

Sepsis del recién nacido

B. Fernández Colomer, J. López Sastre, G. D. Coto Cotallo,
A. Ramos Aparicio, A. Ibáñez Fernández.

Servicio de Neonatología
Hospital Universitario Central de Asturias

INTRODUCCIÓN. CONCEPTOS

Se entiende por sepsis neonatal aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido (RN) y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida, si bien actualmente se tiende a incluir las sepsis diagnosticadas después de esta edad, en recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP). Los microorganismos patógenos inicialmente contaminan la piel y/o mucosas del RN llegando al torrente circulatorio tras atravesar esta barrera cutáneo-mucosa, siendo la inmadurez de las defensas del neonato, sobre todo si es un RNMBP, el principal factor de riesgo que predispone al desarrollo de la infección^{1,2}. En la Tabla I se resumen los principales factores favorecedores del desarrollo de sepsis en esta edad de la vida.

Según su mecanismo de transmisión, se deben diferenciar dos tipos fundamentales de sepsis neonatal: **las sepsis de transmisión vertical**¹ que son causadas por gérmenes localizados en el canal genital materno y contaminan al feto por vía ascendente (progresando por el canal del parto hasta alcanzar el líquido amniótico) o por contacto directo del feto con secreciones contaminadas al pasar por el canal del parto y **las sepsis de transmisión nosocomial**³ que son producidas por microorganismos localizados en los Servicios de Neonatología (preferentemente en las UCINs neonatales) y que colonizan al niño a través del personal sanitario

(manos contaminadas) y/o por el material de diagnóstico y/o tratamiento contaminado (termómetros, fonendoscopios, sondas, catéteres, electrodos, etc.). La mayoría de las sepsis verticales debutan en los primeros 3-5 días de vida, por lo que también reciben el nombre de *sepsis de inicio precoz*, mientras que las sepsis nosocomiales, suelen iniciar los síntomas pasada la primera semana de vida y son denominadas *sepsis de inicio tardío*. Sin embargo, este criterio cronológico para diferenciar el tipo de sepsis, no está exento de errores, pues hay sepsis de transmisión vertical de inicio tardío que con este criterio no serían consideradas como tales y sepsis nosocomiales de inicio precoz que serían falsamente clasificadas como verticales. Por ello, consideramos más correcto clasificar las infecciones según su mecanismo de transmisión y no según el momento de aparición de los síntomas, evitando así mezclar infecciones de distinta patogenia, etiología y tratamiento⁴. Finalmente están las sepsis adquiridas fuera del hospital o **sepsis comunitarias**, que son muy infrecuentes y que habitualmente aparecen asociadas a otra infección localizada como neumonía, infección urinaria o meningitis.

SEPSIS DE TRANSMISIÓN VERTICAL

Se producen como consecuencia de la colonización del feto, antes (vía ascendente) o durante el parto, por gérmenes procedentes del tracto genital materno, siendo por tanto

Tabla I. Factores favorecedores del desarrollo de sepsis en el neonato
Inmadurez del sistema inmune

- Paso transplacentario reducido de IgG materna (pretérmino)
- Inmadurez relativa de todos los mecanismos inmunes (fagocitosis, actividad del complemento, función de Linf. T,..)

Exposición a microorganismos del tracto genital materno

- Infección amniótica por vía ascendente
- Contacto con microorganismos durante el parto
- Parto prematuro desencadenado por infección (corioamnionitis)

Factores periparto

- Traumatismos de piel, vasos, ..., durante el parto
- Scalp de cuero cabelludo por electrodos u otros procedimientos

Procedimientos invasivos en UCI

- Intubación endotraqueal prolongada
- Colocación de catéteres intravasculares
- Alimentación intravenosa
- Drenajes pleurales
- Shunts de líquido cefalorraquídeo

Incremento de la exposición postnatal

- Presencia de otros neonatos colonizados
- Hospitalización prolongada
- Plétora hospitalaria
- Escasez de personal sanitario (sobrecarga de trabajo)

Pobres defensas de superficie

- Piel fina, fácilmente erosionable (pretérmino)

Presión antibiótica

- Aparición de microorganismos resistentes
- Infección fúngica

la presencia de gérmenes patógenos en el canal genital de la gestante el principal factor de riesgo relacionado con estas infecciones⁴.

Esta colonización genital materna está también relacionada con la aparición de rotura prematura de membranas amnióticas, co-

rioamnionitis y parto prematuro⁵. En mujeres gestantes la detección de gérmenes patógenos en vagina tiene una prevalencia variable que oscila entre el 10-30% en Estados Unidos⁶ y el 10-18% en España⁷, y la mejor manera de predecir el estado de colonización vaginal en el momento del parto es el análisis del exudado vagino-rectal en las 5 semanas previas al mismo (entre las 35-37 semanas de gestación).

INCIDENCIA

La epidemiología de las sepsis de transmisión vertical en nuestro país esta siendo estudiada por el Grupo de Hospitales Castrillo desde el año 1996 incluyendo en la actualidad un registro de más de 800.000 recién nacidos. A lo largo de estos años estudiados se

ha encontrado una reducción significativa en la **incidencia** global, pasando del 2,4‰ en el año 1996 al 0,34‰ en el año 2006 (OR 0,35 [0,27-0,45] p<0,0001) (Figura 1), que se ha relacionado con la aparición y difusión de las recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B (EGB)⁸. La incidencia presenta variaciones significativas según el peso al nacimiento, pues las sepsis son más frecuentes en los neonatos con peso al nacimiento inferior a 1500 gr., que en los de peso superior (15,1‰ vs 0,84‰ en el año 2006 en el “Grupo de Hospitales Castrillo”). Por otro lado, aunque la tasa de infecciones en niños mayores de 1500 gr. ha disminuido de forma significativa, en menores de 1500 gr., a pesar de las variaciones anuales, permanece estable, (Figura 1) lo que pone de

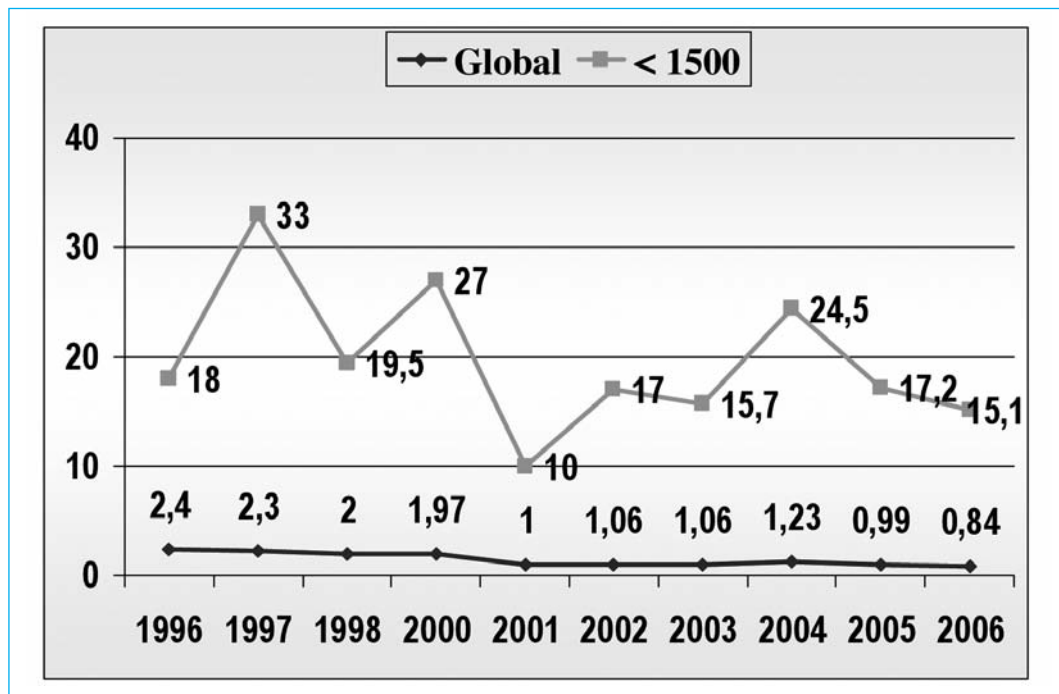


Figura 1. Incidencia evolutiva de las sepsis de transmisión vertical en el Grupo de Hospitales Castrillo 1996-2006. Datos globales y en niños con peso <1500gr (expresados por mil RN vivos).

manifiesto la estrecha relación entre prematuridad e infección.

ETIOLOGIA

La **etiología** es fundamentalmente bacteriana, pues las sepsis por hongos y virus suponen menos del 1% de los casos. Dentro de las bacterias, las más frecuentemente implicadas son *Streptococcus agalactiae* o estreptococo del grupo B (EGB) y *Escherichia coli* (*E. coli*). En relación con el peso al nacimiento, el EGB es más frecuente en niños de más de 1500 gr. y *E. coli* en niños menores de 1500 gr. Otros gérmenes implicados en las sepsis verticales, aunque más infrecuentes, son *E. faecalis*, otros *Streptococcus* y *Listeria monocytogenes*, dentro de los Gram positivos y *Klebsiella*, *H. influenzae* y *Enterobacter* dentro de los Gram negativos. (Tabla II).

Al igual que la incidencia y en relación con la utilización de profilaxis frente a la infección perinatal por estreptococo del grupo B (EGB), la etiología también ha sufrido variaciones en estos últimos años, de manera que si en los años 80 y 90 las bacterias Gram positivas eran causantes de más del 75% de las infecciones verticales, actualmente su implicación etiológica ha descendido a casi el 50%^{8,9}. En concreto, el principal germen responsable de estas infecciones, el EGB, ha pasado en nuestro país de una incidencia del 1,25‰ en 1996 al 0,24‰ en 2006 en la serie del “Grupo de Hospitales Castrillo” (OR

Tabla II. Etiología de las sepsis de transmisión vertical en el Grupo de Hospitales Castrillo.

PATOGENO	Bienio 96-97 (N = 367)		Bienio 01-02 (N = 211)		Año 2006 (N = 97)	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
<u>GRAM – POSITIVOS</u>	293	79,8	134	63,5	58	59,8
EGB (<i>S. agalactiae</i>)	186	50,7	78	37,0	30	30,9
<i>E. faecalis</i>	33	9,0	21	9,9	11	11,3
Otros estreptococos	32	8,7	13	6,1	6	6,2
<i>L. monocytogenes</i>	5	1,3	7	3,3	7	7,2
Otros	37	10,1	15	7,1	4	4,1
<u>GRAM– NEGATIVOS</u>	74	20,1	73	34,6	36	26,8
<i>E. coli</i>	41	11,2	55	26,1	26	26,8
<i>Klebsiella</i>	10	2,7	7	3,3	4	4,1
<i>H. influenzae</i>	3	0,82	4	1,9	-	-
<i>Enterobacter</i>	3	0,82	3	1,4	3	3,1
Otros	17	4,6	4	1,9	3	3,1
<u>Candida sp</u>	-	-	3	1,4	3	3,1
<u>Ureaplasma U.</u>	-	-	1	0,5	-	-

0,21 [0,13-0,31] $P < 0,001$) (Figura 2), una de las cifras más bajas a nivel mundial¹⁰. Por otro lado, en este estudio de seguimiento epidemiológico, al igual que en otros estudios multicéntricos, las sepsis por *E. coli*, mantienen una incidencia estable en torno al 0,3 por mil recién nacidos vivos⁸, si bien en algunas series internacionales se describe un aumento de la incidencia de estas infecciones, circunstancia que parece quedar limitada a la población de niños con peso al nacimiento menor de 1500 gr¹¹.

CLINICA

Las manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal pueden ser muy variadas y por ello muy inespecíficas², siendo compatibles con

múltiples entidades morbosas frecuentes en el periodo neonatal. En la tabla III, se describen las principales.

DIAGNOSTICO

Puesto que la clínica de la sepsis neonatal es inespecífica y en ocasiones, sobre todo los niños prematuros, pueden permanecer inicialmente asintomáticos, la **sospecha diagnóstica** se puede fundamentar en la presencia de *factores riesgo de infección de transmisión vertical*. El principal factor de riesgo lo constituye la presencia de bacterias patógenas en el canal genital materno (10-18% de gestantes portadoras de EGB en nuestro país) y de forma indirecta se consideran factores riesgo la objetivación de

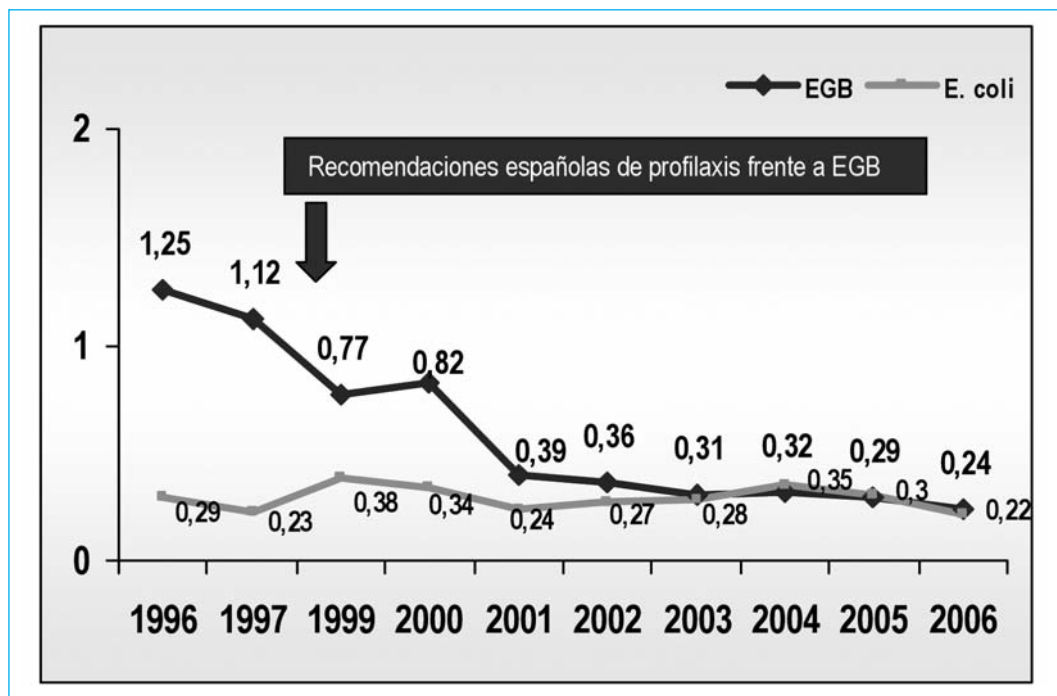


Figura 2. Evolución de las sepsis verticales por EGB y *E. coli* (por mil recién nacidos vivos) en el Grupo de Hospitales Castrillo

Tabla III. Manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal

CLÍNICA INICIAL

“No va bien”. Mala regulación de la temperatura (fiebre/hipotermia).

Dificultades para la alimentación. Apatía. Taquicardia inexplicable.

FASE DE ESTADO.- Se acentúa la clínica inicial y además:

Síntomas digestivos:

- Rechazo de tomas
- Vómitos/diarrea
- Distensión abdominal
- Hepatomegalia
- Ictericia

Síntomas respiratorios:

- Quejido, aleteo, retracciones
- Respiración irregular
- Taquipnea
- Cianosis
- Fases de apnea

Signos neurológicos:

- Apatía/Irritabilidad
- Hipotonía/hipertonía
- Temblores/convulsiones
- Fontanela tensa

FASE TARDIA.- Se acentúa la clínica anterior y además:

Signos cardiocirculatorios:

- Palidez/cianosis/moteado (“aspecto séptico”)
- Hipotermia, pulso débil
- Respiración irregular
- Relleno capilar lento
- Hipotensión,

Signos hematológicos

- Ictericia a bilirrubina mixta
- Hepatoesplenomegalia
- Palidez
- Púrpura
- Hemorragias,

aquellas circunstancias derivadas de la presencia de estas bacterias patógenas en el canal genital, como son el parto prematuro espontáneo, la rotura prematura y/o prolongada de membranas (más de 18 horas antes del parto) y/o la presencia de corioamnionitis que puede ser sospechada por la aparición de fiebre materna, dolor abdomi-

nal bajo y/o líquido amniótico maloliente. Además, el antecedente de bacteriuria materna (sintomática o asintomática) por EGB durante la gestación (probablemente como expresión de una intensa colonización materna), así como el diagnóstico previo de un hermano con sepsis por EGB, son considerados también factores riesgo de transmisión

vertical, pues en ambas situaciones se interpreta que existe en la madre un déficit de anticuerpos específicos frente a este germen y que por tanto el RN va a tener menos defensas específicas heredadas y va a ser más sensible a este tipo de infecciones⁵.

Para la **confirmación diagnóstica (Sepsis Probada)** de sepsis vertical han de concurrir los siguientes criterios¹: clínica de sepsis, hemograma alterado (leucocitosis o leucopenia, índice de neutrófilos inmaduros/maduros > 0,2 o inmaduros/totales > 0,16, trombocitopenia, etc.), alteración de reactantes de fase aguda (proteína C Reactiva (PCR) > 10-15 mg/L, Procalcitonina (PCT) > 3 ng/ml) y hemocultivo positivo a germen patógeno. Si la clínica se inicia después del 3º 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*), que haya factores de riesgo de transmisión vertical y/o que se aisle el mismo germen en exudado vaginal materno. A la situación que cursa con clínica de sepsis, hemograma y PCR alterados, aislamiento de germen patógeno en exudado vaginal materno y en exudados de superficie tomados al RN, pero con hemocultivo negativo, se la define como **sepsis vertical clínica**. (Figura 3)

Dentro del estudio diagnóstico de la sepsis neonatal, se debe incluir el análisis del líquido cefalorraquídeo, pues hasta un 20-25% de las sepsis neonatales pueden asociar meningitis, sobre todo las de transmisión vertical (especialmente por EGB y *L. monocytogenes*). Esta exploración se puede retrasar si existe inestabilidad hemodinámica o diátesis hemorrágica, si bien es importante determinar, cuando sea posible, si existe o no afectación meníngea, pues el tipo de an-

tibiótico, dosis y duración del tratamiento difiere si hay meningitis asociada.

TRATAMIENTO

El **tratamiento** se debe iniciar ante la sospecha de sepsis vertical (terapéutica empírica) con ampicilina y gentamicina cuyo espectro cubre los principales gérmenes implicados en estas infecciones¹. Si se sospecha la existencia de meningitis asociada, se iniciará el tratamiento con ampicilina y cefotaxima a las dosis indicadas en la tabla IV. Una vez confirmada la sepsis con el hemocultivo, el tratamiento antibiótico se debe fundamentar en el antibiograma. Además del tratamiento con antibióticos se ha de realizar una terapéutica de soporte que con frecuencia es compleja (dieta absoluta, soporte nutricional parenteral, ventilación mecánica en caso de apnea, drogas vasoactivas si hipotensión o shock, diuréticos y/o hemofiltración si insuficiencia renal, etc.). La duración del tratamiento no debe ser inferior a 10 días para la sepsis sin infección focal, y de 14 días para casos con meningitis asociada. No obstante, en nuestra experiencia este tiempo podría acortarse basándose en la monitorización seriada de la PCR, de manera que podrían suspenderse los antibióticos, cuando se obtienen dos valores normales (< 10 mg/L) separados al menos 48 horas.

MORTALIDAD

La **mortalidad** en la experiencia del “Grupo de Hospitales Castrillo” se ha mantenido estable, oscilando anualmente entre el 8 y el 10% y con diferencias significativas en relación con el peso al nacimiento, siendo superior al 25% en los niños menores de 1.500 gr^{1,12}. En relación al germen causal, en gene-

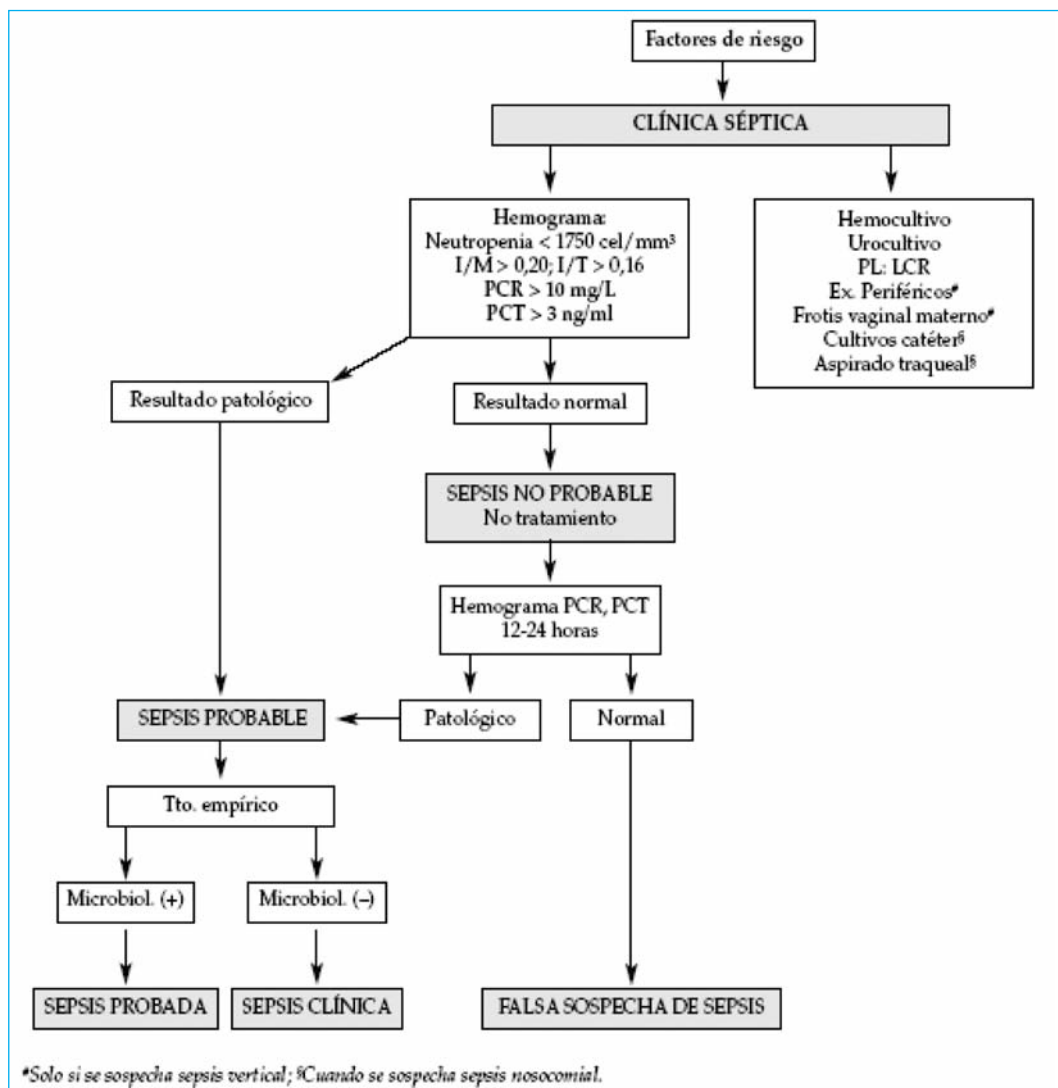


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la sepsis neonatal

ral tienen una mortalidad más elevada las sepsis por Gram negativos que las producidas por Gram positivos¹. La mortalidad asociada a las infecciones causadas por EGB es actualmente inferior al 5%^{8,10}.

PREVENCIÓN

Durante los años 80 diversos ensayos clínicos realizados buscando **estrategias de prevención** frente a estas infecciones, demostraron que la administración de antibióticos en el momento del parto a la madre coloni-

Tabla IV. Antibióticos más frecuentes en Neonatología (mg/kg/dosis)

FÁRMACO	Peso <1200 g 0-4 semanas	PESO 1200-2000 g		PESO 2000 grs	
		0 - 7 días	> 7 días	0 - 7 días	> 7 días
PENICILINA G Na*					
Meningitis	50.000 U/12 h	50.000 U/12 h.	50.000 U/8 h.	50.000 U/8 h.	50.000 U/6 h.
Sepsis	25.000 U/12 h	25.000 /12 h.	25.000 U/8 h.	25.000 U/8 h.	25.000 U/6 h.
AMPICILINA*					
Meningitis	50/12 h	50/12 h.	50/8 h.	50/8 h.	50/6 h.
Sepsis	25/12 h	25/12 h.	25/8 h.	25/8 h.	25/6 h.
CLOXACILINA	25/12 h	25/12 h.	25/8 h.	25/8 h.	25/6 h.
MEZLOCILINA	75/12 h	75/12 h.	75/8 h.	75/8 h.	75/8 h.
CEFAZOLINA	20/12 h	20/12 h.	20/12 h.	20/12 h.	20/8 h.
CEFALOTINA	20/12 h	20/12 h.	20/8 h.	20/8 h.	20/6 h.
CARBENICILINA	100/12 h	100/12 h.	100/8 h.	100/8 h.	100/6 h.
PIPERACILINA	75/12 h	75/12 h.	75/8 h.	75/8 h.	75/6 h.
TICARCILINA	75/12 h	75/12 h.	75/ 8 h.	75/8 h.	75/6 h.
CEFOTAXIMA	50/12 h	50/12 h.	50/8 h.	50/12 h.	50/8 h.
CEFTAZIDIMA	50/12 h	50/12 h.	50/8 h.	50/8 h.	50/8 h.
CEFTRIAXONA	50/24 h	50/24 h.	50/24 h.	50/24 h.	75/24 h.
GENTAMICINA	2,5/18-24 h	2,5/12 h.	2'5/8 h.	2,5/12 h.	2'5/8 h.
TOBRAMICINA	2,5/18-24 h	2/12 h.	2/8 h.	2/12 h.	2/8 h.
AMIKACINA	7,5/12 h	7,5/12 h.	7,5/8 h.	10/12 h.	10/8 h.
NETILMICINA	2,5/18-24 h	2,5/12 h.	2,5/8 h.	2,5/12 h.	2,5/8 h.
VANCOMICINA	15/24 h	10/12 h.	10/12 h.	10/8 h.	10/8 h.
TEICOPLANINA	10/24 h	10/24 h.	10/12 h.	10/12 h.	10/12 h.
IMIPENEM	20/12 h	20/12 h.	20/12 h.	20/12 h.	20/8 h.
MEROPENEM	20/12 h	20/12 h.	20/12 h.	20/8 h.	20/8 h.
AZTREONAM	30/12	30/12 h.	30/8 h.	30/8 h.	30/6 h.
ERITROMICINA (Oral/IV)	10/12 h	10/12 h.	10/8 h.	10/12 h.	10/8 h.
CLINDAMICINA	5/12 h	5/12 h.	5/8 h.	5/8 h.	5/6 h.

Tabla IV continuación. Antibióticos más frecuentes en Neonatología (mg/kg/dosis)

FÁRMACO	Peso <1200 g 0-4 semanas	PESO 1200-2000 g		PESO 2000 grs	
		0 - 7 días	> 7 días	0 - 7 días	> 7 días
METRONIDAZOL	7,5/48 h	7,5/24 h.	7,5/12 h.	7,5/12 h.	15/12 h.
COTRIMOXAZOL	5-25/48 h	5-25/48 h	5-25/24 h.	5- 25/48 h.	5-25/24 h.
ANFOTERICINA B**	0,20-1/24 h	0,25-1/24 h.	0,25-1/24 h.	0,25-1/24 h.	0,25-1/24 h.
ANFO- B LIPOSOMAL***	1-5/24 h	1-5/24 h.	1-5/24 h.	1-5/24 h.	1-5/24 h.
ANFO- B LIPOIDEA***	1-5/24 h	1-5/24 h.	1-5/24 h.	1-5/24 h.	1-5/24 h.
FLUCONAZOL	6/24 h	6/24	6/24	6/24	6/24

*Algunos autores recomiendan el doble de la dosis en infecciones por EGB.**Incrementos de dosis cada 2 días hasta alcanzar la dosis máxima. Perfundir en 6 horas. ***Incrementos de dosis cada 24 horas. Perfundir en 2 horas

zada por EGB, era capaz de prevenir la enfermedad invasiva neonatal y que el cultivo recto-vaginal realizado entre la 35-37 semanas de gestación podía identificar a estas mujeres susceptibles de profilaxis²². La culminación de estos estudios y de los esfuerzos colaborativos de distintos estamentos sanitarios norteamericanos, fue la publicación en 1996 de las recomendaciones para la prevención de la enfermedad perinatal por EGB, consensuadas por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, la Academia Americana de Pediatría y el CDC y que han sido recientemente revisadas¹³. En nuestro país, las recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por EGB, consensuadas por las Sociedades de Obstetricia y Ginecología y Neonatología y avaladas por las Sociedades de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y de Quimioterapia, fueron inicialmente publicadas en 1998 y recientemente revisadas¹⁴. Como ya hemos descrito, su implantación en nuestro país ha supuesto una reducción significativa del 65% en las sepsis verticales

en global y del 80% en las sepsis por EGB. Los principales puntos a destacar en estas pautas de prevención son: recomendación de **realizar cultivo vaginal y rectal a todas las gestantes entre la 35 y 37 semanas de gestación**, debiendo repetirse el estudio si han pasado más de 5 semanas desde su realización hasta el parto (disminuye el valor predictivo dada la naturaleza intermitente de la colonización) y **recomendación de 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 en que se detecte EGB en orina durante la gestación, independientemente del resultado del cultivo vaginal o rectal si éste 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. Todos los partos en los que se desconozca el estado de portadora y exista rotura de membranas superior a 18 h o fiebre intraparto (38°C o más) o se produzcan 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 la presente gestación (en un cultivo practicado durante las 5 semanas previas al parto), aunque existan factores de riesgo y aunque hayan sido positivos en un embarazo anterior.
2. Recién nacido a término sin factores de riesgo en el caso (no deseable y que debe ser excepcional) 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.

Para la profilaxis se recomienda emplear como primera alternativa Penicilina G intravenosa, 5 millones de unidades como dosis inicial al comienzo del parto y repetir 2,5 millones de unidades cada 4 h hasta su finalización. Cuando no se disponga de penicilina la alternativa sería administrar ampicilina intravenosa, 2 g al comienzo del parto y repetir 1 g cada 4 h hasta su finalización. *En caso de alergia a betalactámicos:* Clindamicina intravenosa 900 mg. cada 8 h o eritromicina intravenosa 500 mg. cada 6 h hasta la finalización del parto.

SEPSIS DE TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL

Son causadas por gérmenes ubicados en los servicios de Neonatología (especialmente en las UCINs neonatales) y por tanto los factores de riesgo que favorecen su aparición son⁴: La *sobreutilización de antibióticos* y la insuficiencia de personal sanitario que haga difícil seguir los protocolos de limpieza, favoreciendo la permanencia y difusión de bacterias patógenas en detrimento de bacterias saprofitas; el *lavado y desinfección insuficiente de las manos* como vehículo de contaminación de la piel y/o mucosas del RN y por tanto principal causa de colonización del neonato, si bien también tiene importancia la utilización del material que va a estar en contacto con el niño (termómetros, fonendoscopios, sondas, tetinas, incubadoras, tubos endotraqueales, etc.) insuficientemente desinfectado. En la contaminación de la mucosa respiratoria, los factores de riesgo más importantes son la intubación intratraqueal, las aspiraciones intratraqueales y la utilización de respiradores. En la contaminación de la mucosa digestiva, los factores de riesgo más importantes son la utilización de sondas nasogástricas inadecuadamente desinfectadas, la utilización de tetinas de biberones contaminadas y/o el empleo de fórmulas nutricionales elaboradas sin la debida limpieza. Una vez que el neonato se contamina con bacterias patógenas, estas pueden atravesar la barrera cutáneo-mucosa e invadir el torrente circulatorio y en este sentido las punciones venosas y arteriales y sobre todo la utilización de *catéteres invasivos para perfundir alimentación intravenosa*, son factores de primer orden que favorecen la llegada de bacterias a la sangre. Una vez que se produce la invasión del torrente circulatorio, las bacterias se dividen de forma logarítmica y el que se produzca la infección dependerá de sus características

(más facilidad con *S. epidermidis*, *E. coli*, *Candida* spp) y de las defensas del RN, que en el caso de ser prematuro van a estar disminuidas (menos Ig G, complemento y citoquinas, menor capacidad de movilización de los neutrófilos y macrófagos etc.)².

INCIDENCIA

Varía mucho en las distintas series publicadas, ya que unas refieren la incidencia sólo a RN de menos de 1500 gr¹⁵, otras a RN ingresados en UCI¹⁶, la mayoría no incluyen las sepsis nosocomiales en niños todavía ingresados, pero que tienen más de un mes de edad^{15,16} y por último la identificación de sepsis nosocomiales, como de comienzo tardío (más de 3 o de 7 días de vida)¹⁵ motiva la exclusión de las sepsis nosocomiales que inician la sintomatología en los 3-7 primeros días de vida y la inclusión de las sepsis verticales tardías (que comienzan la sintomatología después del 3º día de vida)^{3,4}. Teniendo en cuenta estas diferencias y para conocer la frecuencia real de las sepsis en los servicios de Neonatología en el “Grupo de Hospitales Castrillo” se analizó la incidencia incluyendo las sepsis nosocomiales de todos los RN ingresados independientemente del peso al nacimiento, de donde estuvieron ingresados (UCI neonatal, unidades de cuidados intermedios.....) y de la edad (incluyendo las sepsis que se inician en niños de más de 28 días pero que todavía están ingresados en Neonatología). En este estudio³, las sepsis que iniciaban la clínica después del tercer día de vida fueron consideradas nosocomiales y únicamente se consideraban como verticales tardías, y por tanto no se incluían, cuando el patógeno aislado en sangre era considerado como habitual de transmisión vertical (*EGB*, *E. coli*) y además se aislaba en exudado vaginal materno y/o en tres ó más exudados peri-

féricos del RN tomados durante el primer día de vida. Las sepsis que iniciaban la clínica en los tres primeros días eran consideradas verticales y para incluirlas como nosocomiales precoces se exigía que el mismo germen patógeno aislado en sangre fuera también aislado en material de diagnóstico y/o tratamiento, en otros niños ingresados o en el personal sanitario en contacto con el recién nacido durante los dos primeros días de vida. Teniendo en cuenta todas las premisas anteriores y sobre un total de 30.993 recién nacidos ingresados, se diagnosticaron 730 sepsis (2,3%) en 662 RN (2,1%) siendo por tanto la frecuencia de sepsis del 2,1% y la frecuencia por 1000 días de ingreso de 0,89. Es importante destacar que la frecuencia fue más alta en los RN de menos de 1500 gr. (15,6% vs 1,16%) y en los RN ingresados en hospitales de tercer nivel (Tabla V).

La comparación con los datos de la literatura es difícil debido a los diferentes criterios de inclusión y así Hentschel¹⁷ cita una frecuencia del 5,4% y una ratio de 0,3 por mil días de ingreso (no excluye las sepsis verticales de comienzo tardío). Mullet¹⁸ refiere una frecuencia de 3,3% (no incluye las sepsis nosocomiales de los 7 primeros días de vida [132 casos (18%) en nuestra casuística]). Como era de esperar, el bajo peso fue el principal **factor de riesgo**, refiriéndose en la literatura cifras entre el 19-25% en niños con peso nacimiento <1500 gr., y del 29% en un estudio reciente del Grupo de Hospitales Castrillo (datos no publicados). Estos niños, además de su inmadurez inmunológica van a estar expuestos a un mayor número de situaciones de riesgo (ingreso en UCIN, catéteres, alimentación parenteral, ventilación mecánica, etc.) que otros niños de peso superior y que en conjunto condicionarán una elevada incidencia de infecciones.

Tabla V. Incidencia de sepsis nosocomial en relación con el peso al nacimiento, tipo de hospital y presencia de factores de riesgo

Datos	Nº Ingresos*	Neonatos con sepsis	Sepsis por 1000 pacientes-día	< 1500 gr n = 362	≥ 1500 gr n = 96
Nº Neonatos	30.993	662 (2,1)†	0,89		
Peso al nacimiento					
< 1500 gr	2.088	326 (15,6)‡	2,5		
≥1500 gr	28.905	336 (1,16)	0,55		
Tipo de hospital					
Tercer Nivel	25.538	604 (2,36)‡			
Segundo Nivel	5.455	58 (1,06)			
Factores de riesgo					
Catéter venoso epicutáneo				330 (91,2)	257 (69,8) ‡
Alimentación intravenosa				300 (82,9)	217 (59,0) ‡
Antibióticos previos				281 (77,6)	237 (64,4) ‡
Ventilación mecánica				276 (76,2)	187 (50,8) ‡
Lípidos intravenosos				211 (58,3)	130 (35,3) ‡
Cirugía previa				35 (9,7)	125 (34,4) ‡
Dos ó más factores de riesgo				348 (96,1)	290 (78,8) ‡

*Neonatos ingresados en los Servicios de Neonatología de los hospitales participantes incluyendo unidades de cuidados intensivos e intermedios. †Hubo 730 episodios de sepsis (2,3%). ‡P < 0.001.

ETIOLOGIA

La etiología de la sepsis en el “Grupo de Hospitales Castrillo” fue superponible a la referida en otras series^{16,19} destacando los Estafilococos coagulasa negativos (SCoN), especialmente el *S. epidermidis* (42%). Siguen en frecuencia, *Candida spp* (11,5%), *E. coli* (7,8%), *Enterococcus* (7,7%) y *Klebsiella* (7%). Los RN de ≥ 1500 gr. tenían mayor frecuencia de sepsis causadas por *E. coli* y *Enterobacter* (p<0,05) y los RN de < 1500 gr. de *Candida spp* (p<0,01)³ (Tabla VI).

CLINICA

Es similar a la descrita para las sepsis de transmisión vertical (Tabla III), si bien suelen evolucionar de forma más solapada (sobre todo las debidas a *S. Epidermidis* y *Candida spp*), siendo a menudo difíciles de diagnosticar por producirse coincidiendo con enfermedades subyacentes graves que requieren terapia intensiva y estando con frecuencia el neonato bajo tratamiento antibiótico. Son signos clínicos orientadores la presencia de taquicardia inexplicable, el aumento de los requerimientos ventilatorios

Tabla VI. Distribución de los gérmenes implicados en los 730 episodios de sepsis nosocomial

Germen	Total (%)	< 1500 gr. n = 362	≥ 1500 gr. n = 368	< 28 días n = 646	≥ 28 días n = 84
<u>GRAN - POSITIVOS</u>	432 (58,4)	205 (55,5)	227 (61,3)	386 (59,0)	46 (54,7)
<i>S. epidermidis</i>	310 (42,0)	156 (42,3)	154 (41,6)	277 (42,3)	33 (39,3)
Enterococcus	57 (7,7)	28 (7,6)	29 (7,8)	49 (7,5)	8 (9,5)
<i>S. aureus</i>	31 (4,2)	11 (3,0)	20 (5,4)	29 (4,4)	2 (2,4)
Otros SCoN	9 (1,2)	4 (1,1)	5 (1,3)	8 (1,2)	1 (1,2)
<i>S. viridans</i>	14 (1,9)	1 (0,3)	13 (3,5)*	14 (2,1)	
Otros	11 (1,5)	5 (1,3)	6 (1,6)	9 (1,4)	2 (2,4)
<u>GRAM- NEGATIVOS</u>	218 (29,5)	105 (28,5)	113 (30,5)	192 (29,3)	26 (31,0)
<i>E. coli</i>	58 (7,8)	21 (5,7)	37 (10,0)†	53 (8,1)	5 (6,0)
<i>Klebsiella</i>	51 (7,0)	28 (7,6)	23 (6,2)	45 (6,9)	6 (7,1)
<i>Pseudomonas</i>	36 (4,8)	21 (5,7)	15 (4,0)	30 (4,6)	6 (7,1)
<i>Enterobacter</i>	28 (3,8)	8 (2,2)	20 (5,4)†	24 (3,6)	4 (4,8)
<i>Serratia</i>	14 (1,9)	9 (2,4)	5 (1,3)	11 (1,7)	3 (3,5)
Otros	31 (4,2)	18 (4,9)	13 (3,5)	29 (4,4)	2 (2,4)
<u>HONGOS</u>					
<i>Candida spp</i>	85 (11,5)	57 (15,4)‡	28 (7,5)	74 (11,3)	11 (13,1)
Otros	4 (0,5)	2 (0,5)	2 (0,5)	3 (0,4)	1 (1,2)

SCoN: *Stafilococo coagulasa negativo*. *P<0,001; †P<0,05; ‡P<0,01 entre grupos de niños < 1500 gr. y ≥ 1500gr. Se presenta como número absoluto con el porcentaje entre paréntesis. Hubo 9 casos de sepsis con dos gérmenes.

o la necesidad de reintroducir la ventilación mecánica sin causa respiratoria aparente. Un dato que se observa frecuentemente en las candidiasis invasivas, es la presencia de intolerancia a los hidratos de carbono (hiperglucemia/glucosuria), aunque también puede acompañar a otras etiologías. Debe sospecharse candidiasis sistémica ante un RNMBP séptico, con deterioro clínico progresivo a pesar de tratamiento antibiótico, en presencia de factores riesgo (sobre todo antibioterapia de amplio espectro prolonga-

da). Las sepsis por *S. epidermidis* son más frecuentes en RN prematuros que tienen colocado un catéter invasivo³.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico (Figura 3) se fundamenta en la presencia de sintomatología, hemograma alterado (leucopenia <5.000/mm³, trombocitopenia <50.000/mm³, relación neutrófilos inmaduros/maduros >0,2, neutrófilos inmaduros/totales > 0,16), reactantes de fase

aguda alterados (PCR > 10 mg/L, PCT > 0,5 ng/ml) y hemocultivo positivo (se recomienda extraer un mínimo de 1 cc de sangre)³. En caso de *S. epidermidis*, por ser un germen ubicuo y comensal en la piel del RN, puede contaminar la sangre en el momento de la extracción y por ello para considerarlo como causante de infección se requieren dos extracciones periféricas diferentes con positividad en ambas o en una extracción periférica y en punta de catéter invasivo al retirarlo³. En recién nacidos prematuros en los que haya mucha dificultad para realizar dos extracciones sanguíneas, se puede aceptar una sola punción periférica con toma de sangre con dos equipos de extracción y siembra en dos botellas y que luego se aísle en ambas el mismo *S. epidermidis* (similar antibiograma)³. En los casos dudosos entre contaminación e infección, se puede recurrir a técnicas moleculares para identificar los tipos patógenos²⁰.

Para el diagnóstico de **Sepsis nosocomial relacionada con catéter**, se requiere el aislamiento del mismo germen (mismo tipo y antibiograma) en hemocultivo y punta de catéter (método de Maki) con ausencia de otro foco evidente responsable de bacteriemia. Si no se retira el catéter, se confirmaría el diagnóstico con el hallazgo de un hemocultivo cuantitativo extraído a través del catéter con aislamiento del mismo germen que en el hemocultivo periférico en una proporción 4 veces superior, ó positividad del cultivo de la piel circundante a la entrada del catéter y/o conexión del catéter al mismo germen que el hemocultivo periférico, junto con ausencia de otros focos de bacteriemia²¹.

Para completar el estudio diagnóstico de la sepsis nosocomial, es necesario realizar análisis de LCR (si el estado clínico del paciente lo permite) y urinocultivo obtenido por punción suprapúbica o cateterización uretral, es-

pecialmente en las sepsis fúngicas que con más frecuencia que otros gérmenes asocian meningitis e infección urinaria. En pacientes con ventilación mecánica puede resultar útil el estudio bacteriológico del aspirado traqueal o del lavado bronquio-alveolar, pues puede ser la vía de entrada del germen o gérmenes implicados en la sepsis.

TRATAMIENTO

A diferencia de la sepsis vertical, no existe un tratamiento antibiótico empírico consensuado para la sepsis nosocomial y los regímenes de antibioterapia difieren mucho entre hospitales. Generalmente se recomienda la asociación de un antibiótico frente a SCoN y otro frente a Gram-negativos, siendo la combinación más empleada, vancomicina o teicoplanina y un aminoglicósido (gentamicina o amikacina). A la hora de elegir una u otra combinación se debe tener en cuenta la flora predominante en cada momento en la Unidad, siendo también muy importante suspender cuanto antes el tratamiento empírico en casos de sepsis no confirmada y si ésta se confirma, cambiar a monoterapia en cuanto se disponga del antibiograma.

Cuando se trata de candidiasis invasiva el fármaco de elección es la anfotericina B que presenta escasa toxicidad en neonatos si bien en los RN de peso extremadamente bajo (< 1.000 g) pueden emplearse de entrada las nuevas formulaciones de anfotericina B (liposomal o complejo lipídico), que han mostrado menor toxicidad e igual efectividad. Es importante destacar que en sepsis por *Candida* spp en un niño portador de catéter invasivo se debe retirar el catéter y no colocar otro nuevo hasta que no se complete un mínimo de 4 días de tratamiento con anfotericina B²².

Como en las sepsis verticales el tratamiento de soporte puede ser complejo (drogas vasoactivas, ventilación mecánica, hemofiltración, etc.). Entre otras medidas terapéuticas la utilización de inmunoglobulinas por vía intravenosa no ha demostrado ser de utilidad como se refleja en un reciente metaanálisis²³ y la terapéutica con G-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos) o con GM-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos) ha mostrado disminución de la mortalidad en RN con sepsis y leucopenia, aunque se aconseja realizar más ensayos clínicos antes de generalizar su utilización²⁴.

MORTALIDAD

En la actualidad, las infecciones nosocomiales son la primera causa de **mortalidad** en los servicios de Neonatología⁴. En el estudio epidemiológico del “Grupo de Hospitales Castrillo” se registró una mortalidad para las sepsis nosocomiales del 11,8% (78 fallecidos de 662 RN con sepsis). En relación al peso, los RN de ≤ 1500 gr. tuvieron mayor mortalidad que los de peso superior (17,3% vs 6,5%, $P < 0,001$), sobre todo cuando la sepsis se desarrolló en los primeros 28 días de vida. En relación al agente etiológico, las sepsis causadas por *Pseudomonas* evidenciaron la mayor tasa de mortalidad (33% vs 9,4% resto de sepsis) y las causadas por *S. epidermidis* la menor. (5,5% vs 14,2% resto de sepsis). La mortalidad más alta en los RN con sepsis de menos de 1500 gr. y menos de 28 días de vida ha sido ya referida en otras series publicadas como debidas a las menores defensas biológicas en este grupo de niños²⁵, por este motivo cuando estos RNMBP tienen una sepsis pasado el mes de vida no muestran diferencias en la mortalidad respecto a niños

de peso más elevado al nacer, pues sus defensas ya han madurado.

PREVENCIÓN

Teniendo en cuenta la frecuencia y mortalidad de las infecciones nosocomiales es lógico realizar los máximos esfuerzos para evitarlas y en este sentido los protocolos de diagnóstico que permitan evitar la utilización de antibióticos en casos dudosos^{26,27}, la implantación y seguimiento de utilización de protocolos de limpieza y/o esterilización del material de diagnóstico y/o tratamiento^{26,27}, el conseguir un número adecuado de personal sanitario y una infraestructura suficiente²⁸, son medios que previenen el sobrecrecimiento y permanencia de gérmenes patógenos en las unidades. Para evitar la contaminación del RN por los gérmenes patógenos la medida más eficaz es el *lavado adecuado de las manos antes de manipular al neonato*²⁶⁻²⁸ y la utilización de material de diagnóstico y/o tratamiento limpio y estéril. La invasión del torrente circulatorio se ve dificultada con el inicio precoz de la alimentación enteral^{26,27}, lo que conlleva menos días de alimentación intravenosa y con la utilización de técnicas estériles para la colocación de catéteres invasivos y para el manejo de sus conexiones y llaves²¹. Aunque todas las medidas anteriores son muy importantes, no serán suficientemente efectivas si no se convence a todo el personal sanitario de que las infecciones nosocomiales pueden y deben ser evitadas y para ilusionarlo en la consecución de este objetivo, deben realizarse sesiones periódicas sobre lo que son las infecciones nosocomiales, cómo se transmiten y de qué medios disponemos para evitarlas. También se deben analizar en sesiones conjuntas con todo el personal sanitario las infecciones nosocomiales habidas en los úl-

timos 3-6 meses y discutir los posibles factores epidemiológicos que han podido contribuir a ser causa de la infección⁴ así como compararse con otros servicios de complejidad similar para conocer en que situación estamos y así poder aplicar medidas de mejora²⁹. Aplicando estos criterios en un estudio prospectivo multicéntrico Kilbride y cols, han conseguido disminuir las sepsis nosocomiales por SCoN desde el 24,6% al 16,4%²⁷.

Otras medidas que todavía están en fase de ensayo y que no son de uso generalizado son el empleo de Fluconazol profiláctico³⁰ para prevenir las sepsis fúngicas, el uso de probióticos para evitar las enterocolitis asociadas a la sepsis o la utilización de inmunoglobulinas frente a los estafilococos, como el Altastaph que es una IgG humana policlonal con altos niveles de opsonización frente a *S. aureus* o el Pagibaximab, un anticuerpo monoclonal frente a SCoN.

BIBLIOGRAFÍA

1. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B. Neonatal sepsis of vertical transmission: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med* 2000; 28(4):309-315.
2. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Crespo Hernández M. Infecciones del recién nacido. Libro del año de Pediatría. Madrid: Saned, 1994: 123-169.
3. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B. Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med* 2002;30(2):149-57.
4. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Fernández Colomer B. Reflexiones en torno a la infección en el recién nacido. *An Esp Pediatr* 2002; 56(6):493-496.
5. Schuchat A. Group B streptococcus. *Lancet* 1999; 353(9146):51-56.
6. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Blackwelder WC, Lou Y et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. VIP Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(4):1354-1360.
7. Andreu A, Barranco M, Bosch J, Dopico E, Guardia C, Juncosa T et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease in Europe. (Group of Microbiologists for the Study and Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease, in the Area of Barcelona). *Scand J Infect Dis* 1997; 29(5):532.
8. López Sastre JB, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio y "Grupo de hospitales Castrillo" A. Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. *Acta Paediatr* 2005;94:451-457
9. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 347(4):240-247.
10. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000; 342(1):15-20.
11. Joseph TA, Pyati SP, Jacobs N. Neonatal early-onset Escherichia coli disease. The effect of intrapartum ampicillin. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152(1):35-40.
12. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR 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(1):72-80.
13. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-11):1-22.
 14. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(8):417-23.
 15. Stoll B, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110:285-291.
 16. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics* 1996; 98(3 Pt 1):357-361.
 17. Hentschel J, de Veer I, Gastmeier P, Ruden H, Obladen M. Neonatal nosocomial infection surveillance: incidences by site and a cluster of necrotizing enterocolitis. *Infection* 1999; 27(4-5):234-238.
 18. Mullett MD, Cook EF, Gallagher R. Nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 1998; 18(2):112-115.
 19. Chapman RL, Faix RG. Persistent bacteremia and outcome in late onset infection among infants in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(1):17-21.
 20. Krediet TG, Mascini EM, van Rooij E, Vlooswijk J, Paauw A, Gerards LJ et al. Molecular epidemiology of coagulase-negative staphylococci causing sepsis in a neonatal intensive care unit over an 11-year period. *J Clin Microbiol* 2004; 42(3):992-995.
 21. López Sastre JL, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A. Estudio prospectivo sobre catéteres epicutáneos en neonatos. Grupo de Hospitales Castrillo. *An Esp Pediatr* 2000; 53(2):138-147.
 22. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol* 2003; 20(3):153-163.
 23. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD001239.
 24. Carr R, Modi N, Dore C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003066.
 25. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL, Bauer CR et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(7):593-598.
 26. Kilbride HW, Wirtschafter DD, Powers RJ, Sheehan MB. Implementation of evidence-based potentially better practices to decrease nosocomial infections. *Pediatrics* 2003; 111(4 Pt 2):e519-e533.
 27. Kilbride HW, Powers R, Wirtschafter DD, Sheehan MB, Charsha DS, LaCorte M et al. Evaluation and development of potentially better practices to prevent neonatal nosocomial bacteremia. *Pediatrics* 2003; 111(4 Pt 2):e504-e518.
 28. Tucker J. Patient volume, staffing, and workload in relation to risk-adjusted outcomes in a random stratified sample of UK neonatal intensive care units: a prospective evaluation. *Lancet* 2002; 359(9301):99-107.
 29. Schwab F, Geffers C, Barwolff S, Ruden H, Gastmeier P. Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. *J.Hosp.Infect.* 2007; 65:319-25
 30. Saiman L. Strategies for prevention of nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 101-6.