



**Universidad**  
Zaragoza

**TRABAJO FIN DE GRADO**

***Sepsis neonatal y meningitis por  
S. agalactiae en el recién nacido***

***Neonatal sepsis and meningitis due to  
S. agalactiae in the newborn***

**Autora: Carla Salas Gil**

**Director: Dr. Gerardo Rodríguez Martínez**

**Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría, Radiología Y Medicina Física**

**Zaragoza, curso 2021-22**

## ÍNDICE

1.	Abreviaturas .....	2
2.	Resumen/Palabras clave .....	3
3.	Abstract/Keywords .....	4
4.	Justificación .....	5
5.	Objetivos .....	5
6.	Materiales y métodos .....	6
7.	Resultados y discusión .....	6
7.1.	El periodo neonatal .....	6
7.2.	Infecciones neonatales .....	8
7.2.2.	Factores predisponentes .....	9
7.2.3.	Factores determinantes.....	9
7.3.	Sepsis neonatal.....	10
7.3.1.	Epidemiología .....	10
7.3.2.	Definición .....	10
7.3.3.	Clasificación según mecanismo de colonización.....	11
7.3.4.	Manifestaciones clínicas de la sepsis .....	17
7.3.5.	Diagnóstico .....	18
7.3.6.	Tratamiento.....	20
7.3.7.	Prevención .....	22
7.4.	Meningitis neonatal.....	23
7.4.1.	Definición .....	23
7.4.2.	Incidencia.....	24
7.4.3.	Fisiopatología .....	25
7.4.4.	Clasificación .....	25
7.4.5.	Manifestaciones clínicas .....	26
7.4.6.	Diagnóstico .....	27
7.4.7.	Tratamiento.....	28
7.4.8.	Secuelas y mortalidad.....	29
8.	Caso clínico .....	31
9.	Conclusiones.....	34
10.	Bibliografía .....	35
11.	Anexos.....	38

## 1. Abreviaturas

**CID:** Coagulación intravascular diseminada

**EEG:** Electroencefalograma

**EGB:** *Streptococcus beta agalactiae* o *Streptococcus beta-hemolítico del grupo B*

**FC:** Frecuencia cardíaca

**FR:** Frecuencia respiratoria

**H:** Horas

**Hib:** *Haemophilus influenzae* del grupo B

**IAAS:** Infecciones asociadas a la asistencia sanitaria

**IG:** Inmunoglobulinas

**IL:** Interleucina

**LCR:** Líquido cefalorraquídeo

**PCR:** Proteína C Reactiva

**PCT:** Procalcitonina

**PMN:** Polimorfonucleares

**RM:** Resonancia magnética

**RN:** Recién nacido

**RNBP:** Recién nacido con bajo peso al nacer

**SatO<sub>2</sub>:** Saturación parcial de oxígeno.

**SRIS:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

**T<sup>a</sup>:** Temperatura

**TAC:** Tomografía axial computerizada

**TAS/TAD:** Tensión arterial sistólica/diastólica

**TNF  $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral  $\alpha$

**TP:** Tiempo de protrombina

**TTPA:** Tiempo de tromboplastina parcial activada.

**UCIN:** Unidad de cuidados intensivos neonatales

**UCIP:** Unidad de cuidados intensivos pediátricos

## 2. Resumen/Palabras clave

El periodo neonatal resulta especialmente vulnerable a las infecciones debido a la inmunodeficiencia fisiológica del sistema inmune innato y adquirido. Por ello, el recién nacido responde a la infección a través de una respuesta inflamatoria sistémica. La sepsis se clasifica según el mecanismo de transmisión de la infección: vertical u horizontal.

Por un lado, la sepsis vertical se produce por patógenos colonizadores de la flora vaginal materna y se asocia con factores de riesgo obstétricos. El *S. agalactiae* está implicado en 1/3 de la sepsis vertical. La sepsis precoz por *S. agalactiae* se manifiesta en las primeras 72 horas y presenta un curso fulminante. Sin embargo, la sepsis tardía por *S. agalactiae* puede observarse como consecuencia de una transmisión horizontal, presenta mejor pronóstico y debuta en un 35% de los casos como meningitis. Gracias a la instauración de profilaxis antibiótica intraparto ha disminuido la incidencia de sepsis precoz por *S. agalactiae* mientras que las tasas de sepsis tardía permanecen estables.

Por otro lado, la sepsis de transmisión horizontal es una infección asociada a la asistencia sanitaria y suele ser de aparición tardía. El principal germen implicado es el *S. Epidermidis* y la prematuridad o infección del material hospitalario son algunos de sus factores de riesgo.

Para hablar de sepsis confirmada debe existir una clínica compatible, datos analíticos sugestivos de infección (hemograma y reactantes de fase aguda) y aislamiento del patógeno en algún cultivo. Antes del inicio de antibioterapia empírica deben recogerse cultivos de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo.

La incidencia de meningitis en el periodo neonatal es del 1% con una mortalidad de hasta el 30%. Los gérmenes mayormente implicados son el *S. agalactiae*, *E. coli* y *Listeria monocytogenes*. El tratamiento empírico con ampicilina y cefotaxima deberá introducirse ante la mínima sospecha, y se puede emplear corticoterapia previa para disminuir el edema cerebral. Un diagnóstico temprano y un tratamiento precoz de las complicaciones agudas y tardías de la meningitis neonatal resulta fundamental para disminuir la mortalidad asociada.

**Palabras clave:** Recién nacido. Sepsis. *Streptococcus agalactiae*. Colonización. Antibióticos. Prevención. Meningitis. Secuelas.

### 3. Abstract/Keywords

Neonatal period tends to be especially susceptible to infections due to a physiological deficiency affecting the inborn and acquired immune system. The newborn's response to the infection is a systemic and generalized inflammation. The sepsis is classified depending on the transmission mechanism of the infection: vertical or horizontal.

On the one hand, vertically transmitted sepsis is caused by pathogens that reach the maternal vaginal flora and it is associated with obstetric risk factors. *S. agalactiae* (GBS) is involved in 1/3 of the sepsis cases with vertical transmission. Early-onset GBS infections often appear within the first 72 hours and have a rapid clinical deterioration. However, late-onset sepsis is usually caused by horizontal transmission, presenting a more favourable prognosis. This second scenario is also linked to meningitis in 35% of cases during the early stages. Thanks to the new guidelines for the prevention of GBS disease during labour, a reduction of the early-onset sepsis incidence has been achieved, whereas the incidence of late-onset sepsis still stable.

On the other hand, horizontally transmitted sepsis is an infection linked to medical care and it normally occurs one week after birth. *S. Epidermidis* is the main germ involved and among its risk factors we can find preterm labour or infected hospital equipment.

In order to verify the sepsis, there must be significant clinical and analytic data that confirm the infection (hemogram and acute phase reactants), along with isolation of the pathogen found in cultures. Before the beginning of the antibiotic therapy, blood, urine and SRF cultures need to be collected.

The meningitis incidence in the neonatal period is around 1%, with a mortality rate close to 30%. *S. agalactiae*, *E. coli* and *Listeria monocytogenes* are the most common microorganism involved in meningitis. The antibiotic therapy including ampicillin and cefotaxime must be started at the slightest suspicion. Corticotherapy is also useful to reduce cerebral oedema. Early diagnosis and treatment of acute and late neurological complications are key in order to decrease the mortality rate.

**Key words:** Newborn. Sepsis. *Streptococcus agalactiae*. Colonisation. Antibiotics. Prevention. Meningitis. Sequelae.

#### 4. Justificación

Las infecciones durante el periodo neonatal son una importante causa de morbilidad y mortalidad infantil. Hasta un 66% de los casos de sepsis infantil ocurren durante el primer año de vida y más del 33% tienen lugar en neonatos (1). La mortalidad hospitalaria global estimada por sepsis neonatal es del 1-7%, y alcanza el 27% en las Unidades de Cuidados Intensivos pediátricos, donde la incidencia de sepsis en recién nacidos ingresados se estima entre el 8-23% (2).

La infección por bacterias Gram positivas en la sepsis vertical ha disminuido un 18% gracias a la instauración de protocolos preventivos con profilaxis antibiótica intraparto durante los años 80-90 en España. A pesar de ello, *S. agalactiae* continúa siendo el responsable del 29,7% de las sepsis de transmisión vertical (3) con una mortalidad entorno al 8-10% (hasta el 25% en recién nacidos con bajo peso al nacer) (4).

A su vez, el periodo neonatal alberga la mayor tasa de incidencia de meningitis en la edad infantil. Hasta un 1% de los recién nacidos vivos desarrollan una meningitis, y se asocia a la sepsis bacteriana en 25% de los casos (5). *S. agalactiae* continúa siendo el principal patógeno implicado en la meningitis vertical y su mortalidad en recién nacidos de >1500 gr al nacer se encuentra entorno al 9,4%. Sin embargo, alcanza hasta el 33,3% en recién nacidos con muy bajo peso al nacer (5,6).

Por todo ello, dada la elevada morbilidad y mortalidad asociada a la sepsis y meningitis neonatal, se ha realizado una revisión narrativa de la literatura existente hasta el momento con los objetivos que se desarrollan a continuación.

#### 5. Objetivos

- Actualizar los criterios de clasificación de la sepsis neonatal y los factores predisponentes y determinantes que conducen a cada uno de los tipos.
- Revisar las formas de presentación de la sepsis por *S. agalactiae* y su posible transmisión horizontal.
- Estudiar los cambios producidos en la epidemiología de la sepsis tras la instauración de protocolos preventivos para la infección por *S. agalactiae* en el embarazo.
- Establecer las situaciones clínicas posibles tras una infección en un recién nacido, en función de los resultados obtenidos en las pruebas diagnósticas.
- Conocer la fisiopatología implicada en las complicaciones agudas y tardías de la meningitis neonatal.

## 6. Materiales y métodos

Para la elaboración de este trabajo, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica de la literatura existente acerca de la sepsis neonatal y la meningitis por *S. agalactiae* en el recién nacido.

Para ello, se han consultados los Protocolos diagnósticos y terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría y se ha completado con libros de referencia como son los *Tratados de Pediatría Cruz y Nelson*. A su vez, se han consultado los estudios epidemiológicos realizados por el Grupo de Hospitales Castrillo a través de los Anales de Pediatría, un órgano de divulgación científico de la Asociación Española de Pediatría.

Por otro lado, se ha realizado una búsqueda de artículos en la base de datos PubMed con la combinación mediante operadores booleanos de los siguientes términos MeSH: "Sepsis", "Infant, Newborn", "Infant, Premature", "Systemic Inflammatory Response Syndrome", "Streptococcal Infections", "Meningitis" y "Antibiotic Prophylaxis".

Con el objetivo de acotar la búsqueda, se han realizado los siguientes criterios de inclusión: artículos publicados en los últimos 10 años. Idiomas: español, inglés y francés. Se han priorizado los metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados en la selección de artículos.

Algunos de los artículos incluidos en la bibliografía no cumplen el criterio temporal de inclusión al tratarse de los últimos estudios disponibles en la literatura sobre temas concretos abordados en el trabajo.

## 7. Resultados y discusión

### 7.1. El periodo neonatal

El periodo neonatal comprende los primeros 28 días de vida del recién nacido. El periodo neonatal precoz es el que transcurre durante los primeros 7 días de vida, y el periodo neonatal tardío comprende hasta el día 28. Se debe diferenciar el periodo neonatal de la etapa perinatal, la cual engloba desde la semana 24 de gestación hasta el 7 día de vida extrauterina(7).

El periodo neonatal es una de las etapas de la vida con mayor vulnerabilidad alcanzando el 50% de mortalidad infantil. Debido a la falta de madurez funcional y anatómica, es frecuente que el recién nacido responda a las infecciones de forma generalizada.

Como resultado de diversas noxas, los recién nacidos desarrollan con mayor facilidad secuelas permanentes especialmente a nivel del sistema nervioso central (7).

El estado neonatal se define de acuerdo con la edad gestacional, el peso y la presencia o ausencia de alteraciones patológicas. Diferenciamos dos estados: recién nacido normal o patológico (7).

- La edad gestacional se establece según el tiempo transcurrido desde la fecha de la última menstruación. Una gestación a término tiene lugar entre la semana 37 y 41. Si el parto se produce antes de la semana 37 hablaremos de un recién nacido pretérmino o prematuro, mientras que, si el nacimiento ocurre pasada la semana 41, hablaremos de un postérmino(7).
- El peso al nacer se valora junto con la edad gestacional. Se considera adecuado si se encuentra entre los percentiles 10 y 90. Para una gestación a término estos valores suelen comprender 2500-4000 gr. Estaremos ante una situación de anormalidad tanto si se produce un recién nacido con bajo peso al nacer (<P10), como un recién nacido grande para la edad gestacional (P>90) (7).

En caso de presentar alteraciones patológicas secundarias a factores maternos, periparto o fetales, el recién nacido será considerado de alto riesgo y se deberá llevar a cabo una vigilancia estrecha por su predisposición a enfermar y sufrir complicaciones (7).

### **Fisiología y desarrollo del sistema inmunitario**

El recién nacido presenta una inmunodeficiencia fisiológica tanto en lo que respecta a la inmunidad innata como a la adaptativa, más llamativa en el caso de prematuridad(3,8).

Esta inmunodeficiencia adquirida se debe a diversos factores: la inmadurez de piel y mucosas al nacimiento, el déficit cuantitativo y funcional del sistema del complemento y la alteración funcional de los neutrófilos. A su vez, debemos tener en cuenta que la defensa inmunológica mediada por anticuerpos se adquiere a lo largo de los años. Los recién nacidos sintetizan anticuerpos IgM tan pronto como contactan con los antígenos de los microorganismos patógenos, pero esta respuesta primaria es lenta y de escasa y baja afinidad. Los niveles IgG dentro del rango de normalidad los primeros días de vida se deben al paso transplacentario de IgG materna durante el tercer trimestre de gestación. Sin embargo, la subclase IgG2 parece no atravesar la placenta, lo que condiciona una mayor susceptibilidad para contraer infecciones por microorganismos capsulados como ocurre con el estreptococo b-hemolítico del grupo B, el neumococo, H. influenzae de tipo b, o ciertas cepas de *E.coli*. La IgA prácticamente es indetectable hasta el día 13 de nacimiento(8).

### **Inmunodeficiencia secundaria a prematuridad**

La prematuridad se asocia a una elevada predisposición a infecciones debido a la inmadurez del sistema innato y adaptativo (3).

En lo que respecta a la primera barrera defensiva, los recién nacidos prematuros presentan una piel muy fina, con pH alcalino y una nula secreción grasa, lo que favorece el paso de bacterias al organismo. No solo es un problema estructural sino también se ven alterados los mecanismos defensivos secretores de las mucosas. La función defensiva de la barrera digestiva es deficiente debido a su pH ácido, inmadurez de los folículos linfoides intestinales y de placas de Peyer, con limitada capacidad de producir anticuerpos. La inmunidad humoral inespecífica está alterada, lo que facilita las infecciones por gérmenes gramnegativos, estreptococo b hemolítico, estafilococo y pseudomonas (8).

La inmunidad humoral y celular específicas también son deficientes en el prematuro, facilitando las infecciones bacterianas secundarias a un déficit en la fagocitosis o por falta de formación de opsoninas IgG. Existe mayor predisposición a infecciones víricas debido a la respuesta deficiente al interferón y la disfunción de células NK y linfocitos (8).

## **7.2. Infecciones neonatales**

Las infecciones en el periodo neonatal constituyen una de las principales causas de morbimortalidad en el primer mes de vida. A menudo, microorganismos patógenos como bacterias, virus u hongos atraviesan la barrera cutáneo-mucosa y alcanzan el torrente sanguíneo, produciendo la situación clínica que conocemos como sepsis.

La sepsis es la forma de presentación clínica más frecuente de las infecciones neonatales (meningitis, infecciones respiratorias, enterocolitis necrotizante, infecciones de orina, etc.) (3).

Según el modo de colonización, diferenciamos las siguientes entidades:

- **La sepsis de transmisión vertical:** causada por gérmenes colonizadores del canal genital materno. La infección neonatal puede producirse a través de dos mecanismos: por vía ascendente los patógenos pueden alcanzar el líquido amniótico y producir una infección previa al momento del parto, o puede ocurrir que el recién nacido se infecte por contacto directo con las secreciones vaginales al descender por canal genital durante el parto. También se encuentran dentro de este grupo aquellas sepsis transmitidas por el paso de microorganismos de la madre al recién nacido, por ejemplo, a través de secreciones como la leche materna. Debido a su mecanismo de transmisión, la sepsis de transmisión vertical suele ser precoz (generalmente en las primeras 72h). La sepsis tardía ocurre pasado el tercer día de vida y puede producirse por transmisión vertical u horizontal (3).
- **La sepsis de transmisión horizontal nosocomial:** es aquella causada por la atención hospitalaria, especialmente prevalente en los servicios de neonatología (UCIs neonatales). El recién nacido puede colonizarse por contacto directo con material infectado, o a través de contacto con el personal sanitario. La sepsis de transmisión horizontal comunitaria es un tipo de sepsis infrecuente adquirida en la comunidad, generalmente asociada a una infección localizada como neumonía, infección urinaria o meningitis por patógenos extrahospitalarios. La sepsis de transmisión horizontal suele ser tardía (entre el 3 y el 28 de vida, más frecuente a partir del 7 día) respetando el tiempo de latencia de infección (3).

### **7.2.1. Incidencia**

Se estima que 10% de los recién nacidos sufren infecciones durante el primer mes de vida. La incidencia global de sepsis en el periodo neonatal es de 1-5/1.000 nacidos vivos, variando según la población estudiada y el momento de aparición. La morbimortalidad asociada es mayor en países en vías de desarrollo (9).

### 7.2.2. Factores predisponentes

Además de la inmadurez fisiológica del recién nacido por el paso transplacentario reducido de IgG materna y la deficiencia de las barreras inmunológicas innatas y adquiridas, encontramos otra serie de factores relacionados con el desarrollo de sepsis neonatal (9):

- Factores prenatales y perinatales: exposición a microorganismos del tracto genital materno (infección amniótica por vía ascendente, parto prematuro por corioamnionitis, contacto con secreciones en el canal del parto), infecciones tracto urinario en el 3º trimestre, antecedente de hijo previo con enfermedad por estreptococo beta hemolítico del grupo B, retraso del crecimiento intrauterino, amniorraxis precoz >18 horas, prematuridad, sexo masculino, recién nacido con bajo peso, embarazo múltiple, parto prolongado, hipoxia grave, traumatismos durante el trabajo parto, iatrogenia, etc. Lo más frecuente es que el recién nacido contraiga la infección en el momento del parto por contacto con canal genital femenino colonizado (3,9,10).
- Factores postnatales: procedimientos invasivos en las Unidades de cuidados intensivos (intubación prolongada, cateterismos, alimentación intravenosa, drenajes o shunts), hospitalización prolongada, sobrecarga de trabajo personal, falta de medidas de asepsia, malformaciones, antibioterapia previa, aumento de resistencias bacterianas, etc (3,10).

### 7.2.3. Factores determinantes

Los gérmenes responsables de las infecciones en el neonato varían según el mecanismo de transmisión y el momento del contagio (3).

- **Infecciones prenatales o congénitas**: es un tipo de infección de transmisión vertical. Los principales agentes infecciosos son los virus (rubeola, Citomegalovirus, herpes simple tipo 2, parvovirus B19, Varicela-zoster), protozoos como el *Toxoplasma gondii*, la enfermedad de Chagas o bacterias como las espiroquetas, la sífilis, *Listeria* o *M. tuberculosis* (3,9).
- **Infecciones perinatales**: Las bacterias constituyen el 99% de infecciones perinatales. Algunos virus como el CMV, VIH, VHB y VHC, parvovirus o VHS pueden transmitirse por el canal del parto, pero lo más frecuentes es la etiología bacteriana. Las bacterias Gram positivas son las responsables de la mayoría de los casos, en especial por *S. agalactiae* (más frecuente en RN a término), *S. faecalis*, *Staphylococcus* o *Listeria*. Las bacterias Gram – más prevalentes son *E. coli* (más frecuente en RN prematuros), *Klebsiella*, *Hib*, *influenzae* o *Enterobacter* (3,9).
- **Infecciones posnatales o nosocomiales**: En la actualidad, los patógenos más frecuentes son el *S. epidermidis*, *Enterococo*, *Klebsiella*, *enterobacter*, *Pseudomonas*, *Candida* spp. y *E. coli*. Virus como VRS, rotavirus, adenovirus y enterovirus son agentes causales de infecciones locales como diarreas, infecciones respiratorias o meningitis (3,10).

En un estudio multicéntrico realizado por el Grupo Castrillo entre 2002 y 2010 se analizaron los principales microorganismos implicados en el desarrollo de la sepsis neonatal (3). Debido a los programas de prevención establecidos, ha disminuido la incidencia de sepsis por *Streptococo beta hemolítico del grupo B*, aunque continúa siendo el principal patógeno responsable de la sepsis de transmisión vertical. El *S. epidermidis* es el microorganismo más prevalente en la sepsis de transmisión horizontal (3).

### 7.3. Sepsis neonatal

#### 7.3.1. Epidemiología

Hablamos de sepsis en pediatría cuando se produce una disfunción orgánica como consecuencia de una mala respuesta a la infección. Si se produce una afectación hemodinámica con hipotensión arterial (requiriendo o no de drogas vasoactivas) o si persiste la hipoperfusión tisular a pesar de la infusión de volumen, estamos ante un shock séptico (1).

La sepsis comunitaria ha disminuido desde la instauración del calendario vacunal. Sin embargo, ha aumentado la sepsis en pacientes inmudeprimidos, con patología de base (suponen el 49-77% del total) o expuestos a procedimientos invasivos (1).

No existen suficientes datos epidemiológicos en la infancia, pero se estima una incidencia de 22-60 sepsis/100.000 niños. En menores de 1 año de vida alcanzan una incidencia mayor con 500-900/100.000, que disminuye progresivamente (20/100.000). Entre un 48-66% de los casos de sepsis infantil ocurren durante el primer año de vida y más del 33% son neonatos (1,2,11).

La mortalidad hospitalaria global por sepsis es de 1-7% y alcanza el 9-26% en sepsis grave. En las UCIs pediátricas se estima una incidencia de sepsis entre 8-23% y de shock séptico entre 2-8% con mortalidad del 27%. De ahí la importancia de realizar un diagnóstico lo más precoz posible, para establecer un tratamiento eficaz que permita disminuir la gran morbimortalidad asociada (1,2,11).

#### 7.3.2. Definición

En pediatría, no existe una definición universalmente aceptada de sepsis como ocurre en los adultos (1). En 2005 se realizó un consenso pediátrico con el objetivo de definir los criterios clínicos y analíticos de la sepsis en pediatría (Goldstein et al.(12)), y son los más ampliamente empleados hasta el momento. Debido a su complejidad y la discrepancia observada con el criterio clínico, se han realizado posteriores consensos pediátricos para matizar estos parámetros (1).

En el consenso de 2016 *Surviving Sepsis o Sepsis-3* (13), se define la sepsis en adultos y se incorpora el término SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) para cuantificar la disfunción orgánica (> o igual a 2 puntos). A modo de simplificar e incluir la detección clínica inicial, se incorpora el término quick SOFA. Si a pesar de una adecuada expansión de volumen con líquidos, el paciente presenta hipotensión arterial mantenida, requiriendo drogas vasoactivas para alcanzar valores TAM mayor o igual a 65 mmHg o ácido láctico >2 mmol/l, hablamos de shock séptico (13).

En 2017 se publican los parámetros clínicos de **Surviving Sepsis adaptado a Pediatría y neonatología** (14). Hablamos de shock séptico cuando se sospecha infección y presenta algún signo de hipoperfusión y/o hipotensión arterial.

En vistas a una nueva revisión de los parámetros definidos en pediatría, en el último consenso *Surviving Sepsis* publicado en 2020 (2), se establece una serie de recomendaciones: a efectos prácticos, hablaremos de sepsis asociada a disfunción orgánica y shock séptico cuando a las definiciones de Goldstein et al. de 2005 se asocie disfunción cardiovascular. Para hablar de disfunción orgánica se establecen válidos tanto los criterios de Goldstein de 2005 (Anexos; Tablas 1 y 2), como el pSOFA adaptado a pediatría (Anexos; Tabla 3) (2).

## **Sepsis neonatal**

A pesar de no existir un consenso internacional, entendemos la sepsis neonatal como el conjunto de síntomas clínicos y datos analíticos (recuento de leucocitos alterados y/o elevación de marcadores infección como PCR o calcitonina) secundario a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémico (SRIS) durante el periodo neonatal (3).

Hablamos de sepsis vertical cuando las manifestaciones clínicas se inician en los tres primeros días, habiendo descartado previamente la posibilidad de que se trate de una infección nosocomial. En cambio, si la clínica aparece pasado el tercer día de vida, hablamos de sepsis horizontal o nosocomial (siempre que el microorganismo aislado en el hemocultivo del recién nacido coincida con el observado en el personal sanitario o material empleado en las UCIP). Si pasados los tres primeros días, se sospecha un origen vertical de la sepsis, se debe aislar el mismo microorganismo en el hemocultivo del recién nacido y en el canal genital materno o exudados periféricos neonatales extraídos durante las primeras 24h de vida (faríngeo y ótico). Existe una discrepancia en el límite temporal de la sepsis de origen vertical y horizontal, ya que algunos autores hablan de 72h, mientras que otros establecen la línea en los primeros siete días (3,10).

La mayoría de las sepsis verticales debutan en los primeros 3 días de vida (sepsis precoz), mientras que las sepsis nosocomiales suelen iniciar los síntomas pasadas la primera semana (sepsis tardía). Este criterio temporal puede llevar a errores, por lo que se prefiere clasificar las infecciones según su mecanismo de transmisión y no el momento de aparición de los síntomas (10,15).

## **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica**

La patogenia del microorganismo no es el único responsable de la fisiopatología de la sepsis. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SRIS consiste en una cascada destructiva de mecanismos inflamatorios en el organismo. Los productos de la pared bacteriana inducen una liberación de ACTH/endorfinas, activan la coagulación y liberan TNF, IL-1 e Interferón gamma, produciendo una lesión endotelial y vasodilatación arterial. Además, la activación del complemento estimula la formación de PMN, aumentando la permeabilidad capilar. Se produce una filtración desde los capilares hasta los tejidos, desencadenando un edema periférico y pulmonar. En los casos graves se produce coagulación intravascular diseminada, que puede conducir a la disfunción multiorgánica y la muerte (3,9).

El SRIS en el neonato se manifiesta por inestabilidad térmica, disfunción respiratoria (hipoxemia o alteración en el intercambio gaseoso, síndrome de dificultad respiratoria aguda), disfunción cardíaca (hipotensión, taquicardia o retraso del llenado capilar >3s) y signos de hipoperfusión como oliguria (diuresis <0,5 ml/kg/h), acidosis metabólica (elevación del lactato plasmático y/o pH arterial < 7,25) o alteración del nivel de conciencia (3).

### **7.3.3. Clasificación según mecanismo de colonización**

#### **SEPSIS VERTICAL**

La sepsis vertical está directamente relacionada con la colonización del canal genital y la mejor manera de predecirlo es recogiendo una muestra del exudado vagino-rectal entre la semana 35-37 de gestación. Si han pasado más de 5 semanas de la toma del exudado y todavía no se ha producido el parto, debe analizarse recogerse otra muestra de nuevo (3,16).

## **Incidencia**

En el estudio llevado a cabo por el Grupo de Hospitales Castrillo desde el año 1996 hasta el 2010, se estima una incidencia de sepsis vertical en 1,22/1.000 recién nacidos vivos. En los RN con peso al nacer <1.500 g la incidencia asciende a 19,4/1.000 (3).

Se está observando una reducción significativa de la incidencia global de sepsis vertical debido a la instauración de protocolos de profilaxis antibiótica para el *estreptococo beta agalactiae* en embarazadas de riesgo. Esta incidencia descendente es más llamativa en los recién nacidos con peso al nacer >1.500 gr (2,2/1.000 RN vivos en 1996 vs 0,92/1.000 en 2010) mientras que en los RN de bajo peso la tendencia es más estable (18/1.000 en 1996 vs 19,4/1.000 en 2010) (3,10).

## **Etiología**

La etiología es principalmente bacteriana (prácticamente en el 99% de los casos). Lo más frecuente es que se produzca por un patógeno Gram positivo (57%), entre ellos el *S. agalactiae* o *estreptococo del grupo B (EGB)* que comprende el 29,7% de los casos. La infección por Gram positivos era la responsable de más del 75% de las infecciones entre los años 80-90 en España. Actualmente se sitúa en el 57% gracias a la profilaxis antibiótica frente a la infección perinatal por *estreptococo beta hemolítico* o *EGB* (3).

El segundo germen más implicado en la actualidad es *E.coli* con un tercio de los casos, siendo más frecuente en RN con un peso <1.500 gr. Otros gérmenes bacterianos implicados por orden de frecuencia son: *Listeria monocytogenes* (6,6%), *E. del grupo viridans* (6,6%), *S. faecalis* (5,8%), *Klebsiella* (3,5%), *Otros estreptococos* (3,3%), *S. epidermidis* (2,5%), *Pseudomona* (2,5%), *S. aureus* (1,6%), *Enterobacter* (1,6%), etc. Los hongos y las bacterias constituyen el 1-2% de las infecciones de transmisión vertical, entre las que predomina la infección por *candida sp.* (1,6%) (3).

## **Clínica**

Las manifestaciones clínicas en el periodo neonatal se caracterizan por ser inespecíficas e incluso pueden permanecer asintomáticos. Inicialmente, el recién nacido presenta un mal estado general, distermia, apatía, taquicardia o rechazo de las tomas. Seguidamente se acentúa la clínica inicial y se pueden observar síntomas digestivos (vómitos, diarrea, ictericia...), respiratorios (quejido, aleteo, respiración irregular, cianosis, taquipnea) o neurológicos (irritabilidad, hipotonía o hipertonía, temblores, convulsiones, fontanela abombada). Si la sepsis evoluciona, se pueden observar signos cardiocirculatorios (palidez, hipotermia, pulso débil, relleno capilar lento o hipotensión) o hematológicos (ictericia, hepatoesplenomegalia, hemorragias, púrpura, etc.).

Las manifestaciones clínicas de la sepsis vertical ocurren en las primeras 72h de vida y suele tener una evolución más fulminante (1,10,15).

- **Sepsis estreptocócica:** El *Estreptococo beta hemolítico del grupo B (S. agalactiae)* es el patógeno más frecuentemente implicado en la sepsis neonatal. Alrededor del 15-25% de las mujeres embarazadas presentan colonización del canal del parto por este germen, muchas de ellas asintomáticas. La incidencia de sepsis por este germen en los recién nacidos es del 2-4%, aunque el número de neonatos colonizados varía entre 41-72% (3).

Algunos de los factores predisponentes para el desarrollo de la enfermedad son: la prematuridad o enfermedades concomitantes, los procedimientos invasivos, la virulencia del patógeno, la predisposición genética, la raza, el sistema inmunitario innato, la respuesta del recién nacido y la titulación de anticuerpos maternos transplacentarios (16,17).

Se diferencian dos síndromes de enfermedad neonatal por EGB:

1. Forma septicémica aguda (Infección precoz): Se desarrolla en la primera semana de vida y se asocia a factores obstétricos. El 90% de los recién nacidos enferman en las primeras 24 h. Característicamente se presenta en forma septicémica aguda acompañado o no de sintomatología respiratoria (taquipnea, estertores, apneas, cianosis...) que puede ser difícil de distinguir de un síndrome de dificultad respiratoria. La clínica de sepsis es muy inespecífica, y puede asociarse en un 5-10% de meningitis o neumonía. Este cuadro puede desencadenar una situación de inestabilidad hemodinámica, taquicardia, acidosis láctica y shock. La infección precoz por EGB es el agente causal del 30-50% de los casos fatales de sepsis neonatal, con una tasa de mortalidad del 4,7% (3,17).
2. Forma meningítica tardía (Infección tardía): se desarrolla entre las semanas 2 y 12 de vida, y es indistinguible de una meningitis bacteriana neonatal. Sus factores de riesgo no se encuentran tan bien definidos; puede deberse a una transmisión vertical o verse implicada una transmisión horizontal o comunitaria (3,9,17). Se han reportado casos de sepsis tardía por EGB sin factores maternos de riesgo, en los que no se ha identificado el origen materno de la infección. Un elevado porcentaje de ellos se deben a resultados falsos negativos en el cribado prenatal (17). En algunos casos se identificó EGB en leche materna, aunque no se pudo aislar en el exudado vaginal. No existe un consenso sobre la rentabilidad del análisis de EGB en leche materna, ya que la mayoría de los RN colonizados por esta vía no desarrollaron la enfermedad, siendo la prematuridad el principal factor de riesgo (18).

Las manifestaciones clínicas habituales son bacteriemia sin foco o meningitis (25-35%). Otras formas de presentación pueden ser las infecciones locales óseas o articulares, afectación de tejidos blandos, adenitis, infección urinaria, etc (3). El serotipo predominante en la forma meningítica tardía es el EGB tipo III, en cuya fisiopatología está implicado el paso reducido de anticuerpos específicos transplacentarios y la alteración en la vía clásica del complemento (19). Esta cepa tipo III es adquirida por las células endoteliales cerebrales de manera más eficaz que la de otros serotipos (9).

La forma de presentación tardía es menos fulminante y su tasa de mortalidad ronda el 2,8%. Su incidencia parece no haberse reducido a pesar de los programas perinatales preventivos de la infección por *S. agalactiae* (9,17).

- **Sepsis por *E.coli***: es uno de los principales patógenos colonizadores del canal genital, por ello suele asociarse a sepsis de transmisión vertical. Su tendencia está en aumento tras la instauración de programas preventivos para la infección por EGB, especialmente en prematuros (3).

- **Sepsis por *L. monocytogenes*:** La infección del feto puede producirse en los días previos al parto por infección placentaria con un meconio característicamente teñido de color pardo o por transmisión horizontal (3). La forma septicémica de aparición precoz ocurre en las primeras horas de vida y presenta una gran mortalidad. Se observa ictericia, esplenomegalia, fenómenos purpúricos y trabajo respiratorio. La forma meningítica suele aparecer tras la segunda semana de vida y se observa un LCR turbio (con frecuencia xantocrómico) con hipogluorraquia, proteinorraquia y pleocitosis a expensas de PMN y monocitos.

#### **Factores de riesgo de transmisión vertical:**

La observación directa de colonización en el canal genital constituye el principal factor de riesgo, pero existen situaciones indirectamente relacionadas con la presencia de bacterias en el canal del parto: parto prematuro espontáneo, la rotura prematura y/o prolongada de membranas (>18 h) y/o la presencia de corioamnionitis. El término corioamnionitis hace referencia al síndrome clínico secundario a una infección intrauterina y engloba fiebre materna (>38,5°C) con presencia o no de signos locales o generales, aunque puede ser asintomática y detectarse a través del análisis del líquido amniótico o placenta (corioamnionitis histológica) (9).

El antecedente de una bacteriuria materna, sintomática o no, por EGB durante la gestación es indicativo de elevada colonización bacteriana. El nacimiento previo de un hermano/a con sepsis por EGB y la edad materna inferior a 20 años son considerados factores de riesgo para el desarrollo de una sepsis vertical (20). Estos hechos se relacionan con un déficit materno de anticuerpos específicos frente al EGB (9,10).

La prematuridad o el bajo peso al nacer es el factor neonatal más importante en la predisposición a la infección. Presentan una incidencia de infección 3-10 veces mayor que los niños a término con un peso normal.

La colonización genital se considera un factor de riesgo de inicio de parto prematuro, con riesgo de transmisión vertical al feto. Además, la frecuencia de corioamnionitis es inversamente proporcional a la edad gestacional y directamente proporcional al tiempo transcurrido tras la rotura de membranas amnióticas.

La disfunción inmunitaria del prematuro, unido a su necesidad elevada de accesos intravenosos, intubación y procedimientos invasivos en UCIs, les hace a su vez más propensos a infecciones nosocomiales (9,10).

#### **Mortalidad**

La mortalidad asociada a sepsis vertical se ha mantenido estable entre el 8-10%, asociando diferencias significativas en aquellos recién nacidos con bajo peso al nacer (mortalidad superior al 25%). En general, las infecciones por bacterias Gram negativas presentan una mortalidad mayor a las producidas por Gram positiva, posiblemente debido a que se asocian a prematuridad y peso <1500gr. La mortalidad asociada a infecciones por EGB en la actualidad es inferior al 5% (4).

## SEPSIS HORIZONTAL

La sepsis de transmisión horizontal o nosocomial son infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS) causadas por patógenos ubicados en los servicios de Neonatología y UCINs (21). Algunos factores de riesgo son la sobreutilización de antibióticos y la ausencia de personal suficiente para la correcta desinfección del material y superficies en contacto con el neonato (sondas, catéter venoso, alimentación parenteral, intubación intratraqueal, tetinas de biberón contaminadas, ventilación mecánica, etc.) (10).

Lo que determina el desarrollo de infecciones serán las características del patógeno (*S. epidermidis*, *E. coli* y *Candida spp*) y las defensas del recién nacido. Los prematuros son un grupo de especial susceptibilidad ya que, a sus largos periodos de hospitalización, se suma su inmunodeficiencia a expensas de disminución de IgG, complemento y citoquinas, con menor capacidad de opsonización de neutrófilos y macrófagos (3,21).

### Incidencia

La incidencia de sepsis nosocomial varía mucho según las series publicadas, ya que emplean parámetros inclusivos diferentes. Algunos autores incluyen todos los RN ingresados en UCIs mientras otros estudian la incidencia sólo en los RN <1.500 gr al nacer (10).

El Grupo de Hospitales Castrillo ha estudiado la frecuencia real de sepsis en los servicios de Neonatología españoles (22). La población estudiada incluyó todos los RN ingresados, independientemente del peso al nacimiento y de la edad (incluyen las sepsis que se inician pasados los 28 días de vida si continúan ingresados). Las sepsis después del tercer día de vida fueron consideradas como nosocomiales, a excepción de demostración de sepsis vertical tardía (detección del mismo patógeno de transmisión vertical como *E.coli* o *EGB* en hemocultivo y exudado vaginal materno y/o tres exudados periféricos del RN en las primeras 24h de vida). Por último, las sepsis de inicio en los primeros tres días de vida se consideraron verticales, excepto si el patógeno aislado en sangre coincidía con el aislado en el material diagnóstico y/o terapéutico de otros niños ingresados o en el personal sanitario (sepsis nosocomial precoz).

Con todas estas premisas, se concluyó una incidencia de sepsis nosocomial entorno al 2,1% con una frecuencia de 0,89 por cada 1000 días de ingreso. La frecuencia fue significativamente más elevada en los RN con peso al nacer <1.500 gr (15,6% vs 1,16% en >1.500gr) y en los RN ingresados en hospitales de tercer nivel (2,36% vs 1,06% en hospitales de segundo nivel) (22).

### Etiología

La etiología de la sepsis nosocomial es estudiada por el Grupo de Hospitales Castrillo (2002-2010) (3). Se estima que las bacterias Gram positivas son las responsables del 59,2% de los casos. En especial, el *Streptococcus epidermidis* es el microorganismo más prevalente en la sepsis nosocomial con un 40,4% de los casos. Le siguen en frecuencia *Klebsiella* (13,7%), *Cándida spp* (7,7%), *estafilococo coagulasa negativo* (9,3%), *Serratia* (5,2%), Enterococo (5%), *E.coli* (4,8%), *Enterobacter* (4,6%), *S. aureus* (3,5%) y *Pseudomonas* (3,3%).

Los virus son responsables del 10% de las infecciones nosocomiales, aunque la mayoría de las veces no se identifica el agente responsable. Los más frecuentes son los rotavirus, seguidos de VRS, Enterovirus o adenovirus (3).

## Clínica

La clínica de la sepsis nosocomial es indistinguible de la sepsis vertical, si bien es característico que la debida a *S. epidermidis* y *Candida spp* evolucionen de forma solapada y más lenta. Los neonatos con este tipo de infecciones suelen estar bajo tratamiento antibiótico y pueden coincidir con enfermedades subyacentes graves, por lo que es más difícil llegar a un diagnóstico. Se debe sospechar la sepsis nosocomial ante un RN con signos clínicos como taquicardia inexplicable, aumento de requerimientos ventilatorios o la necesidad de introducir de nuevo la ventilación mecánica sin aparente origen respiratorio (10).

Las sepsis por *S. Epidermidis* son más frecuentes en RN prematuros portadores de catéter invasivo. Una característica de las sepsis por cándida es la presencia de intolerancia a hidratos de carbono con hiperglucemias o glucosurias y debe sospecharse ante factores de riesgo (antibioterapia de amplio espectro prolongado) con deterioro clínico progresivo a pesar de antibioterapia, especialmente en RNMBP (10,21).

- **Infección del torrente sanguíneo asociado a vía venosa central:** es la IAAS más frecuente en las UCINs con una mortalidad neonatal en el momento agudo de 4-20%. Estas infecciones prolongan la estancia hospitalaria una mediana de 24 días y aumentan los requerimientos de ventilación mecánica, por lo que aumenta la posibilidad de adquirir una nueva infección. *S. epidermidis* principal germen implicado. Deben extraerse hemocultivos de vías periféricas y centrales, ya que la posibilidad de infección es cuestionable si sólo se encuentra en un hemocultivo, debido al elevado riesgo de contaminación (3,21).
- **Neumonía asociada a ventilador:** es la segunda IAAS en orden de frecuencia en las UCINs. El suele realizarse en función de la necesidad de aumentar los requerimientos de oxígeno o la presencia de nuevos infiltrados en las pruebas de imagen. Los patógenos mayormente implicados en esta forma clínica son los bacilos gramnegativos (incluida *Pseudomonas*), *S. aureus* y enterococcus (21).
- **Infección de piel y tejidos blandos:** estas infecciones son relativamente frecuentes en prematuros debido a la fragilidad de su piel y los requerimientos de accesos vasculares. *S. aureus* sensible a meticilina es el germen predominante y otros patógenos como *Candida spp.* son más frecuente tras intervenciones quirúrgicas abdominales (21).
- **Infección micótica invasiva:** La incidencia acumulada de infección micótica invasiva es del 1-4%, especialmente en los neonatos con RNBP (3%) y aquellos con peso extremadamente bajo al nacer (20%). La colonización aumenta proporcionalmente al tiempo de hospitalización y las formas invasivas suelen estar asociadas a catéteres venoso central. Son factores de riesgo la exposición a más de dos antibióticos, la nutrición parenteral o el antecedente de cirugía intraabdominal. La candidiasis invasiva presenta una mortalidad superior al 20% con secuelas a largo plazo en más del 50% de los supervivientes (21).

## Mortalidad

Las infecciones nosocomiales son la primera causa de muerte en los servicios de neonatología. La mortalidad asociada a sepsis nosocomial estudiado por el Grupo de Hospitales Castrillo fue de 11,8%, siendo mayor en aquellos con peso al nacer <1.500 gr (17,3%) (5).

En cuanto a la etiología, el germen con mayor mortalidad asociada fueron las *Pseudomonas*, con un 33% mientras que las causadas por *S. Epidermidis* mostraron la menor tasa de mortalidad (5,5%). El porcentaje de mortalidad fue mayor en los RNBP, así como en las sepsis nosocomiales producidas los primeros 28 días. A partir del mes de vida ya se ha producido la madurez del sistema inmune y no se observan diferencias en la mortalidad entre RNBP y RN con peso normal al nacimiento (10).

#### **7.3.4. Manifestaciones clínicas de la sepsis**

Las manifestaciones clínicas de las sepsis en el periodo neonatal son inespecíficas y varían en función del foco infeccioso, el patógeno implicado, la respuesta inflamatoria sistémica, la disfunción cardiovascular y la disponibilidad de oxígeno disminuida o la alteración del metabolismo tisular (1,15).

Para llevar a cabo una evaluación clínica inicial aplicaremos la sistémica del **Triángulo de Evaluación Pediátrico**: apariencia, respiración y circulación. El niño suele presentar una apariencia postrada, irritable o nervioso, que puede ser consecuencia de una hipoperfusión cerebral o un foco neurológico infeccioso. En lo que respecta al aparato respiratorio, se observa una taquipnea compensadora de la acidosis metabólica. Por último, la alteración en la perfusión tisular puede traducirse en acrocianosis, piel moteada o palidez mucocutánea. Una vez establecidas las prioridades vitales de actuación a través de la evaluación pediátrica inicial, se debe realizar una exploración sistemática más detallada por aparatos (sistema ABCDE) y realizar pruebas complementarias (1).

Exploración física según **el sistema ABCDE** (1):

1. Vía respiratoria (AB): los pacientes sépticos generalmente presentan taquipnea, aunque podemos encontrar apneas o bradipnea en caso de compromiso del nivel de conciencia. Además, se debe auscultar para descartar un foco infeccioso pulmonar o edema pulmonar y mediremos la saturación de la hemoglobina.
2. Aparato cardiocirculatorio (C): La tensión arterial se mantiene compensada en las primeras fases de la sepsis, por tanto, el diagnóstico debe realizarse antes de que aparezca hipotensión arterial. La taquicardia es el signo más precoz en aparecer mientras que la bradicardia es un signo tardío y de especial gravedad. Un indicador precoz de bajo gasto cardiaco con tensión arterial conservada la observamos en la piel: debido a la vasoconstricción periférica, la piel está fría (distribución centrípeta), pálida y con aspecto moteado. En lactantes es característico un color terroso-sucio. El tiempo de relleno capilar se considera normal si es menor a 2 segundos. Hablamos de “shock caliente” cuando observamos una piel caliente, con pulsos saltones en un paciente con shock séptico secundario a la vasodilatación cutánea inicial. Progresivamente el pulso se hace más débil. También podemos observar oliguria debido a la disminución de perfusión renal.
3. Nivel de conciencia (D): el recién nacido estará ansioso o irritable, pero como consecuencia de la hipoperfusión cerebral adoptará una actitud postrada y quejosa.

Se debe sospechar un foco infeccioso de origen neurológico si el paciente presenta una gran afectación neurológica (meningismo, focalidad o convulsiones), desproporcionada a la afectación hemodinámica.

4. Otras manifestaciones (E): Fiebre, inestabilidad térmica e hipotermia.

### 7.3.5. Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de sepsis ante una sospecha clínica, se debe realizar una anamnesis detallada y **pruebas complementarias**, con los siguientes objetivos:

#### 1. Apoyar el diagnóstico clínico de sepsis:

- a. **Hemograma**: La leucocitosis ( $>35.000/\text{mm}^3$   $<7$ días o  $>20.000/\text{mm}^3$  7días-1mes), leucopenia ( $<5.000/\text{mm}^3$ ), neutrofilia a expensas de neutrófilos inmaduros (Índice de neutrófilos inmaduros/maduras  $>0,2$   $<72$ h y luego  $>0,12$ , índice neutrófilos inmaduros/totales  $>0,16$ ), neutropenia ( $<1.500/\mu\text{L}$ ), o trombopenia ( $<100.000/\text{mm}^3$ ). En los recién nacidos es más frecuente la presencia de leucopenia, y si se asocia a neutropenia y trombopenia es un factor de mal pronóstico. La serie roja inicialmente suele ser normal y evoluciona al desarrollo de anemia (1,15).
- b. **Marcadores de infección**:
- La **Proteína C reactiva (PCR)** no es un marcador específico de infección bacteriana y debe medirse de forma seriada en las primeras 24-48 h. Se eleva pasadas las 6-12h de la infección. Se consideran normales cifras hasta 1 mg/dL. Puede ser útil para valorar la efectividad del tratamiento antibiótico (1,3).
  - La **Procalcitonina (PCT)** es un biomarcador de uso creciente en la actualidad (3). Presenta correlación con la gravedad de la sepsis y se eleva precozmente (2-6h), con un pico máximo a las 24-36h. Existe un aumento fisiológico en las primeras horas de vida, por lo que consideramos normales los valores  $< 3$  ng/mL en los menores de 3 días, y  $<0,5$  ng/mL posteriormente. Es útil como guía de suspensión antibiótica, si el paciente se encuentra asintomático y su PCT  $<0,25$ - $0,5$  ng/mL o  $<80\%$  pico máximo (1).
  - La elevación de la **IL-6** es muy precoz y puede cuantificarse en la primera hora de la infección, descendiendo a partir de las 6 horas (3).

#### 2. Valorar la repercusión sistémica, gravedad y pronóstico

- a. **Gasometría**: lo más característico es la presencia de acidosis metabólica con bicarbonato disminuido y disminución compensadora del  $\text{PCO}_2$ . Si existe una alteración del nivel de conciencia, puede producirse una hipoventilación y desencadenar una acidosis grave (1,3).
- b. **Lactato**: es un signo de hipoperfusión tisular pero no específico de sepsis. Un nivel  $>2$  mmol/l se relaciona con gravedad y mortalidad, de utilidad en la valoración de la respuesta al tratamiento (1).
- c. **Coagulación**: desde alteraciones mínimas hasta la presencia de una coagulación intravascular diseminada (CID) caracterizada por consumo de plaquetas y factores de coagulación, aumento de fibrina y fibrinólisis.

Puede observarse una trombocitopenia, prolongación del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), disminución del fibrinógeno (puede ser un marcador de inflamación aguda) y elevación del dímero D (1,3).

d. **Otros:** Troponinas, péptido natriurético cerebral, etc (1).

### 3. Establecer el foco inicial de infección

- Estudios de imagen para establecer el foco de infección: radiografía simple, ecografía y TAC (de segunda elección si la clínica y ecografía no son concluyentes) (1).
- **Estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR):** debe realizarse en todo recién nacido séptico, existan o no signos clínicos de afectación neurológica, ya que 1/3 parte de los recién nacidos sépticos acabarán desarrollando una meningitis. Está contraindicada si el neonato presenta inestabilidad hemodinámica, hipertensión intracraneal u coagulopatía grave (plaquetopenia  $<50.000/\text{mm}^3$  o TP  $< 50\%$  del control), aunque no deberá demorarse (1,3).
- **Estudio de orina.** A todos los recién nacidos con sospecha de sepsis (3).

### 4. Diagnóstico microbiológico

- **Hemocultivo:** debe realizarse siempre en la evaluación inicial de la sepsis, previo al inicio de la antibioterapia si es posible. La cantidad mínima por recoger en lactantes es de 1-2 mL (1).
- **Urocultivo:** presenta poco valor en  $<72\text{h}$  de vida, y si se toma en recién nacidos mayores de 7 días debe hacerse a través de punción vesical o sondaje (3).
- **Cultivo del LCR:** aproximadamente el 15% de los recién nacidos con cultivo positivo del LCR presentan un hemocultivo negativo. En los recién nacidos sintomáticos debe ser una parte más de la evaluación inicial (3).
- **Otros cultivos:** aspirado bronquial (el resultado positivo sólo indica contaminación de la vía aérea), exudados periféricos de frotis ótico, faríngeo, umbilical y conjuntival (elevado valor si la madre ha recibido antibioterapia prenatal o cultivos (3).

A nivel práctico asistencial, **diferenciamos tres situaciones clínicas (3):**

1. **Riesgo de infección:** si existen uno o más antecedentes de riesgo (sepsis de transmisión vertical u horizontal) o bien sólo un signo clínico de infección. Debe vigilarse estrechamente al recién nacido y repetir el hemograma, PCR y PCT a las 12-24h. Si en las primeras 72h presenta una o más alteraciones analíticas sugestivas de infección neonatal, se trata de una infección probable, se toman muestras para cultivos e inicia antibioterapia empírica.
2. **Infección neonatal probable (sospecha de infección):** si coexisten signos clínicos de infección y uno o más datos analíticos. Se toman muestras para cultivos (hemocultivo, urocultivo, LCR, exudados periféricos, frotis vaginal materno, cultivo catéter o aspirado endotraqueal) y se inicia antibioterapia empírica. Es útil la determinación precoz de antígenos solubles de *E. coli* K1, estreptococo beta hemolítico del grupo B y *H. influenzae tipo b*. Si los resultados de los cultivos son negativos, y desaparece la clínica de infección, se suspende la antibioterapia.
3. **Infección neonatal confirmada o sepsis:** es necesaria la presencia de uno o más cultivos positivos o bioquímica del LCR compatible con meningitis.

Si existen manifestaciones clínicas y analíticas de infección (hemograma y reactantes de fase aguda), pero los cultivos son negativos, se trata de **sepsis clínica**. El resultado microbiológico negativo puede ser debido al uso de antibioterapia previa, sepsis secundaria a viriasis o la ausencia de bacteriemia.

En caso de que la clínica de sepsis comience a partir del tercer día de vida, deberá ocurrir lo siguiente para hablar de sepsis vertical: un hemocultivo positivo para un germen típico de transmisión vertical (EGB, E.coli) y la coexistencia de factores de riesgo de transmisión vertical y/o aislamiento del mismo germen en exudado vaginal materno (20).

### **7.3.6. Tratamiento**

En el tratamiento de las infecciones neonatales se debe tener en cuenta una serie de principios (1,3):

- Si existe sospecha de sepsis neonatal, el tratamiento debe instaurarse lo más precozmente posible, tras recoger las muestras para el hemograma, reactantes de infección y cultivos (hemocultivo, LCR y orina).
- Se comienza con antibioterapia empírica según la etiología predominante en la unidad y en el grupo de sepsis que presente el paciente. Se debe tener en cuenta la sensibilidad antibiótica de los patógenos más habituales.
- Ajustar la dosis y pauta antibiótica según cada paciente, en función de su edad gestacional, su edad cronológica y peso.
- Una vez obtenido el resultado de los cultivos, se debe modificar los antibióticos ineficaces, y realizar antibioterapia específica conforme al antibiograma obtenido. Se mantendrá el antibiótico el menor tiempo posible con el menor espectro de acción para evitar resistencias antibióticas y desarrollo de infecciones oportunistas.

La duración del tratamiento dependerá de la evolución clínica, el resultado de los cultivos y las pruebas analíticas. En casos de sepsis confirmada, se mantiene el antibiótico hasta la normalización clínica y analítica, que suele ocurrir pasados los 7-10 días. Si se confirma una meningitis asociada, el tratamiento debe mantenerse como mínimo 14 días.

Muchos neonatos se tratan bajo la sospecha de sepsis, pero con resultado microbiológico posterior negativo. En estos casos se debe suspender el antibiótico siempre y cuando la analítica (PCR < 10 mg/l) y los cultivos de control se mantengan negativos pasadas las 48-72h (1,15).

En un análisis retrospectivo realizado por la Unidad de Cuidados Intensivos del McMaster Children's Hospital (January 2004 to December 2013) (23) se concluyó que la probabilidad de encontrar un hemocultivo positivo por un Gram negativo pasadas 24 h es muy baja. Por tanto, el tratamiento empírico con cultivos negativos a las 24 horas de evolución puede limitarse a cubrir organismos Gram positivos en la sepsis tardía y en la sepsis precoz si se normalizan los parámetros analíticos y clínicos de sepsis.

### **Tratamiento de las infecciones de transmisión vertical**

El tratamiento empírico con ampicilina y gentamicina pretende cubrir los gérmenes más frecuentemente implicados en la sepsis vertical: *Streptococcus agalactiae*, *E. coli*, *L. monocytogenes* y *E. faecalis*. La razón por la que se emplea ampicilina en lugar de Penicilina es porque además de cubrir al EGB, ofrece protección frente a *L. monocytogenes* y *enterococcus*. La cefotaxima podría estar indicada si se sospecha meningitis, junto con ampicilina, asociada o no a gentamicina (10,16). Una vez obtenido el resultado del hemocultivo se debe ajustar el tratamiento antibiótico conforme al antibiograma. La duración del tratamiento no debe ser inferior a 10 días para la sepsis sin foco, y de 14 días en caso de meningitis asociada. Podría suspenderse el tratamiento antibiótico siempre y cuando se obtengan dos valores de PCR < 10 mg/L separados al menos por 48h (10).

### **Tratamiento de las infecciones de transmisión nosocomial**

No existe una antibioterapia empírica como en el caso de la sepsis vertical, y varía mucho en función del protocolo de cada hospital y su estudio ecológico de las UCINs. Con el fin de cubrir la mayor parte de los microorganismos implicados en las infecciones de transmisión nosocomial, se debe pautar el siguiente tratamiento antibiótico: un glucopéptido para cubrir *S. epidermidis* (vancomicina o teicoplanina) asociado a un aminoglucósido (gentamicina o amikacina) (3,21).

En casos de sospecha de infección fúngica, debe administrarse anfotericina desoxicolato o un nuevo antifúngico con formulación lipídica con menor toxicidad e igual efectividad, especialmente en RN con <1.200 gr. Además, si el paciente con sepsis por *Candida spp* es portador de un catéter invasivo, debe retirarse inmediatamente y no podrá reintroducirse hasta pasados como mínimo cuatro días de tratamiento con anfotericina B (10).

### **Medidas de soporte**

A efectos generales, se requiere la monitorización intensiva del recién nacido y se tienda a instaurar una dieta absoluta, aporte de sueros intravenosos y retirar el catéter central (especialmente si es la causa de infección fúngica). La alimentación enteral progresiva de inicio precoz en las primeras 48h es el método de elección en la sepsis sin shock séptico y el empleo de la vía parenteral debe retrasarse hasta el séptimo día (1).

Es probable que se desarrolle una insuficiencia respiratoria aguda en el contexto de una sepsis, por lo que se comenzará con apoyo respiratorio (oxigenoterapia o ventilación invasiva/no invasiva). En caso de presentar shock hemodinámico, está indicado el uso de expansores de volumen o fármacos como dopamina, dobutamina o adrenalina. La sepsis puede cursar con un cuadro de coagulación intravascular diseminada y es frecuente que requiera de transfusiones de hematíes, plaquetas o plasma fresco congelado (10-15 mL/kg). Si la leucopenia es muy grave, puede emplearse el factor estimulador de colonias de granulocitos. Sin embargo, no el empleo de Inmunoglobulinas intravenosas no ha demostrado su eficacia (2,10).

En la actualidad existen otros tratamientos coadyuvantes de la sepsis a estudio: la pentoxifilina, la proteína C humana activada, lactoferrina o el selenio (10,15).

### 7.3.7. Prevención

#### Profilaxis de las infecciones de transmisión vertical

La vacunación de la población infantil o adulta frente a los patógenos de transmisión vertical que pueden infectar al feto durante la gestación, o al recién nacido en el momento del parto o tras este, persigue disminuir la incidencia de infecciones durante el periodo neonatal (3).

Es importante llevar a cabo un estudio inmunológico de la mujer en la consulta preconcepcional, pudiendo tratar enfermedades potencialmente transmisibles al feto, realizar profilaxis perinatal activa o analizar la inmunidad frente a infecciones como toxoplasma o rubeola que afectan al feto principalmente en su forma de primoinfección. Otra forma de prevenir la infección neonatal sería la administración de gammaglobulinas hiperinmunes frente al tétanos y hepatitis B lo antes posible, o la indicación de cesárea programadas (3).

En los últimos 20 años ha disminuido los casos de sepsis precoz por EGB de 1,7 casos/1000 RN vivos a 0.4 casos/1000 RN vivos gracias a la instauración de profilaxis antibiótica intraparto (17). La colonización materna por EGB no es un requisito indispensable para el desarrollo de sepsis tardía. Intervienen otros factores como la prematuridad, la raza negra, o la transmisión horizontal y nosocomial. La sepsis tardía por EGB se mantiene estable tras la instauración de protocolos y son necesarios más estudios al respecto (19).

Está indicada la profilaxis antibiótica intraparto en los siguientes casos (10,16):

- Todas las mujeres portadoras vaginales-rectales de EGB en un cultivo realizado en las cinco semanas previas al momento del parto. No está indicado en el caso de cesárea programada sin trabajo de parto y con membranas integrales.
- Todas las mujeres con urocultivo positivo para EGB durante cualquier momento de la gestación, independientemente del resultado del exudado vaginal-rectal.
- Si existe antecedente de hijo previo con infección neonatal por EGB.
- Si la gestante presenta fiebre intraparto ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) o rotura de membranas  $>18\text{h}$ , cuando no se haya hecho o no se conozca el resultado del cultivo vaginal o rectal.
- En partos de  $<37$  semanas de gestación, está indicada la profilaxis siempre que no se conozca el estado de colonización por EGB.

La profilaxis antibiótica se realiza con Penicilina G IV (5 millones de UI de dosis inicial y repetir 2,5 millones de UI cada 4 horas hasta finalización del parto). Puede emplearse ampicilina intravenosa como alternativa, 2 gr al comienzo del parto y repetir 1g/4h hasta finalización. En caso de alergia a penicilina y bajo riesgo anafiláctico, puede emplearse Cefazolina. Si el riesgo de anafilaxis es elevado, está indicado el tratamiento con Clindamicina. El EGB presenta una resistencia a clindamicina de hasta el 43% y del 54% a macrólidos como la eritromicina (20). Se recomienda analizar la susceptibilidad a clindamicina y eritromicina en caso de alergia comprobada a penicilina, y en caso de resistencia antibiótica está aceptado el uso de vancomicina 1gr/8h (3,10).

Se ha demostrado mayor eficacia de la profilaxis antibiótica si se administra al menor 4 horas antes del momento del parto. El tratamiento antibiótico puede retrasar la aparición de los síntomas y enmascarar una sepsis vertical precoz hasta pasadas las 48-72h de vida (20).

La enfermedad precoz por EGB puede ocurrir en recién nacidos a término en madres con screening negativo, sin necesidad de factores maternos asociados. En la mayoría de los casos se produjo debido a cambios en la colonización vaginal desde el screening hasta el momento del parto o por técnicas incorrectas en la toma del cultivo o del laboratorio. Se han descrito casos de sepsis tardía por EGB de transmisión nosocomial con cultivos maternos estériles (20).

En la actualidad se están llevando a cabo ensayos clínicos con vacunas conjugadas contra EGB (polisacárido tipo III asociado a toxoide tetánico) para la inmunización materna durante el embarazo. Los estudios avalan niveles de anticuerpos funcionales en más del 90% de las pacientes de forma segura, que se transportó eficazmente al feto a través de la barrera placentaria. Esta vacuna eliminaría la necesidad de realizar cultivos durante el embarazo, evitaría los riesgos secundarios de la profilaxis antibiótica y reduciría la infección precoz y tardía por EGB (24).

Una vacuna pentavalente conjugada (Ia,Ib,II,III,V) cubriría el 96% de los serotipos causantes de la sepsis fulminante (19) y los últimos estudios revelan que una vacuna hexavalente resultaría muy efectiva ya que el 99% de las infecciones están causadas por 6 serotipos de EGB (20).

#### **Profilaxis de las infecciones nosocomiales:**

El correcto lavado de manos, medidas de asepsia y evitar el mal uso de antibióticos son los pilares para prevenir este tipo de infecciones. Además, es importante realizar medidas para evitar la colonización de catéteres invasivos: implantación en el quirófano, el menor tiempo posible y con las mínimas conexiones entre ellos (10).

Otras medidas en estudio que no son de uso generalizado sería el empleo de probióticos para prevenir la enterocolitis asociada a sepsis e inmunoglobulinas frente a *S. aureus* o *S. epidermidis* (Pagibaximab) (10). El empleo de Fluconazol (3mg/kg/día) 2-3 día por semana ha demostrado eficacia en RN < 1.500 gr cuando en el servicio existan antecedentes de infección por *Candida* que afecte al 5% o más de los neonatos ingresados (3,10).

## **7.4. Meningitis neonatal**

### **7.4.1. Definición**

La meningitis neonatal es la situación clínica caracterizada por signos y síntomas de infección sistémica, marcadores inflamatorios compatibles y alteraciones en el LCR sugerentes de inflamación meníngea durante los primeros 28 días de vida. Los rangos de normalidad son diferentes entre los recién nacidos a término y prematuros (5).

Tabla 1. Valores normales de LCR en la etapa neonatal (5).

PARÁMETROS	PREMATURO	A TÉRMINO
LEUCOCITOS / MM <sup>3</sup>	<40	<30
NEUTRÓFILOS %	<70	<60
PROTEÍNAS (MG/DL)	<250	<170
GLUCOSA (MG/DL)	>30	>40
GLUCOSA LCR/SANGRE (%)	>50	>50

Una vez realizado el diagnóstico, y de acuerdo con el resultado de las pruebas microbiológicas, hablaremos de meningitis microbiológicamente probada si el cultivo del LCR es positivo, meningitis microbiológicamente probable si el cultivo del LCR es negativo pero el hemocultivo es positivo para algún microorganismo, o meningitis microbiológicamente no probada si ambos cultivos son negativos (5).

Se desconocen los factores predisponentes al desarrollo de una meningitis tras una bacteriemia pero los últimos estudios experimentales han asociado mayor riesgo cuanto mayor es el número de bacterias patógenas en el torrente sanguíneo.

En lo que respecta a las características del microorganismo, el antígeno K1 de *E.coli* (similar al polisacáridos capsular de *N. meningitidis* tipo B), los biotipos de B1 a B6 de *S. agalactiae* o los polisacáridos capsulares tipo III (meningitis tardía por EGB) han demostrado mayor facilidad para atravesar la barrera hematoencefálica (5).

#### 7.4.2. Incidencia

La incidencia de meningitis en el periodo neonatal es mayor que en ningún otro periodo, especialmente durante la primera semana de vida. Se estima una incidencia entre el 0,2-1% de los recién nacidos vivos y se asocia a la sepsis bacteriana en 25% de los casos (5).

En el estudio realizado por los hospitales Castrillo (25), se estudió una incidencia de **meningitis vertical** de 0,51 por cada 1.000 RN vivos, mayor en los RN <1.500 gr al nacer (6,17 por cada 1.000). De ellas, el 78,6% fueron meningitis probadas, el 9,5% probable (LCR negativo y hemocultivos positivos) y en el 11,9% no se obtuvieron cultivos positivos para ningún germen.

El 83,3% de las meningitis comenzaron en los primeros tres días de vida, llegando a ser del 100% en el grupo de RN de muy bajo peso. En un 46,4% de los casos no se constató ningún factor de riesgo.

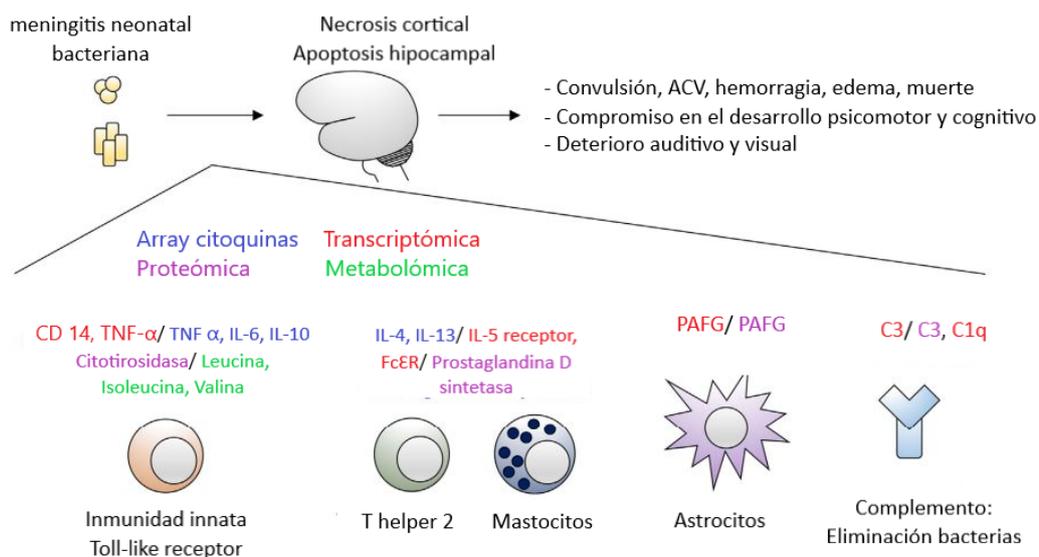
En ese mismo estudio, la incidencia para **meningitis nosocomial** entre los ingresados en las unidades de cuidados intensivos fue del 0,20%, mayor en recién nacidos <1500grs de peso (1,3%).

De ellas, el 49% fueron meningitis probadas, el 3% meningitis probables y casi el 24% fueron meningitis no probadas con hemocultivos y cultivos de LCR negativos. El 55% de los pacientes con meningitis nosocomial eran portadores de un catéter venoso central y el 63% presentaban dos o más factores de riesgo (25).

### 7.4.3. Fisiopatología

Se han realizado diversos estudios en animales para conocer la fisiopatología de la meningitis neonatal. Los últimos modelos han reportado una mayor prevalencia de necrosis cortical cerebral y apoptosis del hipocampo en aquellos neonatos con meningitis bacteriana. Genes asociados con la respuesta inflamatoria innata y a receptores toll-like (IL 6, IL 18, STAT1) se han visto incrementados como respuesta al daño cortical e hipocampal. Los resultados histológicos muestran un aumento selectivo de transcritores pro-apoptóticos en la región del hipocampo, y un aumento de la expresión de tropomiosina en la corteza cerebral. Estos hallazgos refuerzan la teoría de la respuesta inmunológica exagerada (vasoconstricción e isquemia) como fisiopatología responsable del daño neurológico en la meningitis bacteriana neonatal (6).

Imagen 1. Fisiopatología responsable del daño neuronal en la meningitis bacteriana neonatal (6).



### 7.4.4. Clasificación

Como ocurría con la clasificación de la sepsis neonatal, se prefiere clasificar las meningitis en función su mecanismo de transmisión (verticales o nosocomiales) (5).

#### A. MENINGITIS VERTICAL

Las meningitis de transmisión vertical son causadas por gérmenes presentes en el canal del parto que bien por vía ascendente o contacto directo con secreciones, contaminan la piel y mucosas del neonato e invaden el torrente circulatorio. Presenta los mismos factores de riesgo que la sepsis neonatal (5).

La meningitis de transmisión vertical suele producirse en las primeras 72h de vida habiéndose descartado infección nosocomial precoz. Para diagnosticar una meningitis vertical pasadas 72h debe aislarse un patógeno típico de infección vertical (*EGB*, *E. coli* o *L. monocytogenes*) asociado a factores de riesgo (parto prematuro, corioamnionitis, fiebre intraparto, rotura de membranas >18h, hipoxia neonatal, etc.) y descartar infección nosocomial (5,26).

### **Etiología**

En el estudio del Grupo Castrillo, se observó cómo los principales agentes causales de la meningitis vertical son el estreptococo hemolítico del grupo B (48,5% de los casos), *E. coli* (18,2%), *Klebsiella* (6%) y *L. monocytogenes* (1,5%).

Los enterovirus fueron responsables del 3% de los casos (25). La correlación entre el hemocultivo y el cultivo del LCR fue de casi el 70%, alcanzando el 84% en el caso de meningitis por *S. agalactiae*. Este hecho apoya la necesidad de realizar una punción lumbar en los primeros días de vida ante la sospecha de sepsis neonatal precoz (27).

## **B. MENINGITIS NOSOCOMIAL**

Las meningitis nosocomiales son producidas por gérmenes colonizadores hospitalarios y suelen manifestarse pasadas las 72h. Tras colonizar la piel y mucosas del recién nacido, ingresan en el torrente sanguíneo y atraviesan la barrera hematoencefálica. A los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de sepsis nosocomial, se suman dos factores: las malformaciones congénitas (meningocele, mielomeningocele o sinus dermicus) y las técnicas neuroquirúrgicas (punción ventricular, reservorios o drenajes ventrículo-peritoneales, intervención quirúrgica intracraneal). Estas situaciones favorecen el paso de las bacterias al espacio subaracnoideo y el sistema nervioso central (5).

### **Etiología**

En el estudio realizado por los Hospitales del Grupo Castrillo (25), los gérmenes Gram negativos fueron responsables de casi el 45% de las meningitis probadas, en especial por *E. coli* (26,5%) o *Klebsiella* (10,2%). Los gérmenes Gram positivos fueron responsables del 36,7% de los casos, destacando *S. epidermidis* con un 24,5% de los casos, siendo el segundo agente causal más frecuentemente implicado en la meningitis nosocomial. La meningitis por *Cándida sp* se observó en un 10% de los casos. Los enterovirus fueron responsables del 8,2% de los casos, aunque se estima una incidencia mucho mayor ya que la mayoría de las meningitis asépticas son causadas por virus. Se produjo una coincidencia entre el cultivo de LCR y hemocultivos en el 55% de los casos (hasta del 83% en caso de *S. epidermidis* y del 80% para *Candida sp*).

#### **7.4.5. Manifestaciones clínicas**

La clínica de una meningitis en el periodo neonatal es indistinguible de una sepsis: fiebre e hipotermia con irritabilidad o letargo, rechazo de tomas de leche, vómitos o síntomas respiratorios. Pueden asociar convulsiones, apneas, alteración de pares craneales y abombamiento de las fontanelas (28).

La clínica de la **meningitis de transmisión vertical** (<72h): distermia (tendencia a la hipotermia), llanto, irritabilidad. Es menos frecuente encontrar signos propiamente meníngeos como convulsiones o abombamiento de la fontanela en el periodo neonatal precoz (5).

Ocurre lo mismo con la **meningitis de transmisión nosocomial** (>72h): Irritabilidad, llanto, apatía, distermia, vómitos y síntomas respiratorios. En un 18% de los casos se presentó abombamiento de las fontanelas y tan sólo un 14% desarrollaron convulsiones (5).

#### **7.4.6. Diagnóstico**

El análisis del líquido cefalorraquídeo es esencial en el diagnóstico de meningitis bacteriana para identificar el organismo causante y analizar la susceptibilidad antibiótica del mismo.

En normas generales, ante la mínima sospecha de meningitis neonatal, debe realizarse una analítica sanguínea, hemocultivos y punción lumbar. Si el neonato presenta inestabilidad hemodinámica, signos de trombopenia (<50.000 plaquetas), hipertensión intracraneal o alteraciones en la coagulación, se debe iniciar tratamiento antibiótico empírico y demorar la punción lumbar hasta estabilidad clínica (28).

En la **analítica** es muy probable encontrar leucocitosis con neutrofilia. La leucopenia o recuento leucocitario normal se asocia a mal pronóstico. Podemos observar un aumento de reactantes de fase aguda. La IL6 y la PCT son las primeras en elevarse, seguido de aumento de PCR (pasadas 6-8 h) y VSG (>24h de evolución). Si existe púrpura o sospecha de coagulación intravascular diseminada, debe realizarse un hemograma completo (5,28).

El **hemocultivo** puede negativizarse en antibioterapia previa, por lo que debe extraerse antes de iniciar el tratamiento si es posible. Detecta bacteriemia en un 60% de los casos (28).

La **punción lumbar** debe realizarse ante la mínima sospecha de meningitis bacteriana. Si existen signos de focalidad neurológica, hipertensión intracraneal o inmunodepresión, es necesario realizar pruebas de imagen urgentes antes de realizar la punción lumbar. Lo primero que se puede objetivar es una presión de salida del LCR aumentado, con aspecto turbio o purulento si se debe a una meningitis bacteriana (28).

- El análisis bioquímico del LCR nos orienta hacia la etiología del cuadro. En la meningitis bacteriana suele coexistir una leucocitosis >1.000/microlitros a expensas de polimorfonucleares. En la época neonatal y en las meningitis causadas por *L. monocytogenes* es relativamente frecuente observar un aumento de linfocitos. En la meningitis bacteriana suele haber una hipogluorraquia (< 40mg/dl o < 2/3 glucosa basal sanguínea), pleocitosis a expensas de polimorfonucleares e hiperproteorraquia (>100 mg/dl).

Este resultado analítico no difiere mucho del encontrado en la hemorragia intraventricular o subaracnoidea neonatal, por lo que se debe llevar a cabo un diagnóstico diferencial (6,28).

Tabla 2. Características del líquido cefalorraquídeo según el agente etiológico (26).

VARIABLE	VÍRICO	BACTERIANO	TUBERCULOSIS	HONGOS	PARCIALMENTE TRATADO
LEUCOCITOS/ $\mu$ L	<1.000	>1.000 <sup>a</sup>	<300	<500	>1.000
NEUTRÓFILOS (%)	20-40 <sup>b</sup>	>85	<10-20 <sup>b</sup>	< 10-20	>80
PROTEÍNAS (MG/DL)	Normal o <100	>100-150	>200-300	>100-200	>100
GLUCOSA (MG/DL)	Normal o ↓	<40	<40	<40	<40
RELACIÓN GLUCOSA	Normal	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4

<sup>a</sup> < 500 en algunas infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*

<sup>b</sup> Predominio de polimorfonucleares si la muestra se toma en etapas tempranas de la infección

- El análisis microbiológico del LCR busca el germen patógeno responsable de la meningitis bacteriana. La tinción Gram es muy útil para establecer un diagnóstico precoz y orientar la antibioterapia. Es positivo en el 75-95% de los casos sin antibioterapia previa (6).

La observación de cocos Gram positivos en la Tinción Gram orienta a un *S. agalactiae* o neumococo, los cocos Gram negativos hacen sospechar un meningococo mientras que los bacilos Gram negativos sugieren un Hib. A la hora de solicitar el estudio microbiológico, debe tenerse en cuenta la posibilidad de infección fúngica (especialmente en RN con muy bajo peso molecular) o víricas, pues se emplean técnicas especiales. En caso de EGB, *E. coli*, meningococo, neumococo o Hib, es útil la detección rápida de antígenos bacterianos capsulares, especialmente cuando el cultivo de LCR y los hemocultivos son negativos pero existe una alta sospecha clínica. La técnica de aglutinación con látex obtiene resultados muy rápidos (<15 minutos) pero no es sensible a todos los patógenos; sí lo es para Hib (28). La PCR presenta una sensibilidad y especificidad entorno al 91-98% con un valor predictivo negativo del 100% (5) con resultados en <2 horas. Estos métodos han permitido disminuir el tiempo de estancia hospitalaria, los costes hospitalarios y el uso inadecuado de antibiótico.

A modo de conclusión, la antibioterapia precoz dificulta el diagnóstico etiológico ya que negativiza los hemocultivos y cultivo del LCR, aunque no modifica las características bioquímicas del LCR (26).

#### 7.4.7. Tratamiento

La meningitis neonatal continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad infantil, de ahí la necesidad de instaurar un **tratamiento antibiótico** empírico lo más precoz posible. Las guías recomiendan la combinación de ampicilina (a dosis doble que en el tratamiento de la sepsis) y una cefalosporina de 3<sup>o</sup> Generación, especialmente cefotaxima por su mayor difusión a LCR.

Pueden emplearse otras cefalosporinas de 3º generación, igual de eficaces en la esterilización del LCR pero con mayores efectos adversos: moxalactan se ha asociado a alteraciones en la coagulación y trombopenia mientras que ceftriaxona aumenta la resistencia de los gérmenes al eliminarse por vía biliar.

Una vez identificado el germen responsable, debe escalarse el tratamiento antibiótico de acuerdo con la sensibilidad y resistencias del patógeno (5,29). Las cefalosporinas de 3º generación no son útiles en caso de *L. monocytogenes* o *E. faecalis*, por lo que de aislarse estos patógenos el tratamiento definitivo se realizaría con Ampicilina y gentamicina (28).

Algunas excepciones en el tratamiento empírico de la meningitis neonatal nosocomial son:

- RN prematuros con cateterismos invasivos o patología neuroquirúrgica: se recomienda el empleo de cefotaxima-vancomicina/teicoplanina (5).
- RN con meningitis por Gram negativos: La antibioterapia intratecal con gentamicina no ha demostrado efectos beneficiosos y se asocia a mayor mortalidad infantil (5).
- RN con meningitis por cándida: Anfotericina B liposomal asociado a 5-flucitosina vía oral como efecto sinérgico antimicrobiano y facilitador del paso de la barrera hematoencefálica (5).

No existe un consenso en lo que respecta a la duración del tratamiento antibiótico. La mayoría de los autores proponen una duración mínima de 21 días. Se deben realizar determinaciones de PCR con el objetivo de retirar la antibioterapia si el paciente presenta normalización clínica y analítica en 2 determinaciones, separadas al menos por 48h.

Es importante demostrar la esterilidad de LCR y la ausencia de complicaciones intracraneales asociadas: abscesos, encefalitis o ventriculitis, especialmente en resistencias antibióticas (28).

Al igual que ocurría con el tratamiento de la sepsis neonatal, debe llevarse a cabo un **tratamiento de sostén** con monitorización de la diuresis, fluidoterapia, ionotrópicos o ventilación mecánica si fuera necesario. Como profilaxis del edema cerebral pueden emplearse Dexametaxona (0,2 mg/kg) previo a la antibioterapia para reducir la liberación de citoquinas. Los metaanálisis demuestran un beneficio en el empleo de tratamiento corticoide precoz, especialmente en la meningitis causada por *S. pneumoniae*, aunque sus resultados son controvertidos en niños. La terapia diurética con manitol o el empleo de dexametasona también puede ser útil en la profilaxis de la hipertensión intracraneal, siendo necesario en ocasiones la realización de punciones lumbares repetidas cada 24-48/h o colocación de derivaciones ventrículo-peritoneales. En los casos de meningitis neonatal no es infrecuente encontrar una secreción inadecuada de la hormona antidiurética, por lo que se debe monitorizar de forma exhaustiva la diuresis y osmolaridad urinaria y sanguínea (5,28).

#### **7.4.8. Secuelas y mortalidad**

La fisiopatología de las complicaciones asociadas a la meningitis ha sido recientemente aclarada. Las bacterias se multiplican de forma logarítmica al alcanzar el LCR y liberan antígenos y productos tóxicos. Los macrófagos y el endotelio vascular cerebral responden secretando marcadores inflamatorios (IL 1, IL6, IL8, PG y Factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) y sustancias vasodilatadoras (óxido nítrico), aumentando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Todo ello desencadena un edema cerebral progresivo con hipertensión craneal (6).

La hipertensión intracraneal disminuye el flujo sanguíneo cerebral de forma generalizada y puede desencadenar una lesión isquémica parenquimatosa difusa. En caso de producirse émbolos sépticos, se producen lesiones isquémicas localizadas. Las células ependimarias también sufren un proceso de inflamación (ventriculitis) y pueden obstruir la circulación del LCR e hidrocefalia (5).

Por tanto, las complicaciones agudas más importantes de la meningitis neonatal son el edema cerebral, la hipertensión intracraneal progresiva, la lesión cerebral parenquimatosa difusa o focal y la ventriculitis. La ecografía transfontanelar es una prueba no invasiva útil especialmente para observar el tamaño ventricular y descartar la presencia de coágulos. Sin embargo, las técnicas de elección para el diagnóstico de las complicaciones son la ecografía cerebral, el TAC y el EEG. Debemos sospechar la existencia de complicaciones en aquellos RN que comienzan con un cuadro de shock séptico, fallo respiratorio, focalidad neurológica, o persisten con cultivo positivo del LCR tras 48-72 horas del inicio de la antibioterapia. Es por ello por lo que, se recomienda realizar una punción lumbar de control en los neonatos con meningitis a las 48h.

Las secuelas más frecuentes en este tipo de pacientes son la parálisis cerebral, crisis convulsivas, trastornos neurosensoriales como la hipoacusia y/o retraso en el desarrollo psicomotor (5).

- Mortalidad en meningitis neonatal de transmisión vertical: oscila entre el 10-35% de los neonatos, siendo mayor en aquellos con muy bajo peso al nacer (mortalidad del 33,3%) (5). En el estudio realizado por los Hospitales Castrillo, fallecieron un 8,3% de los recién nacidos, 79,7% sobrevivieron sin secuelas y un 10% desarrollaron secuelas (hidrocefalia y retraso psicomotor lo más frecuente). El principal factor de mal pronóstico en el desarrollo de secuelas fue la presencia de convulsiones (multiplica por 6 el riesgo), aunque no se ha establecido una asociación clara con la mortalidad (25). Un estudio a largo plazo reveló que un 50% de los supervivientes a meningitis por EGB presentaron alguna secuela y el 29% desarrollaron daños neurológicos severos (17).

Si analizamos la mortalidad según el patógeno responsable, fue similar en las meningitis debidas a EGB y E. coli (9,4% y 8,3% respectivamente) y menor a la obtenida por otros autores, posiblemente debido a que más del 90% de las meningitis por estos gérmenes se produjeron en RN con >1500 gr de peso (5,25).

- Mortalidad en meningitis neonatal de transmisión nosocomial: en la serie del grupo de Hospitales Castrillo se estima una mortalidad de entorno al 19,4%, siendo mayor en los RN con peso <1500 gr al nacer (multiplica por 6 el riesgo de mortalidad). Hasta en un 6% de meningitis nosocomiales no se pudo identificar el germen responsable con baja tasa de mortalidad, posiblemente secundario a viriasis. La tasa de secuelas en los supervivientes fue de entorno al 18,5% (hidrocefalia, retraso psicomotor, epilepsia y sordera) mayor que en las meningitis de transmisión vertical. La presencia de convulsiones se asoció a un 33,3% de muertes y secuelas en el 25% de los supervivientes, estableciéndose por tanto como el principal factor de mal pronóstico (5,25).

Los últimos trabajos publicados Hatvey y cols. han demostrado que el diagnóstico y tratamiento precoz de la meningitis neonatal ha conseguido disminuir de forma importante la mortalidad asociada, pero persiste un elevado porcentaje de pacientes supervivientes con secuelas neurológicas (30).

## 8. Caso clínico

**Motivo de ingreso:** Sepsis clínica.

**Enfermedad actual:** Varón de 4 días de vida que ingresa en el servicio de neonatología del HCU "Lozano Blesa" procedente de un hospital de tercer nivel por un cuadro de distermia, signos de mala perfusión periférica y aumento de reactantes de fase aguda (PCR elevada). Se canaliza vía en centro de origen, se recogen cultivos y se inicia antibioterapia empírica con Ampicilina y Gentamicina IV. Se infunde bolo de suero fisiológico.

### Antecedentes

Embarazo espontáneo. Primigesta. Preeclampsia leve e hipotiroidismo durante el embarazo. Seguimiento en consultas de alto riesgo por CIR tipo I. Parto por cesárea electiva en la semana 37 por retraso del crecimiento intrauterino. No amniorrexis. No precisó reanimación. Apgar al nacimiento 9/10. Líquido amniótico claro. Peso al nacer 2050 gr (<P5).

Periodo postnatal inmediato sin alteraciones. Diuresis y expulsión de meconio en las primeras 48 horas. Régimen de lactancia materna. Sin alergias medicamentosas conocidas hasta la fecha.

### Exploración física inicial a la llegada al centro

Constantes: TAS/TAD: 70/55 mmHg. FC 210 l/min. FR 54 r/min. T  $\approx$  37,6°C. T. Peso : 2090 g.

Varón de 4 días de vida con mal estado general, letargia, llanto débil y quejido audible. Palidez cutánea con mala perfusión periférica y retraso del relleno capilar. Cutis marmorata y piel de color pajizo. Tórax normoconfigurado con respiración superficial, leve taquipnea y sin signos de tiraje ni trabajo respiratorio. Clavículas aparentemente íntegras.

Auscultación cardio-pulmonar: taquicardia a 200 lpm, tonos rítmicos, sin soplos o ruidos patológicos. Adecuada entrada de aire bilateral.

Hipotonía generalizada con actividad espontánea reducida. Reflejos del recién nacido presentes y simétricos. Fontanela anterior normotensa.

Abdomen blando, depresible. No se palpan visceromegalias. Pulsos femorales bilaterales conservados y simétricos. Genitales masculinos normales. Extremidades normales.

### Pruebas complementarias

Grupo y Rh de la madre: 0 Rh (+). Grupo y Rh: 0 Rh (+). Test de Coombs directo: negativo. Glucemia: 456 mg/dl. Calcio iónico: 0,93 mmol/L.

Análisis sanguíneo: Bioquímica: **Glucemia 456 mg/dl**. Proteínas totales 4.1 g/dl. Urea 0,08 g/L. Creatinina 0,48 mg/dL. ALT, AST, GGT sin alteraciones. **Lactato 6.3 mmol/L**. **Calcio iónico 0,93 mmol/L**. Gasometría: **pH 7.21**, PCO2 40.8 mmHg, **HCO3 18.9 mmol/L**, **EB-: -8.8 mmol**, L; Na 131 mmol/L, K 4.9 mmol/L, Cl 107 mmol/L. SatO2:97 %. FiO2: 0.21. Hemograma: Hematíes 4.65 mill/mm3, Hb: 17.8 g/dL, **Leucocitos 1.5 mil/mm3 (N:83.4 %; L: 12.7 %; M: 3.4%; Eos:0.3 %; B:0.2 %)**, **Plaquetas: 77 mil/mm3**. Coagulación: **TP 20.4 s, act. protrombina 46 %, TTPA 57.7, fibrinógeno 418 mg/dL**. Otros: **PCR: 11.9 mg/Dl**.

Microbiología: **Hemocultivo POSITIVO para Streptococcus agalactiae (grupo B).** Sedimento de orina: sin alteraciones. Urocultivo: orina no infectada. **Punción lumbar (LCR) POSITIVO Streptococcus agalactiae (grupo B).** Coprocultivo y virus en heces: negativo.

Radiografía de tórax y abdomen: distensión gástrica. Sin otros hallazgos significativos.

### **Evolución clínica**

- **HEMODINÁMICO:** A su ingreso se inicia fluidoterapia, antibioterapia IV (Cefotaxima, Ampicilina) y perfusión de ionotropos (Dobutamina) previa recogida de muestras para bacteriología que incluye sangre, orina, heces y líquido cefalorraquídeo. Taquicardia inicial controlada en controles posteriores (FC entorno a 150lpm), sin hipotensión asociada. No requiere drogas vasoactivas durante su ingreso.
- **RESPIRATORIO:** Eupneico con SatO2 entorno al 97% sin necesidades de oxígeno suplementario.
- **METABÓLICO:** A su llegada, presenta una acidosis metabólica con bicarbonato disminuido y lactato aumentado, así como una hiperglucemia que se corrige en las primeras horas tras el inicio del tratamiento. En controles analíticos posteriores presenta un pH: 7.38, pCO2: 40.9 mmHg, HCO3: 24.2 mmol/L. Diuresis adecuada.
- **INFECCIOSO:** Hipertermia inicial que se corrige con antitérmicos. La visión directa del LCR confirma la presencia de cocos Gram +. Se aísla en sangre y líquido cefalorraquídeo Streptococcus agalactiae. Se mantiene antibioterapia durante 21 días. Mejoría clínica en las primeras 48 horas, permaneciendo estable y afebril posteriormente a lo largo del ingreso. En controles analíticos posteriores se normalizan los reactantes de fase aguda (PCR control 0,923 mg/dl).
- **HEMATOLÓGICO-COAGULACIÓN:** En la analítica a su llegada a la unidad, se constata leucopenia, trombopenia y alteración de la coagulación por lo que se administra una dosis de Vitamina K, plasma e inmunoglobulina inespecífica endovenosa. Normalización de los valores en controles analíticos sucesivos (Leucocitos 10.5 mil/mm3 con 38.5 % neutrófilos, Plaquetas: 403 mil/mm3).
- **NEUROLÓGICO:** Mejoría clínica tras el inicio de tratamiento, con mayor nivel de alerta y reactividad a estímulos externos. Tono adecuado y simétricos en las 4 extremidades.

Se realiza Ecografía transfontanelar durante el ingreso que se informa como: Línea media centrada. Ventrículos laterales de tamaño y morfología normal, algo asimétricos. Tercer y cuarto ventrículos sin hallazgos ecopatológicos. Sin alteraciones significativas en la sustancia blanca periventricular visualizada, sin calcificaciones ni efectos de masa aparentes. No se objetiva aumento del espacio extraaxial. Zonas accesibles de cuerpo caloso de morfología normal. Zonas abordables de fosa posterior normales. No LOES. Vascularización normal

El EEG muestra un trazado muy artefactado sin anomalías en los segmentos valorables y los potenciales evocados no sugieren anomalías significativas para la edad del paciente.

- **DIGESTIVO:** Se mantiene dieta absoluta durante las primeras 20 horas del ingreso y se inicia nutrición parenteral subtotal. Dada la mejoría clínica y la mejoría en el nivel de conciencia, se inicia alimentación enteral progresiva que tolera de forma adecuada por succión directa.

**Diagnóstico principal:** Sepsis neonatal precoz por estreptococo agalactiae y meningitis bacteriana por estreptococo agalactiae.

**Datos al alta del servicio de neonatología (28/05/2021):** Varón de 25 días de edad, con peso 3125 g (P25-P50), longitud 50,5 cm (P50-P75) y PC 36 cm (P75-P90). Alimentación con fórmula adaptada y vitamina D3 400UL/día. Pruebas endocrino-metabólicas y otoemisiones acústicas superadas.

**Seguimiento neonatal:**

Se realiza una resonancia magnética nuclear de control al mes de vida donde se objetiva una prominencia de los espacios del líquido cefalorraquídeo de predominio frontoparietal, que sugiere hidrocefalia externa benigna. Ligera asimetría en el sistema ventricular con discreto mayor volumen del ventrículo lateral izquierdo y mínima prominencia del sistema ventricular. En octubre de 2021 se realiza una ecografía se confirman los hallazgos de la RM y se descartar causa obstructiva. Probablemente se trate de una variante de la normalidad y se recomienda control ecográfico.

Se continúa seguimiento en consulta externas de neonatología, la última de ellas el 18/01/2022. En esta última el paciente tiene 8 meses y medio. Ha introducido la alimentación complementaria a falta de pescado y el huevo, sin intolerancias hasta el momento. Antropometría (peso, talla e IMC) en percentiles de normalidad. Desarrollo psicomotor acorde a su edad: hace palmas, realiza la pinza, emite sonidos y palabras simples, se sienta y bipedestación en cuna. Resto exploración sin alteraciones.

**DISCUSIÓN DEL CASO CLÍNICO**

El *Streptococcus agalactiae* es el germen más frecuentemente implicado en la sepsis neonatal precoz. Ocurre durante la primera semana de vida, especialmente en las primeras 72h y suele presentarse como un cuadro de afectación general con dificultad respiratoria. La transmisión es principalmente vertical. Se prefiere definir la sepsis en función de la vía de transmisión (vertical u horizontal) por discrepancias en el criterio temporal (3). Para definir una sepsis de origen vertical transcurrido el tercer día de vida, se debe aislar un microorganismo de transmisión vertical (EGB, *E. coli* o *Listeria*) en el recién nacido y en el canal genital materno u exudados periféricos extraídos las primeras 24h (10).

El recién nacido es derivado al servicio de neonatología con un cuadro clínico sugestivo de sepsis: afectación del estado general, distermia, hipotonía y letargo. Observamos alteraciones analíticas sugestivas de infección y SRIS: hiperglucemia, elevación de PCR y lactato, leucopenia, acidosis metabólica, plaquetopenia y alteraciones en la coagulación. Al tratarse de un caso de infección probable, se toman muestras para cultivo previo al inicio de la antibioterapia empírica. Con el resultado microbiológico se confirma la presencia de sepsis y meningitis por EGB.

En este caso, no se realizó profilaxis antibiótica intraparto para EGB al tratarse de una cesárea electiva con membranas amnióticas íntegras y cultivo materno prenatal negativo. Una vez aislado el microorganismo tanto en el hemocultivo como en el LCR, se tomaron muestras para cultivo del tracto genital materno que resultaron negativos. Por tanto, se debe considerar un caso de sepsis neonatal de origen horizontal o nosocomial al no haber podido demostrar la transmisión vertical de la infección.

La forma meningítica tardía por EGB está relacionada con factores de riesgo independientes de la colonización genital materna. El más importante de ellos es la prematuridad o el bajo peso al nacer. Esta forma de presentación de EGB se asocia en un mayor número de casos a meningitis, especialmente por cepas EGB tipo III y presenta mejor pronóstico (20).

Existen casos de infección precoz por EGB con cultivos estériles maternos, pero muchos de ellos son debidos a resultados falsos negativos en el screening (17). En nuestro caso no sólo no existen factores de riesgo materno para transmisión vertical de EGB, sino que además se demostró la ausencia de colonización materna postparto. Por todo ello debería considerarse la transmisión horizontal como posible origen de la infección.

## 9. Conclusiones

- Es preferible clasificar la sepsis neonatal en función del mecanismo de transmisión de la infección; la sepsis vertical ocurre durante las primeras 72 h de vida e intervienen factores de riesgo maternos. *S. agalactiae* (RN >1500gr) y *E. coli* (RN <1500gr) son los principales patógenos responsables. La sepsis horizontal es una IAAS y suele debutar pasado el séptimo día de vida. Presenta mayor incidencia en prematuros y recién nacidos con comorbilidades que requieren ingresos prolongados en UCIP y el principal patógeno implicado es *S. epidermidis*.
- La infección precoz por *S. agalactiae* debuta como una sepsis con dificultad respiratoria en las primeras 24h de vida. La forma meningítica tardía se desarrolla a partir de la segunda semana y es indistinguible de una meningitis bacteriana neonatal. En la patogenia de estas últimas se ve implicada la transmisión horizontal o nosocomial. Predomina el serotipo III EGB, afecta especialmente a prematuros y presenta un curso menos fulminante.
- La incidencia de sepsis por *S. agalactiae* (0,4 casos/1000 RN vivos) ha disminuido tras la instauración de protocolos, aunque la incidencia de sepsis vertical apenas ha variado tras el aumento de casos por *E. Coli*. La sepsis tardía por *S. agalactiae* se ha mantenido estable al no transmitirse verticalmente. El desarrollo de vacunas conjugadas contra EGB (Ia, Ib, II, III, V) supondría una cobertura del 96% de los serotipos responsables de sepsis fulminante.
- Un recién nacido tiene riesgo de infección si presenta factores de riesgo y/o signos clínicos de infección. Si desarrolla alteraciones analíticas, se trata de una infección neonatal probable y deben extraerse muestras para cultivos e iniciar antibioterapia empírica. Para la infección confirmada o sepsis es necesaria la presencia al menos un cultivo positivo y/o LCR compatible con meningitis. Si los cultivos resultan negativos, se trata de una sepsis clínica.
- El daño neurológico en la meningitis bacteriana obedece a una necrosis cortical y apoptosis hipocámpal como consecuencia de una respuesta inmunológica exagerada. La inflamación ocasiona un edema cerebral progresivo con hipertensión craneal, convulsiones (principal factor de mal pronóstico), hidrocefalia e isquemia como complicaciones agudas. La parálisis cerebral, hipoacusia y retraso psicomotor son secuelas frecuentes a largo plazo.

## 10. Bibliografía

1. Sánchez Díaz JI, de Carlos Vicente JC, Gil Antón J. Diagnóstico y tratamiento del shock séptico y de la sepsis asociada a disfunción orgánica. *Protocolos diagnóstico terapéuticos pediatría*. 2021;1:585–610.
2. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Medicine*. 2020 Feb 7;46(S1):10–67.
3. García González P, Moro Serrano M. Infecciones neonatales. In: Moro Serrano M, Málaga Guerrero S, Madero López L, editors. *Cruz Tratado de Pediatría*. 11th ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 257–70.
4. López Sastre JB, Fernández Colomer B, Coto Cotallo G, Ramos Aparicio A. Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. *Acta Paediatrica*. 2007 Jan 2;94(4):451–7.
5. Fernández Colomer B, López Sastre J, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Ibáñez Fernández A. Meningitis neonatal. *Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 2008;22:207–18.
6. Gordon SM, Srinivasan L, Harris MC. Neonatal Meningitis: Overcoming Challenges in Diagnosis, Prognosis, and Treatment with Omics. *Frontiers in Pediatrics*. 2017 Jun 16;5.
7. Botet Mussons F. Características del recién nacido normal. In: Moro Serrano M, Málaga Guerrero S, Madero López L, editors. *Cruz Tratado de Pediatría*. 11th ed. Madrid: Editorial médica panamericana S.A.; 2014. p. 125–31.
8. Lorente Toledano F. Fisiología y desarrollo del sistema inmunitario. In: Moro Serrano M, Málaga Guerrero S, Madero López L, editors. *Cruz Tratado de Pediatría*. 11th ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 521–30.
9. Haslam DB. Epidemiología de las infecciones . In: Kliegman RM, editor. *Nelson Tratado de Pediatría*. 21st ed. Barcelona: Elsevier España; 2020. p. 996–1005.
10. Fernández Colomer B, López Sastre J, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Ibáñez Fernández A. Sepsis en el recién nacido. *Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 2008;189–206.
11. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015 May 15;191(10):1147–57.

12. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics\*. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2005 Jan;6(1):2–8.
13. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*. 2017 Mar 18;43(3):304–77.
14. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatrics*. 2017 Oct 2;171(10):e172352.
15. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal Sepsis. *Advances in Neonatal Care*. 2021 Feb;21(1):49–60.
16. Lachenauer C, Wessels S, Michael R. Estreptococo del grupo B. In: Kliegman RM, editor. *Nelson Tratado de Pediatría*. 21st ed. Barcelona: Elseiver España; 2020. p. 1450–5.
17. Verani JR, Schrag SJ. Group B Streptococcal Disease in Infants: Progress in Prevention and Continued Challenges. *Clinics in Perinatology*. 2010 Jun;37(2):375–92.
18. Zimmermann P, Gwee A, Curtis N. The controversial role of breast milk in GBS late-onset disease. *Journal of Infection*. 2017 Jun;74:S34–40.
19. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, Edmond KM, Lawn JE, Heath PT, et al. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Nov 6;65(suppl\_2):S160–72.
20. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ, Hand I, Adams-Chapman I, Poindexter B, et al. Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Disease. *Pediatrics*. 2019 Aug 1;144(2).
21. Haslam DB. Infecciones nosocomiales. In: Kliegman RM, editor. *Nelson Tratado de Pediatría*. 21st ed. Barcelona: Elsevier España; 2020. p. 1005–8.
22. López Sastre JB, Coto Cotallo D, Fernández Colomer B, Castrillo "Grupo de Hospitales. Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo." *Journal of Perinatal Medicine*. 2002 Jan 9;30(2).
23. Ur Rehman Durrani N, Rochow N, Alghamdi J, Pelc A, Fusch C, Dutta S. Minimum Duration of Antibiotic Treatment Based on Blood Culture in Rule Out Neonatal Sepsis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019 May;38(5):528–32.
24. Hillier SL, Ferrieri P, Edwards MS, Ewell M, Ferris D, Fine P, et al. A Phase 2, Randomized, Control Trial of Group B Streptococcus (GBS) Type III Capsular Polysaccharide-tetanus Toxoid (GBS III-TT) Vaccine to Prevent Vaginal Colonization With GBS III. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 May 30;68(12):2079–86.

25. Coto Cotallo GD, López Sastre JB, Fernández Colomer B, Fraga Bermúdez JMa, Fernández Lorenzo JR, Reparaz Vidal R, et al. Meningitis neonatal. Estudio epidemiológico del Grupo de Hospitales Castrillo. *Anales de Pediatría*. 2002;56(6):556–63.
26. Luciani K, Sáez-Llorens X. Meningitis aguda y meningitis recurrente. In: Moro Serrano M, Málaga Guerrero S, Madero López L, editors. *Cruz Tratado de Pediatría*. 11th ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 746–51.
27. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, et al. Neonatal Meningitis: What Is the Correlation Among Cerebrospinal Fluid Cultures, Blood Cultures, and Cerebrospinal Fluid Parameters? *Pediatrics*. 2006 Apr 1;117(4):1094–100.
28. Sanchíz Cárdenas S, Collado Caparrós JF, Téllez García C, Reyes Domínguez SB. Meningitis bacteriana aguda. *Protocolos diagnóstico y terapéuticos AEP*. 2021;1:611–25.
29. Biset S, Benti A, Molla L, Yimer S, Cherkos T, Eyayu Y, et al. Etiology of Neonatal Bacterial Meningitis and Their Antibiotic Susceptibility Pattern at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Ethiopia: A Seven-Year Retrospective Study. *Infection and Drug Resistance*. 2021 May;Volume 14:1703–11.
30. Harvey D, Holt DE, Bedford H. Bacterial meningitis in the newborn: A prospective study of mortality and morbidity. *Seminars in Perinatology*. 1999 Jun;23(3):218–25.

## 11. Anexos

**Tabla 1.** Parámetros para definir taquicardia, bradicardia, taquipnea, leucocitosis o hipotensión arterial en el consenso pediátrico de 2005 (Goldstein et al.) (12)

Edad	Taquicardia FC > p95 lpm	Bradicardia FC < p5 rpm	Taquipnea FR > p95 rpm	Leucocitos/mm <sup>3</sup> > p95 o < p5	TAS mmHg
<7 días	>180	<100	>50	34 000	<59
7 días -1 mes	>180	<100	>40	>19 500 o <5000	<69 (79)
1 mes -1 año	>180	<90	>34	>17 500 o <5000	<75
2-5 años	>140		>22	>15 500 o <6000	<74
6-12 años	>130		>18	>13 500 o <4500	<83
13-17 años	<110		>14	>11 000 o <4500	<90

**Tabla 2.** Definiciones pediátricas (12)

### Sepsis

Infección sospechada o confirmada y 2 de 4 criterios, de los cuales al menos 1 debe ser el de la temperatura o el recuento leucocitario:

- T.<sup>a</sup> central  $>38,5$  °C o  $< 36$  °C
- Taquicardia  $>2$  DS para edad, no debido otras causas (estímulos externos, drogas o dolor) o inexplicada y persistente  $>30$  min, o bradicardia  $< p10$  en niños  $<1$  año no debida a otras causas (estímulo vagal, B-bloqueantes, cardiopatía congénita) o inexplicada y persistente  $>30$  min
- Taquipnea  $>2$  DS o necesidad de ventilación mecánica por un proceso agudo, no debida otras causas como enfermedad neuromuscular subyacente o anestesia.
- Leucocitosis o leucopenia para edad (no debida a otras causas como quimioterapia) o  $>10\%$  formas inmaduras.

### Sepsis grave

Sepsis con disfunción orgánica: disfunción cardiovascular o **síndrome de** distrés respiratorio agudo o dos o más disfunciones del resto de órganos

#### • Disfunción cardiovascular

A pesar de expansión adecuada con administración de fluidos isotónicos  $\geq 40$  ml/kg en 1 h

– presión arterial  $< p5$  para su edad o PAS  $< 2$  DE por debajo de lo normal para su edad

o

– necesidad de drogas vasoactivas para mantener PA en rango normal (dopamina  $>5$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  o cualquier dosis de adrenalina, noradrenalina o dobutamina)

o

– dos de los siguientes síntomas o signos de hipoperfusión tisular:

- Acidosis metabólica inexplicable: déficit de bases  $> -5$  mEq/l
- Incremento de lactato arterial  $>2$  veces por encima del normal
- Oliguria  $< 0,5$  ml/kg/h
- Relleno capilar alargado  $>5$  segundos
- Gradiente de TA central-periférica  $>3$  °C

#### • Disfunción respiratoria

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ , sin cardiopatía cianótica o enfermedad pulmonar previas

– Si  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ , con infiltrado bilateral, inicio agudo y no evidencia de fallo cardiaco izquierdo, sería un SDRA, o

–  $\text{PaCO}_2 > 65$  (o  $>20$  mmHg sobre la  $\text{PaCO}_2$  basal), o

– probada necesidad de  $\text{O}_2$  o requerimiento  $>50\%$  de  $\text{FiO}_2$  para  $\text{SatO}_2 \geq 92\%$ , o

– necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva no electiva (si está en el periodo posoperatorio requiere sospecha de infección, que impide la extubación)

#### • Disfunción neurológica

Score de coma de Glasgow  $\leq 11$  o cambio brusco con descenso de  $\geq 3$  puntos desde un score basal anormal

#### • Disfunción hematológica

Recuento plaquetario  $< 80\,000/\text{mm}^3$  o descenso del 50% del valor previo anterior a 3 últimos días (en pacientes crónicos hemato-oncológicos) o relación internacional normalizada (INR)  $> 2$

#### • Disfunción renal

Creatinina sérica  $\geq 2$  veces por encima del límite para su edad o el doble de la basal

#### • Disfunción hepática

Bilirrubina total  $\geq 4$  mg/dl (no en neonatos) o ALT 2 veces por encima del límite normal para su edad

### Shock séptico

Sepsis con disfunción cardiovascular

**Tabla 3.** Escala SOFA (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment score) (14)

Criterio	0	1	2	3	4
<b>Respiración<sup>a</sup>:</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	>400	300-399	200-299	100-199	<100
SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>292	264-291	221-264	220-148 con soporte respiratorio	<148 con soporte respiratorio
<b>Cardiovascular<sup>b</sup></b>					
TAM (mmHg)	<1 m: ≥46	<1 m: < 46	Dopamina ≤5	Dopamina 5,1-15	Dopamina >15
Drogas(μg/kg/min)	1-11 m: ≥55 12-23 m: ≥60 24-59 m: ≥62 60-143 m: ≥65 144-216 m: ≥67 >216 m: ≥70	1-11 m: < 55 12-23 m: <60 24-59 m: <62 60-143 m: <65 144-216 m: <67 >216 m: <70	Dobutamina	Adrenalina ≤0,1 Noradrenalina ≤0,1	Adrenalina >0,1 Noradrenalina >0,1
<b>SNC</b>					
Glasgow	15	13-14	12-10	9-6	<6
<b>Renal</b>					
Creatinina (mg/dl)					
<1 mes:	<0,8	0,8-0,9	1,0-1,1	1,2-1,5	≥1,6
1-11 meses:	<0,3	0,3-0,4	0,5-0,7	0,8-1,1	≥1,2
12-23 meses:	<0,4	0,4-0,5	0,6-1,0	1,1-1,4	≥1,5
24-59 meses:	<0,6	0,6-0,8	0,9-1,5	1,6-2,2	≥2,3
60-143 meses:	<0,7	0,7-1	1,1-1,7	1,8-2,5	≥2,6
144-216 meses:	<1	1,0-1,6	1,7-2,8	2,9-4,1	≥4,2
>216 meses:	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	≥5
Diuresis (ml/d)				<500 <0,6 ml/kg/h	<200 <0,3 ml/kg/h
<b>Coagulación</b>					
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	≥150 000	100 000-149 000	50 000-99 000	20 000-49 000	<20 000
<b>Hígado</b>					
Bilirrubina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0

<sup>a</sup>Si no disponible PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> usar SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.

<sup>b</sup>Al menos durante 1 hora para mantener PAM > rango para la edad.