

AVANCES TERAPEUTICOS EN LA SEPSIS NEONATAL

X. Krauel, M. Iriondo

**Sección de Neonatología Hospital Sant Joan de Deu. Unitat Integrada de
Pediatría. Universidad de Barcelona.**

Avances en el tratamiento prenatal

En los últimos años ha disminuido la incidencia y la mortalidad de la sepsis neonatal precoz tanto en los recién nacidos a término como en los prematuros mientras que la mayor supervivencia de neonatos inmaduros y de pacientes con patología de UCI ha condicionado un incremento de sepsis tardías o nosocomiales (1), (2).

La disminución del número y gravedad de las sepsis precoces se atribuye al estudio sistemático de la colonización bacteriana del tracto genital de la gestante y al mayor uso de antibióticos prenatales en situaciones de riesgo de transmisión vertical incrementado (3), (4), (5).

El aumento de la administración antenatal de ampicilina en madres portadoras de Estreptococo del grupo B o en gestantes con estado de portador desconocido, ha motivado en los últimos años un incremento de sepsis neonatales precoces por microorganismos diferentes del estreptococo del grupo B especialmente por Escherichia coli resistentes a la ampicilina. En el momento actual este fenómeno motiva que se recomiende que la profilaxis frente al estreptococo del grupo B se haga con Penicilina G. Otras alternativas que se apuntan como novedades en este campo son la inmunoterapia o los tratamientos locales vaginales (6).

Avances en el tratamiento del neonato séptico:

Tratamiento antibiótico en las sepsis.

Algunas novedades acaecidas en los últimos años en relación a la antibioterapia son las siguientes:

Dosificación de antibióticos

Existen estudios en neonatología que muestran la eficacia de la adaptación del concepto de dosis única diaria en la administración de aminoglicósidos. Está demostrado que el uso de dosis relativamente grandes de aminoglicósidos en intervalos mas largos, mantiene por un lado la eficacia bactericida y por el otro minimiza los efectos secundarios renales y cocleares al existir una menor saturación del fármaco en estos órganos.

Trabajos recientes demuestran la utilidad y seguridad de la amikacina (7) y de la gentamicina (8) en neonatos a término tras ser administrados a intervalos de 24 horas. Otras ventajas de este régimen de dosificación son la posibilidad de obviar

el control de niveles séricos de los aminoglicósidos en tratamientos cortos y la reducción de los costes (8).

Uso profiláctico de antibióticos

La vancomicina se ha utilizado en el interior de las soluciones de nutrición parenteral (9) y a dosis bajas por vía endovenosa (5 mg/Kg.) (10) con la finalidad de disminuir la incidencia de sepsis tardía por *Staphylococcus* plasma coagulasa negativo en recién nacidos de bajo muy bajo peso. Asimismo la vancomicina oral puede ser útil en la profilaxis de enterocolitis necrotizante, aunque los autores sólo justifican su uso en situaciones de alta prevalencia (11).

Resistencias bacterianas y nuevos antibióticos

Se han descrito múltiples epidemias de infecciones nosocomiales en las UCIN causadas por gérmenes poliresistentes. Este hecho ha ocasionado cambios en la política antibiótica de múltiples unidades neonatales. Se han publicado brotes por *Klebsiella pneumoniae* resistentes a gentamicina y cefalosporinas con sensibilidad única a imipenem y quinolonas (12) o a piperacilina y tazobactam (13). Otros ejemplos son la *Serratia marcescens* sensible a la ciprofloxacina (14), *Enterobacter cloacae* sensible al imipenem (15). Se debe prestar atención a algunas resistencias a la teicoplanina por parte de algunas cepas de *Staphylococcus* (16) y a la vancomicina por algunos enterococos (17).

Tratamientos para mejorar los mecanismos de defensa frente al huésped

El recién nacido ha sido siempre considerado desde el punto de vista inmunitario como un ser “inmaduro” con mayor susceptibilidad a la infección. En el momento actual no existe evidencia que las diferencias existentes entre los mecanismos de defensa del adulto y del recién nacido a término justifique en este una mayor susceptibilidad a la infección (18).

En el prematuro la situación es diferente: la fragilidad de sus tegumentos, las bajas cifras de inmunoglobulinas de origen materno y la limitación de la respuesta inflamatoria junto con la utilización de técnicas invasivas necesarias para su supervivencia ha condicionado un importante aumento de incidencia de sepsis nosocomial.

Algunos tratamientos clásicos como la exanguinotransfusión, la administración de plasma fresco o de inmunoglobulinas endovenosas apenas se utilizan en la actualidad.

La **exanguinotransfusión (ET)** es una forma de eliminar toxinas bacterianas y productos de degeneración del fibrinógeno además de ofrecer inmunoglobulinas y complemento. Baley en 1988 (19) observó que la supervivencia en las sepsis pasaba del 38% al 62% si se hacía ET pero actualmente ha caído en desuso

porque no existen estudios controlados que demuestren su eficacia y porque es un procedimiento complejo con una mortalidad próxima al 1%.

El **plasma fresco** sigue utilizándose como coloide porque es una forma de suministrar complemento y factores de coagulación pero no existen estudios que demuestren que el pronóstico de la infección mejore con su uso.

Las inmunoglobulinas endovenosas continúan siendo un tema controvertido. En un metanálisis reciente coordinado por el DR Arne Ohlsson de Toronto (COCHRANE 13/08/98) se concluye que no existe evidencia suficiente que sugiera que su administración disminuya la mortalidad en los neonatos con sospecha de infección en los que posteriormente se comprueba bacteriológicamente este diagnóstico aunque se comenta que el diseño de los estudios incluidos en el metanálisis no son homogéneos y se sugiere que se hagan más estudios. Uno de los temas más controvertidos es la diferente concentración de anticuerpos específicos para cada microorganismo en los distintos preparados de IVIG. No existen tampoco estudios de relación costo-beneficio o que analicen los efectos a largo plazo (20).

Las **transfusiones de granulocitos** son también un tema controvertido. Algunos estudios demuestran su eficacia (21) y otros no (22). No se han comunicado efectos adversos pero además de las dificultades técnicas que entraña su preparación, existe el riesgo potencial de sensibilización de grupo o de HLA, de transmisión de virus y de enfermedad injerto contra huésped.

En el momento actual los tratamientos más novedosos para estimular los mecanismos endógenos frente a la infección son los factores estimulantes de colonias granulocíticas y la pentoxifylina.

Factores estimulantes de colonias granulocíticas (CSF)

El factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) es una glicoproteína de bajo peso molecular cuyo gen se encuentra en el cromosoma 17q 11-21. Estimula la proliferación de células progenitoras mieloides, su diferenciación a granulocitos maduros y la liberación desde el pool de reserva medular a la sangre periférica. Además aumenta la actividad fagocítica y bactericida de los neutrófilos.

Los recién nacidos sépticos tienen una utilización acelerada de neutrófilos y una disminución de la reserva granulocítica madura. En respuesta a la infección producen CSF pero a pesar de que puedan alcanzar concentraciones altas, estas o son ineficaces o determinan respuestas pobres en el "pool" de progenitores mieloides (UFC-GM).

La administración de CSF recombinante humana (**rhG-CSF**) moviliza y estimula la proliferación de las células progenitoras a neutrófilos maduros, aumenta su número en sangre periférica de forma temprana (se dobla en las primeras 24 horas, se cuadruplica a las 72 horas y aumenta hasta 14 veces al 7º día de

tratamiento) y mejora su función (23). En el recién nacido apenas existen efectos secundarios aunque se ha descrito trombocitopenia y empeoramiento de neonatos con Membrana Hialina (24).

Las dosis de rhG-CSF utilizadas en el período neonatal oscilan entre 5 y 10 microgramos/kg./día en perfusión continua (durante dos horas) y cada 12 o 24 horas. La duración suele ser de 3 días pero se puede prolongar en función de la respuesta.

En el momento actual hasta que existan estudios mas amplios el uso de rhG-CSF debe limitarse a los casos de sepsis con neutropenia grave o de forma profiláctica en recién nacidos con riesgo grave de mortalidad por infección como los recién nacidos de muy bajo peso (<1500 gr) o los pacientes con neutropenia grave (25) (23).

Existen también factores estimulantes de granulocitos y macrófagos (**rhGM-CSF**) que son potentes activadores de neutrófilos pero que estimulan además la producción de eosinófilos y de macrófagos y disminuyen la mortalidad neonatal en los modelos experimentales de sepsis neonatal. A diferencia del rhG-CSF, el rhGM-CSF tiene propiedades proinflamatorias (incremento de TNF alfa) y puede ser contraproducente su empleo una vez iniciado el cuadro séptico, en cambio podría estar indicado como profiláctico en situaciones de riesgo (neutropenia o recién nacidos inmaduros). Tampoco parece tener problemas de tolerancia aunque se ha descrito algún caso de coagulación intravascular.

Pentoxifilina (PTXF) y otros inhibidores de la respuesta inflamatoria. Inhibidores del TNF alfa y de los eicosanoides.

La mortalidad en las sepsis parece estar relacionada con la intensidad de la respuesta inflamatoria y concretamente cuando se detectan cifras elevadas de TNF alfa y otros eicosanoides (26), (27).

Fármacos antiinflamatorios como el Ibuprofeno, cloricromene, la pentoxifilina y fármacos experimentales como el CGS85515, LY203647, SKF86002 disminuyen por distintos mecanismos la respuesta inflamatoria y condicionan mayor supervivencia en sepsis experimentales (26).

La pentoxifilina (el más conocido de estos fármacos) es una Metilxantina inhibidora de la fosfodiesterasa que inhibe la síntesis de alfa TNF y la respuesta inflamatoria aguda mediada por neutrófilos. También favorece el flujo sanguíneo en la microcirculación.

Un estudio que randomiza 29 neonatos con sepsis a tratamiento con PTXF a razón de 5mg/kg/h cada 6 horas durante tres días consecutivos versus placebo demuestra que en los niños del grupo tratado disminuyen significativamente los valores de TNF y presentan menor incidencia de acidosis metabólica, enterocolitis necrotizante e insuficiencia renal. Solo sobrevive uno de cuatro neonatos con

shock séptico en el grupo placebo y cinco de cinco en el grupo tratado con PTXF (28).

Tratamiento de soporte:

Es uno de los pilares fundamentales en el manejo de la sepsis e incluye:

Soporte ventilatorio: Tiene como objetivo mantener una adecuada ventilación alveolar y una correcta oxigenación tisular. Los pacientes inestables que presentan alteración de sensorio, fatigabilidad o apneas, shock, signos de bajo gasto o hipertensión pulmonar, necesitan soporte respiratorio.

Soporte hemodinámico: Tiene como objetivo mantener una adecuada contractibilidad miocárdica, un gasto cardíaco correcto para preservar la perfusión tisular (renal y mesentérica). Se utiliza en todos los casos de disfunción miocárdica o de inestabilidad hemodinámica en los que se evidencian signos clínicos de cierre capilar (mal color) o de mala perfusión de los órganos (oliguria ..) o ante cualquier indicio de disminución de la contractibilidad miocárdica.

En el soporte hemodinámico se incluyen líquidos y expansores de volumen para mantener PVC y TA en límites correctos y fármacos vasopresores. También en algunos casos pueden mejorar el soporte hemodinámico técnicas como la ultrafiltración, soporte circulatorio y ECMO.

En los últimos años existen controversias sobre el tipo de ***soluciones a emplear para corregir la hipotensión***. El metanálisis sobre el uso de albúmina en pacientes graves realizado por el grupo COCHRANE (1998) sugiere que no tiene ninguna ventaja sobre los cristaloides y que en pacientes con hipovolemia, quemaduras o hipoalbuminemia podría incluso aumentar la mortalidad (29).

La administración de cristaloides es semejante a la de coloides en el síndrome de pérdida capilar. No es el contenido en proteínas de la solución sino el volumen de líquido administrado el que condiciona la recuperación de la tensión arterial en el shock (30). La administración de albúmina además de tener el riesgo de ser un producto biológico y de poder desencadenar reacciones anafilácticas puede aumentar la pérdida protéica y condicionar edema pulmonar. Las proteínas en el espacio alveolar inactivan el surfactante y deterioran la función pulmonar (31).

La hipotensión en el shock séptico es multifactorial existe disfunción miocárdica, pérdida del tono vascular y en muchos recién nacidos de bajo peso el conducto arterioso permanece abierto. En este grupo de niños la expansión de volumen solo resuelve el 45 % de las hipotensiones mientras que la administración de dopamina recupera la tensión arterial

Corrección de las anomalías de la coagulación. Coagulación Intravascular diseminada (CID)

El aislamiento en laboratorio y la purificación de mediadores de la coagulación tales como la antitrombina III y las proteínas C y S son una novedad que se añade al tratamiento estándar de la CID con plasma fresco. Estos factores aparte de regular la cascada de la coagulación tienen una acción directa como moduladores de las citoquinas y detienen muchas de las secuelas del shock séptico (27)

Otros agentes que se mencionan como útiles en el tratamiento del shock séptico son los inhibidores de la C1-esterasa, anticuerpos monoclonales frente al factor XII tisular e inhibidores de las proteasas como la aprotinina y los inhibidores del factor activador de las plaquetas (PAF) como el TCV-309.

Se están ensayando también factores inhibidores del tromboxano A2 y de la bradikinina como el Deltibant o Imidazoles (ketoconazol) (27).

Bibliografía:

1. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB et al. Early onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network J Pediatr 1996,129;72-80
2. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB et al. Late onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network J Pediatr 1996,129;63-71.
3. Salcedo S, Rodrigo C.: Infección en el recién nacido. Manual de Neonatología (A.Natal, J.Prats) Mosby De. Madrid 1996.
4. Cararach V, Botet F, Sentis J et al. Administration of antibiotics to patients with rupture premature of membranes at term: a prospective, randomized multicentric study. Collaborative group on PROM: Acta Obstet Gynecol Scand 1998, 77, 3:298-302.
5. Bedford-Russell AR. New modalities for treating neonatal infection. Eur J Pediatr 1996.155, Suppl :S21-24.
6. Towers CV, Carr MH, Padilla G, Asrat T. Potencial consequences of widespread use of ampicillin. Am J Obstet Gynecol 1998. 179 (4):879-83.
7. Langhendries JP, Battisti JM, Bertrand JM et al. Adaptation in neonatology of the once-daily concept of aminoglycoside administration: evaluation of a dosing chart for amikacin in an intensive care unit. Biol Neonate 1998;74:351-62
8. Thureen P, Reiter PD, Gresores A et al. Once versus twice-daily Gentamicin dosing in neonates ≥ 34 weeks' gestation: Cost-effectiveness analyses. Pediatrics 1999;103,3:594-98

9. Baier RJ, Bocchini JA, Brown EG. Selective use of vancomycin to prevent coagulase-negative staphylococcal nosocomial bacteremia in high risk very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:179-83
10. Cooke RW, Nycyk JA, Okuonghae H et al. Low-dose vancomycin prophylaxis reduces coagulase-negative staphylococcal bacteremia in very low birth weight infants. *J Hosp Infect* 1997;37:297-303
11. Siu YK, Ng PC, Fung SC et al. Double blind randomised, placebo controlled study of oral vancomycin in prevention of necrotising enterocolitis in preterm very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ED* 1998;79:2, F105-109
12. Royle J, Halasz S, Eagles G, Gilbert G et al. Outbreak of extended spectrum beta lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal De* 1999;80,1 F64-68.
13. Pillay T, Pillay DG, Ahikari M et al. Piperacillin/tazobactam in the treatment of *Klebsiella pneumoniae* infections in neonates. *Am J Perinatol* 1998,15,1:47-51.
14. van Ogtrop ML, van Zoeren-Grobbe D, Verbaken-Salomons EM et al. *Serratia marcescens* infections in neonatal departments: description of an outbreak and review of the literature. *J Hosp Infect* 1997;36: 95-103.
15. Lacey SL, Want SV. An outbreak of enterobacter cloacae associated with contamination of a blood gas machine. *J infect* 1995;30,3:223-6
16. Tuo P, Montobbio G, Vallarino R et al. Nosocomial infection caused by multiresistant Staphylococci in a neonatal and pediatric intensive care unit. *Pediatr Med Chir* 1995;17,2:117-22
17. Mc Neeley DF, Saint-Louis F, Noel GJ. Neonatal enterococcal bacteremia: an increasingly frequent event with potentially untreatable pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15,9:800-5
18. Stern CM. Neonatal Infection. Textbook of neonatology. N.R.C.Roberton. London 1992.
19. Bayley JB. Neonatal sepsis: the potential for immunotherapy. *Clinics in Perinatology* 1988; 15:755-71.
20. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin (IVIG) in suspected or subsequently proved neonatal infection. COCHRANE 1998.

21. Christensen RD, Rothstein G, Anstall HB et al. Granulocytetransfusions in newborn with bacterial infection, neutropenia and depletion of mature marrow neutrophils. *Pediatrics* 1982;70:1-2.
22. Bayley JE, Stork EK, Warkentin PI et al Buffy coat transfusions in neutropenic neonates with presumed sepsis: a prospective randomised trial *Pediatrics* 1987;80:712-720.
23. Kocherlakota P, La Gamma EF. Preliminary report: rhG-CSF may reduce the incidence of neonatal sepsis in prolonged preeclampsia-associated neutropenia. *Pediatrics* 1998;102,5:1107-1111.
24. Bedford-Russell AR, Davies EG, Ball SE et al. granulocyte colony-stimulating factor treatment for neonatal neutropenia. *Arch Dis Child* 1995, 72:F53-F54.
25. Castillo F, Díaz de Heredia C, Salcedo S et al. Factor estimulante de colonias granulocíticas en el recién nacido neutropénico. *An Esp Ped* 1998;49:615-618.
26. Mancuso G, Cusumano V, Cook JA et al Efficacy of tumor necrosis factor alpha and eicosanoid inhibitors in experimental models of neonatal sepsis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1994;9, 49-54.
27. Horn KD. Evolving strategies in the treatment of sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Q J mMed* 1998;91:265-277.
28. Lauterbach R, Zembala M. Pentoxifylline reduces plasma tumor necrosis factor-alpha concentration in premature infants with sepsis. *Eur J peditr* 1996;155,5:404-409.
29. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:235-40.
30. Grenough A. Use and misuse of albumin infusions in neonatal care. *Eur J Pediatr* 1998;157:699-702.
31. Seeger W, Gunther A, Walmrath HD et al. Alveolar surfactant and adult respiratory distress syndrome. Pathogenic role and therapeutic prospects. *Clin Invest* 1993, 71,177-90.