de antígenos bacterianos en muestras de sangre, líquido cefalorraquídeo o de orina estéril (obtenida por aspiración suprapúbica o sondaje). Se emplean la aglutinación con partículas de látex y la contraelectroforesis, para detectar los polisacáridos capsulares de EGB y *E. coli K1* en líquidos biológicos.

Es un método inmunológico útil por su rapidez con un valor predictivo negativo del 99%, pero con la limitación de la elevada tasa de falsos positivos atribuible a colonización perineal.

8.4.4. Otras:

- Aspirado gástrico: la presencia de gérmenes y polimorfonucleares es predictora de sepsis con una sensibilidad y especificidad superior al 80%.
- Aspirado traqueal o lavado broncoalveolar: cuyo cultivo puede ser positivo en recién nacidos con neumonía congénita a pesar de hemocultivo negativo.

8.5 RESULTADOS

En función de los resultados, cuando los tests de diagnóstico rápido son positivos se considera sepsis probable y se inicia antibioterapia empírica; si estos fueran negativos se considera sepsis no probable y no se realiza tratamiento. No obstante, si persiste clínica compatible, se repite la analítica a las 12-24 horas y se actúa en función de los resultados.

Una vez conocida la microbiología del hemocultivo, si es positiva se diagnostica sepsis probada y si es negativa, sepsis clínica.

Si la clínica se inicia después del tercer día de vida, para confirmar el diagnóstico de sepsis vertical se requiere que el hemocultivo sea positivo a germen típico de transmisión vertical (EGB, *E. coli*), y el aislamiento del mismo germen en exudado vaginal materno y/o exudados periféricos tomados en las primeras 24 horas de vida. ⁽¹⁹⁾

Criterios de inclusión para infecciones de transmisión vertical
<p>Sepsis probada: edad inicio <72 horas de vida + clínica y biología de sepsis + hemocultivo positivo</p> <ul style="list-style-type: none"> • En RN >72 horas de vida para considerar sepsis vertical ha de reunir todos los requisitos siguientes: clínica y biología de sepsis, hemocultivo positivo a germen típico de transmisión vertical y aislamiento del mismo germen en exudado vaginal materno y/o exudados periféricos tomados en las primeras 24 horas de vida.
<p>Sepsis clínica: edad inicio <72 horas de vida + factores de riesgo de transmisión vertical + clínica y biología de sepsis + hemocultivo negativo + administración de antibióticos intraparto (no excluyente) + tratamiento antibiótico (≥5 días)</p>
<p>Bacteriemia: edad inicio <72 horas de vida + factores de riesgo de infección vertical + no clínica ni biología de sepsis + hemocultivo positivo a germen típico de transmisión vertical.</p>

Tabla 3. Criterios de inclusión para infecciones de transmisión vertical elaborados por el Grupo de Hospitales Castrillo. ⁽¹¹⁾

En función de los resultados del hemocultivo y el análisis del líquido cefalorraquídeo modificaremos la pauta de antibioterapia empírica establecida previamente.

En caso de que el paciente no respondiera al tratamiento podría realizarse una punción ventricular, con cultivo y examen de líquido, por si hubiera desarrollado una ventriculitis que estuviera impidiendo la resolución del cuadro. ⁽¹³⁾

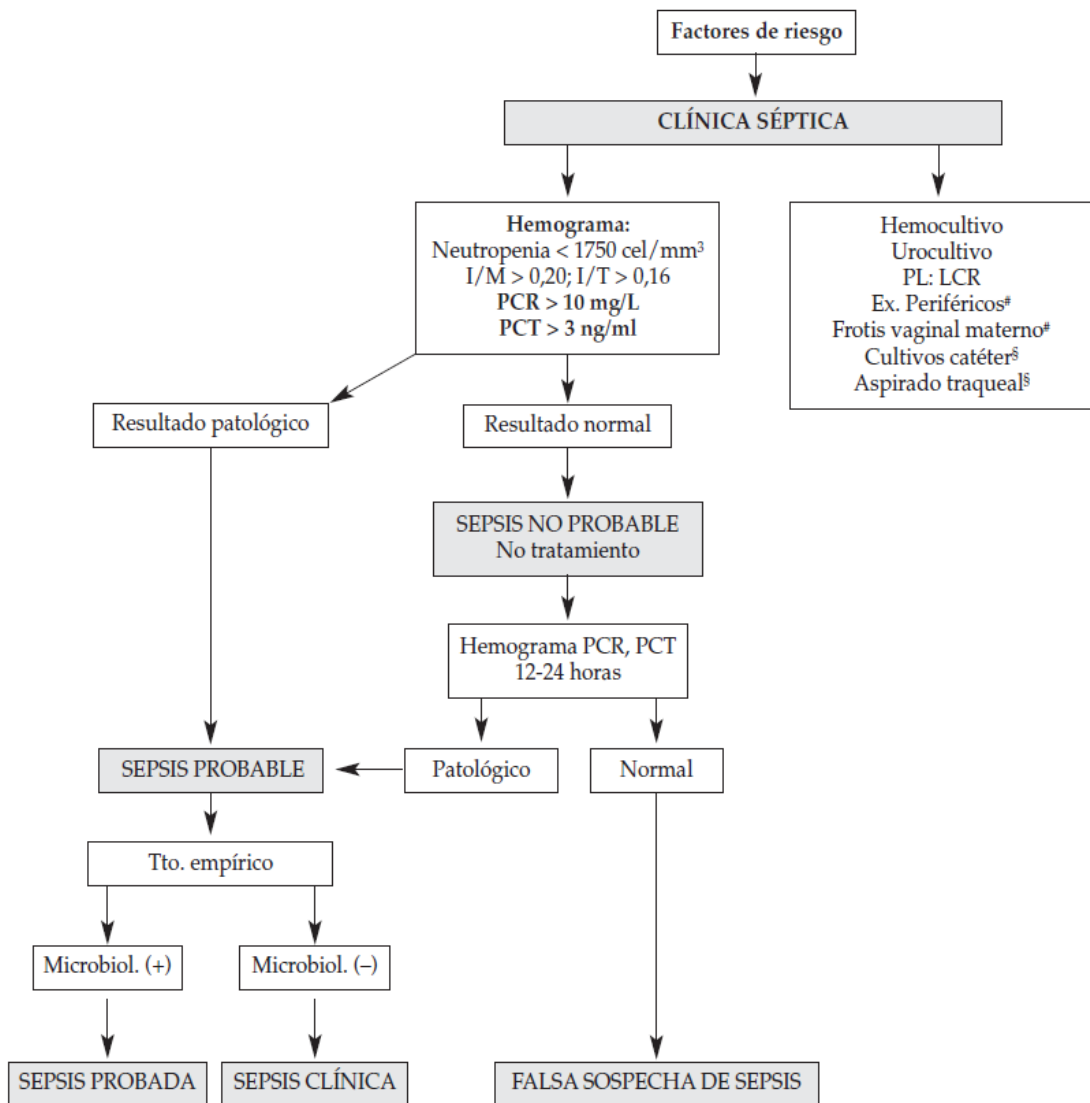


Gráfico 5. Algoritmo diagnóstico de sepsis neonatal. ⁽¹⁹⁾

9. TRATAMIENTO

En el abordaje del recién nacido se emplean medidas generales de soporte y medidas específicas del proceso infeccioso.

9.1 MEDIDAS GENERALES

- Valorar criterios de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN).
- Monitorización de constantes vitales y controles analíticos frecuentes, con objeto de detectar precozmente o prevenir la presencia de complicaciones. Debe procurarse una manipulación mínima con normas de asepsia rigurosa.
- Alimentación: será en la medida de lo posible materna, y en su defecto, una fórmula adaptada a la edad neonatal. Si por el estado de gravedad no es posible la alimentación vía oral o enteral, se empleará la vía parenteral.
- Hidratación y corrección de la acidosis: mantener una hidratación correcta. En caso de acidosis metabólica descompensada, debe corregirse con bicarbonato sódico, siendo su uso muy restringido en neonatos muy inmaduros por el riesgo de hemorragia intraventricular.
- Tratamiento sintomático: en caso de hipotermia control con medidas físicas y paracetamol; en caso de inestabilidad hemodinámica con hipotensión y oliguria control con inotrópicos; en caso de descenso de PaO₂ control con oxigenoterapia; etc...
- Transfusiones: se está evaluando la utilidad de la administración de inmunoglobulinas intravenosas para disminuir la mortalidad en neonatos con sospecha de infección o sepsis probada.

9.2 MEDIDAS ESPECÍFICAS

Se basa en antibioterapia precoz y enérgica inmediatamente después de obtener las muestras para cultivos bacteriológicos.

Como pauta inicial: una penicilina, ampicilina intravenosa, 50-100mg/kg/día repartida cada 12 horas (en RN<2.000 gramos) o 75-150 mg/kg/día repartida cada 8 horas (en RN>2.000 gramos) asociado a un aminoglucósido, gentamicina intravenosa, 2,5 mg/kg cada 18-24 horas (en RN<2.000 gramos) o 2,5 mg/kg cada 12 horas (en

RN>2.000gramos). Ampicilina y gentamicina tienen acción sinérgica y un espectro de acción que cubre los principales gérmenes implicados en estas infecciones: EGB, enterobacterias (sobre todo *E. coli*) y *Listeria monocytogenes* (poco frecuente en nuestro medio).

La administración de gentamicina necesita monitorización de niveles antibióticos por su nefro y ototoxicidad dosis-dependiente. En caso de insuficiencia renal o sordera familiar puede utilizarse como alternativa la combinación de ampicilina con una cefalosporina de tercera generación, cefotaxima (vía intravenosa, 100 mg/kg/día cada 12 horas).

Ante la sospecha de meningitis la pauta que se recomienda es ampicilina a dosis doble que en la sepsis, en combinación con gentamicina. La cefotaxima presenta una mayor difusión al líquido cefalorraquídeo, no obstante, se ha comunicado que el empleo de cefotaxima en el tratamiento inicial de sepsis neonatal puede favorecer la emergencia rápida de resistencias entre los bacilos Gram negativos, de ahí que de entrada se prefiera el uso de gentamicina.

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

En el caso particular de EGB, presentan gran sensibilidad a ampicilina pese a su empleo en la profilaxis intraparto, y se intentara utilizar en monoterapia siempre que sea posible.

En lo que se refiere a duración del tratamiento, la mayoría de autores proponen mantener la antibioterapia vía intravenosa durante 21 días. Sin embargo, a las 48-72 horas llevaremos a cabo un control evolutivo consistente en punción lumbar de control y determinación de reactantes de fase aguda, en caso de que se obtengan valores normales, la antibioterapia debe suspenderse. ^(20,21)

10. COMPLICACIONES

Entre las complicaciones que cabría encontrar en el curso de una meningitis neonatal se encuentran:

- Infartos y/o hemorragias cerebrales.
- Abscesos subdurales y/o epidurales.
- Convulsiones: es importante tener en cuenta el momento de aparición, aquellas que ocurren precozmente en el curso de la enfermedad no se relacionan con secuelas, mientras que las que aparecen después del tercer día de tratamiento tienen más riesgo de secuelas asociadas.
- Hipertensión intracraneal: las bacterias patógenas al alcanzar el líquido cefalorraquídeo liberan antígenos y productos tóxicos bacterianos que actúan sobre el endotelio de vasos cerebrales y sobre macrófagos, con liberación de citocinas y óxido nítrico, que aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Se produce el paso de líquido y proteínas al espacio intersticial, provocando un edema cerebral progresivo con la consecuente hipertensión intracraneal. La herniación es extremadamente rara, dada la presencia de fontanelas abiertas.⁽⁹⁾
- Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH): en situaciones de hipovolemia se producen grandes cantidades de hormona antidiurética, lo que se asocia con retención hídrica y mayor hipertensión intracraneal. Por esto, es necesario mantener la tensión arterial sistémica en niveles adecuados para prevenir la mala perfusión cerebral.
- Ventriculitis: aparece con mayor frecuencia en meningitis producidas por bacilos entéricos Gram negativos. Los síntomas que se presentan son casi siempre debidos a la obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo, por los altos niveles de detritus y proteínas, originando hidrocefalia. Es difícil esterilizar el líquido y puede requerir manejo quirúrgico.
- Trastornos neurológicos focales como hemiparesia, parálisis facial y alteraciones visuales pueden aparecer precozmente en el curso de la enfermedad, debidas a necrosis cortical, vasculitis o trombosis y relacionarse con secuelas neurológicas a largo plazo.

- Hipoacusia: secundaria a inflamación del conducto coclear y del nervio auditivo, que puede llevar a sordera reversible o permanente. ⁽²²⁾

Mención especial requiere la hidrocefalia, puesto que fue la complicación presentada por el RN del caso clínico que presentaré en último lugar.

10.1 HIDROCEFALIA

10.1.1. Concepto

Se define como un incremento del volumen total de líquido cefalorraquídeo en el interior de la cavidad craneal, lo que conduce a un aumento del tamaño de los espacios que lo contienen (ventrículos, espacio subaracnoideo y cisternas basales). En cuanto a su etiología, puede deberse a un aumento de producción de líquido cefalorraquídeo o, lo que es más habitual, a una disminución de su reabsorción.

- En función del grado de dilatación puede estratificarse en: leve (10-12 mm), moderada (12-15 mm) y severa (>15 mm).
- En función de si comunica o no con el espacio subaracnoideo se clasifica en comunicante o no comunicante.

10.1.2. Manifestaciones clínicas

Esta entidad puede manifestarse por una serie de hallazgos:

- Crecimiento excesivo del perímetro cefálico (macrocefalia).
- Desproporción craneofacial.
- Fontanela abombada o tensa.
- Diástasis de suturas
- Venas pericraneales dilatadas.
- Signos oculares (ojos en sol poniente/estrabismo).
- Irritabilidad, vómitos.
- Retraso psicomotor.

10.1.3. Diagnóstico

En el diagnóstico clínico se observa un aumento progresivo del perímetro cefálico y una fontanela anterior a tensión. Como prueba de imagen inicial en niños menores de 18

meses, en los que la fontanela anterior permanece abierta, se prefiere el uso de la ecografía transfontanelar, dado que es una herramienta inocua. Sin embargo, la ecografía tiene sus limitaciones y para filiar la etiología del proceso la herramienta de elección es la resonancia magnética (RNM).

10.1.4 Tratamiento

El tratamiento médico puede plantearse en aquellos casos en los que la dilatación ventricular sea entre leve y moderada con una lenta progresión, empleando acetazolamida (25-100 mg/kg/día) o furosemida (1 mg/kg/día), que pretenden disminuir la producción de líquido cefalorraquídeo.

En niños menores de un año con hidrocefalia secundaria a meningitis, la herramienta de elección es la ventriculostomía endoscópica del tercer ventrículo, consistente en la realización de una pequeña incisión en el suelo del tercer ventrículo y desde aquí se deriva el líquido a la cisterna quiasmática. Es un método seguro que obtiene buenos resultados en la mitad de los casos intervenidos evitando así la colocación de una derivación extracraneal.

Otra alternativa son las válvulas de derivación ventrículo-peritoneal, se emplean desde hace más de cincuenta años contando con una gran experiencia y avances tecnológicos, pero a pesar de ello se encuentran gran número de complicaciones asociadas. Por esto, se recomienda el empleo siempre que sea posible de técnicas neuroendoscópicas. ⁽²³⁾

Complicaciones de los sistemas de derivación ventrículo-peritoneal
Infecciones (meningitis, ventriculitis)
Obstrucción mecánica del sistema
Peritonitis
Ascitis de LCR/quistes abdominales
Hernias inguinales
Migración de la derivación al interior de cavidad abdominal
Síndromes de hiperdrenaje de LCR: <ul style="list-style-type: none"> • Obstrucción del extremo ventricular de la derivación • Colapso ventricular sintomático • Hematoma subdural • Cuarto ventrículo aislado

Tabla 4. Complicaciones de los sistemas de derivación ventrículo-peritoneal. ⁽²³⁾

11. SEGUIMIENTO

A lo largo del ingreso se plantean una serie de medidas que nos permiten detectar precozmente la presencia de complicaciones.

Pasadas 48 horas del inicio de la antibioterapia, se debe realizar un hemograma, determinación de reactantes de fase aguda, un hemocultivo y una punción lumbar de control, que nos permiten evaluar la eficacia terapéutica.

Como métodos útiles y no invasivos para el control evolutivo disponemos de la medida del perímetro cefálico, que nos permite detectar hipertensión intracraneal; del fondo de ojo, que nos permite detectar anomalías visuales precoces; y de la ecografía transfontanelar, que nos dará información sobre el tamaño ventricular, presencia de coágulos en su interior, e incluso presencia de abscesos. Si bien, las pruebas de imagen como la tomografía axial computerizada (TAC) o la RNM nos darán mayor precisión en la evaluación de complicaciones.

Se realizará un electroencefalograma (EEG) a todo neonato que presente convulsiones, ya sea tempranas o tardías.

Al finalizar el tratamiento, se realizarán potenciales evocados auditivos para detectar posibles secuelas auditivas.

Al alta, será importante remitir al paciente a revisión en consultas externas de neonatología para vigilar las posibles secuelas a largo plazo, entre las que se encuentran: alteraciones en la conducta y/o del aprendizaje, disminución de la agudeza visual y/o auditiva, retraso psicomotor, espasticidad y/o paresia, hidrocefalia y convulsiones.⁽²¹⁾

12. PREVENCIÓN

La prevención es la principal herramienta de abordaje. Las estrategias de prevención se basan en la detección de madres portadoras de EGB, antibioterapia intraparto a las madres colonizadas y seguimiento del recién nacido. Estas recomendaciones han sido descritas por la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología, la Sociedad Española de Neonatología y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica, en consenso con las del *Center of Diseases Control* y las recientes aportaciones del Grupo de Hospitales Castrillo. Desde su implantación en 1996 se ha observado una reducción significativa del 53,75% en las sepsis verticales en general, y del 71,6% en el caso concreto de EGB.

Es evidente que con la profilaxis antibiótica intraparto se obtienen beneficios claros pero también se deben tener en cuenta posibles consecuencias, como la aparición de cepas resistentes a los antibióticos habitualmente utilizados en la sepsis; y que existan oportunidades de abordaje perdidas por incorrecta aplicación de los criterios de profilaxis o por la presencia de exudados vaginales falsamente negativos (por su obtención cuando la madre estaba tomando antibióticos, por contaminación intermitente vaginal o por posibles fallos en la recogida de muestras y/o procesamiento bacteriológico).⁽²²⁾

12.1 ESTUDIO DE LA COLONIZACIÓN MATERNA POR EGB

Se recomienda realizar un cultivo vaginal y rectal a todas las gestantes entre la 35 y 37 semanas de gestación. El estudio debe repetirse si han transcurrido más de 5 semanas desde su realización hasta el parto.

12.2 INDICACIONES DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA INTRAPARTO

Se recomienda profilaxis antibiótica intraparto en las siguientes situaciones:

1. Todas las mujeres identificadas como portadoras vaginales o rectales de EGB en un cultivo practicado durante las 5 semanas previas al parto.
2. Todas las mujeres a las que se detecte EGB en orina durante la gestación, independientemente del resultado del cultivo vaginal o rectal si se ha realizado.

3. Todas las gestantes que previamente hayan tenido un hijo con infección neonatal por EGB, con independencia del resultado del cultivo vaginal o rectal si se ha realizado.
4. Cuando no se conozca el estado de colonización se ofrecerá profilaxis:
 1. Si existe rotura de membranas ovulares de duración superior a 18 horas.
 2. Si existe fiebre intraparto igual o superior a 38°C.
 3. Si se produce el parto espontáneamente antes de la semana 37 de gestación.

La profilaxis intraparto no esta indicada en los siguientes casos:

1. Cultivo vaginal y rectal negativo a EGB en las cinco semanas previas al parto, aunque existan factores de riesgo, aunque haya sido positivo en un embarazo anterior o aunque ocurra el parto antes de la semana 37 de gestación.
2. Recién nacido a término sin factores de riesgo, en el caso de que se desconozca el estado de portadora de la madre.
3. Cesárea programada con cultivo positivo a EGB sin comienzo del parto y con membranas íntegras.

12.3 PAUTA DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

Se recomienda aplicar desde el inicio de la dinámica del parto o la rotura de las membranas ovulares la siguiente pauta: penicilina G sódica, por vía intravenosa, 5 millones de unidades, seguido de 2,5 millones de unidades cada 4 horas hasta el expulsivo. Se considera profilaxis completa si se administran al menos 2 dosis con un intervalo de 4 horas.

Como alternativa, se puede administrar ampicilina, por vía intravenosa, 2 gramos al comienzo, seguido de 1 gramo cada 4 horas hasta el expulsivo. Es preferible la utilización de penicilina, puesto que la utilización sistemática de ampicilina puede favorecer la aparición microorganismos resistentes.

En caso de alergia a betalactámicos se recomienda: si no hay riesgo de anafilaxia la administración de cefazolina (2 gramos al inicio y luego 1 gramo cada 8 horas hasta el

parto); y en caso de riesgo de anafilaxia la administración de clindamicina (900 mg cada 8 horas).

12.4 SEGUIMIENTO DEL RECIÉN NACIDO

La actitud a seguir en caso de un recién nacido cuya madre recibió profilaxis antibiótica frente a EGB depende de si el recién nacido está asintomático o presenta clínica séptica:

- En caso de encontrarse asintomático:
 - Si la gestante recibió la pauta profiláctica completa:
 - Si el parto tuvo lugar después de la semana 37 de gestación, bastaría con mantenerlo en observación durante 24-48 horas.
 - Si el parto tuvo lugar antes de la semana 37 de gestación, habría que mantenerlo en observación 48 horas y realizar control con hemograma, PCR y hemocultivos.
 - Si la gestante recibió la pauta profiláctica incompleta, esto es, una sola dosis, habría que mantenerlo en observación 48 horas y realizar control mediante hemograma, PCR y hemocultivos.
- En caso de presentar clínica séptica, haríamos una evaluación completa incluyendo hemograma, PCR, hemocultivo y punción lumbar si está estable, y pautaríamos tratamiento antibiótico empírico con ampicilina y gentamicina.

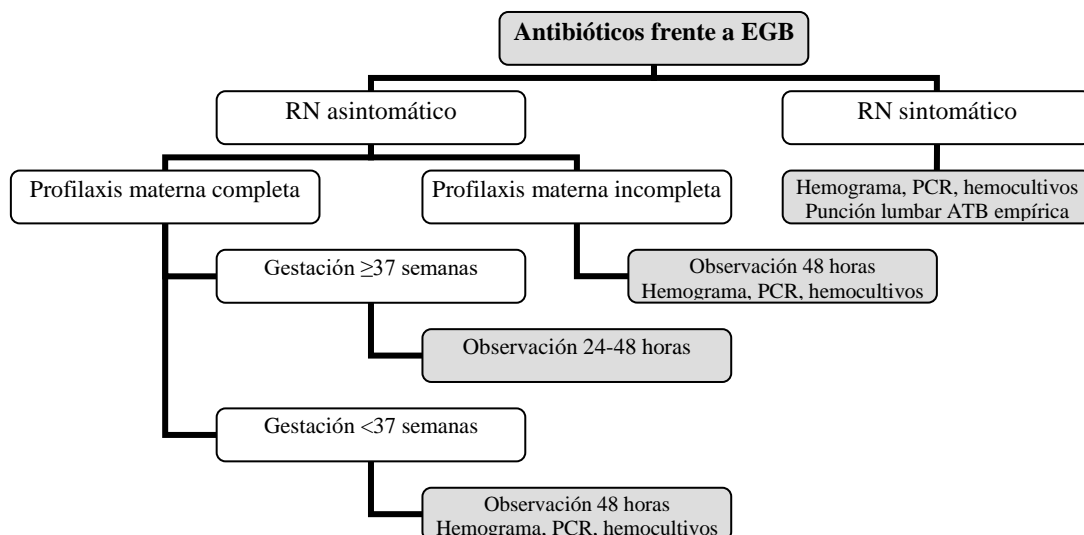


Gráfico 6. Manejo del RN de madre con profilaxis antibiótica frente a EGB ⁽¹⁹⁾

La actitud ante un recién nacido cuya madre recibió profilaxis antibiótica por sospecha de corioamnionitis, depende de la temperatura materna:

- Si la temperatura materna es igual o superior a 38,8°, hacemos una evaluación completa e iniciamos tratamiento antibiótico empírico.
- Si la temperatura materna es inferior a 38,8°, dependerá de presencia o ausencia de síntomas en el neonato:
 - Si está asintomático, lo mantenemos en observación durante 48 horas, y realizamos control mediante hemograma, PCR y hemocultivos.
 - Si el neonato tiene síntomas sépticos, hacemos una evaluación completa e iniciamos tratamiento antibiótico empírico. ^(13,19,24)

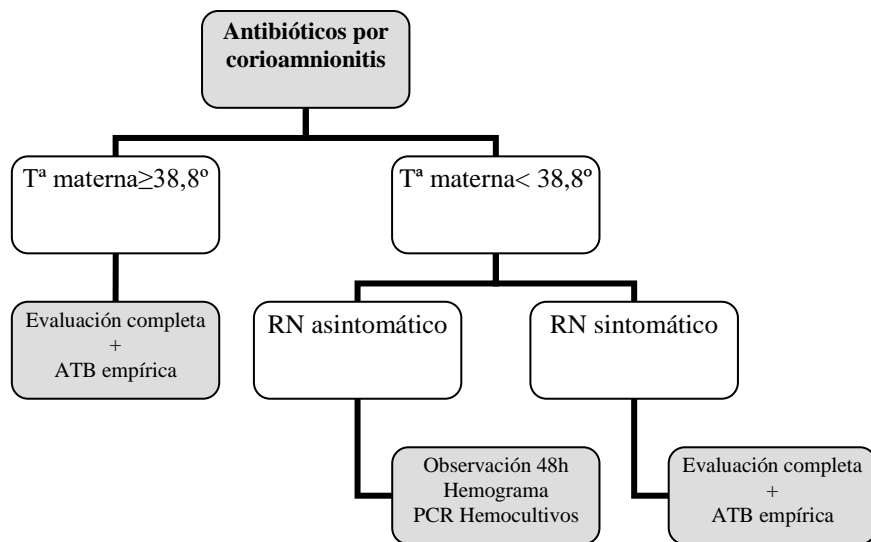


Gráfico 7. Manejo del RN de madre que recibió profilaxis antibiótica por sospecha de corioamnionitis. ⁽¹³⁾

13. MORTALIDAD

La mortalidad de la sepsis vertical en la experiencia del “Grupo de Hospitales Castrillo” ha permanecido estable, oscilando entorno al 8-10%. Presenta diferencias según el peso al nacimiento, siendo superior en los niños menores de 1.500 gramos. Respecto al germen causal, tienen una mortalidad más elevada las originadas por Gram negativos frente a las producidas por Gram positivos. La mortalidad asociada a las infecciones causadas por EGB es actualmente inferior al 5%.⁽⁸⁾

En cuanto a la meningitis vertical, la mortalidad sigue siendo elevada, a pesar de los progresos en el diagnóstico y tratamiento, oscila entre el 10-35%, siendo mayor en los recién nacidos de muy bajo peso. En la serie del Grupo de Hospitales Castrillo fallecieron el 8,3%, sobrevivieron sin secuelas el 79,7% y con secuelas el 12%. Respecto al germen causal, la mortalidad fue similar en las meningitis por EGB y en las producidas por *E. coli*.⁽⁹⁾

14. CASO CLÍNICO

Recién nacido que llega a urgencias a los minutos de vida tras parto de comienzo espontáneo en domicilio e ingresa en nidos para valoración.

Antecedentes de interés

Padre de 37 años de edad, origen senegalés, sin enfermedades relevantes, fumador de 8 cigarrillos/día sin otros hábitos tóxicos.

Madre de 34 años de edad, de origen senegalés, grupo 0 Rh+, sin enfermedades relevantes ni hábitos tóxicos. Tercigesta, con dos partos eutócicos previos, el primero en 2006 y el segundo en 2012.

El embarazo actual estuvo bien controlado. El parto se produjo en la semana 39+1. Ecografías de control con resultados normales. Serologías negativas. El cultivo vagina-rectal realizado entre las semanas 35 y 37 de gestación tuvo un resultado positivo para EGB, pero dado que el parto tuvo lugar en el domicilio no se llevó a cabo la profilaxis correspondiente.

Situación al ingreso en nidos

Recién nacido de parto eutócico de comienzo espontáneo en domicilio con presentación cefálica, líquido amniótico claro y placenta íntegra de 600 gramos de peso. Buena adaptación cardiorrespiratoria, con puntuación en el test de Apgar en el primer minuto 10, y a los cinco minutos 10.

Exploración física:

- Sexo femenino, peso 3020 gramos, longitud 47 cm. Situándose en el percentil 50 para peso y longitud.
- Perímetro cefálico 34,5 cm. Situándose entre los percentiles 50 y 85.
- Cordón umbilical normal con dos arterias y una vena.

Se realiza el cribado endocrino metabólico neonatal, con resultados dentro de la normalidad; el cribado auditivo mediante otoemisiones acústicas es normal; se administra la vacuna de hepatitis B y la profilaxis oftalmológica.

Ingreso en Unidad de Neonatología

A las 36 horas de vida el RN presenta irritabilidad, disminución de tomas y distermia (temperatura de 37,8°C), por lo que se decide ingreso en Unidad de Neonatología para valoración.

A la exploración se encuentra ligeramente taquicárdica a 162 latidos por minuto, y taquipneica con una frecuencia respiratoria de hasta 80 respiraciones por minuto, con tiraje subcostal y una saturación de oxígeno del 94%. Las cifras tensionales son adecuadas. A la palpación de la fontanela anterior se encuentra normotensa. El resto de la exploración es anodina, sin hallazgos patológicos.

Los hallazgos de taquicardia, taquipnea y distermia, junto a la falta de profilaxis intraparto de EGB conducen a una alta sospecha de infección, de manera que la hipótesis diagnóstica es de sepsis vertical puesto que se cumplen criterios: se trata de un RN de menos de 72 horas de vida, con factores de riesgo de transmisión vertical y clínica inespecífica compatible.

Se solicitan una serie de exámenes complementarios y se recogen muestras para su examen bacteriológico de sangre y de orina. Ante toda sospecha de sepsis en el RN, hay que descartar el desarrollo de meningitis mediante la realización de una punción lumbar, que en este caso debido a la inestabilidad hemodinámica inicial se retrasa hasta que las condiciones clínicas del neonato lo permitan.

Resultados de los exámenes complementarios, manejo y evolución

- Hemograma:
 - Leucocitos (2.500 células/mm³). La leucopenia en un RN es un signo de alarma, a diferencia de la leucocitosis que es un hallazgo común.

Fórmula leucocitaria:

- Neutrófilos 61%, cayados 7%, mielocitos 2%, metamielocitos 4%.
- Linfocitos 21%.
- Monocitos 4%.
- Eosinófilos 1%.
- Basófilos 0%.

Se consideran parámetros con alta sensibilidad en el diagnóstico de sepsis: el índice neutrófilos inmaduros/neutrófilos maduros superior a 0,20, en este caso, 0,21; y el índice de neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales superior a 0,16, es este caso, 0,18.

- Plaquetas 177.000/mm³ (dentro de la normalidad)
- Hematíes 4,19 millones/mm³, hemoglobina 21,5 g/dl, hematocrito: 66,7% (dentro de la normalidad)
- Equilibrio ácido-base: pH 7,27. pCO₂ 35mmHg, HCO₃ 16.1. EB -9,8 mmol/L. Situación de acidosis metabólica.
- Lactato: 9,1 mmol/l. Marcador de hipoperfusión.
- PCR: 5,7 mg/dl.
- Sedimento de orina: pH 6,5, 10-20 leucocitos/campo, flora bacteriana +, células epiteliales de descamación ++.

Los resultados son compatibles con sepsis vertical. De entrada se mantiene en monitorización continua, se inicia fluidoterapia y antibioterapia empírica vía intravenosa ante la sospecha de sepsis vertical con cefotaxima (140 mg/12h), ampicilina (140 mg/12h) y gentamicina (11,5mg/24h).

En el primer día de evolución se observa un comportamiento anormal (pone los ojos en blanco, dirige la mirada al techo y mantiene las extremidades inferiores elevadas sin apoyarlas en la cuna). Ante esto, se realiza un electroencefalograma en el que se observa un trazado normal sin anomalías. Sin embargo, ante estos hallazgos y teniendo en cuenta la alta frecuencia de meningitis en el curso de sepsis se decide tratar de forma empírica duplicando las dosis de cefotaxima y ampicilina, y manteniendo la misma dosis de gentamicina.

Tras 12 horas de antibioterapia, el RN se encuentra estable, con mejoría del estado general, constantes en rango de normalidad y buena tolerancia oral a expensas de lactancia mixta. De manera que se procede a la realización de la punción lumbar.

Se solicita un nuevo control de PCR donde se obtiene un pico de 11,8mg/dL que posteriormente va en descenso.

Evoluciona favorablemente, la ganancia ponderal es adecuada, se hacen controles evolutivos del perímetro cefálico que se mantiene en 34,5 cm (percentiles 50-85), dentro de los límites de normalidad; y a la palpación la fontanela anterior permanece normotensa.

Tras seis días de antibioterapia se obtienen resultados de laboratorio: el hemocultivo resulta positivo a EGB, en el antibiograma se observa sensibilidad a ampicilina y resistencia a gentamicina, y el urocultivo es negativo.

Con el resultado del hemocultivo positivo para EGB, puede afirmarse que se trata de una sepsis vertical probada. Conociendo el germen implicado y la sensibilidad a antibióticos puesta de manifiesto en el antibiograma, se revisa la pauta de tratamiento y se decide suspensión de gentamicina, manteniendo la misma pauta de ampicilina y cefotaxima.

Se lleva a cabo un control mediante hemograma (leucocitos $8.400/\text{mm}^3$, con 44,3% de polimorfonucleares) y PCR en descenso de 2,26mg/dl; los parámetros van volviendo a la normalidad.

El séptimo día de antibioterapia se obtiene el resultado del análisis del LCR:

- Aspecto turbio, xantocrómico.
- Bioquímica:
 - Pleocitosis a expensas de leucocitos con predominio polimorfonucleares: leucocitos $52.800/\text{mm}^3$ con 97% de polimorfonucleares.
 - Hiperproteíorraquia: proteínas totales 5,45 g/l.
 - Hipogluorraquia: 0mg/dl.
- Cultivo: positivo a EGB
- Serologías (virus Epstein-Barr, citomegalovirus, virus herpes simple, virus varicela zoster y enterovirus): negativas



Se confirma la existencia de meningitis bacteriana por diseminación hematogena en el curso de sepsis vertical y se aumenta la pauta antibiótica de ampicilina y cefotaxima a 200 mg cada 8 horas vía intravenosa.

Pasados cinco días y tras 14 de antibioterapia, en los que la evolución del neonato en la unidad es buena, se realiza como control evolutivo del cuadro un nuevo hemocultivo, que resultó negativo. Por otra parte, se llevan a cabo un fondo de ojo y una ecografía transfontanelar, que son herramientas no invasivas de gran utilidad en la identificación precoz de complicaciones, ambas con resultados dentro de la normalidad.



Se realiza un nuevo EEG de control sin observarse anomalías.

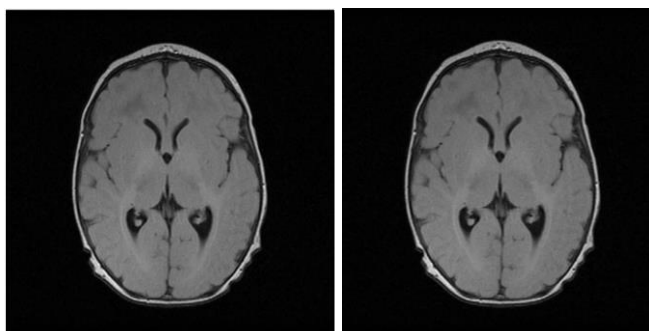
Tras 21 días de antibioterapia intravenosa, se lleva a cabo una punción lumbar de control para valorar la eficacia terapéutica. Cuando se conoce su resultado negativo se solicita una nueva determinación de PCR que resulta de 0,02 mg/dL y se decide suspensión de la antibioterapia tras 27 días de administración.

Evaluación previa al alta domiciliaria

Se hace una valoración global de la medida del perímetro cefálico durante el ingreso que se ha mantenido entre los percentiles 50 y 85.

Es obligado descartar la existencia de posibles secuelas asociadas y para ello se realizan potenciales evocados auditivos y se solicita una prueba de neuroimagen (RNM).

- Potenciales evocados auditivos: normal
- RNM: pequeñas áreas hipointensas localizadas a nivel de la intersección córtico-subcortical frontal bilateral que podrían corresponder con pequeñas áreas de leucoencefalopatía relacionadas con el proceso de meningitis.

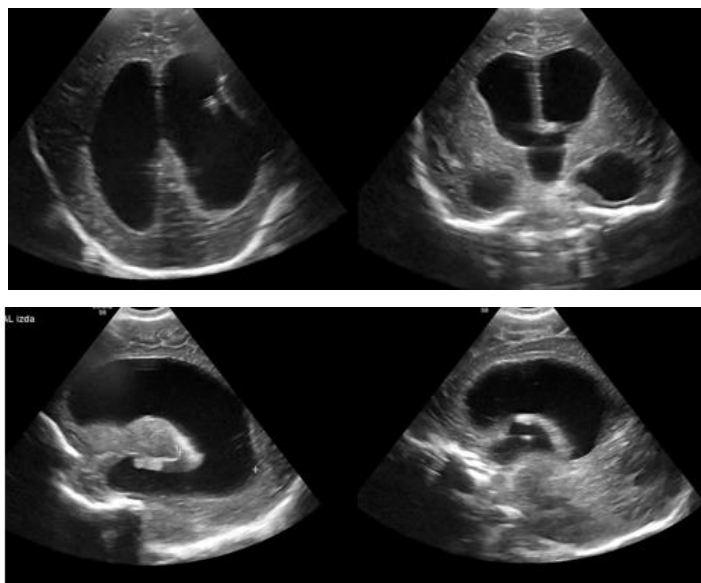


Se procede al alta hospitalaria, acordando seguimiento en consultas externas de neonatología, recalcando su importancia por la posible aparición de secuelas a largo plazo que habrá que valorar con el pertinente seguimiento.

Seguimiento en consultas externas

Un mes más tarde acude a revisión, donde se observa un aumento marcado del perímetro cefálico, con una medida de 42 cm (por encima del percentil 97). Se realiza una ecografía transfontanelar y se encuentran los siguientes hallazgos:

- Línea media centrada con reconocimiento de estructuras centrales.
- Marcada dilatación simétrica de ventrículos laterales: ventrículo izquierdo 23 mm, ventrículo derecho 20 mm.
- Dilatación del tercer ventrículo: 13 mm
- Cuarto ventrículo no dilatado.
- No alteraciones de la estructura y ecogenicidad del parénquima cerebral.

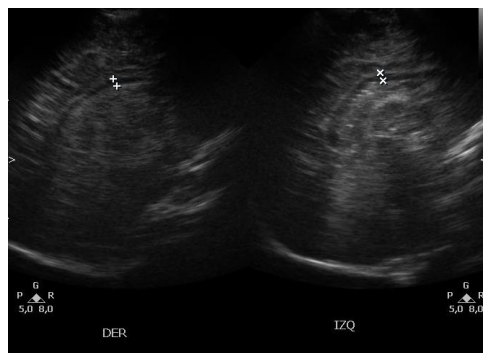


Presenta una hidrocefalia triventricular comunicante debido a la obstrucción del flujo de salida del LCR secundaria al proceso de meningitis.

Se plantea nuevo control transcurridas cuatro semanas, en el que se observa persistencia de la dilatación triventricular (ventrículo lateral derecho de 18,7 mm, ventrículo lateral izquierdo de 19,6 mm y tercer ventrículo de 12 mm). Con estos hallazgos se decide derivar a neurocirugía para la realización de una derivación ventrículo-peritoneal (DVP), con la que se resuelve la situación.

Pasado un mes de la intervención quirúrgica, acude a urgencias por presentar una colección de líquido bajo la herida quirúrgica. Se evacua comprobando que se rellena en poco tiempo, por lo que se decide hacer una revisión del sistema de derivación en quirófano bajo anestesia general. Se objetiva el fallo en el funcionamiento del catéter proximal, de manera que se recambia y se comprueba el correcto funcionamiento. Es por la alta frecuencia de complicaciones de las válvulas de derivación ventrículo-peritoneal, por lo que se prefiere el uso de técnicas neuroendoscópicas siempre que sea posible. La evolución posterior es satisfactoria por lo que se decide dar de alta programando una nueva revisión en un mes.

En la siguiente revisión se observa buena evolución de la niña, se realiza ecografía transfontanelar comprobando que los ventrículos ya no están dilatados (ventrículo lateral derecho 3,9 mm y ventrículo lateral izquierdo 3,5 mm).



El desarrollo estatura-ponderal es adecuado para su edad situándose en torno al percentil 50, tanto para peso como para longitud. La medida del perímetro cefálico se mantiene dentro de los límites de la normalidad y presenta un desarrollo psicomotor adecuado evaluado con la escala de Denver.

Se realiza seguimiento en consultas externas de pediatría y está pendiente de realización de RNM para el control de las áreas de leucomalacia observadas durante el episodio meníngeo.

15. CONCLUSIONES

La sepsis neonatal continúa siendo un proceso prevalente en las Unidades de Neonatología pese a los esfuerzos en materia de prevención. Dada la inmadurez del neonato, destaca la gravedad y el curso fulminante del proceso séptico. Es por esto, por lo que no se debe esperar un cuadro clínico florido y hallazgos analíticos y microbiológicos que confirmen el proceso y el agente etiológico; si no que ante la mínima sospecha se debe iniciar una pauta antibiótica empírica precoz y agresiva, por las graves consecuencias que tendría no hacerlo.

Destaca la importancia de la profilaxis intraparto de EGB cuando esté indicada, así como el seguimiento posterior del recién nacido, puesto que el mero hecho de haber realizado la profilaxis no descarta la posibilidad de desarrollar un cuadro séptico por EGB, que es el principal implicado en la sepsis de origen vertical.

Ante un RN con un cuadro de sepsis, siempre hay que llevar a cabo un despistaje de meningitis, por su alta frecuencia, hasta una de cada tres asocian meningitis. Para ello, resulta clave la palpación de una fontanela anterior a tensión, respecto a la exploración, y como prueba complementaria, habrá que realizar una punción lumbar cuando las condiciones del neonato lo permitan, en la que no es indispensable el aislamiento de microorganismos para llegar al diagnóstico.

El diagnóstico de meningitis supone una modificación de la pauta de tratamiento antibiótico, que difiere en cuanto a dosis y duración (ambas más elevadas), pero no en cuanto al antibiótico empleado (ampicilina + gentamicina); pero también trae consigo la necesidad de un seguimiento estrecho, no sólo en el momento agudo si no a largo plazo, por la posibilidad de complicaciones y secuelas neurológicas.

La selección de este caso clínico, se fundamenta en lo peculiar de sus manifestaciones, por lo poco habitual que resulta en la práctica clínica encontrar un cuadro tan representativo, que se ajuste perfectamente a su definición como se encuentra en la bibliografía. Encontramos claramente el factor de riesgo (madre portadora de EGB filiado en la semana 37 de gestación, que no pudo llevarse a cabo profilaxis intraparto por tener lugar en domicilio de manera espontánea) junto a manifestaciones clínicas

inespecíficas sugerentes de sepsis (distermia, irritabilidad, etc...) en las primeras 72 horas de vida.

Se observan todos los hallazgos de laboratorio sugerentes de sepsis (neutropenia, índice I/M>0,2 e índice I/T>0,16, PCR elevada), estando así ante una sepsis probable que conduce al inicio precoz de antibioterapia empírica.

Se logra el aislamiento de EGB en hemocultivo, que permite hablar de sepsis probada, hallazgo poco usual en el neonato, pues es habitual encontrar falsos negativos; y pese a la realización de la punción lumbar de manera diferida, una vez iniciada la antibioterapia, también se logra el aislamiento de EGB; junto a un LCR de aspecto xantocrómico muy característico, que traduce la intensa respuesta inmunitaria del recién nacido, y que tampoco es habitual encontrar en la práctica de manera tan evidente.

16. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Botet F. Características del recién nacido normal. En: Cruz M, director. Tratado de pediatría. 11ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p 125-31.
- (2) López Sastre JB, Pérez Solís D. Definiciones de sepsis neonatal: un largo camino por recorrer. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65: 525-8.
- (3) López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Crespo Hernández M. Infecciones del Recién Nacido. Libro del Año de Pediatría. Ed. Saned SA. Madrid 1994: 123-69.
- (4) Johnston RB Jr. Function and cell biology of neutrophils and mononuclear phagocytes in the newborn infant. *Vaccine* 1998; 16(14/15):1363-8.
- (5) Levy O. Innate immunity of the newborn: Basic mechanisms and clinical correlatos. *Nature Rev Immunology* 2007; 7: 379-90.
- (6) Maródi L. Innate cellular immune responses in newborns. *Clinical Immunology* 2005; 118(2-3):137-44.
- (7) Stoll BJ. Infections of the Neonatal Infant. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al, editores. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Saunders elsevier; 2013. p 659-78.
- (8) Fernández B, López J, Coto GD, Ramos A, Ibáñez A. Sepsis del recién nacido. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Asociación Española de Pediatría; 2008. p 189-206.
- (9) Fernandez B, López J, Coto GD, Ramos A, Ibáñez A. Meningitis neonatal. Servicio Neonatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Asociación Española de Pediatría; 2008. p 207-18.

- (10) Moro M, García P. Etiología y diagnóstico de las infecciones neonatales. En: Cruz M, director. Tratado de pediatría. 11ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p 257-65.
- (11) Grupo Castrillo [sede Web]. Se-neonatal.es. 2016 [acceso 29 abril 2016].
Disponible en: <http://www.se-neonatal.es/Comisionesygruposdetrabajos/GrupoCastrillo/tabid/75/Default.aspx>
- (12) Grupo de Hospitales Castrillo. Meningitis neonatal. Estudio epidemiológico del Grupo de Hospitales Castrillo. An Esp Pediatr 2002; 56: 556-63.
- (13) Lacy Gomilla T, Douglas Cunningham M, Eyal F, Zenk k. Neonatología: manejo básico, procedimientos, problemas en la guardia, enfermedades y fármacos. 5º ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana S.A; 2005.
- (14) Verdú A, Cazorla M. Punción lumbar y medición de presión del líquido cefalorraquídeo. An Pediatr Contin. 2004; 2 (1): 245-50.
- (15) Pérez VM. Procalcitonina como marcador de sepsis neonatal. Paediatr Mex 2008;1(2):53-7.
- (16) Costa M. Marcadores biológicos de infección neonatal. Bol pediatr. 2011; 51: 114-17.
- (17) Pettila VV, Hynninen M, Takkunen O, Kuusela P, Valtonen M. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. Intensive Care Med 2002; 28: 1220–25.
- (18) Julián-Jiménez A, Candel-González F, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2014;32(3):177-90.
- (19) Coto GC, Ibáñez A. Protocolos de Neonatología. Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal. Bol Pediatr. 2006; 46 Supl 1: 125-34.

(20) Salcedo S, López Satre J. Prevención y tratamiento de las infecciones neonatales. En: Cruz M, director. Tratado de pediatría. 11ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p 189-91.

(21) Mauricio A, Rodríguez M, Charria G. Actualización en el tratamiento de las meningitis neonatal bacteriana y reporte de un caso. Med. 2010; 18(1):110-14.

(22) López JB. Sepsis vertical. Bol Pediar. 2012; 52: 187-90.

(23) Puche A. Hidrocefalias-síndrome de colapso ventricular. Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca El Palmar (Murcia). Asociación Española de Pediatría; 2008. p 194-202.

(24) López J, Fernández B, Coto GD, et al. Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. Acta Pædiatrica. 2005; 94: 451–57.

