

SEPSIS NEONATAL

PREGUNTA 1

¿ Cómo reducir la Sepsis Neonatal en neonatos de menos de 1500 g ?.

PREGUNTA 2

¿ Qué antibiótico utilizar si no hay antecedentes de infección materna ?.

ANTECEDENTES

Pregunta 1

La incidencia de sepsis neonatal en recién nacidos de muy bajo peso (< 1500g.) es aproximadamente 20%, mientras que en los neonatos de término es de 0,1% (1) . Varios factores vinculados a inmadurez de órganos y sistemas del neonato (piel, endotelio vascular, mucosa gastrointestinal, inmadurez inmuno celular) y a la naturaleza invasiva frecuente de los procedimientos realizados en las unidades de los cuidados intensivos neonatales en estos niños (catéteres intra-vasculares, intubación endotraqueal, prolongada ventilación mecánica, alimentación parenteral (2) y lesiones frecuentes de la piel son algunos de los factores por el cual la sepsis neonatal en estos niños sea tan frecuente. Pero también, el aumento de la resistencia bacteriana a los antibióticos (uso indiscriminado en ciertos hospitales), las largas estadías de estos niños en unidades de cuidado intensivo y el incremento de la infección micótica invasiva es hoy el 2% en neonatos de muy bajo peso (3) son otros factores de extraordinaria importancia. Las medidas preventivas, adquieren un valor prioritario para disminuir la sepsis y con ello la mortalidad y discapacidad.

Pregunta 2

Neonatal Network Survey (4 - 453 – Kaufman) estudia en un total de 11.660 sepsis neonatales en recién nacidos de menos de 1.500 g, (47% antes del 3er día de vida) la mayor frecuencia dentro de las primeras 72 horas predominan los gérmenes gram-negativos (60%) y después del tercer día sólo el 18%. Las sepsis por gérmenes gram-positivos son 37% en los primeros 3 días y 70% posteriormente. La infección micótica, 2,4% antes del 3er día y 12% posteriormente.. La mortalidad general asociada con sepsis a gérmenes gram-positivos fue de 11,2%, a gram-negativos 36,2% y por hongos 31,8%.

RESPUESTA a la PREGUNTA 1

RESUMEN de la BUSQUEDA

Debido a las numerosas propuestas para intentar prevenir la sepsis en recién nacidos de muy bajo peso, hemos seleccionados en Cochrane Library y PubMed algunas

investigaciones clínicas aleatorizadas (ICAs) que intentan contestar su pregunta (5, 6, 7, 8, 9, 10) una Revisión Sistemática (11) y un estudio prospectivo no randomizado de interés (15). En realidad sería necesario disponer de un paquete de medidas (no sólo medidas aisladas) y para ello recomendamos la lectura de una excelente revisión del tema actualizado de Kaufman en el 2004 (1) que es un excelente documento.

Indicadores de resultados

Mortalidad intra-nosocomial.
Sepsis Nosocomial (Bacteriana e Infección Micótica masiva).
Enterocolitis necrotizante.
Bacteriemia – Fungemia.
Colonización

Tipo y Número de estudios incluidos y número de pacientes-

Administración de Vancomicina

Siu YK (7), 1998. 140 neonatos de Muy Bajo Peso. Investigación Clínica Aleatorizada
Intervención: Grupo Tratado: vancomicina oral 15 mg/k cada 8 horas durante 7 días (N=71). Grupo Control: solución placebo (N=69).
Indicadores de Resultados: Mortalidad, Enterocolitis Necrotizante.

Cooke RW (10), 1997. 72 neonatos de muy bajo peso. Investigación Clínica Aleatorizada. Intervención: Grupo Tratado: Vancomicina infusión 5 mg/k, 2 veces diarias en niños con nutrición parenteral (N=37). Grupo Control (N=35). Indicadores de Resultados: bacteriemia.

Administración de Gama Globulina Endovenosa.

Tanzer F (9), 1997. 80 neonatos de pretérmino. Investigación Clínica Aleatorizada.
Grupo Tratado: (N=40) reciben gammaglobulina endovenosa (700 mg/k) al nacimiento, día 1, 2, 8 y 12 días de vida. Grupo Control: (N=40). Indicadores de Resultados: Mortalidad, bacteriemia.

Pomada o ungüento profiláctico

Edwards WH (5), 2004. Neonatos con pesos entre 501-1000 g. y menos de 30 semanas de edad gestacional. Investigación Clínica Aleatorizada. Grupo Tratado: aplicación de ungüento 2 veces por día durante 14 días (N=602). Grupo Control: (N=589) cuidados de la piel rutinarios (ungüento sólo se aplicó en zona de dermatitis o trauma). Indicadores de Resultados: Mortalidad, Sepsis nosocomial.

Suplemento de glutamina por vía oral.

Neu J (8), 1997. neonatos de muy bajo peso. Investigación Clínica Aleatorizada. Grupo Tratado: reciben la fórmula y suplemento de glutamina (N=68). Grupo Control: sólo reciben fórmula. Indicadores de Resultados: Sepsis.

Antimicóticos por vía endovenosa.

McGuire (11), 2005. Neonatos de menos de 1500 g. Revisión Sistemática que incluyeron, 3 investigaciones clínicas aleatorizadas (Cabrera 2002, N=11) (Kaufman 2001, N=100) (Kicklighter 2001, N=103). Indicadores de Resultado: Mortalidad, infección micótica masiva, colonización rectal.

Kaufman (12), 2001. Neonatos de menos de 1000 g y menos de 5 días de vida. Investigación Clínica Aleatorizada. . Grupo Tratado: 3 mg/k de fluconazole, durante 6 semanas por vía endovenosa, seguida de la vía oral al discontinuar la infusión.(N=50). Grupo Control: (N=50) placebo (solución salina). Indicadores de Resultados: Mortalidad, Infección micótica masiva, colonización.

Kicklighter (13), 2001. Neonatos de menos de 1500g. y menos de 3 días de vida. Investigación Clínica Aleatorizada. Grupo Tratado: 6 mg/k de fluconazole endovenoso seguido de la vía oral al dicontinuar la infusión, durante 4 semanas (N=53) Grupo Control: (N=50) placebo (solución salina) Indicadores de Resultados: Mortalidad, colonización rectal.

Antimicóticos por vía oral

Sims (14), 1988. Neonatos de menos de 1250 g ventilados (N=67). Investigación Clínica Aleatorizada. Grupo Tratado: (N=33) 1 ml (100.000 unidades) de Nistatina cada 8 horas hasta 1 semana después de la extubación. Grupo Control: (N=34) placebo. Indicadores e Resultados: Colonización micótica.

Frotar las manos con alcohol y uso de guantes.

Ng (15), 2003. Neonatos de menos de 1500g (N=337). Estudio retrospectivo. Grupo Tratado: (N=176) lavado de manos frotadas con alcohol y uso de guantes (2do período). Grupo Control: (N=161) lavado rutinario de manos (1er período). Indicadores de Resultados: Sepsis tardía (> 3 días), incidencia de infección con gram-negativos, gram-positivos, hongos y enterocolitis necrotzante.

RESULTADOS

Mortalidad Neonatal

Autores	Intervención	Grupo Tratado	Grupo Control	Resultado RR= Riesgo Relativo IC= Intervalo de Confianza 95% ()
Tanzer 1997 (9)	Inmuno globulina profilaxis & placebo	7,5% (3/40)	27,5% (11/40)	RR= 0,38 (0.14-1.07)
Siu 1998 (7)	Vancomicina oral (15mg/k) por 7 días & nada.	15,5% 11/71	18,8% 13/69	RR= 0,82 (0,40-1,71)

Kicklighter 2001 (13)	Fluconazole 6 mg/k – 4 semanas	11% (6/53)	28% (14/50)	RR=0,47 – (0,17-1,28)
Kaufman 2001 (12)	Fluconazole 3 mg/k – 6 semanas & placebo	4% (2/50)	14% (7/50)	RR=0,40 – (0,13-1,19)
McGuire 2005 (11) RS .	Fluconazole 3mg-6mg/k & placebo	6,8% (7/103)	22% (22/100)	RR=0,44 – (0,21-0,91)
Edwards 2005 (5)	Ungüento profiláctico & cuidado rutina piel	10,8% (65/602)	12,1% (71/589)	RR=0,86 (0,61-1,20)

Sepsis Nosocomial

Autores	Intervención	Grupo Tratado	Grupo Control	Resultado RR= Riesgo Relativo IC= Intervalo de Confianza 95% ()
Edwads 2005 (5)	Ungüento profiláctico & cuidado rutinario de la piel	25,7% 155/602	20,4% 120/589	RR=1,27 (1,03-1,54)
Neu J 1997 (8) ICA	Suplemento Glutamina en fórmula & no suplemento.	11% 4/34	30% 10/34	RR=0,40 (0,14-1,15)
Klicklighter 2001 (13)	6 mg /k fluconazole durante 4 semanas & solución salina (placebo)	3,8% 2/53	4% 2/50	RR=0,94 (0,14-6,44)
Kaufman 2001 (14)	3 mg /k fluconazole durante 6 semanas & solución salina (placebo)	0% 0/50	20% 10/50	RR= 0,08 (0,01-0,57)
McGuire 2005 (11)	Fluconazole 3mg/k y 6 mg/k & placebo (entre 4 y 6 semanas).	2% 2/103	12% 12/100	RR= 0,16 (0,04-070)
Ng 2003 (15)	Frotado de manos con alcohol y guantes & lavado rutinario de manos.	2,8% 5/176	8,4% 14/161	RR= 0,33 (0,12-0,89)

Edward (5) cuantifica infección bacteriana y micótica

Neu (8) cuantifica sepsis.

Kaufman (12), Kicklighter (13), McGuire (11) cuantifica infección micótica masiva.

Ng (15) Episodios de Sepsis Incluye enterocolitis necrotizante.

Enterocolitis Necrotizante

Autores	Intervención	Grupo Tratado	Grupo Control	Resultado RR= Riesgo Relativo IC= Intervalo de Confianza 95% ()
Siu 1998 (7)	Vancomicina oral 15mg/k cada 8 horas por 7 días.	12,7% 9/71	27,5% 19/69	RR=0,46 (0,22-0,95)
Ng 2004 (15)	Frotado de manos con alcohol y guantes & lavado rutinario de manos	6,8% 12/176	25% 41/161	RR = 0,27 (0,15-0,69)

Bacteriemia y Fungemia

Autores	Intervención	Grupo Tratado	Grupo Control	Resultado RR= Riesgo Relativo IC= Intervalo de Confianza 95% ()
Cooke 1997 (10)	Vancomicina 5mg/k – Dos veces diarias & placebo	29,7% 11/37	48,6 17/35	Rr= 0,61 (0,34- 1,12)
Sims 1988 (14)	Nistatina 1 ml (100.00 U) cada 8 horas, 1 semana.	0% 0/33	6% 2/34	P = 0,16

Cooke 1997 – Bacteriemia.
Fungemia 1988 - Fungemia

Colonización

Autores	Intervención	Grupo Tratado	Grupo Control	Resultado RR= Riesgo Relativo IC= Intervalo de Confianza 95% ()
Kaufman 2001 (12)	3mg/k fluconazole durante 6 semanas & solución salina (placebo).	22% 11/50	60% 30/50	RR= 0,33 (0,21-0,65)
Kicklighter 2001(13)	6mg/k fluconazole durante 4 semanas & solución salina (placebo).	15% 8/53	46% 23/50	RR= 0,33 (0,16-0,66)
McGuire 2005 (11)	Fluconazole 3mg/k y 6 mg/k & placebo (entre 4 y 6 semanas).	18,4% 19/103	53% 53/100	RR= 0,35 (0,22-0,54)
Sims 1988 (14)	Nistatina 1 ml (100.00 U) cada 8 horas, 1 semana.	12% 4/33	44% 15/34	RR= 0,27 (0,10-0,74)

CONCLUSIONES

La MORTALIDAD de los muy bajo peso (< 1500 g) intrahospitalaria disminuye con la aplicación de fluconazole en más del 50% según la Revisión Sistemática realizada por McGuire (11) que incluye las investigaciones Clínicas Aleatorizadas (ICAs) de Kaufman (12) y Kicklighter (13). No hay diferencias en cuanto a mortalidad con el uso profiláctico de ungüento en la piel (5), ni con la utilización de vancomicina oral (7).

La SEPSIS NOSOCOMIAL por hongos se reduce con el uso de fluconazole según la Revisión Sistemática de McGuire (11) en un 84%, y según el trabajo de Kaufman (12). El frotado de manos con alcohol y uso de guantes antes de manipular al recién nacido de muy bajo peso (15) disminuye la sepsis (incluida enterocolitis necrotizante) en un 67% en comparación con los procedimientos de cuidado rutinario de manos; esta disminución incluyó la sepsis por bacterias gram-positivas, gram negativas e infecciones micóticas masivas. No hubo diferencias con la administración de glutamina a las fórmulas (8).

La ENTERO COLITIS NECROTIZANTE disminuye significativamente con la aplicación de vancomicina 15mg/k por vía oral cada 8 horas) (7) y con el frotado de manos y el uso de guantes previo a la manipulación del recién nacido (15).

La BACTERIEMIA puede ser reducida por la administración de vancomicina endovenosa (5 mg/k) cada 12 horas (10), aunque no de forma significativa. Algo similar sucede con la nistatina por vía oral (100.000 U cada 8 horas por 1 semana (14).

La COLONIZACION MICÖTICA se reduce con la administración de fluconazole endovenoso de acuerdo con los resultados obtenidos en la Revisión Sistemática de McGuire (11) y los trabajos de Kaufman (12, Kicklighter (13) y también con el uso de la nistatina oral (14).

COMENTARIOS

Compartimos con Kaufman (1) que las intervenciones puntuales pueden contribuir a mejorar los indicadores de mortalidad y calidad de la sobrevivencia de estos niños, es necesario promover la alimentación con leche materna, mantener una rigurosa asepsia, minimizar los procedimientos invasivos y manipuleo de los niños a lo mínimo indispensable y estimular el contacto piel a piel entre madre e hijo.

Creemos que los cuidados de enfermería son trascendentes y ello implica a) implementar una política de higiene en la unidad neonatal para padres y técnicos (vestimenta, higiene personal, esterilización del material y equipos) b) Lavado de manos riguroso hasta el codo al ingreso y antes y después de manipular al niño (se puede ayudar con alcohol gel) c) Los cuidados deben ser precisos y breves (con ayuda de otro personal si fuese necesario) minimizando el tiempo de manipuleo del niño. d) Mantenimiento del área individual de cada niño (evitar el instrumental común (cinta métrica, estetoscopio, etc.) e) Supervisión periódica por personal fuera del servicio, controlando sobretodo áreas y puntos críticos.

RESPUESTA a la PREGUNTA 2

De acuerdo con la bibliografía, el tratamiento empírico de la sepsis previamente al resultado del hemocultivo, si fuese dentro de los primeros 3 días la propuesta sería ampicilina-gentamicina y debiéndose considerar la administración de antibióticos de amplio espectro; las cefalosporinas pueden ser beneficiosas si se sobretodo en casos de si se sospecha meningitis. Para después del 3er día nafcilina o oxacilina junto a aminoglucósidos pueden cubrir un extenso espectro. En este período el uso de nistatina vía oral y/o fluconazole pueden ser efectivos para prevenir la colonización y/o tratamiento de la infección micótica.

COMENTARIO

Es importante que las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatales, investiguen la prevalencia de tipo de gérmenes (bacterianos o micóticos) en su propio servicio. Siendo la infección una de las principales causas de mortalidad, morbilidad y secuelas en neonatos de muy bajo peso, creemos que esta investigación se justifica ampliamente.

BIBLIOGRAFIA

- 1 – Kaufman D and Fairchild K D. Clinical Microbiology Review of Bacterial and Fungal Sepsis in very low birth weight infants. *Clinical Microbiology Review*. July 2004, p638-680.
- 2 – Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL et al. Incidence presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:593-598.
- 3 – Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wible RT, Dawson J, Blumberg HM, Patterson JE, Rinaldi M, Edwards JE, Wenzel RP, Jarvis W. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319-24.
- 4 – Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff A et al. 2002. Changes in pathogens causing early onset in very low birth infants. *N Eng. J. Med.* 347:204-247.
- 5 – Edwards WH, Conner JM, Soll RF; Vermont Oxford Network Neonatal Skin Care – Study Group. The effect of prophylactic ointment therapy on nosocomial sepsis rate and skin integrity in infants with birth weight of 501 to 1000 g. *Pediatrics*, may 2004; 113(5):1195-203.
- 6- Klicklighter SD, Springer CS, Cox T, Hulsey TC, Turner RB. Fluconazole for prophylaxis against candida rectal colonization in the very low birth weight infants. *Comments in: Pediatrics* 2000 Feb; 107(2):293-298 – PMID 11158475.
- 7 – Siu YK, Ng PC, Fung SC, Lee CH, Wong MY, Fok TF, So KW, Cheung KL, Wong W, Cheng AF. Double blind randomised, placebo controlled study of oral vancomycin in prevention of necrotizing enterocolitis in preterm very low birthweight infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and Neonatal edition*. 1998 Sep;79(2):F 105-9.
- 8 – Neu J, Roig JC, Meetze WH, Veerman M, Carter C, Millsaps M, Bowling D, Dallas MJ, Sleasman J, Knight T, Auestad N. Enteral glutamine supplementation for very low birth weight infants decreases morbidity. *The Journal of Pediatrics* 1997 Nov;131(5):691-9.
- 9- Tanzer F, Yazar N, Hakgudener Y, Kafali G. Intravenous immunoglobulin for sepsis prevention in preterm infants. *The Turkish of pediatrics* 1997;39(3):341-5.
- 10- Cooke RW, Nycyk JA, Okuonghuae H, Shah V, Damjanovic V, Hart CA. Low dose vancomycin prophylaxis reduce coagulase negative staphylococ bacteremia in very low birth weight infants. *J Hosp Infect*. 1997 Dec;37(4):297-303.
- 11 – McGuire W, Clerihew L, Austin N. Profilaxis con agentes anti micóticos intravenosos para la prevención de la mortalidad y de la morbilidad de recién nacidos de muy bajo peso al nacer (Revisión Cochrane traducida). En la Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford:Updated Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com> (Traducida the Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK:John Wiley & Sons.Ltd).
- 12 – Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robison M, and Donowitz IG 2001. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N.Eng.J.Med.*345:1660-1666.

13 – Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, Hulsey TC and Turner RB 2001. Fluconazole for prophylaxis against candida rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 107:293-298.

14 – Sims ME, Yoo Y, Yon H, Saiminen C, and Walther FJ 1988. Prophylactic oral nystatin and fungal infection in very low birth weight infants. *Am. J. Perinatol.* 5:33-36.

15 – PC Ng, HL Wong, DJ Lyon, So KW, F Liu , RKY Lam, E Wong, AFB Cheng, TF Fok. Combined use of alcohol hand rub and gloves reduces the incidence of late onset infection in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F336-340.