

29  
2 Ecu.

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



## PRINCIPALES ENFERMEDADES DE ORIGEN BACTERIANO EN EL RECIEN NACIDO

### TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A

IRMA GABRIELA ECHANIZ AVILES

MEXICO, D. F.

1985



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION	1
I EL RECIEN NACIDO	2
1.1 Generalidades	2
1.2 Colonización bacteriana en el neonato	3
1.3 Principales enfermedades y agentes etiológicos	8
1.3.1 Septicemia	9
1.3.2 Meningitis	11
1.3.3 Otitis media	13
1.3.4 Infecciones oculares	14
1.3.5 Infecciones de vías respiratorias inferiores	15
1.3.6 Enfermedad diarreica	16
1.4 El sistema inmunológico	16
1.4.1 Inmunogénesis en el feto humano	16
1.4.2 Inmunidad celular en el feto	19
1.4.3 Inmunidad humoral en el feto	20
1.5 Deficiencias inmunológicas del recién nacido	22
1.6 Respuesta de los neonatos a la inmunización activa	29
1.7 Leche materna e inmunidad neonatal	30
II PRINCIPALES AGENTES ETIOLOGICOS	32
2.1 Estreptococos	32
2.1.1 Estreptococos beta-hemolíticos del grupo B	32
2.1.2 Estreptococos del grupo <u>viridans</u>	41
2.1.3 Estreptococos del grupo D	43
2.2 Estafilococos	43
2.2.1 <u>Staphylococcus aureus</u>	43
2.2.2 Estafilococos coagulasa-negativos	52
2.3 Enterobacterias	53
2.3.1 <u>Escherichia coli</u>	53
2.3.2 <u>Klebsiella pneumoniae</u>	57
2.3.3 Otras Enterobacterias	58

2.4	<u>Listeria monocytogenes</u>	60
2.5	<u>Haemophilus influenzae</u>	63
2.6	<u>Campylobacter</u>	65
2.7	<u>Neisseria</u>	66
2.8	Bacterias anaerobias	68
2.9	Otras bacterias	70
2.10	<u>Chlamydia trachomatis</u>	72
III	METODOS DE DIAGNOSTICO	74
3.1	Identificación de sepsis en el neonato	74
3.1.1	Fiebre en el recién nacido	75
3.1.2	Hemocultivo	77
3.1.3	Cuenta de leucocitos	79
3.1.4	Velocidad de sedimentación y cuenta de plaquetas	80
3.2	Diagnóstico de meningitis	80
3.2.1	Contrainmunolectroforesis (CIE)	81
3.3	Diagnóstico de enfermedades de vías urinarias	82
3.4	Diagnóstico de conjuntivitis	83
3.5	Diagnóstico de las enfermedades de vías respiratorias inferiores	83
3.6	Detección de complejos inmunes	84
IV	TRATAMIENTO Y CONTROL DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL RECIEN NACIDO	87
4.1	Pautas de dosificación de antibióticos en neonatos	87
4.2	Tratamiento de las principales enfermedades infecciosas	89
4.3	Control de las infecciones en cuneros y en la unidad de cuidados intensivos	95
4.3.1	Protección del niño no infectado	96
4.3.2	Aislamiento de neonatos con infección probada o sospechada	98
4.4	Empleo de antimicrobianos en la profilaxis	99
4.5	Transfusiones de intercambio	100
V	CONCLUSIONES	102
VI	BIBLIOGRAFIA	104

## I N T R O D U C C I O N

Aunque constituyen una continua amenaza en todas las épocas de la vida, los microorganismos patógenos son particularmente peligrosos en la etapa neonatal. El recién nacido, con su inmadurez inmunológica y en un medio ambiente completamente nuevo, es muy susceptible para la invasión y rápida diseminación de los microorganismos, de manera que la septicemia se presenta con un ritmo más notable que en cualquier otro período de la vida. No se dispone de estadísticas confiables acerca del número anual de casos; sin embargo, los datos aislados de instituciones (principalmente extranjeras) permiten estimaciones entre uno y cinco por 1,000 nacidos vivos, con un elevado índice de mortalidad, a pesar de los adelantos de la terapéutica antimicrobiana e innovaciones en las salas de cuidados intensivos.

Este trabajo tiene como propósito presentar algunos de los métodos de diagnóstico que se emplean para encarar las infecciones bacterianas en el período neonatal, y considerar los rasgos y peculiaridades predisponentes de la respuesta inmune, la función del laboratorio y el proceder terapéutico en las situaciones que suelen presentarse en los servicios de neonatología, así como las normas y procedimientos encaminados a prevenir las infecciones.

Los problemas inmediatos de los neonatos enfermos nos hacen olvidar el hecho de que la condición socioeconómica es uno de los principales factores que intervienen en la incidencia de infecciones bacterianas en esta etapa de la vida. Por lo tanto, es necesario incluir medidas amplias destinadas a mejorar la salud general, la educación y las circunstancias sociales de los marginados para disminuir la incidencia de enfermedades neonatales.

## I EL RECIEN NACIDO

### 1.1 Generalidades

El nacimiento implica un cambio obligatorio de ambiente y, junto con las modificaciones dinámicas que ocurren en esta transición, resulta difícil diferenciar los signos de enfermedad respecto de los signos en rápida transformación que acompañan a estos ajustes fisiológicos. Todo recién nacido, sano o enfermo, tiene que pasar por un proceso de transición para subsistir y adaptarse a la vida extrauterina.

Este estado intermedio es un proceso complejo que entraña, en primer lugar, modificaciones funcionales de sistemas orgánicos: inicio de la respiración, cambios de la circulación fetal a la neonatal con modificaciones de la hemodinámica cardiovascular, alteraciones de las funciones hepática y renal y eliminación del meconio intestinal; y, en segundo lugar: reorganización de los procesos metabólicos para alcanzar un nuevo estado constante (homeostasis postnatal). Estos últimos procesos comprenden: inducción enzimática, aumento de la saturación sanguínea de oxígeno, disminución de la acidosis postnatal y recuperación de los tejidos neurales tras el intenso aporte de estímulos generados durante el trabajo de parto y el parto mismo. (94)

Sólo una vez que los cambios funcionales y de reorganización evolucionan en forma satisfactoria, el recién nacido está en condiciones de continuar con su cometido principal de crecer y desarrollarse. En la mayoría de los neonatos la transición se cumple con tal perfección, que en apariencia no se comprueba ninguna novedad, mientras que en otros, se atrasa o se complica y en un pequeño porcentaje de ellos, ni siquiera se llega a cumplir.

Uno de los principales factores que determina que no tengan el éxito esperado los ajustes normales en el recién nacido, es la presencia de infecciones y en especial de septic-

mias neontales (infección bacteriana durante el primer mes de vida).

## 1.2 Colonización bacteriana en el neonato

Durante su desarrollo, el feto está protegido de la flora bacteriana del tracto genital por la presencia de la placenta y el líquido amniótico. La colonización infecciosa inicial del recién nacido y placenta, ocurre después de la ruptura de la membrana amniótica; si el nacimiento se retarda después de la ruptura, la flora bacteriana vaginal puede ascender y en algunas ocasiones producir inflamación de membranas fetales, cordón umbilical y placenta. Uno de los mecanismos de colonización más importantes en el recién nacido es el canal del parto, en donde existe una gran variedad de microorganismos; entre los más importantes pueden estar: cocos Gram negativos (Neisseria gonorrhoeae), bacilos entéricos Gram negativos (Escherichia coli, Proteus sp, Klebsiella sp, Pseudomonas sp, Salmonella sp, Shigella sp), bacterias anaerobias, virus, hongos y protozoarios, muchos de los cuales se encuentran involucrados en las infecciones neonatales. (4)

Generalmente, los microorganismos con los que se pone en contacto el recién nacido durante el parto no son patógenos y en los primeros días el neonato comienza a desarrollar su flora bacteriana habitual originada principalmente por el contacto con la madre y el medio ambiente inmediato.

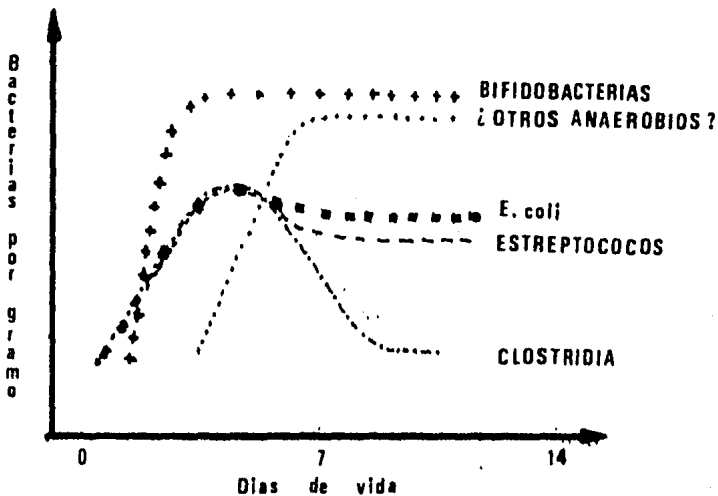
La piel es la primera que se coloniza en el recién nacido, seguida de las superficies mucosas de la nasofaringe en donde predominan los alfa-estreptococos; Staphylococcus epidermidis coloniza la nariz y el ombligo siendo este último la puerta de entrada a muchas infecciones, ya que el tejido desvitalizado y los vasos trombosados resultan un excelente medio de cultivo. La flora intestinal es más compleja (4), en el bebé alimentado con leche materna existe predominio del género Bifidobacterium (lactobacilos anaerobios) que desarro-

llan rápidamente y se encuentran presentes en grandes cantidades ( $10^7 - 10^{10}$ /g heces); E. coli es el bacilo Gram negativo más frecuentemente aislado, pero se encuentra en un número mucho menor que las bifidobacterias y algunos cultivos de heces de recién nacidos no revelan E. coli durante la primera semana de vida. (38)

Se ha planteado el hecho de que la fermentación de lactosa por las bifidobacterias disminuye el pH de las heces hasta un valor de 4, por lo que E. coli no puede proliferar adecuadamente. (19) Si está presente, es del mismo serotipo de la cepa que coloniza a la madre. (38)

De los datos actuales, se puede construir una curva modal de las bacterias fecales que se encuentran en los niños sometidos a lactancia materna (fig. 1-1); sin embargo, no existen estudios definitivos acerca de los anaerobios. La aparición postnatal de Bacteroides, bacilos fusiformes, bacterias espirales y diferentes formas de cultivo difícil, se ha descrito con mucho más detalle en el ratón y en otros animales que en los humanos. (33) En los niños alimentados con leche maternizada se encuentran menos bifidobacterias y más E. coli.

Figura 1-1





En el recién nacido se establece consistentemente durante la primera semana de vida, una población oral y faríngea de estreptococos viridans y lactobacilos. Muchas otras especies bacterianas pueden estar presentes en menor número. Aunque pueden pasar varios días antes de que se detecte cualquier bacteria en la garganta de los neonatos normales, la mayoría de ellos se colonizan con S. salivarius desde el primer día de vida. Este microorganismos y S. mitis parecen tener una afinidad particular por las células mucosas en la primeras 24 horas de vida. Streptococcus mutans se adhiere menos fácilmente a las células epiteliales del neonato y se encuentra en relativamente escaso número hasta que se produce la erupción dental. (33)

Con respecto a la flora genital, durante las primeras semanas de vida, el pH vaginal es bajo y el glucógeno es abundante como en los adultos. Los cocos Gram positivos aparecen durante el primer día, y se desarrolla rápidamente una flora abundante. Durante las primeras semanas, la flora es muy similar a la del adulto, aunque quizá existe un aumento de E. coli. También se encuentran muchos leucocitos. Al disminuir la estimulación por la hormona transplacentaria en la primera mitad del primer mes de vida, también lo hacen la flora similar a la del adulto y los leucocitos; el pH se aproxima a la neutralidad. Esta situación persiste durante toda la infancia, en la que las secreciones vaginales teñidas por Gram muestran relativamente escasas bacterias y un número moderado de leucocitos. Los microorganismos cultivados aerobiamente incluyen un predominio de difteroides y estafilococos coagulasa-negativos, pero los lactobacilos son raros y E. coli junto con varios estreptococos se encuentran más frecuentemente que en la mujer adulta.

Existen dos formas de enfermedad aceptadas por la mayoría de los autores: enfermedad de inicio temprano y enfermedad de inicio tardío.

La primera es multisistémica y casi siempre fulminante durante los primeros días de vida. Estos enfermos tienen antecedentes de complicaciones obstétricas como ruptura prematura de membranas, corioamnioitis o fiebre materna pre-parto; la mayoría son productos prematuros de bajo peso al nacer y muy probablemente infectados por microorganismos adquiridos de las vías genitourinarias de la madre, siendo la mortalidad del 15 al 50% de los casos.

La enfermedad de inicio tardío comúnmente ocurre después de la primera semana de vida y la mayoría de las infecciones se adquieren por contacto con material y equipo contaminados así como con personal del cunero portador de patógenos; la mortalidad es menor comparada con la de inicio temprano ya que varía entre 10 y 20%. (4)

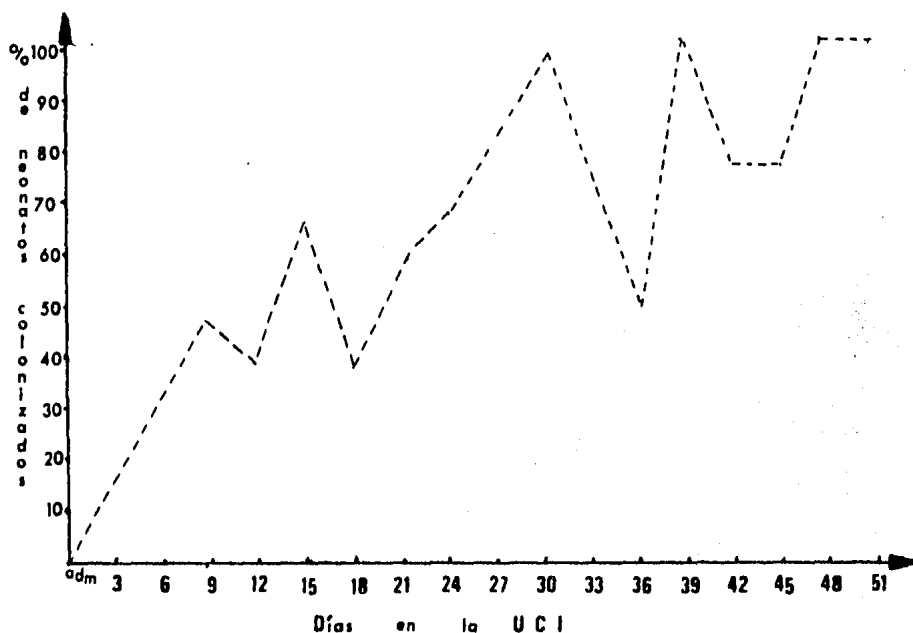
Cabe hacer notar como factor predisponente muy importante en la adquisición de infecciones por el recién nacido, el hecho de permanecer más días en el hospital y ser sometido a terapia intensiva. Los mecanismos invasores como sondas endotraqueales, tubos de alimentación buco-duodenal, hiperalimentación central, dispositivos de vigilancia cutánea y líneas intravenosas periféricas, rompen barreras normales contra la infección y proporcionan oportunidades para la penetración de microorganismos en zonas que generalmente son estériles y, en consecuencia existe una mayor tendencia a desarrollar infecciones nosocomiales con microorganismos oportunistas.

Donald A. Goldmann (39), del hospital infantil en Boston Massachusetts, demostró que los tipos de bacterias que se encuentran en las heces neonatales, el número limitado de biotipos que se encontraron durante todo el estudio y las tendencias de las cepas a ser antibiótico-resistentes, sugieren que los bebés fueron colonizados por bacterias del hospital. Algo aún más importante es el riesgo de adquirir Klebsiella, Enterobacter y Citrobacter (KEC) que está correlacionado con el

tiempo que permanece el recién nacido en las salas de terapia intensiva. (fig. 1-2) KEC se aislaron de heces del 2% de bebés al ser admitidos, del 60% de bebés que tenían 15 días y del 91% de los que permanecieron durante 30 días en el hospital. A pesar de que KEC fueron las principales bacterias que colonizaron a los neonatos en este estudio, otros microorganismos pueden predominar dependiendo del hospital.

Los factores que predisponen al recién nacido a ser colonizado con patógenos nosocomiales no se han investigado adecuadamente. La colonización de intestino y nasofaringe con KEC fue mayor en los casos en que se habían administrado antibióticos por más de tres días; a pesar de que algunos autores sugieren que el empleo de los antibióticos previene la colonización con cepas nosocomiales, se sabe que los recién nacidos enfermos y no tratados con antibióticos, pueden colonizarse si están expuestos a la contaminación hospitalaria por un lapso considerable.

Figura 1-2. Colonización de heces de neonato con Klebsiella, Enterobacter o Citrobacter.



Los recién nacidos que desarrollan sepsis bacteriana generalmente tienen otros factores de riesgo asociados como bajo peso al nacer, ruptura prematura de membranas, parto séptico o traumático, hipoxia neonatal, infección materna, además de la inmadurez inmunológica. Algunos estudios indican que los problemas metabólicos pueden predisponer al neonato para adquirir una infección; los recién nacidos con galactocemia son particularmente susceptibles a la sepsis por bacilos Gram negativos como E. coli, hasta el momento se desconoce la razón de esta susceptibilidad.

El hierro puede tener importante participación en la susceptibilidad de neonatos a la infección, ya que cuando se añade hierro al suero de éstos, crece una gran cantidad de microorganismos (Klebsiella, Pseudomonas, Salmonella, L. monocytogenes y Staphylococcus aureus). El hierro que se une a las proteínas (lactoferrina y transferrina) está presente en suero, saliva y leche materna, sin embargo, el recién nacido tiene niveles bajos de lactoferrina y transferrina. Los niños que reciben hierro LM presentan una mayor susceptibilidad para desarrollar septicemias. (4)

Se requieren más estudios para definir la importancia del huésped, terapia, factores ambientales y microbiológicos en la colonización de neonatos.

### 1.3 Principales enfermedades y agentes etiológicos

La literatura médica está registrando cambios continuos de los agentes causales de enfermedades infecciosas neonatales. Cuando no se disponía de antimicrobianos, en las primeras décadas de este siglo, las bacterias Gram positivas parecían ser los agentes etiológicos predominantes. En particular, los patógenos más frecuentemente identificados eran los estreptococos beta-hemolíticos (probablemente del grupo A). En las décadas de 1940 y 1950 se culpaban a los Gram negativos, predominantemente E. coli, en la inmensa mayoría de ca-

sos de sepsis neonatal. A mitad de la década de 1960 apareció un microorganismo nuevo, el estreptococo beta-hemolítico del grupo B, como patógeno predominante en el período neonatal. (60)

Actualmente, los agentes bacterianos que con mayor frecuencia se encuentran involucrados en sepsis neonatal son: E. coli, Klebsiella sp, Staphylococcus aureus, Streptococcus del grupo B y anaerobios. Es importante considerar que los agentes etiológicos varían de un hospital a otro y de una década a otra. Lo anterior se debe al empleo de nuevos fármacos y a procedimientos invasivos en las unidades de terapia intensiva neonatal ya antes mencionados.

Se ha comprobado el valor de los polisacáridos capsulares de estos patógenos como factores de importancia primordial. Por ejemplo, E. coli tiene una estructura antigénica muy compleja: hay más de 145 antígenos somáticos (O), cerca de 50 antígenos flagelares (H) y alrededor de 80 antígenos capsulares (K); éste último grupo es el que se relaciona con septicemia y meningitis neonatal y se asocia con la capacidad invasora de E. coli; de manera similar, los microorganismos del serotipo III han aumentado netamente en criaturas con meningitis causada por estreptococos beta-hemolíticos del grupo B. El neonato parece incapaz de responder al antígeno polisacárido como lo hacen los niños mayores de 2 años.

### 1.3.1 Septicemia

La sepsis neonatal es una enfermedad bacteriana de lactantes con edades inferiores a los 30 días de vida, que afecta fundamentalmente el torrente sanguíneo, propagándose a las meninges u otros órganos de los niños afectados en una notable proporción. En la mayoría de los casos, no puede detectarse un foco claro de la infección. La presencia de manifestaciones clínicas distingue esta enfermedad de la bacteremia transitoria, observada en ciertos neonatos sanos.

La incidencia de la sepsis neonatal oscila entre 1 y 5 casos por 1,000 nacidos vivos. Esta tasa varía en distintos cuñeros y depende de las condiciones predisponentes a la infección. (33)

En la tabla 1-1 se presentan los agentes bacterianos responsables de 191 casos de sepsis y meningitis neonatales en el Parkland Memorial Hospital y el Children's Medical Center de Dallas, entre 1973 y 1977. Los estreptococos del grupo B fueron responsables de 75 casos, es decir, el 39% del total. Se cultivaron enterococos en 38 recién nacidos con posible septicemia.

Tabla 1-1. Agentes etiológicos de la sepsis del recién nacido. (33)

	Porcentaje
Estreptococos grupo B	39
Enterococos	20
<u>Escherichia coli</u>	17
<u>Staphylococcus aureus</u>	5
<u>Klebsiella-Enterobacter</u>	7
Otros Gram negativos	7
Anaerobios	3
Otros Gram positivos	2

La autenticidad del hallazgo tan frecuente de este agente, el estreptococo grupo B, en la etiología de la sepsis está sujeta a controversias, dado que los enterococos son habitantes frecuentes de las áreas perineal y umbilical. En aproximadamente un tercio de los casos, se aisló el enterococo en

hemocultivos sucesivos, observándose la evolución a meningitis en unos cuantos pacientes. Aunque, generalmente, la tasa de aislamientos del enterococo supera en aproximadamente un 20% la de la verdadera incidencia de enfermedad enterocócica el dato del aislamiento nos sirve para orientarnos hacia la importancia de este agente patógeno en las infecciones neonatales. Las bacterias coliformes, incluidas E. coli, Klebsiella y Enterobacter, se aislaron en 50 neonatos, es decir, el 26% del total. Los anaerobios sólo se detectaron en 5 casos (3%) de septicemia. Dado que no se emplearon técnicas especiales de aislamiento para estos microorganismos su tasa real pudo subestimarse notablemente. (33, 47)

### 1.3.2. Meningitis

La incidencia de meningitis neonatal varía enormemente entre las distintas instituciones de Norteamérica (que es de donde se tienen datos). Las tasas son del orden de 2 a 4 casos por 10,000 nacidos vivos, pero pueden alcanzar hasta 1 caso por 1,000 nacidos vivos en ciertos hospitales. En general, los estreptococos beta-hemolíticos del grupo B y las cepas de E. coli son responsables del 65 al 70% de todos los casos de meningitis neonatal en Estados Unidos de Norteamérica.

En la tabla 1-2, se presentan las bacterias aisladas de cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) de 70 neonatos con meningitis, tratados en el Children's Medical Center y en el Parkland Memorial Hospital de Dallas, entre 1973 y 1976. En 37 de estos 70 neonatos (53%), la enfermedad estaba causada por estreptococos del grupo B. Otros 10 neonatos (14%) presentaban meningitis por cepas de E. coli. En otro 6% adicional de casos, Listeria monocytogenes era el agente etiológico. Estos tres agentes (estreptococo grupo B, E. coli y Listeria) fueron responsables del 73% de los casos detectados durante este intervalo de cuatro años. (33, 47)

Tabla 1-2. Agentes etiológicos de la meningitis neonatal. (47)

	Porcentaje
Estreptococos grupo B	53
<u>Escherichia coli</u>	14
<u>Listeria monocytogenes</u>	6
Otros Gram negativos	13
Otros Gram positivos	8
<u>Haemophilus influenzae</u>	3
Anaerobios	3

Las complicaciones agudas de la meningitis bacteriana incluyen la hidrocefalia comunicante y no comunicante, derrames subdurales (aproximadamente en el 1% de los pacientes), sordera y ceguera. La ventriculitis se produce en aproximadamente el 70% de los recién nacidos con meningitis coliforme, manifestándose, generalmente, en el momento del diagnóstico inicial. Aunque en algunos casos puede hacerse obvio un retraso mental notable y ciertas deficiencias neurológicas en el momento del alta hospitalaria, la mayoría de los lactantes presentan un "buen estado general". Únicamente tras un período prolongado y, como consecuencia de un seguimiento meticuloso, se comienzan a detectar problemas de percepción y de conducta, así como otros signos neurológicos sutiles.

La mortalidad en neonatos con meningitis oscila entre el 20 y el 50%. (33) Entre los 17 recién nacidos que formaron parte del Neonatal Meningitis Cooperative Study, se observó una mortalidad del 30%. En este estudio se puso de manifiesto que los niños nacidos a término presentaban una tasa infe-



rior a la detectada en recién nacidos de bajo peso y a la de lactantes con edades superiores a 30 días.

En los últimos 20 años, la mortalidad por meningitis neo natal en el Parkland Memorial Hospital y Children's Medical Center de Dallas, no ha presentado modificaciones apreciables. En aproximadamente el 15% de los neonatos con meningitis, se produjo la muerte en los siguientes períodos de cuatro años: 1956-1959, 1969-1972 y 1973-1976. Durante el lapso de 1969-1976 murieron 17 neonatos de 123 con meningitis bacteriana (14%). Las primeras 24 horas del tratamiento son críticas; en este sentido, las tasas de fatalidad para aquellos neonatos que sobreviven después de las 24 horas, desciende a aproximadamente el 5%.

Los estudios de seguimiento a largo plazo de recién nacidos con meningitis bacteriana incluidos en el Cooperative Study, han puesto de manifiesto que aproximadamente el 65% de los sobrevivientes, son absolutamente normales entre los 3 y 7 años después de la enfermedad. Otro 30% adicional se clasificó como portador de secuelas neurológicas entre leves y moderadas. Muchos de estos pacientes tan sólo presentan alteraciones neurológicas o sicológicas mínimas, considerándose como normales en las revisiones sistemáticas. Aproximadamente el 5% de los sobrevivientes presentan alteraciones neurológicas o mentales importantes, que requieren un cuidado de por vida. (33, 47)

### 1.3.3 Otitis media

La otitis media se diagnostica con escasa frecuencia en los neonatos, como consecuencia de la parquedad de hallazgos clínicos, y de la dificultad que encierra el examen de la membrana timpánica del neonato. El conducto auditivo externo es estrecho y de trayecto tortuoso, encontrándose a menudo obstruido con desechos. Dado que la membrana timpánica del recién nacido sano, a menudo aparece engrosada y de aspecto ma-

te, deberá emplearse como indicador más fiable de la patología del oído medio la movilidad de la membrana, determinada mediante neumoscofia o timpanometría.

La otitis media se detecta con mayor frecuencia en niños prematuros y, de forma casi exclusiva, en niños alimentados mediante lactancia artificial. Se desconoce la incidencia exacta de la enfermedad, pero se ha estimado que se produce en aproximadamente el 1 al 3% de los neonatos entre 0 y 6 semanas de edad. La instauración del cuadro clínico es insidiosa, y las manifestaciones más frecuentes incluyen rinorrea, irritabilidad y estancamiento del peso. Son poco frecuentes la fiebre superior a 38°C y el dolor del oído al tragar.

La etiología de la otitis media neonatal es similar a la observada en lactantes mayores y niños. Así, Streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae son responsables de aproximadamente el 45 al 50% de los casos. Lo que la diferencia de la enfermedad en pacientes mayores es que, entre el 15 y el 20% de los recién nacidos, presentarán enfermedad producida por bacilos coliformes, estreptococos del grupo B y Staphylococcus aureus. Ocasionalmente se pueden detectar neonatos con otitis media asociada a septicemia y a neumonía o meningitis. En estos casos, los agentes etiológicos más frecuentes son estreptococos del grupo B o bacilos coliformes.

(33)

#### 1.3.4 Infecciones oculares

Las infecciones oculares del recién nacido pueden ser producidas por una gran variedad de microorganismos que incluyen Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Staphylococcus aureus y Pseudomonas aeruginosa. A partir de una revisión de más de 300 casos de infecciones oculares en recién nacidos, llevada a cabo en el Grady Memorial Hospital de Atlanta (33), se determinó que el 29% eran ocasionadas por Chlamydia, el 14% por gonococos, el 10% por estafilococos, el 2%

por reacciones químicas y el 1% por infecciones mixtas, gonocócicas y por clamidias. El 44% restante era de etiología indeterminada. Esta distribución de frecuencias de agentes etiológicos coincide con la experiencia de los grandes hospitales generales urbanos.

La incidencia de ophtalmia neonatorum no ha seguido el curso paralelo del incremento astronómico en las tasas de enfermedad gonocócica entre adolescentes y adultos jóvenes. Casi con plena certeza, esto se debe a la profilaxis antigono<sub>c</sub>cica neonatal universal que se lleva a cabo mediante el empleo de una solución de nitrato de plata al 1%, un ungüento antibiótico o penicilina G sistémica. Así, actualmente, en contadas excepciones se observa la oftalmitis destructiva invasora, descrita con tanta frecuencia en la literatura antigua. (85)

#### 1.3.5 Infecciones de vías respiratorias inferiores

La afección perinatal de vías respiratorias inferiores suele ponerse de manifiesto entre el nacimiento y los 7 días de edad e incluso en ocasiones hasta las 2 semanas. Debe resaltarse que, en la mayoría de los casos, la inhalación del líquido amniótico o de secreciones vaginales maternas no se asocia con la presencia de infección; lo que también es cierto a la inhalación de meconio, en cuyo caso la neumonitis tendría una base química. Sólo un pequeño porcentaje de las neumonías por inhalación tiene un origen bacteriano; los patógenos más frecuentemente identificados en estos casos incluyen estreptococos del grupo B y microorganismos coliformes. Los signos clínicos de neumonía por inhalación están producidos por la obstrucción y la inflamación química.

Los agentes patógenos bacterianos que más frecuentemente originan neumonía postnatal adquirida (generalmente después de la primera semana de vida) incluyen Staphylococcus aureus, bacilos coliformes y Pseudomonas. Estas infecciones pueden

ser esporádicas o epidémicas y, frecuentemente, manifiestan un origen nosocomial. Pueden originar neumonías necrotizantes, rápidamente progresivas, que originan complicaciones piógenas, tales como empiema y abscesos pulmonares, así como enfermedad metastásica en huesos y meninges. (33)

#### 1.3.6 Enfermedad diarreica

Aunque la enfermedad diarreica durante el período neonatal suele ser breve y autolimitada, puede ser causa de morbilidad significativa en ciertos niños y representar un peligro potencial para otros del mismo cunero. Con la instauración de las prácticas de esterilización modernas, y con el mayor énfasis en las medidas de control de enfermedades hospitalarias, la incidencia de la enfermedad diarreica nosocomial se ha visto notablemente reducida.

#### 1.4 El sistema inmunológico

Es importante considerar antes que nada, el desarrollo del sistema inmune durante la gestación. El feto es un ser en desarrollo; en consecuencia, sus funciones no se encuentran expresadas en toda su capacidad. El sistema inmune no está excluido de esta realidad y se ha propuesto que esta inmadurez inmunológica es un factor muy importante para la adquisición de infecciones durante los primeros días de vida del recién nacido.

##### 1.4.1 Inmunogénesis en el feto humano (91)

Las células ancestrales indiferenciadas que dan lugar a los sistemas inmunológico y hematopoyético en los mamíferos, se originan en la pared del saco vitelino. Durante la segunda y tercera semana de gestación estas células germinales pluripotenciales forman los precursores de todas las células sanguíneas. Alrededor de la sexta semana migran al hígado, sitio principal de la hematopoyesis fetal, y posteriormente a la médula ósea, sitio análogo en el adulto. Las células ger-

minales migran también al órgano linfoide primario, el timo, en una etapa temprana y entonces se distribuyen a los órganos linfoides secundarios.

Los linfocitos aparecen en la sangre periférica a partir de la séptima semana de gestación. Su cantidad aumenta de 1,000 células/ml en la décima segunda semana, hasta niveles máximos de 10,000 células/ml entre las semanas vigésima y vigésima quinta, momento en el cual representan el 57% del total de leucocitos de la sangre periférica.

Después de alcanzar este máximo hacia la mitad de la gestación lo cual coincide con el máximo del desarrollo del timo, la concentración de los linfocitos sanguíneos declina.

El sistema linfoide evoluciona a partir de las células germinales precursoras presentes en la médula ósea por dos caminos diferentes que llevan a la formación de dos poblaciones de linfocitos, funcional y morfológicamente diferentes, llamadas células T y células B. Las primeras son timo dependientes e intervienen en las funciones de la inmunidad celular; las segundas, colaboran en las reacciones de inmunidad humoral.

La bursa de Fabricio regula la inmunidad humoral en las aves y, aunque no existe un equivalente anatómico en los mamíferos, se sabe que las células B son las formadoras de anticuerpos.

El timo se desarrolla alrededor de la sexta semana de gestación a partir del endodermo del tercer saco faríngeo y constituye un órgano linfoide central o primario. Las células germinales de origen sanguíneo entran al epitelio del timo en formación hacia la octava semana, y aquí se induce su proliferación como linfocitos pequeños que dan lugar a una población de células T bien desarrolladas, hacia la duodécima semana.

Las células germinales al evolucionar a células T adquieren marcadores específicos en su membrana. Actualmente se ha aislado una hormona de origen tímico, la timosina, que origina la aparición de marcadores diferenciales de membranas en las células T. Los niveles séricos de timosina decrecen de manera estable con la involución del timo y precipitadamente en algunos desórdenes autoinmunes. La diferenciación de los linfocitos en el timo fetal se realiza en completa ausencia de antígenos extraños. Algunas células T maduras pasan entonces a poblar a los órganos linfoides secundarios (nódulos linfáticos y bazo), en donde la proliferación posterior depende de la estimulación antigénica.

El sistema de células B incluye a las células plasmáticas productoras de anticuerpos y a sus precursores linfoides. Los precursores de las células B se encuentran presentes en el hígado fetal y en la médula ósea del adulto. Poco se sabe acerca de los factores que influyen en la diferenciación de estas células. Se ha propuesto que el análogo de la bursa en las aves puede ser el hígado fetal en los mamíferos en un primer momento, y la médula ósea posteriormente; estos órganos sirven como fuente de células precursoras e inducen la diferenciación.

A pesar de que las células B pueden identificarse por la presencia de inmunoglobulinas en su superficie, la síntesis activa de éstas y su liberación, sucede solamente en las etapas finales de la maduración cuando constituyen ya las células plasmáticas. Los antígenos seleccionan aquellas clonas o familias particulares de linfocitos con las cuales son capaces de reaccionar. Para la población de células B esto significa el reconocimiento de moléculas de inmunoglobulinas específicas presentes en las membranas del linfocito por parte del antígeno. Las células B seleccionadas de esta forma, proliferan hacia una clona extensa de células que sintetizan anticuerpos con la misma especificidad de aquéllos presentes en

la superficie de la célula original.

Así, la capacidad de reconocer "lo propio" se debe al hecho de que, una vez que los precursores de las células formadoras de anticuerpos durante la etapa fetal han encontrado material potencialmente antigénico en los tejidos en desarrollo, desde ese momento son incapaces de producir una respuesta inmunológica específica.

#### 1.4.2 Inmunidad celular en el feto

No es posible todavía la investigación directa de la inmunidad celular en el feto humano. Sin embargo, los estudios realizados in vitro indican que durante la vida fetal se producen reacciones inmunes de naturaleza celular y que éstas son variadas. Se han estudiado extensamente las características y el comportamiento in vitro que presentan los linfocitos y, en términos generales, se encuentran evidencias de un nivel sorprendente de competencia inmunológica a partir del primer semestre de gestación.

La respuesta de los linfocitos en cultivo, frente al mitógeno de origen vegetal conocido como fitohemaglutinina FHA se ha utilizado ampliamente como un índice de inmunidad celular y se piensa que su acción es primordialmente sobre las células T. Debe aclararse que la respuesta a la FHA es sólo un parámetro de la inmunidad celular. En los humanos esta función se encuentra bien desarrollada al momento del nacimiento, mientras que las células que participan presentan niveles bajos de actividad espontánea durante la etapa fetal.

(91)

El número total de linfocitos circulantes en recién nacidos es elevado aunque el porcentaje de células T es bajo; el número absoluto de las mismas es equivalente al detectado en adultos como se muestra en la tabla 1-3. (33)

Tabla 1-3. Valores cuantitativos perinatales de células T y B.

Fuente de linfocitos	% Cel.T	Cifra absoluta Cel. T	% Cel.B	Cifra absoluta Cel. B
Sangre del cordón, neonatos a término normal	49.7	1.586+553	39.8	1.111+341
Sangre periférica, neonatos a término normal	55.1	2.970+1.461	13.6	769+662
Sangre periférica, neonato a término normal, a 1 año de edad	47	2.941+699	25	1.500+597
Sangre periférica, neonato de bajo peso, a 1 año	43.7	-	-	-
Sangre periférica, lactantes enfermos	63.5	3.748+407	10.6	613+98

#### 1.4.3 Inmunidad humoral en el feto

La inmunidad humoral en el feto se encuentra constituida por dos factores: el que origina el paso de anticuerpos de procedencia materna a través de la placenta y aquél inherente al feto, de síntesis de inmunoglobulinas.

Inmunoglobulinas. El feto humano adquiere inmunidad pasiva mediante el paso selectivo de IgG (inmunoglobulina G) a través de la placenta, ya que las otras inmunoglobulinas no lo hacen.

La transferencia de IgG principia hacia la décima segunda semana y los niveles fetales aumentan con la edad gestacional. La mayor parte de este incremento se realiza a partir de la IgG materna que puede identificarse por un análisis de



alotipo de la IgG endógena de origen fetal. Existen evidencias que indican que el paso transplacentario de IgG es un mecanismo activo que se fundamenta en una propiedad de la cadena pesada del fragmento Fc lo cual origina una selectividad al paso entre las diferentes subclases de IgG, a saber, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. La diferencia entre estas subclases radica en las cadenas pesadas ( $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$ ). Se ha determinado que la IgG2 es la que tiene la capacidad de atravesar la placenta con menor facilidad mientras que las otras tres subclases lo hacen más fácilmente.

Actualmente se ha establecido que los niveles de IgG del cordón umbilical pueden verse influenciados por la forma en la cual se produce el parto y esto sirve para explicar los diferentes resultados y los límites tan amplios de valores de IgG que se reportan en muchos estudios. El parto vaginal se ve asociado a un incremento en los niveles de IgG en sangre venosa del cordón por sobre los valores maternos, fenómeno que no se aprecia cuando el parto se produce por cesárea. Después del nacimiento, los niveles de IgG en el recién nacido decrecen como resultado del catabolismo normal de la IgG materna y de la síntesis retardada en el lactante. Los niveles más bajos se encuentran entre las semanas octava y vigésima.

Los cambios en los niveles de las subclases de IgG durante los tres primeros meses de vida se muestran en la tabla 1-4. (33, 91)

La producción de IgM en el bazo se presenta a partir de la semana décima o décima primera y en el timo a partir de la décima séptima. La IgM no cruza la placenta, pero la sintetiza el feto y se encuentra presente en la sangre del cordón umbilical en infantes normales con niveles promedio de 10 mg/dl, al término de la gestación.

IgA, IgD e IgE tampoco cruzan la placenta, pero las sin-

tetiza el feto normal en pequeñas cantidades. El nivel promedio de IgA en sangre del cordón umbilical es de 3 mg/dl, los niveles de IgD e IgE son 0.03 y 0.003 mg/dl respectivamente.

Tabla 1-4. Evolución de las concentraciones séricas de las subclases de IgG.

Edad	# de sueros	Media + desviación estándar mg/dl			
		IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
10 días	7	594 <sub>±</sub> 211	256 <sub>±</sub> 52	56 <sub>±</sub> 14	29 <sub>±</sub> 24
20 días	12	521 <sub>±</sub> 215	227 <sub>±</sub> 36	39 <sub>±</sub> 8	18 <sub>±</sub> 9
30 días	13	425 <sub>±</sub> 127	175 <sub>±</sub> 58	30 <sub>±</sub> 10	21 <sub>±</sub> 14
2 meses	11	383 <sub>±</sub> 172	153 <sub>±</sub> 53	31 <sub>±</sub> 12	11 <sub>±</sub> 5
3 meses	12	332 <sub>±</sub> 181	91 <sub>±</sub> 44	45 <sub>±</sub> 17	13 <sub>±</sub> 8

### 1.5 Deficiencias inmunológicas del recién nacido

A pesar de las mejoras alcanzadas con las técnicas de terapia intensiva y cuidados médicos durante las últimas décadas, las enfermedades infecciosas siguen representando una de las principales causas de mortalidad neonatal. Esta tendencia de ser invadido por microorganismos, característica del recién nacido, sugiere una inmadurez en su sistema inmunológico, como se describe a continuación:

**Células T.** La formación de rosetas entre los linfocitos humanos y eritrocitos de carnero (rosetas E) se conoce como una propiedad característica de las células T. Los estudios sobre las células formadoras de rosetas (CFR) han confirmado

el patrón de desarrollo ya descrito para la aparición de células T, esto es, primero en el timo y después en los órganos linfoides periféricos. El 90% de los linfocitos fetales de origen tímico forman rosetas E entre las semanas décima quinta y vigésima de gestación. Los linfocitos de origen sanguíneo y esplénico presentan menor capacidad y las células procedentes de la médula ósea son incapaces de hacerlo. Los linfocitos procedentes de la sangre del cordón umbilical, poseen un 50% de CFR lo cual constituye un 10% de la proporción existente en la sangre de individuos adultos. (91)

**Células B.** Los estudios cuantitativos de linfocitos B en sangre del cordón umbilical y en sangre periférica neonatal, demuestran un porcentaje superior, así como un número absoluto mayor de células B que las detectadas en el adulto (tabla 1-3).

Se desconoce por el momento el motivo por el que los tejidos maternos o las fracciones tisulares de la madre no son inmunogénicos para el feto, originando secreción de inmunoglobulinas. Esta tolerancia puede estar en relación con la fijación de la porción Fc de la IgG materna, que atraviesa la placenta, a los receptores de IgM-IgD de las células B fetales. Esta IgG materna fijada de forma pasiva puede actuar entonces como un anticuerpo "bloqueante" que impide o minimiza la diferenciación de las células B fetales en células productoras de inmunoglobulinas, a no ser que el estímulo antigénico sea excepcionalmente intenso. La interacción de los linfocitos B y T también puede influir en la diferenciación de las células B humanas en plasmocitos productores de Ig, y probablemente también pueda desencadenar el cambio de la producción de IgM a la producción de IgG. En animales experimentales y en el hombre, las células T esplénicas manifiestan una actividad predominantemente supresora, impidiendo que las células B neonatales produzcan anticuerpos, mientras que las células T esplénicas del adulto manifiestan actividades fundamentalmente

cooperadoras, acelerando la diferenciación de las células B en células productoras de anticuerpos. (91, 33)

Motilidad de los neutrófilos. La migración de los neutrófilos constituye un paso esencial en las fases precoces de la respuesta inflamatoria, puesto que, de la movilización de los granulocitos, desde la microcirculación hacia el lugar de la invasión microbiana, depende el hecho de que los microorganismos queden limitados al sitio de invasión.

La motilidad de los neutrófilos fue estudiada por vez primera en el recién nacido in vivo mediante la "ventana" cutánea de Rebuck (20, 41), la que consiste en lo siguiente: se colocaban unos parches a modo de tiras sobre una zona de piel raspada, registrándose la secuencia de tipos celulares y número de células que se adherían a las tiras. La respuesta inflamatoria de los recién nacidos difería de la observada en niños mayores y adultos en dos aspectos: 1) el cambio de una preponderancia granulocítica inicial hacia una mayoría de células mononucleares era más lento y de menor intensidad; 2) en algunos de los recién nacidos de 2 a 21 días de edad se detectaba una notable eosinofilia precoz en la ventana cutánea.

Pathwa y cols (78) estudiaron los neutrófilos de la sangre del cordón umbilical en recién nacidos a término sanos. Empleando como factor atrayente un suero normal activado por endotoxinas, estos investigadores pusieron de manifiesto que la quimiotaxis de los neutrófilos en el recién nacido era del 79% con respecto a la detectada en controles adultos; el 35% de los recién nacidos no alcanzaba los valores del adulto. También compararon la "deformación" de los neutrófilos neonatales con respecto a los neutrófilos del adulto, empleando un método que registraba el gradiente de presión negativa necesaria para aspirar un sólo neutrófilo en el orificio de un pequeño poro de una pipeta de vidrio. Se puso de manifiesto que los neutrófilos neonatales requerían mayor presión negati

va que los neutrófilos control o, dicho de otra manera, que se trataba de células mucho más rígidas. Este hallazgo se relaciona con la menor motilidad leucocitaria.

La adherencia es una propiedad esencial de los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) para que ocurran ciertas funciones como son la marginación en el endotelio vascular, la diapedesis y las respuestas locomotoras como la quimiotaxis. Krause y cols (58) examinaron la adherencia de PMN de recién nacidos, niños normales y adultos a material de vidrio y fibras de nylon. Utilizando sangre completa, sus resultados demuestran que la adherencia de PMN neonatales es significativamente menor en comparación a los PMN de los niños y mucho menor que la de los adultos. Obtuvieron resultados similares cuando utilizaron PMN aislados tanto de recién nacidos como de adultos, lo que indica que la deficiencia en adherencia se debe a un defecto celular. En otros experimentos que realizaron, hubo una reducción significativamente mayor en la adherencia de PMN separados, cuando se adicionó suero neonatal, no sucediendo lo mismo al adicionar sueros de adultos. Esto indica que existe un inhibidor humoral que también contribuye a la disminución de la adherencia de los PMN del recién nacido. Los resultados se muestran en la figura 1-3.

Fagocitosis de los monocitos. Los fagocitos mononucleares circulantes penetran en los espacios tisulares, donde se transforman en macrófagos tisulares y se encuentran en el sistema reticuloendotelial, que encierra el mecanismo fundamental de la fagocitosis de microorganismos y células deficientes en los torrentes sanguíneo y linfático. Sin embargo, el concimiento de su papel en la defensa del recién nacido, es incompleto.

Shuit y cols (90) realizaron un estudio de la cinética de la fagocitosis de monocitos aislados de sangre de cordón umbilical y de sangre de adultos voluntarios. Los monocitos

unidos a placas de vidrio se incubaron en presencia de esferas de poliestireno de 1.10 micras de diámetro que son englobadas por los monocitos. En este sistema, la velocidad de fagocitosis fué considerablemente menor en los monocitos de recién nacidos que en la de los adultos, como se muestra en la figura 1-4.

Figura 1-3. Adherencia de PMN al vidrio de sangre completa de neonatos (n=12), niños (n=15) y adultos (n=21)

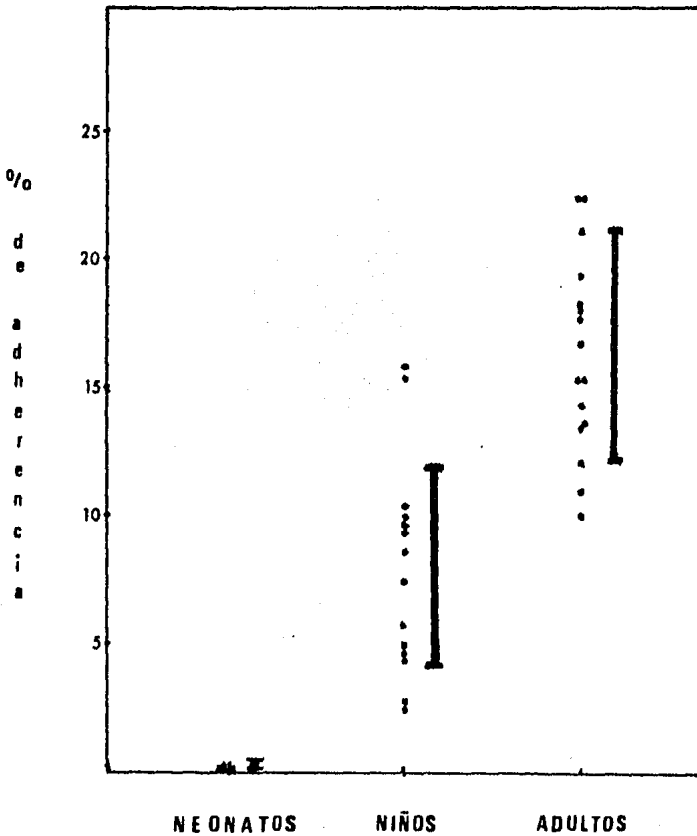
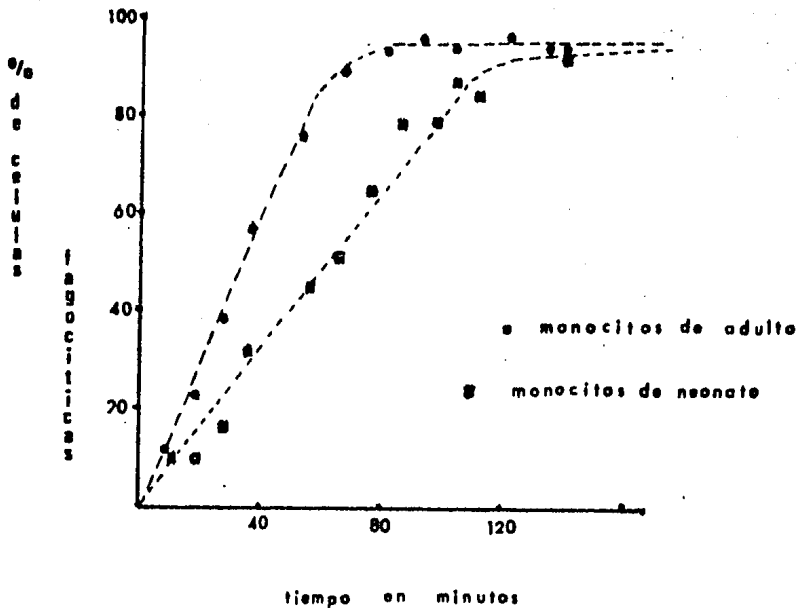
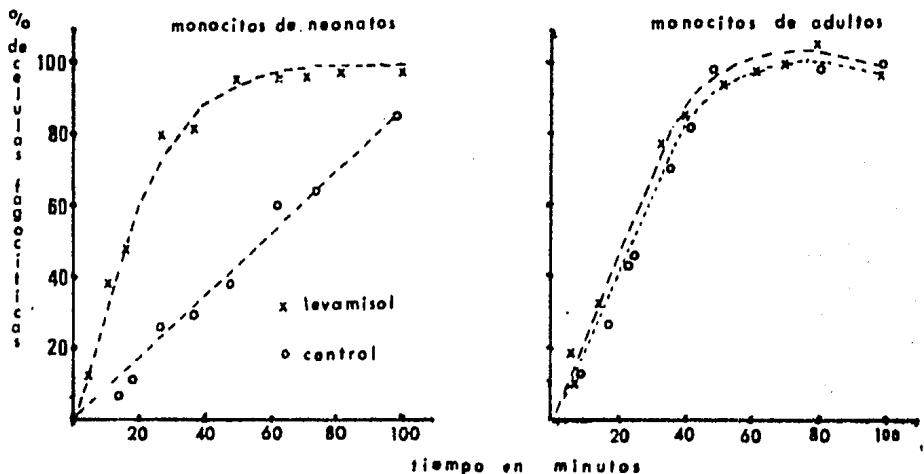


Figura 1-4.



En el tiempo en que la fagocitosis ocurrió virtualmente en todas las células de los adultos, sólo el 38% de los monocitos de los neonatos habían englobado partículas.

El experimento se realizó también en presencia de levamisol y los resultados se muestran a continuación en la figura 1-5.



Se puede observar que el levamisol no tuvo ningún efecto en la velocidad de fagocitosis de los monocitos de adultos ya que la cinética fué idéntica con el levamisol o sin él. Por el contrario, la exposición de los monocitos neonatales a éste, aceleró la velocidad de fagocitosis y se obtuvo una curva idéntica a la de los monocitos de adultos. El levamisol es un compuesto sintético de bajo peso molecular que se desarrolló como un agente antihelmíntico. Recientemente se ha demostrado que actúa como un inmunoestimulante que restaura las funciones normales de fagocitos y linfocitos T (no así las de linfocitos B) de algunos huéspedes comprometidos.

Este estudio no aclara las razones de las diferencias en la velocidad de la fagocitosis, pero existen varias explicaciones que requieren de investigación; por ejemplo, es posible que las dos poblaciones de células presenten diferencias en los receptores de membrana o en su capacidad de adherencia al vidrio. Las diferencias en la quimiotaxis pudieron haber contribuido en la variación de la cinética de fagocitosis. Debido a que la duración postnatal de este fenómeno no se conoce, su existencia a partir del nacimiento sugiere una deficiencia que contribuye a la alta incidencia de sepsis neonatal.

Complemento (C). El complemento se ha identificado en el tejido fetal hacia la sexta semana de edad gestacional; su síntesis precede a la de las inmunoglobulinas en los tejidos fetales, lo que sugiere que el complemento constituye un mecanismo de defensa más primitivo que la producción de anticuerpos específicos.

La actividad hemolítica del complemento del recién nacido a término, sano, es aproximadamente la mitad de la de la madre. (91), (33) A partir de entonces, se produce un rápido ascenso en los niveles de los componentes del complemento de forma que hacia los tres a seis meses de edad, los niveles séricos son equivalentes a los del adulto. Los factores séricos neces-



rios para la activación del complemento también parecen reducidos en el neonato. Así, el factor B aparece en el suero de neonatos a término, a niveles de aproximadamente el 50% de los detectados en el suero materno y, en recién nacidos prematuros, existe una correlación positiva entre los niveles séricos de este factor y la edad gestacional. En los recién nacidos, se ha detectado igualmente una correlación directa entre los niveles de C3 y factor B y la capacidad opsonizante del suero. (33)

#### 1.6 Respuesta de los neonatos a la inmunización activa.

La capacidad del neonato de responder a un estímulo antigénico con la producción de anticuerpos, parece relacionarse más directamente con la duración de la vida extrauterina que con la edad gestacional en el momento del nacimiento.

Aún cuando los recién nacidos son capaces de desarrollar una respuesta con producción de anticuerpos frente a la inyección de antígenos, las concentraciones séricas del anticuerpo tienden a ser inferiores a las detectadas en lactantes o en adultos. Aún en ausencia de anticuerpos maternos adquiridos por vía transplacentaria, la respuesta neonatal a una diversidad de antígenos se ve deprimida. Así, la respuesta de producción de anticuerpos frente al toxoide diftérico, la vacuna de la poliomielitis inactiva, vacuna total de tosferina y antígeno O de Salmonella typhosa, es bastante débil al compararla con la que desarrollan los adultos. (33) De cualquier forma, la intensidad de la respuesta humoral en el neonato varía en relación con el tipo de estímulo antigénico. Así, la producción de anticuerpos frente al antígeno H de Salmonella typhosa es equivalente en prematuros y en recién nacidos a término, siendo prácticamente equivalente a la desarrollada por los adultos.

La administración del antígeno a un neonato inmunológicamente inmaduro, aporta el riesgo potencial de inducir una tole

rancia inmunológica en vez de la auténtica inmunización. Por ejemplo, la mayoría de los neonatos a los que se administró vacuna de la tos ferina durante sus primeras 24 horas de vida, presentaron una respuesta mínima o ausente. Al reinmunizar a estos lactantes a los cinco meses de edad, el 72% fracasó en el desarrollo de una respuesta de producción de anticuerpos adecuada. Aun cuando se administraba la vacuna de la tos ferina a los 15 meses de edad, cerca de la mitad de los lactantes fracasaban en la elevación de la producción de anticuerpos.

(33)

La inmunización pasiva en el período neonatal puede fracasar en el momento del desarrollo de la producción de anticuerpos, debido a que existe una marcada influencia inhibidora de los anticuerpos maternos, transferidos por vía transplacentaria. Los recién nacidos prematuros y a término con niveles elevados de aglutininas flagelares pasivas, frente a Salmone-lla, pueden no responder a la vacuna de ésta, mientras que los lactantes que carecen del anticuerpo responden con igual eficacia que los adultos. (33)

La presencia de anticuerpos IgG derivados de la madre, en títulos elevados, no asegura la protección del neonato frente a ciertos microorganismos, a no ser que los anticuerpos sean opsonizantes para las bacterias invasoras. Por ejemplo, las opsoninas tipo-específicas para los estreptococos del grupo B, residen en la fracción IgG del suero materno, atraviesan la placenta y son activos en los sueros neonatales. (33)

#### 1.7 Leche materna e inmunidad neonatal.

El calostro humano y la leche materna contienen linfocitos T y B, células fagocíticas, inmunoglobulinas, componentes del complemento, interferón y otras moléculas que inhiben el crecimiento fúngico, bacteriano y la replicación viral.

La inmunoglobulina predominante en la leche materna es la IgA, pero también se encuentran IgM e IgG. La IgA de la leche

materna, está compuesta fundamentalmente por la forma secretora dimérica y es más resistente a la desnaturalización por las alteraciones del pH y por las enzimas proteolíticas que la IgM y otras inmunoglobulinas detectadas en suero. La leche materna también contiene importantes componentes de la vía alterna del complemento, tales como factor B y C3, células fagocíticas mononucleares en grandes cantidades ( $2,100/\text{mm}^3$ ) y linfocitos a una concentración de aproximadamente 200/ml.

El valor protector de la leche materna se ha confirmado en brotes de septicemia y meningitis causados por varios microorganismos. (19), (50), (104)

## II PRINCIPALES AGENTES ETIOLOGICOS

### 2.1 Estreptococos

#### 2.1.1 Estreptococos beta hemolíticos del grupo B

A pesar de ser conocido desde su descripción por Nocard en 1880 y de haberse relacionado con enfermedad neonatal desde 1938, es sólo en la última década y media que el estreptococo beta hemolítico (EGB) se ha constituido como la causa más importante de septicemia y meningitis durante el primer mes de vida del ser humano. (59)

El EGB (Streptococcus agalactiae) es un constituyente frecuente de la flora bacteriana genital de hombres y mujeres y ahora se reconoce como uno de los muchos agentes transmisibles sexualmente. Estudios recientes sugieren que el tracto gastrointestinal inferior de la mujer es el sitio primario de colonización asintomática. La importancia de esta colonización genital se hace aparente durante el embarazo ya que propicia la transmisión vertical o intraplacentaria al neonato y puede dar como resultado una enfermedad sintomática e invasiva.

El EGB presenta cinco serotipos (1a, 1b, 1c, II y III), cada uno de ellos es capaz de causar alguna de las dos formas conocidas de enfermedad neonatal por EGB: la enfermedad de inicio temprano y la de inicio tardío (tabla 2-1). Sin embargo, aproximadamente el 60% de todos los casos y cerca del 90% de la meningitis por EGB, los causa el tipo III, lo que contrasta con la distribución uniforme de los cinco serotipos en la colonización neonatal; por otra parte, los serotipos I, II y III se distribuyen en forma similar en el caso de enfermedad de inicio temprano. (59)

Transmisión del EGB. La determinante más significativa para la presencia de infección del EGB en el neonato, ya sea asintomática (colonización) o sintomática (enfermedad invasiva), es la presencia del microorganismo en el tracto genital

materno en el momento del parto.

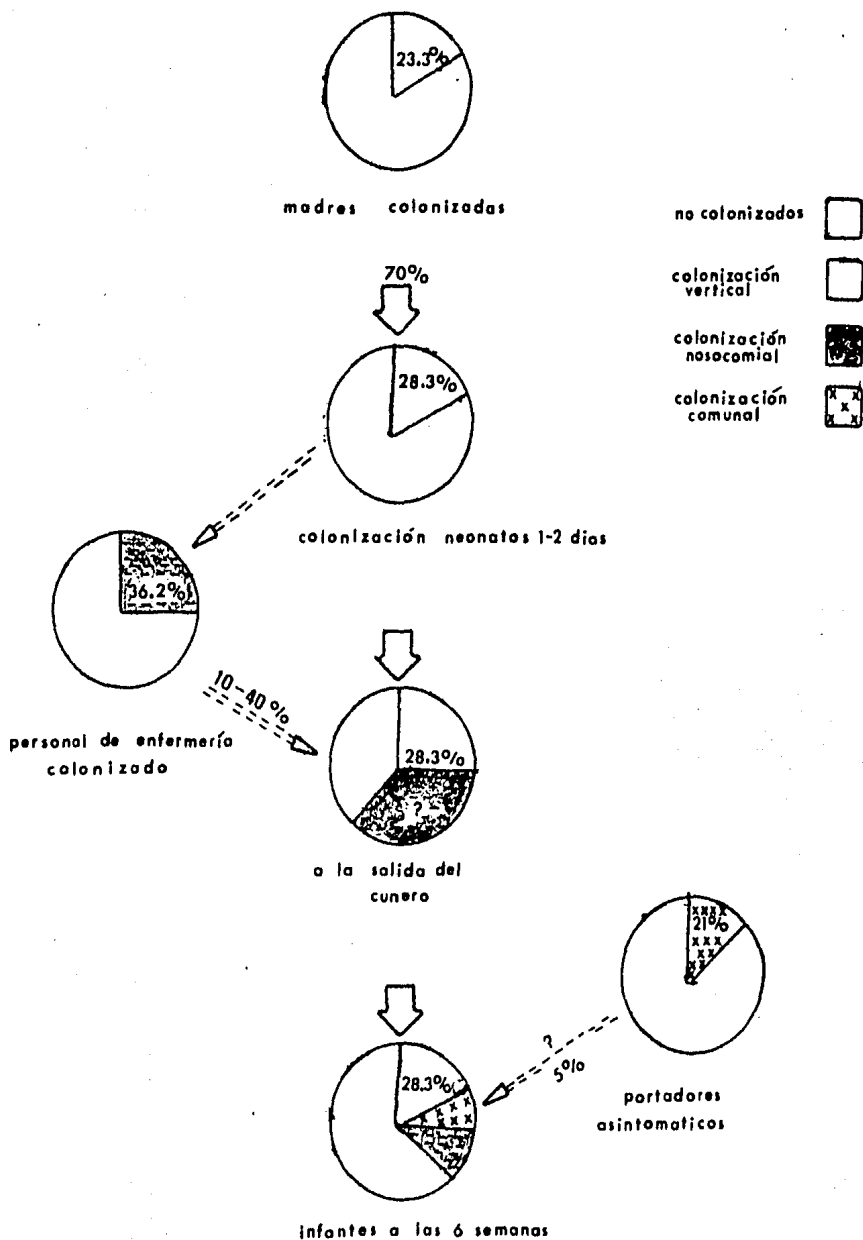
En el último trimestre del embarazo, la colonización en mujeres con EGB puede ser hasta del 40%. (6) En la ciudad de México, donde la enfermedad por EGB no ha emergido tan vigorosamente como en otros países, se han encontrado en cultivos rectales y genitales en 4% de mujeres de clase media baja en el último trimestre de su embarazo. Debe enfatizarse, sin embargo, que el microorganismo aislado de un cultivo prenatal, no predice en forma confiable el estado de la colonización en el momento del parto, ya que se han descrito con frecuencia más o menos similar, colonizaciones por EGB persistentes, transitorias e intermitentes. (59)

Las diferentes formas de adquirir el EGB por el neonato se esquematizan en la figura 2-1. Estos porcentajes se estiman a partir de varios estudios que utilizaron métodos bacteriológicos sensibles y múltiples sitios de cultivo para la detección de la colonización con EGB.

Tabla 2-1. Características diferenciales de las enfermedades temprana y tardía por EGB. (59)

Características	Inicio temprano ( < 5 días)	Inicio tardío ( > 7 días)
Edad de iniciación (promedio)	20 hrs	24 días
Complicaciones <u>obs</u> <u>tétricas</u>	frecuentes (60%)	raras
Patología predomi- nante	septicemia/neumonía (68%)	meningitis (85%)
Forma de transmi- sión	madre a producto ( <u>in utero</u> , transparto)	nosocomial
Serotipos involu- crados	Ia, Ib, Ic, II y III	III (90%)
% Mortalidad	55%	23%

Figura 2-1. Diferentes formas de adquirir el EGB por el neonato.



La infección neonatal puede llevarse a cabo de dos formas: por transmisión vertical (materna) o por transmisión horizontal (nosocomial). Con respecto a la primera, Jacomina y cols (51) realizaron un estudio en el que evaluaron algunos de los factores maternos que afectan la adquisición neonatal de EGB. Se consideraron 64 mujeres con cultivos positivos entre la décima sexta y vigésima semanas de gestación y 97 mujeres con cultivos negativos. Del primer grupo, el 59% se consideró positivo permanente (3 o más veces positivo), 16% intermitentemente positivo (2 veces positivo) y el 25% transitoriamente positivo (1 vez positivo). Del segundo grupo, los porcentajes fueron 3,4 y 7% respectivamente. La frecuencia de transmisión a los neonatos se encontró relacionada directamente al estado de portador materno, fue mucho mayor entre las madres permanentemente positivas ya que el 63.4% de sus neonatos adquirieron el EGB y la mayoría de ellos permanecieron positivos durante la primera semana de vida.

La frecuencia de transmisión fué del 87% en las madres con cuentas de colonias altas (+++) a partir de uno o más sitios. Círculos más bajos (++ y +) se asociaron con frecuencias de transmisión del 50 y 30% respectivamente.

La mayoría de los neonatos incluidos en el estudio se colonizaron ligeramente, pero en general presentaron múltiples sitios positivos como la piel y los canales del oído. Después de una semana, permanecieron positivos con una colonización más abundante y el ombligo pasó a ser el sitio de cultivo más importante, pudiendo ser la puerta de entrada para el EGB durante la primera semana del neonato.

Con respecto a la transmisión nosocomial, Easmon y cols (31) investigaron la adquisición de EGB en bebés, en una unidad de cuidados intensivos y en 2 cuneros, utilizando serología y tipificación con fagos durante un período de seis meses. Se identificaron 63 bebés con cultivo positivo en los cuneros;

un tercio de ellos nacieron de madres que no eran portadoras del microorganismo en el tracto genital ni en área ano rectal durante el parto.

Se identificó una fuente no-materna para 14 de los 21 infantas: ya sea madres o bebés colonizados en el mismo cunero o en una ocasión, un miembro del personal del hospital. Sin embargo, en la unidad de cuidado intensivo sólo se registró una adquisición del EGB, a pesar de la alta prevalencia de colonización del personal y de los recién nacidos. Estos resultados sugieren que, a pesar de que la sepsis ocasionada por el EGB puede ser el resultado de una transmisión nosocomial, ésta es factible de prevenirse con una atención esmerada a la higiene.

Uno de los factores de riesgo más importante para que se presente la enfermedad invasiva en el neonato, ya sea de inicio temprano o tardío, es la deficiencia de anticuerpos dirigidos contra el antígeno del polisacárido capsular del EGB, en el suero de la madre. Estos anticuerpos son específicos, opsonicos y protectores, tanto in vivo como in vitro. Los anticuerpos dirigidos contra el antígeno capsular del tipo III están presentes en altas concentraciones en el suero de la mayoría de las mujeres embarazadas, colonizadas con el tipo de cepa homólogo y se transfiere al neonato a través de la circulación de la placenta. En la mayoría de los casos, los anticuerpos son del tipo IgG; sin embargo, el transporte de la IgG sólo se realiza después de 34 semanas de gestación, por lo tanto, es posible que un niño prematuro de una mujer con altas concentraciones de anticuerpos en su suero, pueda nacer con deficiencias de anticuerpos. No se han reportado neonatos con altos niveles de anticuerpos contra el antígeno capsular del tipo III, que desarrollen infecciones sistémicas debidas al EGB del mismo tipo.

A pesar de que es muy claro que la exposición al micro-



organismo y la falta de anticuerpos específicos son factores clave en la patogénesis en las infecciones neonatales producidas por EGB, existen otros factores importantes como son la susceptibilidad del huésped y la virulencia de las bacterias. Por ejemplo, las cepas de EGB tipo III aisladas de neonatos asintomáticos, representan aproximadamente del 30 al 40% y las mismas aisladas a partir de neonatos con síntomas de meningitis o septicemia alcanzan valores del 83 al 90%. Las razones de esta virulencia aumentada de las cepas del tipo III, no se conocen bien todavía.

Recientemente, Broughton y cols (15) estudiaron el papel de la adherencia en la patogénesis de las infecciones neonatales causadas por EGB y encontraron que las cepas del tipo III aisladas de casos clínicos, se adhieren significativamente mejor a las células epiteliales bucales de los neonatos sanos menores de una semana, que en aquéllas de los adultos. No se detectaron diferencias significativas de adherencia entre los serotipos Ia y II. Otro descubrimiento importante de este estudio es que las cepas aisladas a partir de infantes con enfermedad invasiva causada por el EGB, se adhieren mucho mejor a las células epiteliales bucales de éstos que a los infantes asintomáticos. Es posible que los neonatos con alto riesgo de adquirir la enfermedad invasiva pueden tener un número mayor de sitios receptores en las células epiteliales bucales para ciertas cepas del EGB y de esta manera promueven la infección.

Estos estudios se relacionan con los que realizaron Nealon y Mattingly (75) acerca de la asociación de los niveles elevados de ácidos lipoteicoicos celulares (ALC) del EGB con la enfermedad en recién nacidos. Aquéllos son polímeros de la pared celular de la mayoría de las bacterias Gram positivas y se definen como polímeros asociados a la superficie de la bacteria conteniendo glicerol o ribitol fosfato. Los ALC juegan un papel importante en las infecciones al mediar la

unión de los microorganismos patógenos con las células del huésped. La cuantificación de ácidos teicoicos producidos por cepas de EGB aisladas de infantes con enfermedad de inicio tardío o temprano, poseen niveles significativamente mayores que las cepas aisladas de infantes asintomáticos. Entre mayor sea la cantidad de ALC, mayor será la fuerza de unión entre la bacteria y la célula del huésped.

Manifestaciones clínicas. Los signos clínicos y radiológicos de enfermedad pulmonar son prominentes en la infección precoz, y pueden igualar los del síndrome de dificultad respiratoria del prematuro. Si no se presentan al nacer, lo que es usual, aparecen entre las 12 y 15 horas. La apnea es frecuente y puede ser el primer síntoma. Las manifestaciones de insuficiencia respiratoria son la taquipnea, llanto y cianosis. Se ha demostrado junto con la sepsis estreptocócica, el síndrome de hipertensión pulmonar persistente o circulación fetal persistente. Se produce entonces hipoxia y acidosis, y se puede manifestar el colapso cardiovascular por hipotensión, palidez e hipotermia. Puede producirse coagulación intravascular diseminada, siendo la hemorragia pulmonar e intracraneal hechos terminales frecuentes.

La meningitis bacteriana aguda es la manifestación principal de infección tardía y se produce en aproximadamente el 75% de los neonatos afectados. También es frecuente en la infección temprana involucrando a un tercio de estos niños. En el síndrome precoz, no es raro aislar EGB de LCR, por lo demás normal. Las manifestaciones clínicas de meningitis pueden quedar oscurecidas por los signos y síntomas de insuficiencia respiratoria.

Los datos clínicos en la meningitis estreptocócica del grupo B son sutiles e inespecíficos como en otras formas de meningitis bacteriana en el neonato. El primer signo, a menudo, es el vómito y falta de apetito, la fiebre es frecuente pero no invariable. Suelen ocurrir la irritabilidad y el le-

targo, a veces alternados. Las convulsiones son frecuentes y pueden rápidamente progresar a coma. Son datos variables, el abultamiento de la fontanela y signos específicos de irritación meníngea.

Diagnóstico. Se realiza al aislar el EGB de líquidos corporales. Siempre que se sospecha sepsis estreptocócica, se deben tomar muestras de sangre y LCR para cultivo, tinción de Gram, recuento diferencial y estudios bioquímicos. Cuando hay septicemia, frecuentemente son positivos los cultivos de orina. A menudo se puede aislar el microorganismo a partir del jugo gástrico, oído externo, tracto respiratorio superior, cordón umbilical, recto y superficies de la piel en el niño y del canal del parto de la mujer, especialmente en caso de infección precoz.

Manifestaciones clínicas. Se encuentran hemocultivos positivos en la mayoría de las infecciones tempranas y tardías. Aunque se ha diagnosticado septicemia estreptocócica del grupo B en algunos neonatos asintomáticos que han permanecido sin tratamiento 24 horas o más, el curso natural de la septicemia no tratada es probable que sea infección metastásica (especialmente meningitis), enfermedad fulminante y muerte.

Hay diferentes métodos, relativamente sencillos y rápidos, que permiten en el laboratorio la identificación de los EGB. Ninguno es absolutamente específico, pero algunos son muy útiles cuando se combinan con la información de la fuente clínica, y el aspecto típico del EGB en agar sangre. El más utilizado es el disco de bacitracina y, junto a la resistencia a sulfametoxazol-trimetoprim en disco, sirve para distinguir el grupo B de otros estreptococos resistentes a bacitracina. Sin embargo, del 5 al 13% de los estreptococos del grupo B son sensibles a bacitracina y, por lo tanto, se clasifican equivocadamente como grupo A. La prueba de

CAMP es extremadamente útil, y nuevas modificaciones para su aplicación a gran escala abarcan el uso de discos impregnados con betahemolisina estafilocócica y la inoculación de los estreptococos con un replicador.

Tratamiento. Lo mejor, siempre que se sospeche firmemente de sepsis estreptocócica, es realizar cultivo y comenzar el tratamiento antibiótico. Si los cultivos de sangre y LCR son negativos, y no hay evidencia clínica ni radiológica de infección localizada, se deben suspender los antibióticos.

Aunque otras penicilinas pueden ser eficaces, la penicilina G se considera el antibiótico de elección para las infecciones probadas de EGB. Se debe administrar penicilina parenteral en dosis de 100,000 ud/kg/día (en 2 ó 3 dosis divididas) por vía intravenosa en la primera semana de vida y 150,000 a 200,000 ud/kg/día (en 3 ó 4 dosis) más adelante. Se debe doblar la dosis en la meningitis. Se recomienda un mínimo de 10 a 14 días de tratamiento para la septicemia y la enfermedad pulmonar y la meningitis se debe tratar durante 2 a 3 semanas. La duración del tratamiento se debe guiar por la respuesta clínica y de laboratorio. (33)

El tratamiento de apoyo es importante y ya se ha probado el valor de las transfusiones de sangre o plasma. (102) Se ha demostrado que la infusión de sangre fresca con anticuerpos en volúmenes relativamente grandes, aumenta la actividad opsonica del suero del recién nacido para los EGB.

Pronóstico y prevención. La mayor mortalidad se ha observado en series de prematuros. No hay datos sobre la supervivencia a largo plazo en la meningitis estreptocócica del grupo B, pero se han descrito secuelas significativas. Se incluyen problemas del habla, audición y visuales; retardo psicomotor; convulsiones y disfunción hipotalámica con diabetes insípida. (33)

Algunos niños tratados por infección estreptocócica del grupo B, han experimentado segundos episodios de sepsis estreptocócica. Normalmente se han producido una o más semanas después de suspender los antibióticos; no se sabe si la infección recurrente era por recolonización exógena, infección continua con bacterias resistentes a los antibióticos o reinvasión por EGB que persisten en las mucosas durante el tratamiento con penicilina. Aunque los EGB se erradican del LCR mejor, que los Gram negativos con la terapéutica apropiada, se ha observado que durante el tratamiento con penicilina en la meningitis estreptocócica, persisten microorganismos viables durante algunos días.

El riesgo y mortalidad de la infección estreptocócica del grupo B es significativamente mayor en niños prematuros. Por lo tanto, siempre que se reduzca la incidencia de parto prematuro y rotura anticipada de membranas con infección pre-parto, durante una supervisión prenatal óptima disminuirá el número de infecciones neonatales. Actualmente, no se ha demostrado el valor de medidas de control más específicas.

### 2.1.2 Estreptococos del grupo viridans

Un estudio realizado por Broughton y cols (16) de los registros bacteriológicos de una maternidad de Houston, Texas, reveló que se han aislado estreptococos del grupo viridans, (S. mutans, S. milleri, S. mitior, S. sanguis y S. salivarius), con una frecuencia ascendente, a partir de sangre y LCR de neonatos, particularmente desde 1978. La mayoría de las cepas (alfa-hemolíticas) no se habían asociado con infecciones neonatales anteriormente.

Desde enero de 1970 hasta diciembre de 1980 se registraron 56 casos de neonatos con septicemia o meningitis causada por estreptococos del grupo viridans. La distribución de casos de septicemia y meningitis en este hospital se resume en la tabla 2-2

año	total de nacimientos	total de casos	número de casos (% del total) por etiología			
			estreptococos grupo B	E. coli	otros Gram (-) entéricos *	estreptococos α-hemolíticos no del grupo D
1970	8,144	48	13 (27)	8 (17)	15 (32)	2 (4)
1971	9,435	45	12 (27)	12 (27)	9 (20)	0 (-)
1972	10,243	76	27 (36)	14 (18)	17 (22)	1 (1)
1973	9,572	73	14 (29)	12 (16)	12 (16)	2 (3)
1974	8,725	69	15 (22)	9 (13)	19 (28)	3 (4)
1975	8,630	70	18 (26)	9 (13)	12 (17)	3 (4)
1976	9,481	77	20 (26)	12 (16)	15 (19)	4 (5)
1977	10,442	68	21 (31)	5 (7)	20 (29)	8 (12)
1978	11,911	71	26 (37)	11 (16)	14 (20)	6 (8)
1979	13,153	53	18 (34)	12 (23)	3 (6)	12 (23)
1980	13,826	65	18 (28)	9 (14)	4 (6)	15 (23)

\*Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Citrobacter, Salmonella.

A pesar de que los EGB siguen siendo la causa más común de septicemia y meningitis neonatal, la frecuencia con que se aíslan estreptococos del grupo viridans ha aumentado sobre todo en los dos últimos años de estudio. Los síntomas y signos de la enfermedad son no específicos; las radiografías no son muy útiles para identificar la infección en los recién nacidos, ya que no se presentan las anomalías que se observan en las infecciones por EGB. En contraste con la alta mortalidad asociada con este último microorganismo, la relación de estos pacientes fue más baja (8.8%). Esto sugiere que estos estreptococos son menos virulentos para el neonato, o que los mecanismos de defensa del huésped son más efectivos para controlar la septicemia.

Como estos microorganismos son flora habitual del tracto genital femenino, la infección apareció a los pocos días del nacimiento y su incidencia aumentó al existir complicaciones obstétricas maternas; se sugiere que la transmisión es vertical en la mayoría de los casos aunque también puede tener origen nosocomial.

### 2.1.3 Estreptococos del grupo D

Los estreptococos del grupo D y en especial los enterococos (S. faecalis, S. faecium y S. durans) se han relacionado con septicemia en recién nacidos (10, 17), sobre todo en salas de cuidado intensivo en donde se utilizan procedimientos que alteran la integridad del tracto gastrointestinal del neonato.

La identificación apropiada de los estreptococos del grupo D es de vital importancia, ya que las cepas enterocóccicas en general son resistentes a la penicilina G y a las penicilinas penicilinasa-resistentes. La ampicilina es el único agente más efectivo. Otros antibióticos útiles son la vancomicina y eritromicina.

## 2.2 Estafilococos

### 2.2.1 Staphylococcus aureus

Los patrones epidemiológicos de la enfermedad debida a S. aureus son complejos. Este microorganismo es un componente normal de la microflora humana autóctona y es transportado en forma asintomática en un cierto número de zonas del cuerpo.

Se llegó a una comprensión del origen y epidemiología de la enfermedad estafilocócica a través de intensos estudios iniciados en la década de 1950-1960. La diseminación epidémica de estafilococos del fagotipo 80/81 fué tan generalizada, que constituyó una pandemia. Se ha sugerido que unas pocas cepas "epidemiológicamente virulentas", como la 80/81, son particularmente capaces de diseminarse ampliamente causando enfermedad. Aparentemente, la aparición de epidemias en ese momento en particular, fue el resultado de una serie de circunstancias que se habían modificado como consecuencia del progreso médico. Cuando se utilizó por primera vez la penicilina, resultó dramáticamente efectiva en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas. Sin embargo, hacia 1946,

el número de cepas penicilina-resistentes aisladas de infecciones hospitalarias, era cada vez mayor. A medida que la penicilina pasó a ser clínicamente menos útil, se fueron introduciendo otros antibióticos y también apareció resistencia a éstos. La resistencia a los nuevos antibióticos se asoció casi exclusivamente con la producción de beta-lactamasas y el desarrollo de resistencia múltiple en unas pocas cepas, que luego se establecieron en forma endémica en los hospitales. El número cada vez mayor de individuos altamente susceptibles congregados en los hospitales, contribuyó a la aparición epidémica de la enfermedad estafilocócica. También una mayor dependencia de los antibióticos y un descuido concomitante de las técnicas asépticas, hicieron que los estafilococos multi-resistentes prevalecieran durante más tiempo. (80)

La introducción de las penicilinas resistentes a la acción de la penicilinasas, el establecimiento de un sistema de vigilancia de infecciones nosocomiales y el empleo de medidas de control higiénico en el hospital, se han citado como responsables de la disminución de estas enfermedades, así como mutaciones de la cepa epidémica.

Desde 1976 se han reportado cepas de S. aureus resistentes a gentamicina y meticilina. Sin embargo, no se había encontrado ninguna cepa con un patrón de multiresistencia tan extenso como el que reportaron Pérez Tallero y cols en 1981. (80) La cepa de S. aureus que aislaron de la sección de maternidad del Hospital de San Sebastián, España, resultó resistente a penicilina, cefalosporina, defamicina, todos los aminoglucósidos (excepto la amikacina), tetraciclina, lincomicina, eritromicina y, en un porcentaje menor, al cloramfenicol.

De los 70 pacientes infectados, 42 (60%) eran recién nacidos y algunos de ellos contrajeron serias enfermedades como osteomielitis, septicemia y meningitis.

De las 105 cepas que se tipificaron, todas fueron sensi-



bles al bacteriófago 77 y casi todas al bacteriófago 85. En el estudio epidemiológico se encontró la cepa de S. aureus en el aire y ropa de las enfermeras del hospital, pero no se hallaron portadores nasales entre el personal.

La resistencia de S. aureus frente a los antibióticos, está determinada en general, por la transferencia de plásmidos. Sin embargo, parece ser que la resistencia a la metilicina no es una característica transferible y en este caso los estudios indicaron que la asimilación de factores R, efectuados por algunas cepas de S. aureus metilicina-resistentes que se encontraban en proceso de selección, probablemente debido al uso de los antibióticos, fué lo que favoreció la aparición de la cepa multirresistente que causó la epidemia. (80)

El niño es colonizado por estafilococos pocos días después del nacimiento, pero debido a los anticuerpos adquiridos en forma pasiva a través de la placenta, la tasa de portador cae durante los primeros dos años de vida. S. aureus se halla en el portador asintomático en un cierto número de zonas del cuerpo, pero las fosas nasales se consideran el principal reservorio y fuente de la enfermedad.

El problema de los portadores es serio en ciertos grupos de pacientes hospitalizados, especialmente en las maternidades. El ombligo y la ingle son los sitios de colonización primaria. Manteniendo la esterilidad del muñón umbilical, puede reducirse notablemente la cantidad de portadores nasales, la cual está determinada por la presencia o ausencia en la maternidad de una cepa epidémica. Si tal cepa está presente, la mayoría de los niños serán colonizados. Los estafilococos se diseminan desde estos recién nacidos con lesiones, a otros niños y personal del hospital y a sus familiares. Dado que las lesiones pueden no desarrollarse hasta después del alta hospitalaria, los recién nacidos pueden transmitir cepas hospitalarias de estafilococos a la comunidad.

Tipificación con bacteriófagos. Muchas cepas de S. aureus son lisogénicas: transportan fagos frente a los cuales son inmunes pero pueden lisar a otros miembros de la misma especie. La susceptibilidad de cepas de S. aureus a diversos bacteriófagos benignos, proporciona la base para un sistema de tipificación con fagos que ha sido útil en estudios epidemiológicos. Los patrones de resistencia o susceptibilidad a fagos de diferentes cepas estafilocóccicas, pertenecen esencialmente a 4 amplios grupos denominados del I al IV. (53) Las técnicas actualmente en uso para la tipificación estafilocóccica por fagos, son rígidamente controlados por el Subcomité de Tipificación de Fagos del Comité Internacional de Nomenclatura Bacteriana. En la tabla 2-3 se ilustran los 22 fagos que actualmente constituyen el grupo básico de virus tipificadores. (53)

Tabla 2-3. Grupos líticos de S. aureus

Grupo lítico		Grupo de fagos									
I	29	52	52A	79	80						
II	3A	3C	55	71							
III	6	42D	47	53	54	75	77	83A	84	85	
IV	42D										
No asignado			81	187							

Las cepas de estafilococos del grupo fágico II, a menudo se asocian con infecciones cutáneas como impétigo y pénfigo en el recién nacido y la producción de enterotoxina está restringida principalmente a los grupos III y IV. Sólo los estafilococos coagulasa-positivos pueden ser tipificados con el grupo básico de fagos. (53)

Factores de patogenicidad. Con respecto a la capacidad para sobrevivir en el huésped, el estafilococo ha presentado un potencial excepcional de adaptación, que puede atribuirse a la presencia de una serie de enzimas que pueden hidrolizar un amplio espectro de sustratos, así como a otros factores, pudiéndose resumir como sigue:

- Antígenos de superficie. Los componentes de superficie que poseen actividad antifagocítica constituyen una ventaja del estafilococo para su establecimiento inicial en el huésped.
- Enzimas extracelulares. Como coagulasa, hialuronidasa, estafiloquinasa, lipasa y nucleasa.
- Toxinas. Toxinas citolíticas, alfa-hemolisina o toxina alfa, toxina beta o esfingomielinasa estafilocócica, toxina delta, gama, leucocidina, enterotoxinas y toxina exfoliativa o epidermolítica.

Manifestaciones clínicas. Las cepas de estafilococos que pertenecen al grupo II de fagos, son agentes etiológicos de un número grande de enfermedades dermatológicas que incluyen exfoliación generalizada (síndrome de Ritter), impétigo buloso localizado y erupción escarlatiniforme generalizada. Dado que estas enfermedades se superponen clínicamente y comparten una etiología en común, se utiliza el término "síndrome estafilocócico de piel escaldada" (SEPE). Una extoxina, la toxina exfoliativa, es responsable de las diversas manifestaciones clínicas. No todos los estafilococos del grupo fágico II producen toxina exfoliativa, pero sí poseen esta capacidad todos los aislados de pacientes con SEPE. Hay evidencias sugestivas de que el determinante genético que controla la producción de toxina exfoliativa en S. aureus se localiza en plásmidos.

(99)

En general, el SEPE ocurre en casos aislados; sin embargo, Curran y Al-Salihi (24) reportaron un brote epidémico que ocurrió en un período de 115 días causado por S. aureus con un

patrón de fagos no usual e involucró a 68 recién nacidos. Los hallazgos clínicos se resumen en la tabla 2-4. No se presentó ningún caso de septicemia, neumonía, meningitis, celulitis o furunculosis. De los 68 pacientes se obtuvieron datos del cultivo de 50 y se obtuvo S. aureus coagulasa-positivo de 48 casos; de éstos, 22 se tipificaron y 21 fueron 29/79/80/3A/3/C/54/75 que es un patrón no usual que no se había obtenido anteriormente en un caso de SEPE; el otro microorganismo fue del tipo 53 que pertenece al grupo fágico III y que tampoco se había asociado al SEPE.

Estos datos son importantes ya que se enfatizan varias conclusiones: el gran número de pacientes con este tipo de enfermedad que generalmente ocurre en casos aislados, lo leve del padecimiento en todos los pacientes, la ausencia de formas invasivas en la infección estafilocócica, la poca frecuencia de aislamiento del microorganismo causal a partir de las lesiones en la piel y, por último, la alta incidencia de exfoliación localizada. (24)

Tabla 2-4. Manifestaciones clínicas del SEPE.

Manifestación	# de casos	% total
Descamación	42	62
Eritema generalizado	34	50
Impétigo buloso	34	50
Exfoliación localizada	17	25
Fiebre	11	16
Exfoliación generalizada	9	13
Conjuntivitis	4	6
Diarrea	2	3
Ulceración en piel	2	3
Anorexia	2	3

El tratamiento de todas las formas del SEPE debe dirigirse a la erradicación del estafilococo del foco de infección, finalizando así la producción de toxina. Se deben administrar antibióticos parenterales a grandes dosis en aquellos casos en que exista afectación extensa de la piel y para aquellos con infección seria, mientras que, generalmente, es suficiente el tratamiento oral para el impétigo ampolloso limitado. No deben emplearse esteroides tópicos ni sistémicos ya que no tienen efectos sobre los cambios dérmicos inducidos por la toxina y aumentan la infección en los modelos experimentales. Los niños con piel extensamente dañada deben permanecer en reposo en sábanas estériles, desnudos y se deben manipular lo menos posible. Las preparaciones tópicas no tienen ningún beneficio y no se deben emplear, ya que el daño epidérmico es autolimitado una vez que se han administrado antibióticos. (33)

Se sabe que la falta de enfermeras y el exceso de recién nacidos en las maternidades, son factores importantes que favorecen la aparición de brotes infecciosos causados por S. aureus; sin embargo, existe muy poca información científica que apoye estas observaciones. Robert W. Haley y Dennis Bregman (44) realizaron una investigación y evaluaron cuatro factores que se asocian con infección estafilocócica en maternidades: a) la incidencia de infección fue 16 veces mayor después de períodos en donde la relación de recién nacido-enfermera excedía a 7, es decir, cuando una enfermera atendía a 7 o más infantes, este hecho puede deberse a que, a pesar de que el personal del hospital está consciente de que debe lavarse las manos entre cada contacto con los recién nacidos, cuando el número de infantes es muy grande, no hacen este lavado tan frecuentemente como debiera y es cuando las infecciones neonatales tienden a aumentar; b) la incidencia fue 7 veces mayor después de períodos en los que el censo de recién nacidos fue mayor a 33. Esta sobrepoblación favorece la

transmisión de S. aureus de infante a infante, ya sea por vía aérea, o al disminuir el espacio entre las cunas, existe un mayor contacto entre ellos por las manos del personal o por fomites como ropa o sábanas; c) la incidencia fué 1.5 veces mayor en ausencia del baño con hexaclorofeno al 3%, el cual ha demostrado su eficacia en las epidemias estafilocóccicas; d) el aumento del número de infecciones durante los meses de verano. Aunque esta parece ser la variable menos importante, se encuentra asociada con los dos primeros factores puesto que el verano es la estación en la cual la mayoría de los empleados toman sus vacaciones y es la época del año en la que el índice de nacimientos es mayor.

El control adecuado de estos factores puede ser muy importante para reducir las enfermedades nosocomiales causadas por S. aureus en las maternidades.

Diagnóstico. Se debe luchar por el diagnóstico de infecciones estafilocóccicas significativas. Se drenarán las colecciones de pus superficiales o profundas con fines diagnósticos y terapéuticos, realizando Gram y cultivos en agar sangre en donde forman colonias opacas, convexas, brillantes, redondeadas, de 1 a 2 mm de diámetro en las que se puede reconocer una zona de hemólisis clara que rodea la colonia en la mayoría de las cepas coagulasa positivas y algunas coagulasa negativas. Los estafilococos humanos virulentos segregan coagulasa libre en el medio de cultivo, que reacciona con un factor reactivo de coagulasa en el plasma, dando lugar a la conversión del fibrinógeno a fibrina. (33)

Tratamiento. En el manejo de las enfermedades estafilocóccicas localizadas, el principio básico del tratamiento es el drenaje adecuado. Deben extraerse los cuerpos extraños del sitio de infección. Las pruebas de sensibilidad frente a los antibióticos, son importantes en la selección del antibiótico apropiado y en la evaluación de su efectividad durante

el curso de la infección. Las enfermedades estafilocócicas serias como septicemia, neumonía, endocarditis y osteomielitis, requieren la rápida administración de grandes dosis de antibióticos durante períodos prolongados y debe comenzarse con una penicilinas resistente como meticilina. (Tabla 2-5) (33)

**TABLA 2-5 TRATAMIENTO ANTIESTAFILOCOCCICO EN NEONATOS. INFECCION MODERADA SEVERA**

	PREMATUROS ( < 2,000 gramos)		A TERMINO	
	< 1 semana	1-4 semanas	< 1 semana	1-4 semanas
PINICILINAS I.M. ó I.V.	50.000-100.000 un./ kg/24 h en 2 dosis cada 12 h	100.000-200.000 un./ kg/24 h en 4 dosis cada 6 h	50.000-100.000 un./ kg/24 h en 2 dosis cada 12 h	100.000-200.000 un./ kg/24 h en 4 dosis cada 6 h
METICILINA I.M. ó I.V.	50-100 mg/kg/24 h en 2 dosis cada 12 h	75-150 mg/kg/24 h en 3 dosis cada 8 h	75-150 mg/kg/24 h en 3 dosis cada 8 h	100-200 mg/kg/24 h en 4 dosis cada 6 h
GENTAMICINA I.M.	5 mg/kg/24 h en 2 dosis cada 12 h	7,5 mg/kg/24 h en 3 dosis cada 8 h	5 mg/kg/24 h en 2 dosis cada 12 h	7,5 mg/kg/24 h en 3 dosis cada 8 h
VANCOMICINA I.V.	Poca experiencia. Se ha dado a 10 mg/kg/24 h en la primera semana, por infusión continua. Monitorizar niveles séricos y ajustar dosis.			

Prevención. Las unidades neonatales han sido de nuevo una fuente de infección nosocomial. Desde 1972 se ha registrado un mayor número de epidemias neonatales estafilocócicas. En muchas de éstas epidemias, la manifestación predominante ha sido el impétigo ampolloso. Hasta la fecha, parece ser una enfermedad invasiva menos grave que la observada en las epidemias de 1950 y tiene menor riesgo de diseminación a otros miembros de la familia. Un inteligente manejo para prevenir la infección neonatal consiste en lo siguiente:

- 1) Técnicas estrictas para el lavado de manos de todas las personas que manejan niños en la unidad neonatal, incluyendo médicos y padres.
- 2) Prohibición absoluta de la entrada a personas con lesiones de la piel.
- 3) Examen diario cuidadoso de los niños para detectar

pústulas, eritema perineal o periumbilical y lesiones ampollas, realizándose cultivos tempranos y aislamiento estricto de los niños infectados. En la circuncisión de los niños, el órgano genital es un lugar particularmente favorable para el desarrollo de la infección.

4) Dispositivo para comunicar rápidamente los casos infectados.

5) Las determinaciones de colonización estafilocócica mediante vigilancia de cultivos. (33, 53)

### 2.2.2 Estafilococos coagulasa-negativos

Generalmente, los estafilococos coagulasa-negativos (ECN) se consideran constituyentes de la flora habitual de piel y membranas mucosas. Frecuentemente son los causantes de contaminaciones en los hemocultivos y urocultivos. Sin embargo, recientemente se ha puesto mayor atención a estos microorganismos como patógenos en cierto tipo de infecciones.

Se ha demostrado que los ECN son importantes patógenos nosocomiales que causan septicemia sintomática en un 3 a 5% de recién nacidos que ingresan a la sala de cuidado intensivo. Por lo tanto, el descubrimiento de ECN en hemocultivos en estos casos, no debe considerarse como simple contaminación, sino que debe examinarse cuidadosamente al paciente para determinar si no presenta síntomas de septicemia.

El reconocimiento de septicemia causado por estos microorganismos en el período neonatal, se reportó por primera vez en los inicios de los años 60 (9) durante algunos brotes epidémicos en maternidades que fueron causados por estafilococos coagulasa-positivos.

Estudios recientes, indican que la incidencia de enfermedades causadas por ECN, aumenta considerablemente cuando se utilizan procedimientos invasivos como catéteres para la nutrición parenteral total, tubos endotraqueales y ventila-



ción mecánica. También es posible que el aumento en la prevalencia de septicemia causada por ECN sea resultado de la colonización con especies que son más invasivas.

Los síntomas más importantes de enfermedad causada por ECN en niños que presentan bajo peso al nacer son: aumento en los episodios de apnea y bradicardia, taquicardia e hipotensión. Algunos datos de laboratorio incluyen la disminución en la cuenta de plaquetas (no asociada a coagulación intravascular diseminada), acidosis metabólica e intolerancia a la glucosa.

El tratamiento de septicemia causada por ECN se ha complicado debido a la reciente aparición de cepas resistentes a la penicilina semi-sintética. Se ha demostrado que los antibióticos del grupo de las cefalosporinas son efectivos en el tratamiento. Sin embargo, la vancomicina sigue siendo el agente más efectivo en contra de las enfermedades causadas por ECN. (9, 70)

## 2.3 Enterobacterias

### 2.3.1 Escherichia coli

E. coli es la bacteria Gram negativa más frecuentemente implicada en la septicemia del período neonatal. Las tasas de incidencia anual durante los últimos 9 años en Dallas, se han mantenido relativamente constantes entre 0.5 y 1.5 casos por 1,000 nacidos vivos (33). A diferencia de las enfermedades producidas por estreptococos del grupo B y por L. monocytogenes, las enfermedades por E. coli no se clasifican en síndromes clínicos específicos de enfermedad de instauración precoz y tardía.

La tipificación serológica de los antígenos O, K y H de E. coli proporciona una útil herramienta epidemiológica. Actualmente, se han descrito por lo menos 150 antígenos O, 90 antígenos K y 50 antígenos H. Los antígenos K se subdividen

por su comportamiento físico en tres tipos principales, L, A y B. (53)

Aproximadamente el 40% de las cepas de E. coli productoras de septicemia, son portadoras del antígeno capsular K1, pudiendo identificarse cepas iguales a las aisladas de los hemocultivos, en los cultivos de muestras de rinofaringe o de recto del mismo paciente. Los rasgos clínicos de las sepsis por E. coli, son generalmente semejantes a los observados en recién nacidos con enfermedad producida por otros agentes patógenos. Las infecciones localizadas por E. coli incluyen abscesos mamarios, celulitis, neumonía, absceso pulmonar, empiema, osteomielitis, otitis media e infección de vías urinarias.

La incidencia de bacteriuria en neonatos es del 0.5 al 1% en los recién nacidos a término, y de aproximadamente el 3% en los prematuros. E. coli constituye el agente etiológico más frecuente de las infecciones urinarias, siendo responsable de aproximadamente el 90% de las infecciones agudas y entre el 70 y 80% de la enfermedad recurrente. Aproximadamente el 70% de las cepas de E. coli pertenecen a uno de los ocho grupos del antígeno somático O detectados en individuos mayores. Los antígenos polisacáridos capsulares (K1, K2, K12 y K13) se identifican con mayor frecuencia en neonatos con enfermedad de vías urinarias altas que en aquéllos con cistitis. La asociación entre el antígeno K1 y la enfermedad urinaria alta se observa con mayor frecuencia en neonatos y lactantes pequeños que en neonatos mayores. La notable afinidad de este antígeno capsular por el parénquima renal y los tejidos del sistema nervioso central del recién nacido y del lactante pequeño, carece por el momento de explicación y está sometida a una intensa investigación. (33)

El serotipo capsular de E. coli llamado K1, se ha encontrado en aproximadamente el 80% de neonatos con meningitis

causada por E. coli y se ha asociado a un pronóstico muy desalentador (más del 31% de mortalidad y 29% de secuelas neurológicas).

La patogenicidad de E. coli K1, se ha confirmado en varios modelos animales y se ha atribuido a la relativa incapacidad de las defensas del huésped neonato de responder a la cubierta polisacárida del microorganismo. Por lo tanto, ha existido un interés considerable por investigar el papel que juega la cápsula en la virulencia de E. coli una vez que la bacteria ha alcanzado las barreras mucosas y ha penetrado al torrente sanguíneo. Los eventos que preceden la invasión de la mucosa, a pesar de que son igualmente importantes en la patogenicidad de la infección, han recibido menor atención y no han sido bien estudiadas. (43)

Muchas bacterias Gram negativas incluyendo E. coli, poseen pili que tienen la función de mediar la adherencia bacteriana a las células epiteliales superficiales, siendo éste el primer paso en la patogénesis de la infección.

Recientemente, Guerina y cols (43) investigaron el papel de los pili y la cápsula en la colonización e infección con E. coli K1 utilizando un modelo de ratas. Sus resultados demostraron que los pili regulan específicamente la adherencia de las bacterias a las células epiteliales de la orofaringe. Con respecto a la cápsula, sólo las cepas de E. coli K1 capsuladas producen septicemia en el modelo de ratas neonatales confirmando la importancia del antígeno K1 en la patogénesis de la infección. En contraste, la cápsula no resultó ser necesaria para la colonización.

A pesar de que estos estudios han aumentado el conocimiento de la colonización por E. coli K1, todavía queda por demostrar que se requiere la adherencia a la mucosa como un paso importante en la patogénesis de las infecciones causadas por este microorganismo. Sin embargo, si este paso es-

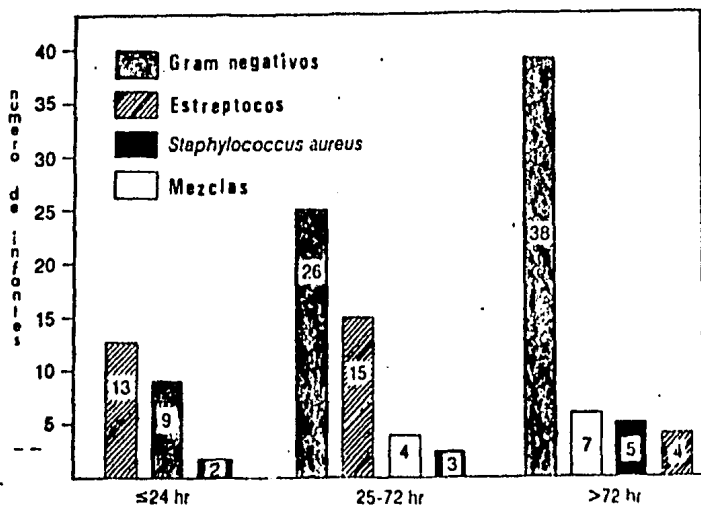
un pre-requisito para la invasión, probablemente E. coli K1 no llega al torrente circulatorio a través del intestino. Se puede pensar en la hipótesis de que, una vez que las bacterias han colonizado la cavidad oral, invaden directamente el epitelio bucal o faríngeo.

Si esta proposición es real, las infecciones causadas por E. coli podrían prevenirse bloqueando la adherencia epitelial (mediada) por los pili. (43)

Recientemente, Eisenfeld y cols (32) realizaron un estudio en el cual aislaron las bacterias causantes de enfermedad bacteriana de 126 neonatos que fallecieron, de un grupo de 311 autopsias realizadas durante un período de 2 años en la unidad de cuidados intensivos de la Escuela de Medicina de Alabama.

La edad postnatal en el momento de la muerte se relacionó con el tipo de microorganismo identificado como se muestra en la figura 2-2

Figura 2-2. Relación de edad de muerte con tipo de microorganismo identificado en 126 neonatos que murieron con infección.



Estos resultados demuestran el papel tan importante que desempeña E. coli en la mortalidad neonatal; este microorganismo se encontró en más de un tercio (9/24) de los neonatos que murieron durante las primeras 24 horas de vida y también representó el mayor índice de mortalidad después de 72 horas.

E. coli también ha sido relacionado con la enterocolitis necrosante neonatal (25, 57) aunque se requieren mayores estudios para considerarla como uno de los agentes etiológicos de esta enfermedad.

Diagnóstico. El diagnóstico se realiza por hemocultivos en los cuales una cantidad tan pequeña como 0.2 ml de sangre, es suficiente para la detección de la septicemia. (30) En aproximadamente el 70% de neonatos con meningitis por E. coli KI, se detecta el antígeno KI en LCR, en suero o en ambos, utilizando la técnica de la contraímmunoelectroforesis. (33)

Tratamiento. Se recomienda el empleo de ampicilina y gentamicina ya que las dos son eficaces en el tratamiento de las enfermedades causadas por la mayoría de las enterobacterias.

### 2.3.2 Klebsiella pneumoniae

K. pneumoniae se ha asociado con neumonía primaria, infecciones de las vías urinarias y de heridas, septicemia y meningitis. En algunas instituciones, este microorganismo ha reemplazado a E. coli como principal causa de septicemias. En una revisión de 5 años en un hospital, se demostró que las especies de Klebsiella fueron responsables del 15% de 61 casos de meningitis por bacilos Gram negativos en recién nacidos. (53)

La infección primaria por Klebsiella pneumoniae es poco frecuente en neonatos y lactantes pequeños y puede ser

difícil de distinguir, sobre una base clínica, de la neumonía producida por otros agentes. La enfermedad puede seguir un curso fulminante, caracterizado por abundantes secreciones, densas y purulentas, y por la formación de abscesos pulmonares y cavitación. La mortalidad en estos casos es de aproximadamente el 50%.

Klebsiella posee antígenos O y K, de los cuales el segundo, de naturaleza polisacárido, ha demostrado ser el más útil para la tipificación serológica. Se han descrito 72 antígenos K diferentes. Ningún tipo serológico solo de K. pneumoniae es más virulento que los otros tipos, ni se ha encontrado que alguno se asocie más frecuentemente con diferentes infecciones. Sin embargo, la tipificación serológica proporciona un marcador útil para investigar aparentes epidemias causadas por este microorganismo, sobre todo en las unidades neonatales.

Hill y cols (48) reportaron una extensa colonización con una cepa de Klebsiella tipo 26 en una unidad de cuidados intensivos en Minneapolis, en la cual, 12 pacientes presentaron infecciones importantes como septicemia y meningitis. Además, 6 de estos pacientes desarrollaron enterocolitis necrozante.

Generalmente, K. pneumoniae es un contaminante frecuente del material y equipo del hospital y se expande a través de contaminación ambiental.

Muchas de las cepas de K. pneumoniae aisladas son resistentes a ampicilina y carbenicilina, siendo las cefalosporinas habitualmente efectivas.

### 2.3.3. Otras Enterobacterias

Enterobacter. La importancia clínica del género Enterobacter, como una entidad separada, no se apreció hasta la década de los años 60. Antes de este momento, de rutina no

se intentaba la separación de Enterobacter y Klebsiella, y muchas infecciones se reportaban como causadas por el grupo Klebsiella-Enterobacter. Se desconoce cuántas de estas enfermedades eran causadas en realidad por Enterobacter. Estudios recientes indican que las enfermedades por estos últimos microorganismos son menos frecuentes que las causadas por Klebsiella en neonatos; sin embargo, se pueden encontrar causando septicemias y meningitis.

Proteus. Generalmente las especies del género Proteus no se aíslan como agentes etiológicos de enfermedades bacterianas en recién nacidos y se presentan en infecciones nosocomiales.

Sin embargo, Larracilla y cols (63) revisaron los estudios postmortem de 20 niños, fallecidos por septicemia causada por Proteus en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de México. Doce tenían menos de un mes de edad y presentaron desnutrición y bajo peso al nacer. El cuadro clínico se manifestó principalmente por el mal estado general, hepatomegalia, datos de choque séptico, distensión abdominal y alteraciones en la curva térmica.

Yersinia. El género Yersinia, recientemente se ha clasificado en la familia de las enterobacterias y consta de 3 especies: Y. pestis, Y. pseudotuberculosis y Y. enterocolitica.

La septicemia debida a cualquiera de las especies es infrecuente, y se produce principalmente en niños con enfermedad subyacente (leucemia). Los síndromes más frecuentes de Y. enterocolitica son enteritis y enterocolitis, afectando todas las edades, pero predominantemente a niños menores de 7 años.

McNeeley (66) reportó un caso de aislamiento de Y. pseudotuberculosis en una niña de 29 días de edad que pre-

sentaba episodios continuos de cólico abdominal y diarrea. Al identificarse el microorganismo causal se administró ampicilina y gentamicina por vía intravenosa; el tratamiento con gentamicina se suspendió cuando se encontró que el microorganismo era sensible a la ampicilina. Las manifestaciones clínicas desaparecieron 48 horas después de la aplicación de la terapéutica.

Shigella. La infección por Shigella es poco frecuente presentando generalmente un curso episódico en neonatos, y no parece propagarse en incubadoras. (33) La shigelosis del recién nacido puede producirse como un síndrome diarreico o disentérico, o puede ponerse de manifiesto únicamente mediante el hallazgo de un lactante con septicemia. Son poco frecuentes las complicaciones supurativas, pero la deshidratación y las alteraciones electrolíticas son habituales y requieren la atención precoz y constante.

#### 2.4 Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes es un bacilo Gram positivo, no es porulado, corto y móvil, que presenta una estructura característica en la pared celular por microscopía electrónica. El microorganismo es facultativo y capaz de crecer a muy diferentes temperaturas.

La listeriosis neonatal, descrita por primera vez por Burn (1), representa el grupo más amplio de pacientes con enfermedad debida a L. monocytogenes. Algunos estudios, (1,33) describen ciertas similitudes entre la listeriosis neonatal y las enfermedades producidas por el estreptococo del grupo B. Se reconocen dos síndromes clínicos en los neonatos: de comienzo precoz y de comienzo tardío (figura 2-3).

El primer síndrome es predominantemente septicémico, se asocia con bajo peso al nacer, complicaciones obstétricas que predisponen a la infección y colonización del tracto genital con Listeria. El segundo es predominantemente meníngeo, se



produce principalmente en neonatos con peso normal al nacer, y se asocia frecuentemente con complicaciones obstétricas.

Se han identificado al menos 17 serotipos en base a los antígenos somáticos y flagelares, pero sólo tres de ellos (1A, 1B y 4B) causan la mayoría de los casos clínicos. La distribución de serotipos en las cepas aisladas en ambos grupos de comienzo precoz y tardío se muestra en la figura 2-4. (33)

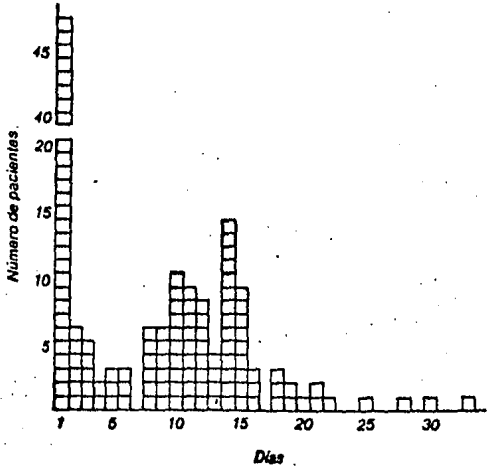


Fig. 2-3 Edad de comienzo de 148 casos de listeriosis neonatal.

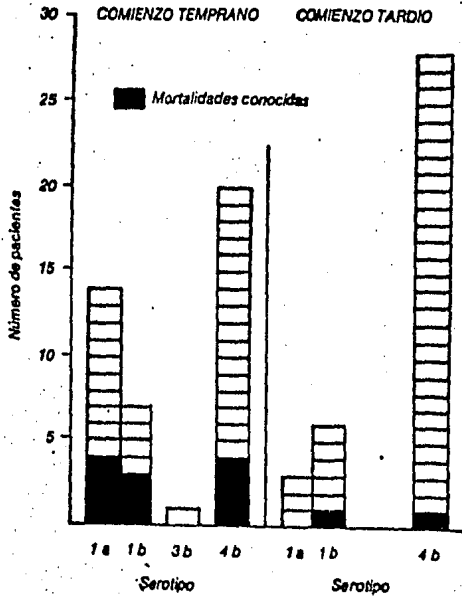


Fig. 2-4 Distribución por serotipo de 79 neonatos con listeriosis.

La única ruta de transmisión bien establecida es la vertical, a partir de la madre infectada al recién nacido. El potencial de diseminación nosocomial se basa en diferentes observaciones de pequeños brotes en unidades neonatales, y se deben llevar a cabo los procedimientos habituales de aislamiento para limitar la diseminación una vez que se diagnostica un caso.

Diagnóstico. Las muestras apropiadas para el cultivo varían según el síndrome clínico, pero las fuentes usuales (sangre, LCR, líquido amniótico, secreciones genitales), son las más productivas. A pesar de los grandes intentos para desarrollar técnicas serológicas para el diagnóstico de la listeriosis, ninguna ha probado ser satisfactoria y pocos centros intentan el serodiagnóstico. La confirmación del diagnóstico depende del aislamiento del microorganismo.

Deberá ponerse sobre aviso al laboratorio bacteriológico acerca de la sospecha clínica de meningitis por Listeria, puesto que a menudo estos microorganismos son rechazados como contaminantes, dada sus semejanzas morfológicas y tintoreales con los difteroides. Con el mantenimiento en el refrigerador de las muestras de LCR a lo largo de la noche, generalmente se obtendrá el crecimiento de este microorganismo.

El recuento de leucocitos periféricos, por lo general, mostrará una moderada leucocitosis con predominio de leucocitos polimorfonucleares en el recuento diferencial. Existe un aumento notable en el número de monocitos que oscila entre el 7 y 21% del recuento total de células de la serie blanca.

Tratamiento. La sensibilidad de L. monocytogenes aislada de muestras clínicas frente a los antibióticos es variable. Sin embargo, los antibióticos o combinaciones que se recomiendan actualmente para meningitis y sepsis neona-

tal, son apropiados para la listeriosis. Se recomienda penicilina o ampicilina y un aminoglucósido como tratamiento inicial, siendo particularmente importante en neonatos un tratamiento de apoyo.

Pronóstico y prevención. La mortalidad global para casos repetidos de sepsis de comienzo precoz en los Estados Unidos, es de alrededor del 30%, mientras que la meningitis de inicio tardío tiene una mortalidad aproximadamente del 10% (33). Las secuelas principales son hidrocefalia y retardo mental; desafortunadamente no se cuenta con datos precisos de morbilidad.

En el momento actual, el tratamiento rápido de la listeriosis materna proporciona la mejor prevención, aunque no existen cifras seguras sobre la incidencia de afectación fetal en la listeriosis materna. No se sabe si se pueden prevenir las infecciones neonatales de comienzo tardío tratando a los niños colonizados. Sin embargo, se puede obtener información relevante sobre el control de la listeriosis neonatal, a partir de los estudios actuales sobre microorganismos similares epidemiológicamente, pero más prevalentes, como el estreptococo del grupo B. (33)

## 2.5 Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae es un coco bacilo Gram negativo, con una necesidad absoluta del dinucleótido NAD que no tiene la capacidad de sintetizar protoporfirinas relacionadas con la hemina a partir del ácido aminolevulínico y es facultativo.

El principal determinante antigénico de H. influenzae es el polisacárido capsular; éste contiene la especificidad de tipo y es la base del agrupamiento del microorganismo en 6 serotipos: a, b, c, d, e y f. De los 6 tipos capsulares, el b es el único que contiene una pentosa como componente del polisacárido. Los otros contienen hexosa o hexosamina.

Se desconoce si esta diferencia contribuye a su mayor potencial patógeno en niños. (53)

La frecuencia de colonización con microorganismos del tipo b tiene una media del 5% en niños, dependiendo de la edad, pero es baja en el período neonatal (0.7%).

Khuri y McIntosh (54) encontraron en el Hospital General de Colorado, 8 casos de recién nacidos con infección por H. influenzae en el lapso comprendido entre enero de 1970 y julio de 1973. En 1978, Lilien y cols (71) también hallaron 9 casos de infección y destacaron la alta mortalidad ocasionada por este microorganismo.

Algunas de las manifestaciones clinicas relacionadas con la infección son: presencia de pústulas en el cuero cabelludo, secreción purulenta en los ojos, decaimiento, hipotonía y depresión respiratoria de leve a moderada.

El microorganismo puede aislarse a partir de sangre, de nasofaringe o de LCR. El método de aglutinación de partículas en látex ha demostrado ser útil en la detección de antígenos en LCR de neonatos y niños mayores con meningitis producida por H. influenzae (33) y es más sensible que la CIE.

El tratamiento se realiza a base de gentamicina y ampicilina por vía intravenosa durante un lapso de 10 a 15 días, dependiendo de la evolución de la infección. Sin embargo, se han presentado microorganismos resistentes a la ampicilina debido a la producción de una beta-lactamasa capaz de hidrolizarla a una velocidad mayor de lo que lo harían con la penicilina. (33); esta actividad está mediada por la presencia de un plásmido. En estos casos se puede dar tratamiento con tetracilina o cloramfenicol.

El aumento aparente de enfermedades neonatales causadas por H. influenzae podría explicarse debido a que el nivel de anticuerpos maternos contra las cepas virulentas de

este microorganismo podría haber disminuido, o probablemente la proporción de portadores de H. influenzae pudiera ser más alta que lo que se creía y esto representará el origen del padecimiento perinatal. Sin embargo, se requieren otros estudios para evaluar estas posibilidades y prevenir la infección.

## 2.6 Campylobacter

Campylobacter es un bacilo Gram negativo, delgado, curvado espiralmente y móvil. Las tres subespecies de Campylobacter fetus (ss. fetus, ss. intestinalis y ss. jejuni) son los microorganismos de más importancia como causa de enfermedad humana y animal.

La epidemiología de las infecciones humanas se ha investigado en forma incompleta y se ha sugerido la transmisión venérea como causa de las perinatales.

Anders y cols (2) estudiaron a 8 neonatos con gastroenteritis causada por Campylobacter fetus ss. jejuni. Los síntomas que presentaron fueron diarrea con sangre e irritabilidad, en todos los casos. Ninguno presentó fiebre.

Buck y cols (18) también reportaron 2 casos en neonatos con los mismos síntomas. En ambos, los neonatos mejoraron al iniciar el tratamiento con ertromicina.

La meningitis neonatal causada por este microorganismo se caracteriza por signos y síntomas semejantes a los que se asocian con septicemia y meningitis por otros agentes. Puede aparecer apnea, cianosis, choque, hemólisis, ictericia, anorexia, letargia, convulsiones y fiebre.

En la infección neonatal con septicemia y meningitis se ha aislado C. fetus ss jejuni y C. fetus ss intestinalis. Thopley y Bond (33) han sugerido que la infección neonatal por Campylobacter fetus generalmente se debe a la subespecie intestinalis, con el comienzo de la sepsis y meningitis en

las tres primeras semanas de vida, siendo generalmente mortal. En la mayoría de los casos se sugiere infección materna.

Para realizar el diagnóstico, el microorganismo puede aislarse a partir de heces utilizando gelosa sangre con anti microbianos destinados a impedir la proliferación de la flora fecal. El cultivo se debe realizar bajo una tensión baja de oxígeno y se incuba a 42°C.

No existen estudios controlados del tratamiento de la diarrea por Campylobacter. La eritromicina parece ser eficaz, aunque ya se han encontrado cepas resistentes.

La mayor parte de microorganismos aislados han sido sensibles in vitro a gentamicina, kanamicina, cloramfenicol y tetraciclina. En pacientes con meningitis debe considerarse el uso de cloramfenicol.

La sepsis por Campylobacter en el neonato o en el huésped inmunodeprimido tiene una mortalidad muy alta (67), aunque el escaso número de casos no permite sacar consecuencias sobre la tasa de mortalidad cuando se administra un tratamiento precoz y eficaz. La enteritis por Campylobacter parece tener un buen pronóstico; la administración de antibióticos aparentemente acorta la duración de los síntomas. (33)

## 2.7 Neisseria

Neisseria gonorrhoeae. Este microorganismo es el causante del 14% de las infecciones oculares en recién nacidos en Estados Unidos. La oftalmía gonocócica generalmente se manifiesta en el curso de los primeros cinco días de vida, caracterizándose inicialmente por una secreción acuosa clara. Suelen estar afectados ambos ojos, pero no necesariamente con la misma intensidad. La oftalmía gonocócica no tratada puede extenderse para afectar la córnea (queratitis) y la cámara anterior del ojo. Es posible que origine perfora-

ción corneal y ceguera. Antes de la introducción de las medidas profilácticas adecuadas, la ophtalmia neonatorum era la causa más frecuente de ceguera adquirida.

Para el diagnóstico de esta enfermedad se realiza tinción de Gram y cultivo del exudado. Si se detectan gonococos, se sugiere la administración de penicilina por vía parenteral. Sin embargo, recientemente han aparecido gonococos resistentes a este antibiótico. Estas cepas son susceptibles a la espectinomicina, eritromicina y ciertos derivados de las cefalosporinas. Se carece de experiencia en el tratamiento por medio de estos antibióticos y tampoco se dispone, por el momento, de los datos farmacológicos de la espectinomicina en el recién nacido. En consecuencia, se recomienda el empleo de una cefalosporina por vía parenteral para la enfermedad producida por estos gonococos productores de penicilinas.

Los pacientes deberán ser aislados, teniendo precaución en el lavado de las manos dado el carácter altamente contagioso del exudado. Desde el principio del tratamiento, deberán llevarse a cabo irrigaciones salinas con mucha frecuencia; es probable que la irrigación salina aislada sea tan eficaz como la combinación de suero salino con antibióticos tópicos, cuando se está empleando simultáneamente un tratamiento parenteral.

Neisseria meningitidis. El espectro de enfermedades invasivas producidas por N. meningitidis, va de bacteremia transitoria asintomática, que desaparece espontáneamente, a enfermedad fulminante, que produce la muerte pocas horas después de que aparece el primer síntoma.

Estudios realizados por Baker (7) demuestran que el serotipo B de N. meningitidis afecta principalmente a niños menores de 12 meses de edad. Por el contrario, el serotipo C rara vez se presenta causando enfermedad en niños menores de

3 meses. Esta enfermedad se ha observado en neonatos y la mayoría se presenta en niños menores de 2 años de edad.

Los síntomas y signos de la enfermedad incluyen evidencia de infección respiratoria, accesos febriles, cefaleas, letargia y vómitos. Se presentan petequias en el 50 a 60% de los pacientes.

El diagnóstico se basa en el aislamiento del microorganismo a partir de sangre, LCR o petequias. Se ha utilizado la CIE y la aglutinación en látex para detectar el antígeno circulante en suero, LCR y orina de pacientes con enfermedad meningocócica.

La penicilina se recomienda como medicamento de elección para el tratamiento de las meningocóccias.

En nuestro país, N. meningitidis no es un problema de salud pública; en el Instituto Nacional de Pediatría, en once años sólo se registró un caso de sepsis neonatal por este microorganismo y se trató de un caso importado, de personas estadounidenses procedentes de Miami, con 48 horas de estancia en la Ciudad de México. (3)

## 2.8 Bacterias anaerobias

El significado clínico de las bacterias anaerobias sólo se ha apreciado ampliamente, después de que se desarrollaron técnicas de cultivo de anaerobios, relativamente simples.

La frecuencia de la infección anaerobia se ha estudiado más extensamente en adultos, pero hay reportes recientes sobre su frecuencia e importancia en neonatos y lactantes mayores. Generalmente se encuentran asociadas a traumas, tejido desvitalizado, aspiraciones e isquemia gastrointestinal, factores que se presentan en muchos neonatos después de un embarazo de alto riesgo.

Las manifestaciones clínicas son muy similares a las encontradas en pacientes con sepsis por patógenos aerobios. El



tétanos neonatal sigue siendo un problema de salud pública en países en vías de desarrollo como México. Es un cuadro septicémico causado por un bacilo anaerobio, esporulado, Gram positivo; generalmente se adquiere por contaminación del cordón umbilical al ser cortado o cubierto con material contaminado. En México se reporta una tasa de 0.9 por 100,000 habitantes; la mortalidad en la India es de 74% y en Irán del 64%. En el Instituto Nacional de Pediatría de México se reporta menos del 10% de mortalidad gracias al uso de respiración asistida, de sedantes y relajantes musculares y del uso oportuno de penicilina. Esta es una enfermedad que se puede prevenir con medidas sanitarias en el momento del parto y mediante programas de inmunización con toxoide tetánico en embarazadas y niños. (4)

Otro microorganismo anaerobio que se ha aislado como causante de septicemias en recién nacidos es Bacteroides fragilis. Las especies del género Bacteroides son flora normal del tracto genital femenino y recientemente se le ha relacionado con complicación en el embarazo como amnioititis, aborto séptico y endometritis. (47) Harrod y Steven reportaron 3 casos de septicemia neonatal por Bacteroides, de los cuales 2 fallecieron a pesar del tratamiento antimicrobiano y uno respondió a la terapéutica con clindamicina. (47)

Law y Marks (64) reportaron un caso de meningitis causada por Bacteroides fragilis que respondió satisfactoriamente al tratamiento precoz con metronidazol y el recién nacido no presentó secuelas neurológicas. Este medicamento tiene una acción bactericida muy rápida en contra de anaerobios y alcanza altas concentraciones en LCR aun cuando la vía de administración sea oral. Sin embargo, se desconoce la farmacocinética tanto del metronidazol como de la clindamicina en el neonato.

Otra enfermedad que se ha asociado a bacterias anaero-

bias, en especial al género Clostridium, es la enterocolitis necrozante neonatal (ENN). En particular, Clostridium difficile se ha relacionado con esta enfermedad. Han y cols (46) encontraron que en 12 de 13 neonatos con ENN se pudo detectar la presencia de la toxina y/o el microorganismo, por lo que lo asociaron como agente etiológico de la enfermedad y evaluaron la efectividad de la vancomicina como tratamiento de elección.

Sturm y cols (96) aislaron Clostridium butyricum de un neonato con ENN a partir de fluido peritoneal y LCR. El microorganismo resultó resistente a la penicilina y sensible a vancomicina. En general, estos microorganismos no se consideran como patógenos y mucho menos causantes de meningitis neonatal.

Si las especies del género Clostridium que son resistentes a los aminoglucósidos, son importantes en la patogénesis de la ENN, el papel de los antibióticos orales no absorbibles debe ser reconsiderado en el tratamiento y prevención de la ENN. (96)

## 2.9 Otras bacterias

Treponema pallidum. La Dra. Anzures del Hospital General de México (3) reportó un caso de sífilis neonatal. El paciente presentó al nacer lesiones mucocutáneas diseminadas en todo el cuerpo y manifestaciones de dificultad respiratoria no progresiva por obstrucción con secreciones mucosas, hepatoesplenomegalia importante e ictericia. Se administró penicilina G cristalina a dosis de 50,000 unidades/kg/día, distribuyendo 25,000 unidades cada 6 horas vía endovenosa durante 3 días. Al cuarto día se cambió a vía intramuscular aplicando 50,000 unidades cada 12 horas hasta completar 14 días.

La sífilis neonatal sigue presentándose de preferencia en hospitales que atienden a personas de escasos recursos eco

nómicos. El treponema puede pasar la placenta teóricamente en cualquier momento del embarazo y mientras más temprano es la invasión al producto in utero, mayor es la oportunidad de lesiones agudas multisistémicas. En el momento del nacimiento, el microorganismo puede diseminarse a todos los órganos y tejidos incluyendo el paso al sistema nervioso central.

La penicilina sigue siendo el tratamiento de elección, ya que por su difusión rápida, cura en poco tiempo las lesiones húmedas mucocutáneas, las cuales representan un alto riesgo de contagio para el personal que maneja al neonato. La ausencia de compromiso neurológico permite esperar un mejor pronóstico. En el caso reportado, el paciente estaba asintomático al mes de tratamiento.

El manejo preventivo durante el embarazo facilitaría la curación de la sífilis materna e impediría el riesgo neonatal.

Flavobacterium meningosepticum. Es un bacilo acuático Gram negativo que se ha encontrado como causante de brotes de meningitis neonatal en algunas unidades neonatales (101). El tratamiento de elección incluye rifampicina, eritromicina o novobiocina, ya que generalmente estos microorganismos son resistentes a los antibióticos utilizados en la meningitis neonatal.

En general, el microorganismo se encuentra contaminando recipientes con soluciones acuosas como agua destilada y desinfectantes, por lo que se deben realizar supervisiones periódicas de este tipo de materiales para evitar estas enfermedades que presentan un alto índice de mortalidad.

Citrobacter diversus. Recientemente se ha incrementado el número de casos reportados de meningitis causada por Citrobacter. Estos microorganismos provocan abscesos cerebrales en un alto porcentaje de pacientes (42), con un índice de mortalidad del 34% y los sobrevivientes presentan secuelas

neurológicas. En el caso reportado por Greene y cols (42), el neonato que desarrolló meningitis y ventriculitis, respondió al tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol que se ha utilizado con éxito en infecciones del sistema nervioso central.

Plesiomonas shigelloides. Es un bacilo Gram negativo del cual sólo se han descrito 3 casos de septicemia y meningitis neonatal (79). Las manifestaciones clínicas no son especiales y coinciden con las causadas por microorganismos Gram negativos. En su identificación son especialmente importantes las pruebas de oxidasa y catalasa para las cuales es positiva. Se desconoce la fuente de infección en los tres casos reportados y las tres cepas fueron sensibles a antibióticos comúnmente utilizados en septicemia neonatal.

#### 2.10 Chlamydia trachomatis

Las clamidias son parásitos bacterianos intracelulares obligados. C. trachomatis causa la conjuntivitis de inclusión que es una enfermedad ocular del recién nacido, que deriva de la infección del tracto genital adulto. Entre los neonatos en quienes se hace el diagnóstico, hay una preponderancia de lactantes prematuros, lo que se puede atribuir a la hospitalización más prolongada y, como consecuencia de ella, un reconocimiento de la enfermedad o a un aumento de la susceptibilidad a la infección en neonatos prematuros. No existen pruebas evidentes en contra ni a favor de la posibilidad de que las infecciones por clamidias predispongan a los partos prematuros.

La presentación de la conjuntivitis neonatal, generalmente comienza unos pocos días después del nacimiento, aunque existen varios casos que comenzaron durante el día del nacimiento (33). No es rara la aparición tardía durante la segunda semana de vida. Generalmente, el recién nacido tiene un estado de salud normalmente bueno y presenta pocos sínto-

mas de enfermedad sistémica. Es frecuente la afectación unilateral. La exudación puede ser mucopurulenta, pero frecuentemente es muy pequeña siendo la acumulación del exudado y un ligero edema de los párpados los únicos signos de enfermedad.

El diagnóstico se realiza mediante raspado de la conjuntiva tarsal y detección de las inclusiones citoplasmáticas típicas en las células epiteliales (no en el exudado). En ciertos centros se dispone de células de cultivo tisular, mantenidas especialmente para el cultivo de Chlamydia. Generalmente se emplea un clip de papel abierto para el raspado de la conjuntiva; el material obtenido se coloca cuidadosamente en un portaobjetos y se tiñe mediante el método de Giemsa. Si no se trata adecuadamente, la inflamación aguda persiste durante varias semanas evolucionando a una fase subaguda de infección conjuntival moderada, con secreción purulenta escasa.

La evidencia preliminar sugiere que la eritromicina administrada por vía oral es más eficaz que la tetraciclina o la sulfacetamida sódica, aplicada en forma tópica para el tratamiento de las conjuntivitis por clamidias. La aplicación tópica únicamente suprime el crecimiento de clamidias, mientras que la eritromicina erradica el microorganismo en la mayoría de los pacientes. De cualquier forma, no se han establecido diferencias en la eficacia del tratamiento tópico y el tratamiento oral. La mayoría de los casos curan sin dejar secuelas. (33)

### III METODOS DE DIAGNOSTICO

#### 3.1 Identificación de sepsis en el neonato

Uno de los problemas más importantes en el manejo de los neonatos es que, a diferencia de los adultos, cuando se plantea la duda con respecto al diagnóstico de sepsis neonatal, no se dispone de mucho tiempo para tomar una decisión ya que una demora puede ser fatal. Por ello es esencial manejar una serie de elementos clínicos y de laboratorio que ayuden a establecer un juicio adecuado y evitar el sobrediagnóstico de sepsis que también conlleva riesgos por los tratamientos exagerados.

La sutileza de los signos clínicos es el sello característico de la septicemia en el recién nacido. A diferencia del comienzo repentino con fiebre alta, escalofríos, leucocitosis y postración observado en niños mayores y adultos, la septicemia en el neonato suele manifestarse por signos indeterminados, poco específicos y poco espectaculares. El primer aviso en el recién nacido, sobre todo en el prematuro, puede ser una simple observación de la enfermera de que "este niño no está bien". Este tipo de neonatos y otros que simplemente comen mal o presentan regurgitaciones o están irritables, sin fiebre y sin signos meníngeos o de enfermedad constitucional, pueden presentar cultivos sanguíneos positivos.

Es evidente que no todos los recién nacidos que presentan estas manifestaciones tienen septicemia, por lo cual hay que buscar otros indicios que permitan orientar el diagnóstico hacia la sepsis. Generalmente éstos podrán encontrarse haciendo un estudio cuidadoso del expediente de la madre y un examen clínico metódico del neonato. En presencia de signos indeterminados y poco específicos en el recién nacido y antecedentes de complicaciones obstétricas en la madre, es preciso hacer un hemocultivo, aun cuando el examen clínico

del niño sea completamente negativo. Algunas de las manifestaciones clínicas de sepsis neonatal se muestran en la tabla 3-1.

Tabla 3-1. Manifestaciones clínicas de sepsis neonatal.  
(4)

Datos clínicos	% de presentación
Hipertermia	50
Hipotermia	15
Insuficiencia respiratoria	35
Cianosis	25
Ictericia	35
Hepatomegalia	35
Irritabilidad	80
Sopor	20
Rechazo a alimentos	70
Vómito	25
Diarrea	15
Distensión abdominal	15

Es difícil determinar el comienzo exacto de la septicemia ya que puede presentarse en cualquier momento durante el primer mes de vida, aunque la mayoría de los autores están de acuerdo en que el noveno día corresponde a la fecha promedio de inicio.

#### 3.1.1 Fiebre en el recién nacido

La fiebre en el recién nacido se ha considerado como un síntoma inconsistente de sepsis. Sin embargo, Voora y cols (104) realizaron un estudio para determinar la incidencia y causas de fiebre en niños nacidos a término, durante los primeros cuatro días de vida y hacen una correlación con otros

datos de laboratorio útiles en el diagnóstico de septicemia.

Definieron la fiebre en el período neonatal como una temperatura rectal  $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ . Estudiaron a 100 niños no prematuros que presentaron fiebre durante los primeros cuatro días de vida. De ellos, el 45% mostró otros síntomas además de fiebre; entre los más comúnmente encontrados están: irritabilidad, diarrea, vómito, distensión abdominal, letargia, succión deficiente y dificultad respiratoria. Sin embargo, los neonatos con fiebre y septicemia comprobada (por hemocultivo) presentaron una mayor incidencia de irritabilidad y diarrea.

En este estudio, el porcentaje de recién nacidos con septicemia, detectada por la presencia de fiebre fué del 91%; el porcentaje de recién nacidos sin septicemia y que fueron afebriles, fué del 99.1%. Por lo tanto, la presencia de fiebre puede interpretarse como síntoma de septicemia en neonatos no prematuros en un alto porcentaje.

El grado de elevación de temperatura también resultó útil, ya que la frecuencia de septicemia fue significativamente mayor en los neonatos que presentaron temperaturas superiores a  $39^{\circ}\text{C}$ .

Con respecto a los datos de laboratorio, Voora y cols encontraron como único hallazgo importante la cuenta de glóbulos blancos disminuida en los neonatos con septicemia, en comparación con los que no la presentaron.

En neonatos prematuros con septicemia, es más frecuente observar temperaturas subnormales y fluctuaciones irregulares. Al valorar la inestabilidad térmica y la tendencia a la hipotermia en los casos de infección, debe tenerse en cuenta que ésta puede pasar inadvertida en una incubadora si no se analiza la producción de calor del aparato, la que, en estos casos tiene que ser incrementada para mantener la misma temperatura corporal del recién nacido. (93)



### 3.1.2 Hemocultivo

El aislamiento de un microorganismo a partir de una localización dada, tal como la sangre, LCR, orina, abscesos, espacios pleural y peritoneal, articulaciones, huesos y cavidades del oído medio, confirma la impresión clínica de enfermedad bacteriana sistémica. Por el contrario, el aislamiento de un microorganismo de localización mucocutánea tales como la piel, conducto auditivo externo, rinofaringe, aspirado gástrico o recto, generalmente no refleja el estado microbiológico de la sangre, LCR u otros tejidos orgánicos. Debe destacarse que el cociente entre colonización y enfermedad, para la mayoría de los patógenos del recién nacido, es de aproximadamente 100 a 200:1, lo que quiere decir que de cada recién nacido con enfermedad bacteriana sistémica confirmada, existen 100 o más niños con colonización superficial por éstos microorganismos, pero sin enfermedad bacteriana. (33)

Se recomienda efectuar cultivos de sangre múltiples, (3 o más) para el diagnóstico de septicemias en personas adultas; sin embargo, en recién nacidos ello no resulta práctico por razones obvias. Franciosi y Favara (33) presentaron un estudio retrospectivo de cultivos sanguíneos únicos, en infantes de menos de 28 días. Para ello se extrajeron aproximadamente de 1 a 3 ml de sangre, que se colocaron en un frasco heparinizado que contenía 5 ml de tripticase soya caldo y un agar inclinado; de 56 pacientes con cultivos positivos, se consideró que 28 tenían septicemia y que era satisfactorio un solo cultivo. No obstante, en lo posible se deben efectuar dos cultivos.

La sangre de los recién nacidos se obtiene de una vena periférica, después de limpiar la piel con alcohol, yodo, o ambos. La sangre obtenida a partir de venas periféricas muestran una frecuencia menor de contaminación que los cultivos de sangre del cordón umbilical. Sin embargo, la obtención de sangre de venas periféricas puede presentar algunas dificultades.

des.

Se han realizado varios experimentos para determinar la cantidad mínima de sangre requerida para la detección de la septicemia, que depende del número de microorganismos circulantes en un momento determinado. Knudson y cols (56) desarrollaron un procedimiento para obtener un cultivo sanguíneo, utilizando sangre del talón en un capilar (heelstick micro-methods). Por éste método, la cantidad de sangre que se obtiene es de 0.2 ml, que se reciben en una botella que contiene 30 ml de tripticase soya caldo. Simultáneamente se tomaron muestras de sangre venosa (0.5 a 1 ml) utilizando el mismo medio de cultivo.

Todos los cultivos de sangre venosa que fueron positivos, lo fueron también para el mismo microorganismo por el método del talón; se observó que tres infantes que padecían de enterocolitis necrozante tuvieron cultivo negativo de sangre venosa y positivo de talón.

Dietzman y cols (30) realizaron un estudio similar demostrando que los neonatos con sepsis por E. coli presentan entre 5 y más de 1,000 unidades formadoras de colonias por ml de sangre. En consecuencia, el cultivo de cantidades de sangre tan pequeñas como 0.2 ml sería suficiente para la detección de sepsis por E. coli en estos pacientes.

Sin embargo, no se dispone de datos equivalente para los distintos patógenos de la septicemia neonatal. En consecuencia, hasta que no existan estudios adicionales, parece razonable obtener entre 0.5 y 1 ml de sangre para el cultivo. Se obtienen resultados óptimos cuando el volumen de sangre a cultivar oscila entre el 5 y .10% de la cantidad total del medio de crecimiento líquido en el que se hará la inoculación.

Un hemocultivo positivo se considera, en general, como diagnóstico de sepsis neonatal. Desafortunadamente, en algunos neonatos en quienes se prueba posteriormente que tienen

septicemia, han presentado cultivos negativos. Por otro lado, se debe considerar que se pueden presentar falsos positivos por contaminación, por lo cual un cultivo positivo es más significativo cuando se está seguro de que la muestra se obtuvo adecuadamente y contiene un solo tipo de microorganismo (son raras las septicemias múltiples).

### 3.1.3 Cuenta de leucocitos

Entre los datos de laboratorio que facilitan el diagnóstico de infección en el recién nacido, se encuentra la cuenta de leucocitos.

La leucocitosis generalmente está presente en la septicemia neonatal, pero sólo puede detectarse comparando la cuenta de células blancas con los valores normales. Estas cuentas presentan un rango muy amplio que cambia diariamente durante los primeros días de vida.

Stern (94) señala que cifras de recuento de leucocitos entre 5,000 y 30,000/ml son normales en los neonatos durante la primera semana de vida, sobre todo si existieron factores de tensión como asfixia. Cifras superiores a 30,000/ml son sospechosas, pero las inferiores a 5,000/ml representan un gran riesgo ya que suelen expresar sepsis grave y limitación en las defensas del huésped. La tabla 3-2 muestra el rango normal de neutrófilos en los neonatos a término y en los prematuros.

Tabla 3-2. (33)

Edad (días)	A término/ml	Prematuros/ml
Nacimiento	4,000 - 13,000	2,000 - 9,000
1	7,000 - 19,000	2,000 - 14,000
2	4,000 - 14,000	2,000 - 9,000
3	2,000 - 8,000	2,000 - 8,000
4 - 10	2,000 - 6,000	1,000 - 7,000

### 3.1.4 Velocidad de sedimentación y cuenta de plaquetas

En la evaluación de neonatos con sospecha de enfermedades infecciosas bacterianas, se han recomendado múltiples pruebas de laboratorio. La velocidad de sedimentación globular (VSG) en los pacientes infectados suele ser elevada, por encima de los niveles normales de 1 a 2 mm/hora a las 12 horas de edad, y de 17 a 20 mm/hora a los 14 días de edad.

(103) La velocidad de sedimentación no suele elevarse hasta 24 a 48 horas después del inicio de los signos clínicos de la enfermedad.

La cuenta de plaquetas se realiza por microscopía de contraste de fase y se considera como sospechosa una cuenta mayor o igual a 150,000/ml. Para ambos estudios se ha demostrado que en la fase de curación regresan a sus valores normales y son pruebas que se pueden efectuar en la mayoría de los hospitales que manejan este tipo de niños. (103)

### 3.2 Diagnóstico de meningitis

La interpretación de los valores de la cuenta celular en LCR de recién nacidos puede resultar compleja. Durante los primeros días de vida es factible detectar hasta 32 células de la serie blanca por  $\text{mm}^3$  (media de 8 células/ $\text{mm}^3$ ) en el LCR de neonatos no infectados, sanos o expuestos a elevado riesgo. Aproximadamente el 60% de estas células son leucocitos polimorfonucleares. Durante la primera semana de vida, el recuento celular disminuye gradualmente en recién nacidos a término aumentando, por el contrario, en neonatos prematuros. Los recuentos celulares al mes de vida oscilan entre 0 y 10 células/ $\text{mm}^3$ . (33)

La concentración de proteínas en el LCR puede alcanzar niveles de 170 mg/dl con una proporción de glucosa en LCR a glucosa sanguínea de entre el 70 y 80%, siendo frecuentemente superior al 100% en neonatos, tanto a término como prematuros.

Cuando los resultados del LCR, obtenidos de recién nacidos con meningitis bacteriana confirmada, se comparan con los de recién nacidos normales o sometidos a elevado riesgo, no se detectan diferencias significativas. Por ejemplo, aproximadamente el 30% de neonatos con meningitis por estreptococo grupo B, presenta recuentos leucocitarios en LCR normales (menor de 32 células/mm<sup>3</sup>), mientras que, en tan solo el 4% de neonatos con meningitis producida por microorganismos Gram negativos, se obtienen recuentos normales. (33) De forma semejante, la proporción de glucosa del LCR a glucosa sanguínea, es normal en el 45% de pacientes con meningitis estreptocócica, y en el 15% de pacientes con meningitis coliforme. Sin embargo, cuando se considera la evaluación completa del LCR (que incluye las tinciones de Gram), en menos del 1% de los recién nacidos con meningitis bacteriana confirmada, se observa un LCR absolutamente normal. En consecuencia, aunque la observación de un LCR completamente normal no descarta integralmente la posibilidad de una meningitis supurativa, disminuye, al menos, la probabilidad de la misma. En algunos pacientes en los que el diagnóstico es dudoso, deberá repetirse la punción lumbar 4 a 6 horas después (independientemente de que se haya instaurado o no el tratamiento), lo que resulta útil a la hora de establecer el diagnóstico.

### 3.2.1 Contrainmunolectroforesis (CIE)

Los métodos más empleados en la actualidad son los de diagnóstico rápido como la CIE, que se emplea para detectar antígenos bacterianos capsulares en el LCR, y en otros espacios orgánicos. En función de la fuente de los sueros empleados en esta prueba, se puede llegar al diagnóstico de meningitis mediante la CIE en la mayoría de los pacientes con meningitis por H. influenzae tipo b, y por los grupos meningocócicos B y C, si se evalúan el LCR, suero y orina. En aproximadamente 70% de neonatos con meningitis por E. coli K1, se detecta antígeno K1 en LCR, en suero o en ambos. (4) El anti-

geno estreptocócico del grupo B III se ha detectado en el LCR y suero de aproximadamente el 90% de neonatos infectados. La cuantificación del antígeno resulta útil para la elaboración de un pronóstico en los neonatos que presentan meningitis por E. coli Kl. (33)

### 3.3 Diagnóstico de enfermedades de vías urinarias

El diagnóstico de la enfermedad urinaria se confirma mediante el examen y cultivo de orina. Los resultados de estas pruebas dependen del método de recolección de la muestra urinaria. La mayoría de los pediatras obtienen la orina mediante el empleo de un recipiente plástico estéril, aplicado al periné previamente desinfectado. Sin embargo, la orina obtenida mediante este método puede presentar un recuento celular elevado, como consecuencia de una circuncisión reciente, un reflujo vaginal de orina o la contaminación a partir del periné. Por otra parte, las células de la serie blanca deberán diferenciarse de las células epiteliales redondeadas que aparecen en cantidades significativas en la orina durante los primeros días de vida.

Los cultivos urinarios cuantitativos, obtenidos de neonatos con enfermedad confirmada, contienen más de 50,000 colonias/ml (generalmente 100,000 colonias/ml o cantidades superiores). Deberá considerarse significativa cualquier cifra de bacterias obtenidas en una muestra urinaria mediante punción vesical. Esta técnica constituye la fuente de orina ideal para el cultivo y es inocua en la mayoría de los recién nacidos. No deberá utilizarse este método en neonatos deshidratados o con problemas hemorrágicos. Si se obtiene una muestra de orina mediante aplicación de una bolsa estéril y ésta contiene menos de 100,000 colonias/ml de una única especie bacteriana, o si el cultivo aporta una población bacteriana mixta, deberá obtenerse una nueva muestra de orina para cultivo mediante punción vesical suprapúbica. (33)

### 3.4 Diagnóstico de conjuntivitis

Cualquier recién nacido que presente una secreción conjuntival deberá ser examinado meticulosamente con el fin de determinar su etiología. Se deben realizar tres pruebas: 1) tinciones de Gram y con azul de metileno del exudado; 2) cultivo del exudado; y 3) tinción de Giemsa y cultivo para Chlamydia de raspados obtenidos de la conjuntiva palpebral inferior, una vez que se ha limpiado el exudado. Sobre la base de los resultados de estas muestras teñidas deberá instaurarse el tratamiento adecuado.

Si se detectan bacilos Gram negativos en el exudado teñido, deberá considerarse inicialmente la posibilidad de Pseudomonas aeruginosa, dado el riesgo de desarrollo de una endoftalmitis necrozante virulenta. En este caso, una conjuntivitis inicialmente moderada puede evolucionar, infectando a todo el globo ocular en el curso de 12 a 24 horas. El diagnóstico precoz y la instauración inmediata del tratamiento antimicrobiano adecuado resultan fundamentales.

El diagnóstico de la infección ocular por clamidias se realiza mediante raspado de la conjuntiva tarsal y detección de las inclusiones citoplasmáticas típicas en las células epiteliales (no en el exudado). (33)

### 3.5 Diagnóstico de las enfermedades de vías respiratorias inferiores

El recuento leucocitario no suele ser útil en la diferenciación de la neumonía bacteriana y viral. La excepción aparece en neonatos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria aguda, producida por estreptococos del grupo B. En estos pacientes, el recuento leucocitario a menudo pone de manifiesto una leucopenia con un aumento en la proporción de formas en banda.

Los hemocultivos y el material obtenido de la aspiración

traqueal, a menudo resultan útiles en la definición del agente etiológico de la neumonía neonatal. Deberá considerarse la punción pulmonar en aquellos neonatos gravemente enfermos con neumonía consolidada en los que se desconoce la etiología o en el niño que no responde al tratamiento antimicrobiano convencional. El material obtenido mediante aspiración, se tiñe con Gram para su visualización directa y se realiza cultivo.

En todo neonato en que se sospeche enfermedad de vías respiratorias inferiores, deberá realizarse una radiografía torácica. En ausencia de hallazgos físicos específicos, puede no detectarse la evidencia radiográfica de la neumonía. Aunque generalmente no es posible determinar la etiología de la neumonía neonatal sobre la base de la radiografía, existen ciertos patrones radiológicos asociados con enfermedades específicas. (33)

### 3.6 Detección de complejos inmunes

Debido a que el comienzo de cualquier reacción inmune humoral da como resultado la formación de complejos antígeno-anticuerpo circulantes, Hoyoux y cols (52) realizaron un estudio para saber si la detección de dichos complejos inmunes en el suero de los recién nacidos, podría facilitar el diagnóstico temprano de infección neonatal; para esto se estudiaron 64 neonatos que se seleccionaron debido a que presentaron ciertas anormalidades clínicas que, aunque reflejaron un alto riesgo de infección no daban ninguna seguridad. Algunos de los datos clínicos considerados son: esplenomegalia sin hemólisis, presencia de ictericia, episodios repentinos de cianosis, dificultades respiratorias, presencia de eritema en la piel persistente por lo menos durante dos días y anormalidades en las heces.

Se tomaron muestras de sangre capilar y del cordón umbilical realizándose los siguientes análisis: cultivo bacterio



lógico, determinación del nivel de fibrinógeno y determinación de neutrófilos en banda. La detección de los complejos inmunes circulantes, tanto en el suero de los recién nacidos sospechosos como en otros 11 neonatos que no presentaron ninguna anormalidad clínica, se realizó utilizando la capacidad que tienen dichos complejos de inhibir la aglutinación de partículas de látex con el factor reumatoide humano.

El factor reumatoide se obtuvo del suero de un paciente con artritis reumatoide activa, del cual se eliminó el complemento calentándolo a 56°C durante 20 min. Posteriormente, este suero aglutinante se diluyó en un amortiguador de glicina 1/200 que constituyó el título de la última dilución capaz de producir la aglutinación en látex. Esta última dilución se utilizó para la detección de los complejos inmunes mediante la prueba de inhibición.

El suero de los 64 recién nacidos sospechosos presentó una capacidad inhibitoria sobre la aglutinación en látex del factor reumatoide. Cuarenta y nueve de ellos (76.5%) tuvieron un título mayor o igual a 1/4. Estos resultados se muestran en la tabla 3-3. (52)

Por otro lado, ninguno de los neonatos clínicamente sanos presentaron un título superior a 1/4. Los autores sugieren que un título menor o igual a 1/2 representa el valor normal. No se encontró ninguna relación entre el nivel de complejos inmunes y el nivel de fibrinógeno o la cuenta de neutrófilos en banda. Sin embargo, se obtuvo una correlación significativamente alta entre el nivel de complejos inmunes y la severidad de los hallazgos clínicos.

Con relación a las pruebas biológicas clásicas que se realizan en caso de infección neonatal, es importante hacer notar que sólo cinco niños presentaron prueba fehaciente de la existencia de una bacteria patógena y todos ellos tuvieron niveles patológicos de complejos inmunes circulantes.

Tabla 3-3.

Título de inhibición	# de neonatos clínicamente no infectados	# de neonatos sospechosos de infección
1/1	-	5
1/2	7	10
1/4	4	24
1/8	-	18
1/16	-	6
1/32	-	1

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, parece que la detección de complejos inmunes circulantes durante la primera semana de vida constituye un nuevo parámetro biológico, el cual, junto con una escala de factores de riesgo, puede proveer una seguridad máxima para asumir la existencia, o la pronta ocurrencia, de una infección neonatal. Esta prueba es fácil de realizar y se obtienen resultados en 10 minutos; lo cual constituye una gran ventaja ya que la terapia adecuada puede administrarse antes de recibir los resultados de otros análisis biológicos más tardados.

#### IV TRATAMIENTO Y CONTROL DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL RECIEN NACIDO

##### 4.1 Pautas de dosificación de antibióticos en neonatos

Se ha escrito mucho sobre el empleo irracional de los agentes antimicrobianos en los niños recién nacidos (74,37). Las "desaveniencias terapéuticas" como la hipoplasia gingival, secundaria al tratamiento con tetraciclina y sordera secundaria a la estreptomycinina y kanamicina, eran consecuencia fundamentalmente de la carencia de datos farmacológicos de estos medicamentos en recién nacidos. Las dosificaciones en neonatos se calculaban a partir de fórmulas simplificadas que se limitaban a reducir la dosificación habitual del adulto, o a partir de informaciones obtenidas de hombres y mujeres sanos. En cualquiera de los casos, la cantidad de antibiótico administrado al recién nacido resultaba frecuentemente en niveles subterapéuticos o tóxicos.

En los últimos años, los médicos han tomado conciencia de que muchos de los procesos fisiológicos y metabólicos del recién nacido se encuentran sometidos a cambios constantes durante sus primeros días de vida, y de que estas alteraciones afectan de manera profunda la farmacocinética de los antibióticos. Durante la última década, las investigaciones sistemáticas de estos medicamentos han aportado una comprensión más racional sobre los factores que afectan la absorción, distribución y excreción de los antimicrobianos en niños recién nacidos. Como consecuencia de estos estudios, se han definido las pautas de dosificación y los intervalos de administración de los medicamentos más frecuentemente empleados, los que se muestran en la tabla 4-1. Se ofrecen estas pautas de dosificación como una guía orientativa para el empleo inocuo y eficaz de los antibióticos en los niños recién nacidos. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que serán necesarias modificaciones de estas pautas sugeridas, en recién nacidos prematuros con pesos inferiores a 1.200 g en el momento del naci-

miento, en pacientes con función hepática o renal deprimida y en neonatos con estados metabólicos o fisiológicos alterados (insuficiencia cardíaca congestiva, choque, hipotiroidismo), en los que el volumen de distribución del fármaco en el organismo puede verse muy alterado. Bajo estas circunstancias, el método más sensible para la prescripción del antibiótico consiste en la vigilancia de las concentraciones séricas, ajustando la dosis en función de éstas. (33)

TABLA 4-1 PAUTAS DE DOSIFICACION DE ANTIBIOTICOS EN NEONATOS

FARMACO	VIA	DOSIFICACION (mg/kg)	FRECUENCIA DE ADMINISTRACION	
			Lactantes $\leq$ 1 semana de edad	Lactantes $>$ 1 semana de edad
Amicacina	IM, IV	7,5	12 h	12 h ( $\approx$ 8 h)
Ampicilina*	IV, IM	25	12 h	8 h
Carbencilina	IV, IM	100	12 h	8 h si PC $\leq$ 2.000 g 6 h si PC $>$ 1.000 g
Cloramfenicol	IV	25	24 h	12 h
Sulfato de colistina	Oral	4	6 h	6 h
Gentamicina	IM, IV	2,5	12 h	8 h
Kanamicina	IM, IV	7,5 10	12 h si PC $\leq$ 2.000 g 12 h si PC $>$ 2.000 g	12 h si PC $\leq$ 2.000 g 8 h si PC $>$ 2.000 g
Meticilina*	IV, IM	25	12 h	8 h si PC $\leq$ 2.000 g 6 h si PC $>$ 2.000 g
Nafcilina**	IV	25	12 h	8 h si PC $\leq$ 2.000 g 6 h si PC $>$ 2.000 g
Sulfato de neomicina	Oral	25	6 h	6 h
Oxacilina	IV, IM	25	12 h	8 h si PC $\leq$ 2.000 g 6 h si PC $>$ 2.000 g
Penicilina G*	IV, IM	25.000 unidades	12 h	6 u 8 h
Penicilina G procaína	IM	50.000 unidades	24 h	24 h
Tobramicina	IM, IV	2	12 h	12 h ( $\approx$ 8 h)

\* Para la meningitis, doblar la dosis prescrita.

\*\* I. a nafcilina *no* deberá emplearse en lactantes ictericos.

PC = Peso corporal.

#### 4.2 Tratamiento de las principales enfermedades infecciosas

Sepsis neonatal. Los recién nacidos con sospecha de sepsis deberán ser tratados con una combinación que incluya una penicilina y un antibiótico aminoglucósido. La elección de los antibióticos deberá basarse en la experiencia de los médicos y en las susceptibilidades antimicrobianas de las bacterias recientemente aisladas, tanto de recién nacidos enfermos como sanos. En general se recomiendan ampicilina y gentamicina por las siguientes razones. La ampicilina es eficaz in vitro e in vivo frente a estreptococos del grupo B, Listeria y enterococos; además es activa frente a aproximadamente el 65% de las cepas de E. coli. La gentamicina presenta un amplio espectro antimicrobiano frente a muchas enterobacterias, incluidas la mayoría de las cepas de E. coli, Klebsiella, Enterobacter y Proteus; también manifiesta actividad frente a especies de Pseudomonas. Estos dos fármacos son inocuos y eficaces en neonatos con sepsis y meningitis sospechadas o confirmadas. Si se selecciona la kanamicina como aminoglucósido, se suele emplear carbenicilina, en vez de ampicilina como fármaco asociado, puesto que la kanamicina no es activa frente a Pseudomonas aeruginosa. Sin embargo, cuando la experiencia epidemiológica o las lesiones cutáneas sugieran infecciones por Pseudomonas, deberán administrarse carbenicilina y gentamicina. (33)

Una vez que se disponga de las pruebas del cultivo y de los estudios de susceptibilidad, las pautas terapéuticas pueden cambiar. Así, se prefiere el empleo de ampicilina sola en las infecciones por Listeria y por enterococos, mientras que la penicilina constituye el fármaco de elección para la enfermedad estreptocócica del grupo B. La gentamicina o kanamicina solas o combinadas con ampicilina, se emplean en las infecciones por coliformes.

La duración del tratamiento antimicrobiano para la sep-

sis neonatal suele oscilar entre 7 y 10 días o prolongarse de 5 a 7 días después de la remisión de los signos y síntomas de la infección. El retraso en la mejoría clínica o la persistencia de hemocultivos positivos durante el tratamiento, pueden indicar que los antibióticos seleccionados no son los adecuados o que existen focos ocultos de infección.

Los aminoglucósidos más recientes, tobramicina y ampicacina, no deben emplearse en forma sistemática hasta que se disponga de información adicional sobre su toxicidad a largo plazo. La excepción está constituida por aquellas infecciones originadas por microorganismos coliformes Gram negativos resistentes a la kanamicina y a la gentamicina. En tales casos, se prefiere el empleo de ampicacina, puesto que este fármaco no constituye un sustrato adecuado a las enzimas controladas por los ribosomas de las bacterias que regulan la resistencia frente a los otros aminoglucósidos. (33)

Meningitis purulenta. La selección del tratamiento antibiótico adecuado para la meningitis se basa, en parte, en la concentración que alcanzan estos antibióticos en el LCR, en relación con la susceptibilidad de los patógenos productores de la enfermedad. Las concentraciones máximas de penicilina y ampicilina que se alcanzan en LCR son, al menos, de 10 a 100 veces superiores a las susceptibilidades (concentraciones mínimas inhibitorias) de estreptococos del grupo B y de L. monocytogenes. Como consecuencia, la mayor parte de recién nacidos con meningitis producida por estos dos microorganismos, responden de manera precoz al tratamiento con ampicilina o penicilina. Los cultivos de LCR suelen ser negativos en el plazo de 24 a 36 horas después de la instauración del tratamiento. Por el contrario, las concentraciones de agentes aminoglucósidos (kanamicina, gentamicina, tobramicina y ampicacina) en LCR suelen ser equivalentes o superiores, en menor grado, a los valores de concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de los microorganismos coliformes y de Pseudomonas aeruginosa. En consecuencia, no es sorprendente que los cultivos

de LCR de neonatos que presenten meningitis producida por estos microorganismos, a menudo persistan positivos durante dos o tres días, o incluso durante períodos de tiempo superiores. Este retraso en la obtención de cultivos negativos de LCR parece ser consecuencia de un nivel de actividad bactericida in suficiente en el LCR.

En el momento actual, se recomienda el empleo de ampícilina y gentamicina como tratamiento inicial de la meningitis neonatal. Debe repetirse el examen de LCR y su cultivo entre las 24 y 36 horas siguientes al inicio del tratamiento. Si se detectan microorganismos en las tinciones de azul de metileno o de Gram realizadas en el LCR deberá considerarse la necesidad de una modificación del régimen terapéutico.

Una vez que se ha identificado el patógeno, y que se dispone de estudio de susceptibilidad, deberá emplearse la combinación de fármacos o el fármaco único que resulte más eficaz. En general, para las meningitis por estreptococos del grupo B se emplea penicilina G; para L. monocytogenes y para enterococos, se emplea ampícilina; para los bacilos coliformes se emplea la combinación de ampícilina y gentamicina o kanamicina, y para Pseudomonas, carbenicilina asociada a gentamicina. (45,33)

La duración del tratamiento sistémico en la meningitis neonatal depende del agente etiológico y del período requerido para la obtención de cultivos negativos de LCR. Como norma, se suele prolongar la terapéutica durante aproximadamente dos semanas después de la remisión bacteriológica. En los casos de meningitis producidos por estreptococos del grupo B o por Listeria, dos semanas de tratamiento suelen ser apropiadas. Dado que es frecuente que la curación se retrase en aquellos neonatos con enfermedad producida por bacilos entéricos Gram negativos, el tratamiento sistémico en estos casos deberá prolongarse durante un mínimo de tres semanas y, en al

gunos casos, durante un período muy superior. La decisión final sobre el momento en que debe suprimirse la terapéutica, deberá basarse en el curso clínico de la enfermedad y en los hallazgos de LCR, en el momento en que haya que tomar tal decisión.

Otitis media. Cuando el examen otológico manifiesta afección del oído medio, se tiene que examinar meticulosamente al neonato con el fin de detectar otros focos de infección. Si no se localiza ninguno, que será lo más frecuente, al recién nacido se le puede tratar sobre una base ambulatoria, mediante ampicilina o amoxicilina, o bien mediante otros fármacos alternativos. Debe volverse a examinar al niño entre 48 y 72 horas después del inicio del tratamiento con el fin de confirmar la mejoría clínica y la resolución de la afección del oído medio. Si no se detecta mejoría alguna, deberá llevarse a cabo una timpanocentesis, con el fin de examinar las muestras teñidas del líquido del oído medio, así como su cultivo. El tratamiento podrá sufrir modificaciones sobre la base de los hallazgos de estas revisiones. Si se detectan microorganismos Gram negativos o estafilococos, se deberá instaurar un tratamiento parenteral con un aminoglucósido en el caso de bacilos coliformes, o con una penicilina para S. aureus. Si no se identifican microorganismos en neonatos con enfermedades persistentes, se inicia un tratamiento a base de meticilina y gentamicina, que se prolonga hasta que se disponga de los resultados de cultivos y de los estudios de susceptibilidad. (33)

Enfermedad diarreica. El aspecto terapéutico más importante de la enfermedad diarreica neonatal consiste en el mantenimiento de la hidratación y del balance electrolítico. Como norma general, las soluciones parenterales con los electrolitos adecuados, deberán administrarse durante el período que persista la diarrea activa, debiendo examinarse y pesarse al neonato frecuentemente, con el fin de asegurar una rehidrata-



ción adecuada y como factor preventivo de complicaciones. Como base de la rehidratación, deberá estimarse de forma precisa la cantidad de líquido perdida por la diarrea y los vómitos. (84)

La selección del tratamiento antimicrobiano adecuado depende en parte del mecanismo de la diarrea. En general, está indicado un antibiótico absorbible, tal como la ampicilina, en la enfermedad originada por bacterias invasivas (shigelosis), mientras que para los microorganismos no invasivos productores de enterotoxina (ciertas cepas de E. coli), se administrarán antibióticos no absorbibles por vía oral, tales como neomicina o sulfato de colistina.

No se recomiendan antibióticos en la mayoría de los neonatos con gastroenteritis por Salmonella no complicada, puesto que tal tratamiento no acorta el curso de la enfermedad y se asocia con una mayor probabilidad de excreción asintomática prolongada del microorganismo. Para aquellos neonatos con enfermedad grave puede intentarse un régimen de 5 a 7 días de tratamiento con ampicilina. Para las cepas resistentes, el cloramfenicol constituye un fármaco alternativo adecuado.

Enfermedad de las vías urinarias. En todo recién nacido con enfermedad urinaria sospechosa o confirmada, deberán realizarse hemocultivos y urocultivos antes de instaurar el tratamiento antimicrobiano. Inicialmente se administran antibióticos por vía parenteral puesto que puede surgir una sepsis como consecuencia de la infección urinaria, dado que la absorción de antibióticos administrados por vía oral es errática en algunos recién nacidos. El tratamiento inicial consiste en un antibiótico aminoglucósido asociado a ampicilina, con el fin de aportar una cobertura antibacteriana frente a bacilos coliformes, enterococos y, ocasionalmente Staphylococcus epidermidis. Dado que las concentraciones urinarias que alcanzan estos medicamentos exceden en mucho los valores de CMI de los patógenos urinarios, las dosis pueden reducirse

una vez que se haya descartado la septicemia.

El urocultivo realizado entre las 48 y 72 horas después del inicio terapéutico deberá ser negativo o mostrar una reducción significativa del recuento bacteriano. En la enfermedad no complicada el tratamiento se mantendrá por un período de 7 a 10 días. Aproximadamente una semana después de la supresión del tratamiento, deberá repetirse el urocultivo. (33)

Conjuntivitis. El tratamiento inicial se basa en los resultados de las muestras del exudado y de células epiteliales teñidas. Si se detectan gonococos, se administra penicilina por vía parenteral. Si se identifican estafilococos se empleará meticilina u otra penicilina resistente a la penicilinasas.

Recientemente han aparecido en los Estados Unidos, gonococos resistentes a la penicilina. Estas cepas son sensibles a la espectinomicina, eritromicina y ciertos derivados de la cefalosporina. Se carece de experiencia en el tratamiento de la oftalmía gonocócica por medio de estos antibióticos y tampoco se dispone, por el momento, de los datos farmacológicos de la espectinomicina en el recién nacido. En consecuencia, se recomienda el empleo de una cefalosporina por vía parenteral para la enfermedad producida por estos gonococos productores de penicilinasas. (33)

El daño ocular por Pseudomonas deberá tratarse siempre mediante la administración parenteral de carbenicilina y gentamicina. Como tratamiento adicional, se emplean gotas oftálmicas de gentamicina en la terapéutica de esta conjuntivitis.

La evidencia preliminar sugiere que la eritromicina administrada por vía oral es más eficaz que la tetraciclina o la sulfacetamida sódica, aplicadas en forma tópica, en el tratamiento de la conjuntivitis por clamidias. El tratamiento tópico, únicamente suprime el crecimiento de clamidias, mientras que la eritromicina erradica el microorganismo en la ma-

yoría de los pacientes. De cualquier forma, no se han establecido diferencias en la eficacia del tratamiento tópico y el tratamiento oral. La mayoría de los casos curan sin dejar secuelas.

Neumonía bacteriana. La terapéutica antibiótica inicial de la neumonía bacteriana sospechada deberá consistir en penicilina G o meticilina asociadas a kanamicina o gentamicina. La combinación más adecuada de estos medicamentos depende de los rasgos clínicos de la enfermedad y de la experiencia reciente de las enfermedades bacterianas en el hospital. Para aquéllos pacientes en los que no se llega a definir la etiología y tampoco se puede excluir la enfermedad estafilocócica, está indicado el tratamiento a base de meticilina y gentamicina. Si se identifica el microorganismo se empleará únicamente el medicamento más eficaz. En este sentido, la penicilina G es la más efectiva frente a estreptococos del grupo B y frente a estafilococos sensibles a la penicilina; la ampicilina frente a Listeria y la meticilina frente a S. aureus. Para la neumonía producida por bacilos Gram negativos (Klebsiella pneumoniae y otros) deberá emplearse kanamicina o gentamicina. La neumonía por Pseudomonas se trata con carbenicilina sola o combinada con gentamicina.

El tratamiento deberá prolongarse durante 10 a 14 días para los casos producidos por EGB y Listeria, y durante un mínimo de tres semanas para los ocasionados por estafilococos o bacilos Gram negativos. (1)

#### 4.3 Control de las infecciones en cuneros y en la unidad neonatal de cuidados intensivos

La sección de recién nacidos, particularmente la unidad neonatal de cuidados intensivos (UNCI), es una de las áreas más difíciles en el hospital desde el punto de vista del control de las infecciones. Los pacientes se deben considerar como inmunológicamente inmaduros y la diseminación de los mi-

croorganismos se facilita por la alta densidad de población de los cuneros. (54) Los sistemas de ventilación, lavado de manos y de ropa, a menudo son inadecuados. Suele utilizarse un equipo de monitorización que no es suficiente para toda la unidad. Una enfermera habitualmente cuida de varios pacientes y puede no serle fácil el cambiar de guantes o el lavarse las manos entre cada paciente. La diseminación aérea de los agentes infecciosos también se puede producir. Debido a que el neonato llega "sin una flora normal", éste puede quedar colonizado con una población de microorganismos hospitalarios, muchos de los cuales tienen plásmidos que transmiten resistencia antibiótica. Por lo tanto, una combinación de hacinamiento, técnicas invasivas, mecanismos limitados de defensa y exposición a la flora hospitalaria, hace que el neonato sea extremadamente vulnerable a enfermedades nosocomiales graves.

(44)

#### 4.3.1 Protección del niño no infectado

Como en otras instalaciones, una planificación y construcción que permita un espacio adecuado para el equipo y aparatos que se utilizan en el cuidado del paciente, minimiza la contaminación y problemas de infecciones.

De la misma importancia es proporcionar un número adecuado de enfermeras bien entrenadas y de personal auxiliar, ya que el adecuado lavado de manos y las técnicas en el cuidado de cada paciente, usualmente se deterioran cuando las enfermeras están sobrecargadas de trabajo. Estas personas también necesitan una educación continua en los procedimientos de control de infecciones. Deben recibir información regular del equipo de control de infecciones y asistir a conferencias en relación con los problemas de enfermedades intrahospitalarias manteniéndolas motivadas en un mejor uso de estas técnicas. (94)

Las recomendaciones actuales son que las enfermeras de-

ben estar asignadas regularmente a un servicio determinado de enfermería (no deben rotar entre los servicios), deben llevar uniformes que se laven en el hospital y una bata larga, cuando manejen o alimenten a un niño. Los guantes no son necesarios cuando tocan brevemente a un paciente (como para ajustar un equipo o aparato). Las manos y brazos se deben lavar cuando entren en la unidad, utilizando un jabón tipo Betadine u otro agente limpiador aceptable, junto con un cepillo o esponja durante 3 minutos. Un lavado de 10 segundos con jabón, ordinariamente será suficiente entre cada paciente. Las cubiertas para el pelo, máscaras y guantes no se consideran ya necesarias para el cuidado rutinario. Estas recomendaciones se pueden aplicar a los residentes y a todos los que dedican muchas horas en la unidad. Las pijamas se deben restringir para uso exclusivo en la unidad, no utilizándolas en otras zonas del hospital.

Se han puesto en marcha diferentes métodos para disminuir la colonización del neonato con microorganismos potencialmente patógenos. Hay en uso diferentes tipos de cuidados del cordón umbilical (pomada antibiótica, tintura triple), aunque no hay estudios bien controlados sobre su eficacia. (33)

El baño con hexaclorofeno, práctica efectiva en el control de S. aureus (55) ya no se recomienda rutinariamente, debido a los informes de toxicidad sobre el sistema nervioso central, particularmente en el neonato inmaduro, que puede absorber cantidades significativas de hexaclorofeno a través de la piel. Por lo tanto, el énfasis hoy en día, como en años recientes, es mantener la piel del niño limpia, seca e intacta, manteniendo también el cordón umbilical limpio y seco, aislando a los niños infectados y con un lavado de manos metuculoso para minimizar el llevar los microorganismos de un niño a otro a través de éstas.

Debe limitarse el número de visitantes a la UNCI. El personal que viene por breve tiempo (médicos, técnicos, etc.)

debe llevar batas largas y realizar lavados de manos antes y después de cada contacto con pacientes. Cuando los padres visitan a sus hijos hospitalizados, no tendrán contacto con otros pacientes y deben ser examinados respecto a infección respiratoria, lesiones de la piel, etc., prohibiéndoles la entrada en caso de considerarse necesario.

En muchos hospitales, la UNCI es el único lugar en que el neonato puede recibir cuidados adecuados. Por lo tanto, los niños con infecciones serias no pueden excluirse. Sin embargo, se pueden prevenir muchos problemas si se obtiene una información adecuada en el momento del ingreso a la UNCI y se inician medidas de aislamiento y precauciones apropiadas. Se debe revisar la historia clínica de la madre y entrevistarla para conseguir la siguiente información:

- 1) Evidencia de infección de la madre en el momento del parto como fiebre, infección gastrointestinal, respiratoria, ictericia, lesiones en la piel.
- 2) Exposición reciente a enfermedad infecciosa (como varicela) en la madre no vacunada.
- 3) Rotura prematura de membranas.
- 4) Enfermedad sugerente de rubéola o citomegalovirus durante el embarazo.
- 5) Historia materna de gonorrea o sífilis.

#### 4.3.2 Aislamiento de neonatos con infección probada o sospechada

En la mayoría de las situaciones se considera importante para la prevención de la diseminación por contacto, una incubadora, con el uso apropiado de guantes para el manejo del niño. Para el caso en que se requiere un aislamiento respiratorio estricto, con una ventilación separada, el paciente se debe transferir a una habitación apropiada en otra parte del hospital.

El agrupamiento, raramente es posible en la UNCI, pero

puede ser útil en guarderías normales. Los niños infectados se pueden agrupar separados de los que no lo están, o de los recientemente ingresados, y la habitación se debe cerrar y limpiar cuando todos los pacientes sean dados de alta. Tratando cada grupo como una unidad epidemiológica, se disminuye la probabilidad de diseminación del patógeno a niños que no forman parte del grupo. El agrupamiento se utiliza principalmente cuando una unidad tiene problemas con S. aureus o con microorganismos productores de gastroenteritis virales o bacterianas. (33)

El recién nacido normal y sano tiene menor riesgo de infección que el enfermo, en parte debido a la corta estancia en el hospital. Sin embargo, es posible la exposición a infecciones y por lo tanto, se pueden manifestar solo después de la alta hospitalaria, siendo así las epidemias más difíciles de identificar y de controlar.

En resumen se sugiere que se siga el pensamiento de Sir William Osler de que "el jabón, el agua y el sentido común, son los mejores desinfectantes". (33)

#### 4.4 Empleo de antimicrobianos en la profilaxis

La quimioprofilaxis se refiere al empleo de fármacos como medio de prevención de la infección, es decir, la utilización del medicamento antes del desarrollo de la infección. El empleo de agentes antimicrobianos en la profilaxis ha puesto de manifiesto su utilidad en muchas circunstancias (77, 33) y actualmente se está considerando como de probable utilidad en la prevención de infecciones en otras muchas situaciones. La profilaxis es de máxima utilidad cuando se cumplen los siguientes criterios: administración de un fármaco único, con un espectro reducido de actividad; empleo de un fármaco con escasos efectos colaterales y con poca toxicidad, y prevención de la colonización por un microorganismo de sensibili

dad demostrada y que con escasa probabilidad se hará resistente durante el período en que se emplea el antibiótico. (33)

Sin embargo, la frecuencia e inicio tan temprano en la administración empírica de antibióticos en el neonato, conlleva un riesgo no despreciable, que es el sobrediagnóstico y el sobretratamiento de niños a esta edad, además, no se han valorado los fenómenos colaterales ya que éstos, en general, se presentan a largo plazo.

Finalmente, es necesario hacer hincapié en el riesgo de alterar la colonización bacteriana, que implica la selección de cepas resistentes y que al final serán las responsables de la inoperancia o ineficacia de los fármacos de uso corriente, así como de los nuevos productos de reciente introducción.

(60)

El "juicio clínico" debe ser una conclusión apoyada por el análisis e interpretación de cada uno de los signos y síntomas, así como la utilización y justificación de exámenes de laboratorio que puedan comprobar o rechazar nuestra hipótesis de infección, todo lo que, finalmente, contribuirá a reducir el uso empírico de antimicrobianos en las infecciones del neonato.

#### 4.5 Tranfusiones de intercambio

Las transfusiones de intercambio o exanguíneas se han empleado tradicionalmente para el tratamiento de neonatos con hiperbilirrubinemia; sin embargo, recientemente se han utilizado para el tratamiento de septicemia en neonatos.

Vain y cols (102) realizaron un estudio en el Hospital Loma Linda, California, con 10 neonatos gravemente enfermos con septicemia comprobada. Todos los pacientes requerían ventilación mecánica y tenían acidosis ( $\text{pH} \leq 7.2$ ); en seis de ellos se presentó choque y acidemia metabólica severa ( $\text{pH} \leq 7.2$ ); tres pacientes tenían coagulación intravascular diseminada y cinco presentaron deterioro neurológico.



Los hemocultivos dieron como resultado estreptococo beta hemolítico del grupo B en cinco neonatos, E. coli en dos, S. aureus en uno y Haemophilus influenzae en uno. Durante todo el período de estudio, los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano y de apoyo. Los exsanguíneos se realizaron con sangre citratada fresca en dosis de 160 ml/kg de peso y se repitieron cada 12 horas hasta la completa estabilización clínica o muerte del paciente.

Siete de los 10 recién nacidos sobrevivieron a la septicemia sin secuelas neurológicas detectables a los 9 y 22 meses de edad. Tres de los cinco pacientes que presentaron deterioro neurológico murieron, siendo el agente etiológico el estreptococo beta-hemolítico del grupo B en dos casos y H. influenzae en otro.

Estos resultados demuestran que las transfusiones de intercambio disminuyen considerablemente la mortalidad de los neonatos que padecen septicemia severa. La eliminación de endotoxinas, el aumento en la oxigenación de los tejidos, el mejoramiento en la perfusión pulmonar y el incremento de la respuesta inmune humoral (al aumentar las cantidades de IgM e IgA) y celular (aumento de polimorfonucleares) pueden ser los mecanismos de acción del tratamiento. (86)

La mortalidad debida a la sepsis neonatal se mantiene alta y casi no ha disminuído en los últimos cinco años, a pesar del aumento en la síntesis de nuevos antibióticos y del mejoramiento de aparatos y técnicas usadas en las unidades de cuidados intensivos. Por lo tanto, estos resultados obtenidos justifican un estudio más amplio y controlado sobre el uso de las transfusiones de intercambio para el tratamiento temprano de las septicemias neonatales.

## V CONCLUSIONES

1. Existe un mínimo de información y estadísticas sobre casos de infección bacteriana de recién nacidos en México.
2. Los principales factores que predisponen al recién nacido en la adquisición de infecciones son: bajo peso al nacer, ruptura prematura de membranas, infección materna, permanencia prolongada en el hospital y su inmadurez inmunológica.
3. Se requieren mayores estudios para definir la importancia del huésped, terapia y factores ambientales y microbiológicos que intervienen en la colonización de los neonatos susceptibles.
4. Las principales deficiencias inmunológicas del recién nacido son: motilidad, quimiotaxis y adherencia disminuidas en las células polimorfonucleares; velocidad de fagocitosis disminuida en monocitos y baja actividad hemolítica del complemento.
5. En general, las manifestaciones clínicas de las enfermedades infecciosas neonatales son sutiles e inespecíficas, por lo que es necesario realizar un estudio cuidadoso del expediente de la madre y un examen clínico metódico del neonato para descartar la posibilidad de infección.
6. La septicemia y la meningitis son las enfermedades más importantes durante este período, ya que son las responsables de los índices de morbi-mortalidad más altos.
7. El aislamiento del microorganismo a partir de sangre, LCR, orina y otros líquidos orgánicos, confirma la impresión clínica de enfermedad bacteriana sistémica. Sin embargo, se requieren mayores estudios para el desarrollo de métodos inmunológicos rápidos, como la detección de complejos inmunes circulantes durante los primeros días de vida, ya que en las infecciones neonatales no se dispone de mucho

tiempo para tomar una decisión, y una demora puede ser le tal o dejar secuelas neurológicas importantes.

8. E. coli, S. aureus y S. agalactiae son los microorganismos que con mayor frecuencia se encuentran involucrados en enfermedades infecciosas durante el período neonatal.
9. Muchos de los procesos fisiológicos y metabólicos del recién nacido se encuentran sometidos a cambios constantes durante sus primeros días de vida y éstos afectan de manera profunda la farmacocinética de los antibióticos. Por lo tanto, se deben tomar siempre en cuenta las pautas de dosificación e intervalos de administración de los antibióticos empleados en recién nacidos.
10. De lo anterior se deduce que se debe fomentar la práctica de la farmacia de hospital (farmacología hospitalaria) para realizar el seguimiento cuidadoso de niveles, efecto, excreción, etc. de los antimicrobianos empleados en recién nacidos como parte importante del campo profesional del QFB.
11. Una de las principales vías de transmisión de infecciones en los recién nacidos es a través de las enfermedades nosocomiales. Al aumentar la comprensión y conocimientos del espectro de estas enfermedades, huéspedes susceptibles, reservorios de la infección y vías de transmisión, aumentará la proporción en que se puedan prevenir y ayudará a comenzar el control de este problema creciente y tan importante en la medicina moderna.

## VI BIBLIOGRAFIA

1. Albritton, W.L., Wiggins, G.L., Feeley, J.C.: Neonatal listeriosis: Distribution of serotypes in relation to age at onset of disease. *J. Pediatr* 88:3:481-483, (1976)
2. Anders, B.J., Lauer, B.A., Paisley, J.W.: Campylobacter gastroenteritis in neonates. *Am J Dis Child* 135:900-902, (1981)
3. Anzures L.B.: Sífilis neonatal. *Infectología* 3:4:73-78, (1982)
4. Arredondo G.J.L.: Sepsis neonatal. Infecciones adquiridas por el recién nacido durante el parto. *Infectología* 4:9:236-241, (1984)
5. Baiely, W.R., Scott, E.G.: DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO Sexta edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, (1983)
6. Baker, C.J.: Group B streptococcal infection in neonates. *Pediatrics in Review* 1:1:5-15, (1979)
7. Baker, C.J., Griffis, M.: Influence of age on serogroup distribution of endemic meningococcal disease. *Pediatrics* 71:6:923-926, (1983)
8. Baron, M.A., Fink, H.D.: Bacteremia in private pediatric practice. *Pediatrics* 66:2:171-175, (1980)
9. Baumgart, H., S.E. Campos, J.M., Polin, R.A.: Sepsis with coagulase-negative staphylococci in critically ill newborns. *Am J Dis Child* 137:461-463, (1983)
10. Bavikatte, K., Sehroiner, R.L., Lemons, J.A: Group D streptococcal septicemia in the neonate. *Am J Dis Child* 133:493, (1979)
11. Beaman, K.D., Kasten, B.L., Corlett, C.L., Gavan, T.L.:

- Effects of blood on blood culture medium. *J Clin Microbiol* 10:4:488-491, (1979)
12. Bernbaum, J., Anolik, R., Polin, R.A., Douglas, S.D.: Development of the premature infant's host defense system and its relationship to routine immunizations. *Clin in Perinatol* 11:1:73-84, (1984)
  13. Blouse, L.E., Brockett, R.M., Steele, N.P., Ward, E.R.: Colonization and infection of newborn infants caused by bacteriophage-group II Staphylococcus aureus strains. *J Clin Microbiol* 10:4:604-606, (1979)
  14. Bokkenheuser, V.D., Richardson, N.J., Bryner, J.H.: Detection of enteric campylobacteriosis in children. *J Clin Microbiol* 9:2:227-232, (1979)
  15. Broughton, R.A., Baker, C.J.: Role of adherence in the pathogenesis of neonatal group B streptococcal infection. *Infect Immun* 39:2:837-843, (1983)
  16. Broughton, R.A., Krafka, R., Baker, C.J.: Non-group D alpha-hemolytic streptococci: New neonatal pathogens. *J Pediatr* 99:3:450-454, (1981)
  17. Buchino, J.J., Ciambarella, E.: Systemic group D streptococcal infection in newborn infants. *Am J Dis Child* 133:270, (1979)
  18. Buck, G.E., Kelly, M.T., Pichanick, A.M., Trevor, P.G.: Campylobacter jejuni in newborns: A cause of asymptomatic bloody diarrhea. *Am J Dis Child* 136:744, (1982)
  19. Bullen, C.L., Tearle, P.V., Stewart, M.G.: The effect of "humanized" milks and supplemental breast feeding on the faecal flora of infants. *J Med Microbiol* 10:403-413, (1977)
  20. Bullok, J.D., Robertson, A.F., Bodenbender, J.G.: Inflammatory response in the neonate reexamined. *Pediatrics* 44:48-61, (1969)

21. Calderón Jaimes E.: CONCEPTOS CLINICOS DE INFECTOLOGIA Primera edición. Editor: Fco. Méndez Cervantes, México (1978)
22. Calderón Jaimes E., Cruz González R.: Mecanismos de adherencia bacteriana. *Infectología* 6:411-421, (1982)
23. Calderón Jaimes E., Toribio, J., Heredia, H., Hernández M.: Dificultad respiratoria vs neumonía neonatal. *Infectología* 8:505-517, (1982)
24. Curran, J.P., Al-Salihi, F.L.: Neonatal staphylococcal scalded skin syndrome: Massive outbreak due to an unusual phage type. *Pediatrics* 66:2:285-290, (1980)
25. Cushing, A.H.: Necrotizing enterocolitis with Escherichia coli heat-labile enterotoxin. *Pediatrics* 71:4:626-630, (1983)
26. Challacombe, D.: Bacterial microflora in infants receiving nasojejunal tube feeding. *J Pediatr* 85:1:113, (1974)
27. Cherry, J.D., Barrett, C.T.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the treatment of neonatal sepsis due to group B streptococci. *Pediatrics* 70:3:494-495, (1982)
28. Chiswick, M.L.: Infection and defences in neonates. *Br Med J* 286:1377-1378, (1983)
29. Dawodu, A.H., Effiong, C.E.: Neonatal mortality: Effects of selective pediatric interventions. *Pediatrics* 75:1:51-57, (1985)
30. Dietzman, D.E., Fisher, G.W., Schoenknecht, F.D.: Neonatal Escherichia coli septicemia-bacterial counts in blood. *J Pediatr* 85:1:128-130, (1974)
31. Easmon, C.S.F., Hastings, M.J.G., Clare, A.J.: Nosocomial transmission of group B streptococci *Br Med J* 283:459-461, (1981)

32. Eisenfeld, L., Ermocilla, R., Wirthschafter, D.:  
Systemic bacterial infections in neonatal deaths.  
Am J Dis Child 137:645-649, (1983)
33. Feigin, R.D., Cherry, J.D.: TRATADO DE ENFERMEDADES IN-  
FECCIOSAS PEDIATRICAS. Vol I y II. Editorial Interame-  
ricana, España, (1983)
34. Galask, R.: Inhibición de bacterias por el líquido  
amniótico. Infectología 8:484-485, (1982)
35. Gerdes, J.S., Yoder, M.C., Douglas, S.D., Polin, R.A.:  
Decreased plasma fibronectin in neonatal sepsis. Pedia-  
trics 72:6:877-881, (1983)
36. Gibbs, R.S., Blanco, J.D., Castañeda, Y.S.: Bacterio-  
logía en infección intramniótica. Infectología 11:527-  
539, (1983)
37. Glazer, J.P., Danish, M.A., Plotkin, S.A., Yaffe, S.J.:  
Disposition of chloramphenicol in low birth weight in-  
fants. Pediatrics 66:4:573-578, (1980)
38. Goldmann, D.A.: Bacterial colonization and infection in  
the neonate. Am J Med 70:417-422, (1981)
39. Goldmann, D.A., Durbin, A., Freeman, J.: Nosocomial in-  
fections in a neonatal intensive care unit. J Infect  
Dis 144:5:449-459, (1981)
40. Gorsky, J., Ingall, D., Yogev, R.: Primary peritonitis  
associated with Haemophilus influenzae bacteremia in a  
normal child. Pediatrics 56:598-601, (1975)
41. Gotoff, S.P.: Neonatal immunity. J Pediatr 85:2:149-  
154, (1974)
42. Greene, G.R., Heitlinger, L., Maden, J.D.: Citrobacter  
ventriculitis in a neonate responsive to trimethoprim-  
sulfamethoxazole. Clin Pediatr 22:7:515-517, (1983)

43. Guerina, N.G., Kessler, T.W., Neutra, M.R., cols: The role of pili and capsule in the pathogenesis of neonatal infection with Escherichia coli Kl. J Infect Dis 148:-3:395-403, (1983)
44. Haley, R.W., Bregman, D.A.: The role of understaffing and overcrowding in recurrent outbreaks of staphylococcal infection in a neonatal special-care unit. J Infect Dis 145:6:875-884, (1982)
45. Hamoudi, A.C., Hamoudi, A.B.: Fatal group B streptococcal pneumonia in neonates. Effects of antibiotics. Am J Clin Pathol 76:6:823-826, (1981)
46. Han, V.K.M., Sayed, H., Chance, G.W., cols: An outbreak of Clostridium difficile necrotizing enterocolitis: A case for oral vancomycin therapy? Pediatrics 71:6:935-941, (1983)
47. Harrod, J.R., Stevens, D.A.: Anaerobic infections in the newborn infant. J Pediatr 85:3:399-402, (1974)
48. Hill, H.R., Hunt, C.E., Matsen, J.M.: Nosocomial colonization with Klebsiella, type 26, in a neonatal intensive-care unit associated with an outbreak of sepsis, meningitis, and necrotizing enterocolitis. J Pediatr 85:3:415-419, (1974)
49. Holmes, R.L., Harada, W.A.: Rapid method for identification of group B streptococci in neonatal blood cultures. J Clin Microbiol 13:2:279-282, (1981)
50. Holmes, G.E., Hassanein, K.M., Miller, H.C.: Factors associated with infections among breast-fed babies and babies fed proprietary milks. Pediatrics 72:3:300-305, (1983)
51. Hoogkamp-Korstanje, J.A., Gerards, L.J., Cats, B.P: Maternal carriage and neonatal acquisition of group B streptococci. J Infect Dis 145:6:800-803, (1982)



52. Hoyoux, J., Delire, M., Eyndels, D.M., Vert, P.: Detection of immune complexes in the sera of human newborn suspected of neonatal infection. *J Int Med Res* 8:251-257, (1980)
53. Joklik, W.K., Willett, H.P., Amos, D.B.: ZINSSER MICROBIOLOGIA. 17a Edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, (1983)
54. Khuri-Bulos, N., McIntosh, K.: Neonatal Haemophilus influenzae infection. *Am J Dis Child* 129:57, (1975)
55. Klaus, M.H., Fararoff, A.A.: ASISTENICA DEL RECIEN NACIDO DE ALTO RIESGO. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, (1975)
56. Knudson, R.P., Maj, M.C., Alden, E.R.: Neonatal heel-stick blood culture. *Pediatrics* 65:3:505-507, (1980)
57. Kosloske, A.M.: Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis: A hypothesis based on personal observation and a review of the literature. *Pediatrics* 74:6:1086-1092, (1984)
58. Krause, P.J.? Maderazo, E.G., Scroggs, M.: Abnormalities of neutrophil adherence in newborns. *Pediatrics* 69:2:-184-187, (1982)
59. Kretschmer, R.: Infecciones por estreptococos beta-hemolíticos del grupo B. *Infectología* 1:3:213-218, (1981)
60. Krugman, S., Ward, R., Katz, S.: ENFERMEDADES INFECCIOSAS. Sexta edición. Editorial Interamericana, España, (1979)
61. LaGamma, E.F., Drusin, L.M., Mackles, A.W., cols: Neonatal infections. An important determinant of late NICU mortality in infants less than 1,000 g at birth. *Am J Dis Child* 137:838-841, (1983)
62. LaScolea, L.J., Baldigo, S.M.: The detection of positive

- bood cultures in children using the acridine orange, gram, and methylene blue stains. *Can J Microbiol* 29: 729-731, (1983)
63. Larracilla Alegre, J., Ramos Alor, R., Quintero Aguirre, E., Dillman, A.C.: Septicemia por Proteus: Presentación de 20 casos. *Revista Mexicana de Pediatría* Oct:463-467 (1982)
  64. Law, B.J., Melvin, M.: Excellent outcome of Bacteroides meningitis in a newborn treated with metronidazole. *Pediatrics* 66:3:463-465, (1980)
  65. Liston, T.E.: Clostridium difficile toxin associated with chronic diarrhea and failure to gain weight. *Clin Pediatr* June:458-460, (1983)
  66. McNeeley, D.F., Cohen, I.: Isolation of Yersinia pseudotuberculosis from feces of a newborn. *Am J Dis Child* 137:916, (1983)
  67. Melamed, I., Bujanover, Y., Siegman, Y., cols: Campylobacter enteritis in normal and immunodeficient children- *Am J Dis Child* 137:752-753, (1983)
  68. Mendoza, G.R., Minagawa, K., Orner, F.B., Stiehm, E.R.: Basophil releasability in the newborn: Factors limiting immunoglobulin E-mediated histamine release. *Pediatrics* 69:2:188-192, (1982)
  69. Merritt, T., Anderson, V.M.: Icterus, encephalopathy, and galloping neonatal pneumonia. *Am J Dis Child* 137: 1001-1007, (1983)
  70. Munson, D.P., Thompson, T.R., Dana, J.E.: Coagulase-negative staphylococcal septicemia: Experience in a newborn intensive care unit. *J Pediatr* 101:4:602-605, (1982)
  71. Murphy, J.F., Minchom, P.: Haemophilus influenzae infection in the newborn. *Am J Dis Child* 57:477, (1982)

72. Naqvi, S.H., Dunkle, L.M., Clapper, M.A.: Age-specific presentation of Campylobacter enteritis in children. Clin Pediatr 22:2:98-100, (1983)
73. Narayanan, I., Prakash, K., Gujral, V.V.: The value of human milk in the prevention of infection in the high-risk low-birth-weight infant. J Pediatr 99:3:496-498, (1981)
74. Nasrallah, R.E.: Uso empírico de antimicrobianos en neonatos. Infectología III:8:361-362, (1983)
75. Nealon, T.J. Mattingly, S.J.: Association of elevated levels of cellular lipoteichoic acids of group B streptococci with human neonatal disease. Infect Immun 39:3:1243-1251, (1983)
76. Neinstein, L.S., Goldenring, J.: Brucella sacroiliitis. Clin Pediatr 22:9:645-647, (1983)
77. Odio, C., Mohos, E., Sklar, F.H., Nelson, J.D., cols: Adverse reactions to vancomycin used as prophylaxis for CSF shunt procedures. Am J Dis Child 138:17-19, (1984)
78. Pahwa, S.G., Pahwa, R., Grimes, E., cols: Cellular and humoral components of monocyte and neutrophil chemotaxis in cord blood. Pediatr Res 11:677-680, (1977)
79. Pathak, A., Custer, J.R., Levy, J.: Neonatal septicemia and meningitis due to Plesiomonas shigelloides Pediatrics 71:3:389-391, (1983)
80. Pérez Trallero, E., García Arenzan, J., Ansa Castañeda, A.: Unusual multiresistant Staphylococcus aureus in a newborn nursery. Am J Dis Child 135:689-692, (1981)
81. Peter, G., Nelson, J.S.: Factors affectin neonatal E. coli K1 rectal colonization. J Pediatr 93:866-869, (1978)
82. Powars, D., Overturf, G., Turner, E.: Is there an increased risk of Haemophilus influenzae septicemia in

- children with sickle cell anemia? *Pediatrics* 71:6:927-931, (1983)
83. Pyati, S.P., Pildes, R.S., Ramamurthy, R.S.: Decreasing mortality in neonates with early-onset group B streptococcal infection: Reality or artifact. *J Pediatr* 98:4:625-627, (1981)
84. Raucher, H.S., Eichenfield, A.H., Hodes, H.L.: Treatment of Salmonella gastroenteritis in infants. *Clin Pediatr* 22:9:601-604, (1983)
85. Rodríguez F.A.: Avances recientes en infecciones por Chlamydia. *Infectología* 3:193-201, (1982)
86. Rosas L, Rafael C.: Ya se cura la septicemia neonatal en México. *Periódico El Nacional México D.F.*, 20 Feb, (1985)
87. Rushton, A.R.: Pyelonephritis due to multiply drug-resistant Arizona hinshawii *Clin Pediatr* 22:6:435, (1983)
88. Schell, R.F., Frock, J.L., Babu, J.P., Robinson, D.B.: Recovery of Haemophilus influenzae from twenty-three blood culture media. *J Clin Microbiol* 9:1:84-87, (1979)
89. Shaw, W.V.: Chloramphenicol and Gram-negative bacillary meningitis in neonates. *N Engl J Med* 305:3:170-171, (1981)
90. Shuit, K.E., Powell, D.A.: Phagocytic dysfunction in monocytes of normal newborn infants. *Pediatrics* 65:3:501-504, (1980)
91. Silva Schutte, L.: Las relaciones inmunológicas materno-fetales. TESIS, Universidad Nacional Autónoma de México México D.F., (1980)
92. Sofer, S., Duncan, P., Chernick, V.: Bacterial tracheitis -an old disease rediscovered. *Clin Pediatr* 22:6:407-411, (1983)

93. Stern, Leo: Identificación del neonato con sepsis. *Infectología* III:548-550, (1982)
94. Stevenson, R.E.: THE FETUS AND NEWLY BORN INFANT. First Edition. The C.V. Mosby Company, Saint Louis, (1973)
95. Stroobant, J., Harris, M.C., Cody, C.S., Polin, R.A.: Diminished bactericidal capacity for group B Streptococcus in neutrophils from "stressed" and healthy neonates. *Pediatr Res* 18:7:634-637, (1984)
96. Sturm, R., Stanek, J.L., Stauffer, L.R., Neblett, W.W.: Neonatal necrotizing enterocolitis associated with penicillin-resistan, toxigenic Clostridium butyricum. *Pediatrics* 66:6:928-931, (1980)
97. Sutton, St. J.M., Pasquariello, P.S.: Yersinia enterocolitica septicemia in a normal child. *Am J Dis Child* 137:305, (1983)
98. Szymaczak, E.G., Barr, J.T., Durbin, W.A., Goldmann, D. A.: Evaluation of blood culture procedures in a pediatric hospital. *J Clin Microbiol* 9:1:88-92, (1979)
99. Tekentzi, P., Manios, S.: Neonatal tetanus -long term residual handicaps. *Arch Dis Child* 53:737-739, (1978)
100. The Lancet: Neonatal infection with group B streptococci. *The Lancet* July:181-182, (1981)
101. Thong, M.L., Puthucheary, S.D., Lee, E.L.: Flavobacterium meningosepticum infection: An epidemiological study in a newborn nursery. *J Clin Pathol* 34:429-433, (1981)
102. Vain, N.E., Mazlumian, J.R., Swarner, O.W.: Role of exchange transfusion in the treatment of severe septicemia *Pediatrics* 66:5:693-697, (1980)
103. Vargas Origel, A., Jasso Gutiérrez, L., Lara Guzmán, M.,

Dominguez Camacho, C.: Evaluación de algunas pruebas de laboratorio para el diagnóstico de septicemia en el neonato. Bol Med Hosp Infant Méx 37:6:1135-1139, (1980)

104. Voora, S., Srinivasan, G., Lilien, L.D., cols: Fever in full-term newborns in the first four days of life. Pediatrics 69:1:40-44, (1982)
105. Walker, G.J.A., Simpson, H.: Mortality rates and neonatal intensive care for very small babies. Arch Dis Child 57:112-116, (1982)
106. Winberg, J., Wissner, G.: Does breast milk protect against septicemia in the newborn? Lancet 1:1091-1094, (1971)