

ISSN 0325-5611



**REVISTA
DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA PLATA**

**VOL. VIII Nº 1
Segunda Epoca
1985**

Esta revista se edita
con el patrocinio de
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e l.

AUTORIDADES DE LA FACULTAD

DECANO

Prof. Dr. Oscar Giacomantone

VICEDECANO

Prof. Dr. Rodolfo Cosentino

SECRETARIO ASUNTOS ACADEMICOS

Prof. Dr. Mario Renteria

SECRETARIO ASUNTOS ESTUDIANTILES

Sr. Alfredo Ricardo Giles

SECRETARIO ADMINISTRATIVO

Sr. Alfredo Ricardo Giles

AUTORIDADES DE LA REVISTA

DIRECTOR

Prof. Dr. Enrique Frutos Ortiz

SECRETARIOS DE REDACCION

Prof. Dr. Néstor E. Miranda

Prof. Dr. César L. Gómez Dumm

Prof. Dr. Enrique Mallo

ASISTENTE

Dr. Roberto Daniel Perurena

CONSEJO EDITORIAL

Profs. Dres. Julio Argentino Mazza, Arturo Wilks,
Jorge Morano Baldizzone, Roberto Castelletto,
Emilio Cecchini, Rubén Córscico,
Raúl Fermín Echeverría, Alfredo Rafael Vitale,
Juan J. Gagliardino, Luis Amado y Juan Carlos Bustos

SUMARIO

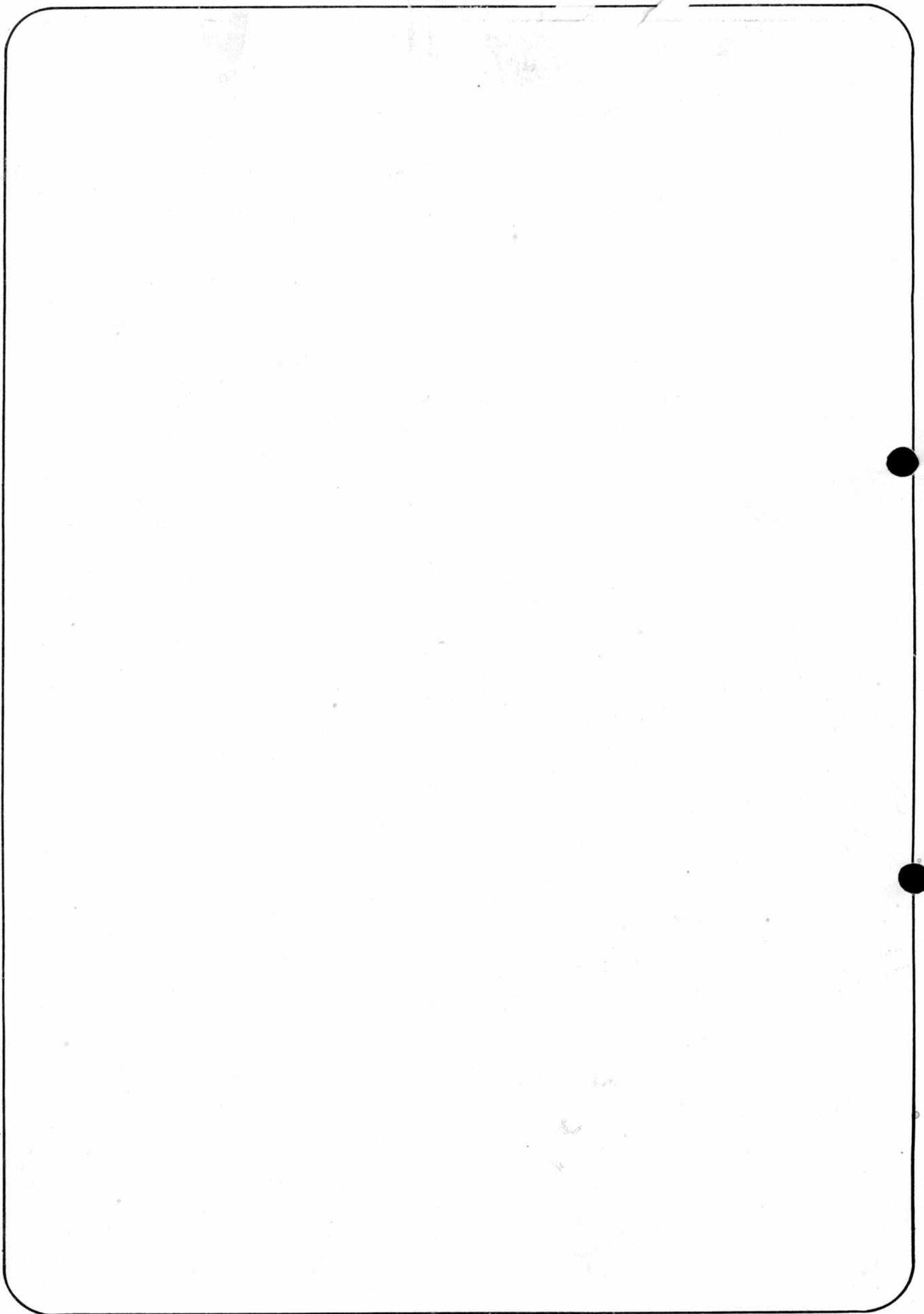
Pág.

3 – NOTA DEL COMITE DE REDACCION	
5 – SEPSIS: EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA, CLINICA Y DIAGNOSTICO	Prof. Dr. Emilio Cecchini Prof. Dra. S. E. González Ayala
20 – INFECCIONES INTRAABDOMINALES	Dr. Daniel Stamboulian Dr. Eduardo A. Argüello Dr. Ernesto D. Efron
28 – INFECCION HOSPITALARIA EN UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA ..	Dr. Francisco Maglio
31 – ANTIBIOTICOS	Dr. Amadeo S. Esposto
47 – SEPSIS NEONATAL	Dra. Herminia J. Itarte de Scasso
56 – REGLAMENTO.	

NOTA DEL COMITE DE REDACCION

Una de las más grandes complicaciones de la medicina actual y especialmente de la cirugía, es la sepsis, tema complejo al que se incorporan constantemente nuevos conocimientos y armas poderosas para combatirla.

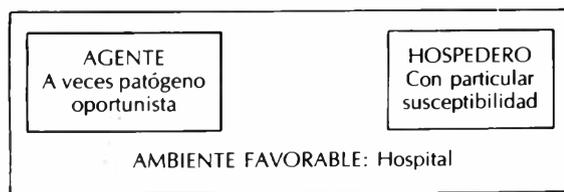
Creemos que una puesta al día del tema, como se hace en el presente número, es de suma utilidad; sobre todo cuando ha sido hecho por especialistas destacados en la materia, a los que expresamos nuestro público reconocimiento.



SEPSIS: EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA, CLINICA Y DIAGNOSTICO

"No, déjenme morir de mi propia muerte. No quiero la muerte de los médicos". Reiner Maria Rilke, 29/12/1926.

Se entiende por *sepsis* una infección generalizada, con agresión sistémica, que cursa con lesiones inflamatorias de órganos o tejidos, con o sin focalizaciones. Constituye uno de los problemas más importantes, y, en ocasiones, es un verdadero desafío en patología infecciosa actual. Esta entidad debe ser claramente conocida por los médicos que se desempeñan en distintas áreas, tales como cirugía, neonatología, cuidado intensivo, oncología, pediatría, etc. La analizaremos desde el punto de vista *epidemiológico*, considerando la triada ecológica: agente, medio ambiente y hospedero:



El *St. áureus* es tradicionalmente responsable de sepsis. Interesa destacar que el 6.6% de los recién nacidos son portadores nasales el 1º día de vida; el 50% al 2º día y el 88% al 4º - 8º día. Por otra parte, alrededor del 40% de los adultos lo posee en las manos y el 35 - 50% en la mucosa nasal, siendo estas dos situaciones de particular interés epidemiológico en áreas críticas: quemados, cirugía cardiovascular, neonatología, etc. En los dos últimos años es creciente la frecuencia de sepsis estafilocócica.

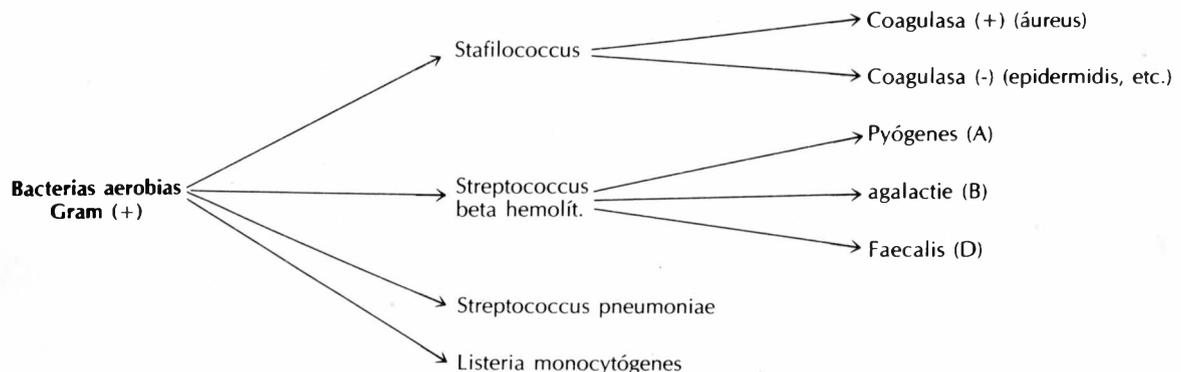
El *St. epidermidis*, considerado habitualmente apatógeno, es un germen importante como productor de sepsis, junto con el *St. áureus*, en los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular o neurocirugía.

El *Str. pyógenes* es responsable, entre otras, de la sepsis puerperal tan bien descrita por novelistas y médicos del siglo pasado, tiene su hábitat en vías respiratorias, así como también en el polvo de los hospitales.

El *Str. agalactie* (sólo en 30-50% de las cepas produce beta-hemólisis) es responsable, según algunos autores

Cuadro Nº 1: Cadena epidemiológica en sepsis.

Los probables AGENTES CAUSALES dentro de las bacterias son:



* Profesor titular de Enfermedades Infecciosas. F. C. Médicas. U.N.L.P.; Profesor de Epidemiología.

** Profesora adjunta de Enfermedades Infecciosas. F. C. Médicas U.N.L.P.; Profesora titular de Enfermedades Infecciosas. Escuela de Obstetricia. F. C. Médicas U.N.L.P.

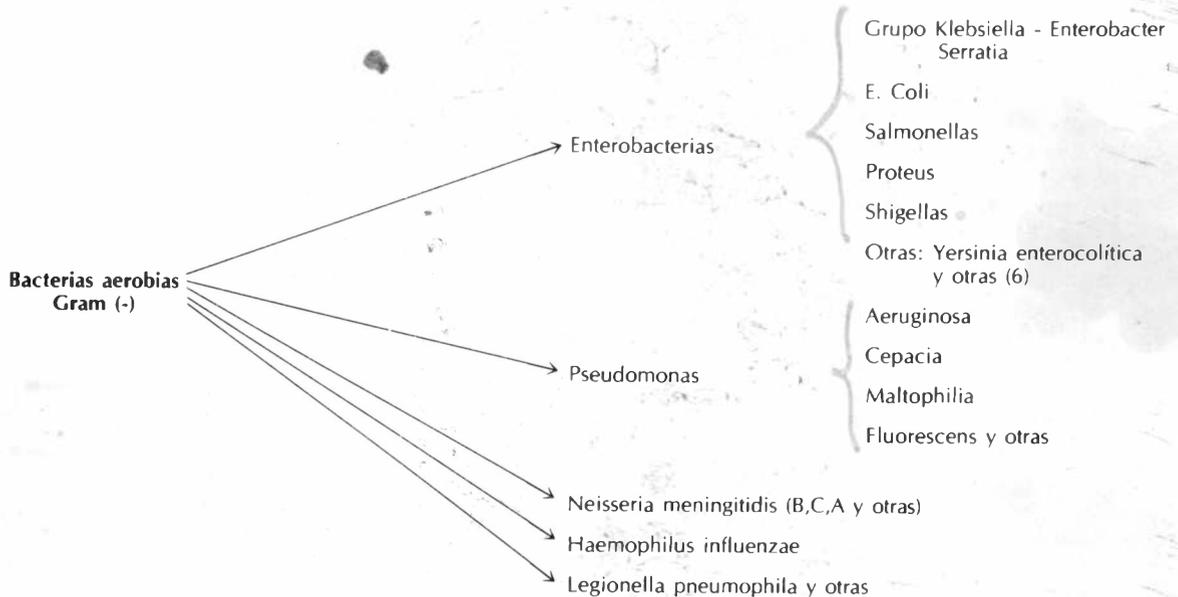
(25) del 30% de las infecciones neonatales: sepsis, meningoencefalitis, etc. Tiene 5 serotipos: 1a - 1b - II - III y 1c. La mayoría de los casos se observa en menores de 2 meses. El *Str. agalactiae* se investiga en piel, meconio, sangre, LCR, nasofaringe y material de aspiración gástrica del neonato. El principal reservorio humano es el tracto genital femenino. En nuestro medio no se ha corroborado hasta ahora tal prevalencia.

El *Str. faecalis* (enterococo), con su hábitat en tracto digestivo, causa sepsis, endocarditis, meningoencefalitis, etc.

Se relatan sepsis por *Str. bovis* en pacientes portadores de patología gastrointestinal de base (maligna o no).⁽²¹⁾

La sepsis por *Str. pneumoniae* es poco frecuente, salvo en el esplenectomizado reciente, menor de 2 años de vida.

La *Listeria monocytogenes* debe investigarse en sangre, LCR, meconio, placenta, material de abortos, loquios, pus y orina y es responsable de una forma séptica aguda patrimonio del R.N. y de la forma séptica crónica que compromete diversos órganos.



El *Enterobacter* es un saprófito intestinal. En el estudio realizado en un Instituto oncológico resultó agente causal del 8% de las infecciones por enterobacterias. La mitad de las infecciones se produjo sobre territorios irradiados. El 78% estuvo relacionado con cirugía.⁽¹⁰⁾

El hábitat de *Serratia* está constituido por agua y suelo; el hombre sólo es transitoriamente portador intestinal o respiratorio.⁽⁵⁾

La *Klebsiella* es saprófito respiratorio y el 5% de las personas presenta portación intestinal.

Todos ellos son uno de los principales productores de infección hospitalaria y han desarrollado gran resistencia a los antibióticos.

Las salmonellas, particularmente las no tíficas, son agentes de sepsis en el huésped comprometido (desnutrido, R.N., etc.).

Los *Proteus*: indol (-) o mirabilis e indol (+) ej.: *rettgeri*, *morganii* y *vulgaris*, tienen su hábitat en el tracto intestinal.

Las *Shigellas*, especies disenteriae 1 y 2, *boydii*, *flexneri*, *sonnei* y enterocolítica, causan sepsis en el niño, en el viejo y en el 22% de los casos en sujetos sanos.

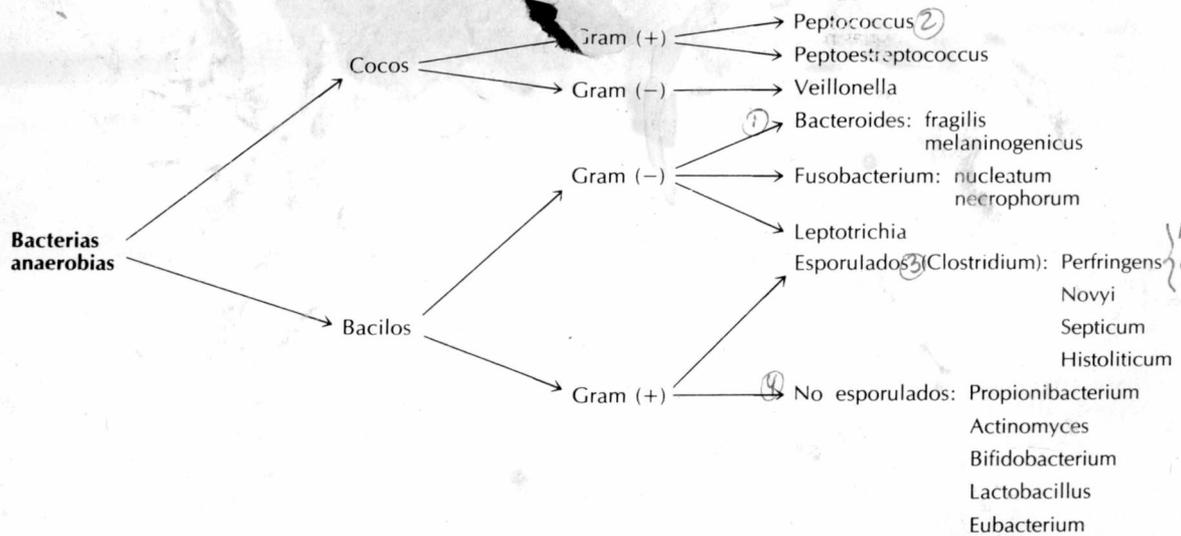
Las *Pseudomonas*, especialmente *aeruginosa*, desde la década del 50 son responsables de sepsis en el huésped

comprometido y uno de los principales agentes de infección hospitalaria. A partir de 1970, otras especies aparecieron como patógenas para el huésped comprometido: *cepacia*, *maltophilia*, etc.

En las infecciones por *H. influenzae* (meningoencefalitis, epiglotitis, neumonía, artritis, etc.) el 8% cursa con sepsis.

Los anaerobios (*clostridium*, *bacteroides*, *peptostreptococcus* y *fusobacterium*) constituyen más del 95% de la flora intestinal. Deben tenerse en cuenta en sepsis de punto de partida infradiafragmático o de cavidad oral. El *Bacteroides fragilis* ocupa el 4º puesto entre los causales de sepsis intra y extrahospitalarias en distintas estadísticas. Dentro de los anaerobios el orden de prevalencia, en términos generales, es el siguiente: 1) *Bacteroides*, 2) *Peptococcus*, 3) *Clostridium*, 4) *Bacilos Gram (+)* no esporulados.

Nos interesa destacar que en los últimos 10 años ha aumentado la frecuencia de *sepsis polimicrobianas* y su incidencia actualmente oscila entre el 4-13% según distintas series. Este incremento estaría determinado simultáneamente por los progresos en las técnicas de aislamiento bacteriológico y por el desarrollo de las técnicas quirúrgicas y de reanimación, en el preocupante contexto del hospitalismo microbiano.



Otros aspectos de sepsis, con mucha menor frecuencia, son:

Hongos:

Cándida, Histoplasma, Aspergillus

Virus:

- Herpes: Herpes simple
- Citomegalovirus (CMV)
- Varicela-Zoster
- Epstein Barr
- Enterovirus: ECHO
- Coxsackie
- Virus de la rubéola (forma prenatal)

Parásitos:

- Tripanosoma cruzii
- Toxoplasma gondii

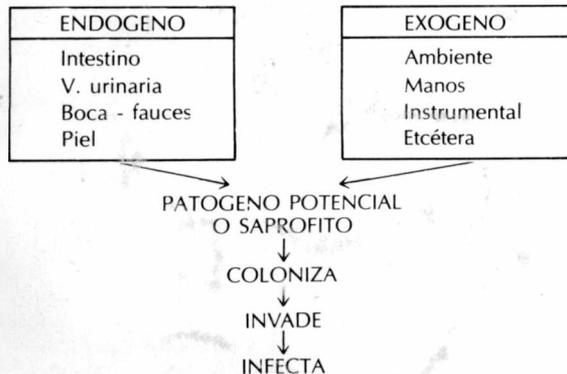
La sepsis candidósica es indicadora de inmunidad celular deficitaria o antibioticoterapia prolongada.

El Herpes simple generalizado del R.N. se adquiere a partir del momento del parto de madre con HS genital. C.M.V. y rubéola se presentan bajo el cuadro de sepsis como expresión de patología infecciosa prenatal.

El C.M.V. también provoca sepsis en el niño y el adulto bajo determinadas condiciones del huésped.

¿Cuál es la procedencia del agente? Debemos considerar si se trata de:

Cuadro Nº 2: Origen del agente.



En lo referente al **Huésped**, interesan los factores propios y externos. Entre los primeros cuentan:

FACTORES PROPIOS DEL HUESPED

- **Desnutrición:** la interacción demostrada de infección-desnutrición-infección, forma un círculo vicioso difícil de romper, debido a que el desnutrido (con sus características propias) ofrece respuestas diferentes que lo hacen más lábil. Y en estos pacientes, como lo vivimos a diario, la sepsis con desenlace fatal es frecuente.
- **Prematurez.**
- **Edad:** 1^{er} mes de vida: déficit de anticuerpos IgM, especialmente si no lacta, que lo exponen a un riesgo mayor de infecciones gastrointestinales. Anciano: insuficiente respuesta ante las agresiones.
- **Malformaciones:** de vías urinarias, mielomeningocele, etcétera.
- **Enfermedades anergizantes:** tumorales, hemáticas, tuberculosis, coqueluche, sarampión y otras virosis.
- **Diabetes:** Se consideran factores proinfecciosos: microangiopatía, neuropatías, cetoacidosis, insuficiente fagocitosis, deficiente actividad bactericida de los neutrófilos, (23) evolución insidiosa y tórpida.
- **Neutropenia:** agentes causales más frecuentes: Ps. aeruginosa, St. áureus, Cándida, Aspergillus.
- **Medicación inmunodepresora:** corticoides, citostáticos, etcétera.
- **Antibioticoterapia previa,** en especial de amplio espectro.
- **Sobrevida comprometida.** Concepto de real importancia. Enfermos que en otras épocas fallecían de su enfermedad de base (neoplasias, etc.), hoy sobreviven en forma precaria, muy comprometidos inmunológicamente, siendo la sepsis el desenlace habitual. (24)
- **Déficit inmunológico:** disminución de inmunidad celular, humoral y de C3.

- **Esplenectomía:** en esplenectomizados las sepsis más frecuentes en los menores de 2 años. Además de actuar como filtro depurador de bacterias, favorece la producción de AC IgM. Los agentes causales más importantes son los que poseen cápsulas de polisacáridos, como el neumococo.
- **Ileo, coma.**
- **Anestesia general:** disminuye la movilidad de los fagocitos y por lo tanto hay déficit de fagocitosis. Disminuye también las opsoninas y el complemento. La efectividad de la resistencia natural depende mucho de la capacidad para actuar sobre las bacterias invasoras tan pronto como arriban al tejido. Los anestésicos interferirían en ello. Más adelante (2 ó 3 días o más) hay menor respuesta de anticuerpos. Es por eso que un patógeno oportunista que llegue en ese momento tiene las mayores posibilidades de éxito.⁽⁷⁾ Este es un concepto básico cuando se plantea la oportunidad de antibioticoterapia perioperatoria.

FACTORES EXTERNOS DEL HUESPED⁽⁸⁾

- Salto de las barreras defensivas: piel (heridas, cirugía, quemados)
Mucosas (íd.)
Serosas.
- Agresión instrumental: catéteres diversos
sondas (en particular urinaria)
intubación
maniobras diagnósticas, etcétera.

Finalmente, nos ocuparemos del medio ambiente, el hospitalario, que siendo en su acepción tradicional el centro de atención del enfermo, se caracteriza por:

MEDIO AMBIENTE HOSPITALARIO

- Estructura: física: arquitectura, equipamiento, contaminación microbiológica.
Funcional.
- Complejidad: atención del paciente por un equipo multidisciplinario.
- Aparataje e instrumental: en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos se utiliza moderna tecnología que es más agresiva.
- Población: personal del equipo de salud; enfermos (agudos - crónicos); personal auxiliar, visitantes, alumnos, etcétera.

La población enumerada hace las veces de vehículo de transmisión de gérmenes, especialmente a través de las manos. Más del 50% de las infecciones relacionadas con la cirugía se evitarían con la práctica del racional lavado de manos.

Como vemos, las sepsis constituyen una patología frecuente. Un buen número de ellas son inherentes a la tecnología médica y sobrevida comprometida.

Nos interesa enfatizar la toma de conciencia del problema, así como también el conocimiento del enfoque epidemiológico, para reforzar la profilaxis de la sepsis y así evitar, en la medida de lo posible, encontrarnos ante el hecho consumado del paciente séptico.

... lo constituye el enfermo con las sepsis.

SEPSIS: FACTORES PREDISPONENTES EN ENFERMOS QUIRURGICOS

- Proceso básico: obstrucción, ileo, infección, tumor, exploración.
- Tipo de cirugía; limpia - sucia, etcétera.
- Preinternación desmedida.⁽¹²⁾
- Anestesia general.
- A.T.B. irracional (desconocimiento de flora normal, farmacología y epidemiología).
- Cuidados pre y posquirúrgicos (MANOS).
- Entorno: quirófano
cuidado intensivo
cuidado intermedio
sala } (MANOS)
- Curaciones: material, carrito, etc. (MANOS).
- MANOS.

SEPSIS: PATOGENIA

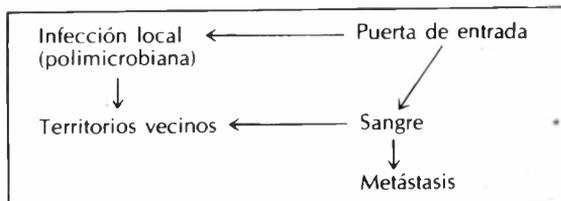
Sea de punto de partida exógeno o endógeno, el microorganismo sigue una trayectoria que condiciona una secuencia patogénica.⁽¹⁶⁾



Es decir, deben considerarse: infección local, diseminación contigua, diseminación hematógena y metástasis a distancia.

Para sepsis por anaerobios se podría esquematizar:

Cuadro Nº 3: Patogenia de sepsis por anaerobios.



Horacio López y cols.⁽¹⁷⁾ estudiaron 3.461 hemocultivos seriados correspondientes a igual cantidad de enfermos internados en áreas clínicas, quirúrgicas y de cuidados intensivos, con cuadro clínico compatible con bacteriemia. Hallaron como agentes causales de sepsis nosocomial: *Klebsiella pneumoniae* 15.9%; *St. aureus* 13.1%; *Str. faecalis* 7.4%; *Pseudomona aeruginosa* 6.8% y *Serratia marcescens* 4.7%.

Determinaron que la causa total de catéteres venosos con infecciones respiratorias hospitalarias, el 4.1 % de las urinarias y el 2.6 % de las heridas quirúrgicas infectadas.

SEPSIS: CUADRO CLINICO

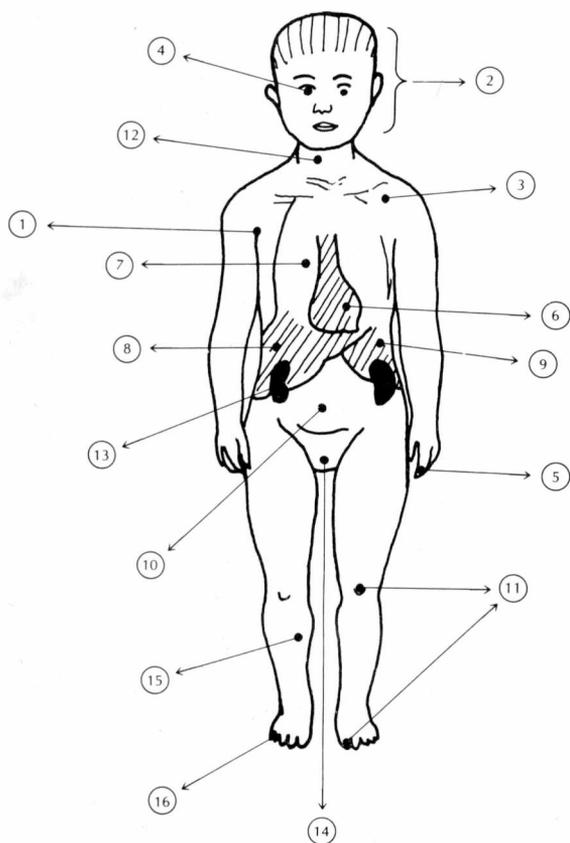
La sepsis evoluciona en 4 etapas evolutivas: 1 de foco y 3 de sepsis propiamente dicha.⁽⁸⁾

Cuadro Nº 4: Sepsis, etapas evolutivas.

	I	II	III
Foco	Sepsis estabilizada	Sepsis parcialmente desestabilizada	Sepsis totalmente desestabilizada
		Preshock	Shock hipodinámico
		Shock hiperdinámico	
		SHOCK SEPTICO	

No detallaremos la clínica de cada uno de los 3 períodos. Enfatizamos que los períodos útiles para el tratamiento son el I y el II.

Sólo a través de una cuidadosa valoración clínica, tras un detallado examen semiológico, puede llegarse al diagnóstico temprano. Y los métodos auxiliares lo confirmarán.



LAMINA Nº 1: Hallazgos semiológicos en sepsis.

La Lamina Nº 1 muestra los hallazgos más importantes del examen semiológico. A continuación detallamos la guía para su interpretación:

1. Síndrome febril. Disociación axilo rectal. El distrófico y el neonato pueden morir de sepsis sin respuesta febril.
2. Sensorio: cambio de carácter y excitación = indican fase hiperdinámica. Indiferencia, desconexión del medio exterior = fase hipodinámica. Recordar que un séptico también puede estar excitado por: ausencia de alcohol, arterioesclerosis y encefalopatía hepática.
Facies: palidez, lividez.
aleteo = señala bronconeumopatía o pulmón encharcado o broncoespasmo en período hiperdinámico.
3. Piel y tejido celular subcutáneo: caliente y seca en etapa hiperdinámica. Fría y sudorosa en hipodinámica.
Petequias, equimosis = pensar en C.I.V.D. o Quick prolongado.
Lesiones tromboembólicas.
Vasculitis, eritemas.
Abscesos.
Ictericia.
Escleredema (mal pronóstico).
4. Conjuntivas: hemorragias, subictericia. Las petequias son indicadoras de sepsis o endocarditis.
5. Perfusión capilar disminuida. Elemento temprano en hiperdinamia.
6. Aparato circulatorio: taquiarritmia, hipotensión más o menos acentuada. Variaciones momentáneas en el pulso.
7. Pulmón: taquipnea por estimulación endotoxínica que lleva a la alcalosis. Sibilancias. Ambos, elementos de hiperdinamia.
Variaciones en el ritmo y profundidad.
Hipoxia.
Pulmón encharcado.
Focos respiratorios.
Tromboembolismo.
Deficiente excursión en una base: descartar proceso subfrénico.
Atelectasias laminares en procesos infradiaphragmáticos.
8. Hepatomegalia difusa. Dolor localizado = descartar colección subhepática, o absceso intravisceral o perihepatitis.
9. Esplenomegalia blanda.
10. Distensión abdominal. Zonas dolorosas. En una revisión de 63 casos de sepsis posquirúrgicas intraabdominales, Ambach y cols.⁽²⁾ encuentran los siguientes parámetros clínicos locales: fiebre 76 % de los casos; abdomen doloroso 46 %; distensión abdominal 40 % e ictericia 40 %.
11. Signo de la patela = rótula más fría que el resto⁽⁴⁾ (puede ser el dedo gordo del pie).
12. Rigidez de nuca o signos meníngeos: localización meníngea o meningismo.
13. Riñón: buscar si duele. Oliguria más o menos acentuada. Puede haber insuficiencia renal no oligoanúrica. En insuficientes hepáticos el comporta-

miento es como en el "shunt" porto-cava con endotoxinemia acentuada y síndrome hepatorenal por "pinzamiento".

14. Hemorragia digestiva por:
- Lesión preexistente que sangra
 - Úlcera de stress (estómago)
 - Úlcera "séptica" (sangra por delgado y grueso)
- } Prevenir con cimetidina o ranitidina
15. Masas musculares: buscar y cuantificar pérdida de volumen y trofismo.
16. Lesiones distales = pensar en sepsis por Gram (-) o anaerobios.

El séptico estabilizado es el séptico clásico. El hiperdinámico es el más interesante, porque muchas veces se pierde o se dilata en demasía la oportunidad de su diagnóstico, y tiene parámetros clínicos y hemodinámicos realmente definitorios.

Es importante considerar que en hiperdinamia materna puede ser dañado el feto por déficit de flujo.

El cuadro es muy ilustrativo:

Cuadro Nº 5: Parámetros clínicos y hemodinámicos para el diagnóstico y clasificación del shock séptico (tomado de Bevilacqua, Maglio y cols.⁽⁴⁾)

PARAMETRO	HIPERDINAMICO	HIPODINAMICO
Síndrome septicémico	presente	presente
Sensorio	excitación	obnubilación
Respiración	hiperventilación	hipoventilación
Piel	seca y caliente	fría y húmeda
Relleno ungueal	lento	lento y/o hemorrágico
Signo de la patela	negativo	positivo
T.A. máxima	60-90 mm Hg	menor de 60 mm Hg
Diuresis horaria	15-30 ml	menor de 15 ml

Es importante no perder de vista que en el shock séptico el daño primario ocurre a nivel celular con defecto de captación de oxígeno y acidosis y recién secundariamente se expresa hemodinámicamente.

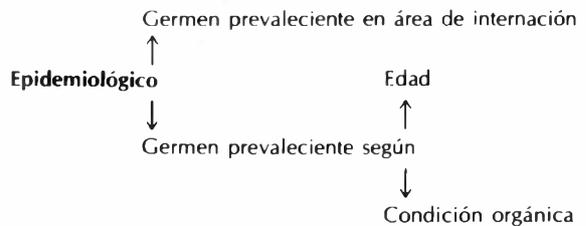
La sepsis meningocócica sobregada no presenta etapa hiperdinámica. Hace la descompensación de entrada.

SEPSIS. DIAGNOSTICO

Clínico - Epidemiológico - Por métodos auxiliares.
Cuanto más temprano sea, mejor será el pronóstico.

- Clínico** {
- De puerta de entrada (canalización)
 - De foco (flebitis local)
 - De etapa (hiperdinámica)
 - De localizaciones (neumopatía de base derecha)
 - Etiológico (St. áureus)

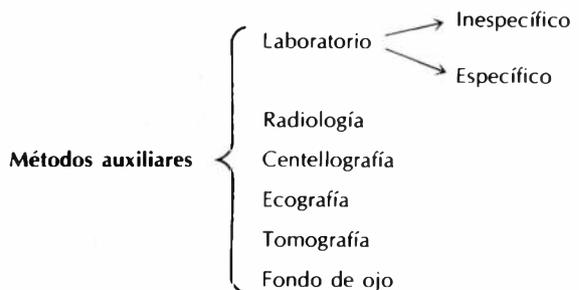
Hemos citado arriba las variables clínicas del diagnóstico, figurando entre paréntesis un ejemplo ilustrativo.



No deben subestimarse los parámetros epidemiológicos. ¡Cuántas veces, mientras se aguardan los resultados de bacteriología, se establece un esquema antibiótico adecuado, basado en el conocimiento de los gérmenes prevalentes en un área determinada! En cuidado intensivo, quemados, cirugía, neonatología, etc., por ejemplo.

En lo referente a la edad, es perfectamente conocida la prevalencia de distintos microorganismos según grupo.

La condición orgánica fue analizada cuando nos referimos al huésped en particular.



LABORATORIO INESPECIFICO: es fundamental tanto para el diagnóstico de sepsis, como de su estadio evolutivo y pronóstico.

Hemograma: se valorará dentro del contexto general del cuadro. Se tendrán en cuenta:

- Leucocitosis con neutrofilia. (Tener en cuenta que pacientes tratados con corticoides o posquirúrgicos cardiovasculares pueden presentar leucocitosis en ausencia de infección.)
- Aumento del número absoluto de neutrófilos.
- Porcentaje de formas en cayado (desviación a la izquierda).
- Presencia de polimorfonucleares vacuolados con gérmenes.
- Leucopenia en sepsis graves por Gram (-) y en sepsis neonatal.

Eritrosedimentación: además de su elevación, recordar que puede estar baja cuando hay depleción del fibrinógeno en sepsis graves por Gram (-).

La V.S.G. no es un seguidor fiel evolutivo. Puede persistir con cifras altas en pacientes en franca mejoría.

Coagulograma: el séptico puede tener 2 problemas de coagulación: hemorragia y trombosis. Las hemorragias se deberán esencialmente a 3 mecanismos: plaquetopenia, C.I.V.D. y daño hepático.

La afectación hepática se expresa, en ese nivel, por alteración del tiempo y concentración de protrombina. No debe omitirse el estudio del Factor V que no es KI dependiente.

La plaquetopenia es anterior a la sepsis. Antes de tener los resultados de los hemocultivos es común recibir informes de plaquetopenias de 50.000 o menores. Por debajo de dicha cifra el riesgo de C.I.V.D. es grande.

Tres hipótesis tratan de explicar el mecanismo del descenso del número de plaquetas en sepsis: ⁽²²⁾ a) adherencia al subendotelio vascular por daño del endotelio por endotoxinas; b) depresión medular; c) por inmunocomplejos (productos bacterianos más sus anticuerpos IgC) que se adhieren con las plaquetas destruyéndolas.

El fibrinógeno aumenta en las infecciones agudas y disminuye en las descompensaciones con coagulopatía. Debe investigarse la presencia de productos de degradación del fibrinógeno (P.D.F.).

T.G.O.: su elevación es parámetro inespecífico de destrucción celular. Aumenta moderadamente en sepsis.

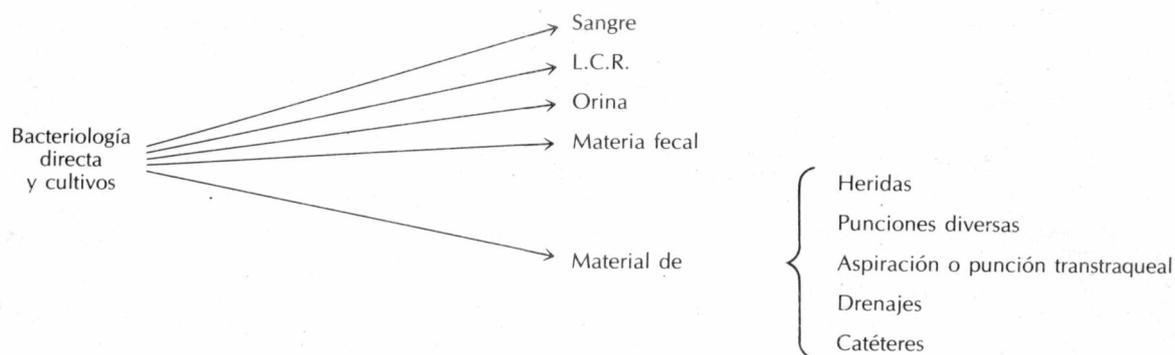
Bilirrubina: es corriente la hiperbilirrubinemia con predominio de fracción indirecta. Aumenta por destrucción (inf. por anaerobios) o trastorno de excreción. Hay aumento de la bilirrubina directa cuando hay colestasis.

Parámetros de afectación renal: urea, creatinina (clearance diario), sedimento urinario. Modificaciones de la diuresis horaria. La oliguria puede deberse a: déficit de aporte, mecanismos hemodinámicos o endotoxemia. Puede observarse poliuria no imputable a insuficiencia renal aguda avanzada, sino a activación prostaglandínica.

Acido láctico: (V.N.: 0.5-2 mmol/litro o 5-20 mg/100 ml) aumenta en el shock séptico.

Estado ácido-base y gases en sangre: deben controlarse regularmente.

LABORATORIO ESPECIFICO



- C.I.E., Látex, Coaglutinación, etcétera.
- Serología.
- Limulus test.

Nunca se enfatizará demasiado en la necesidad de agotar las posibilidades de llegar al diagnóstico etiológico. Los especímenes más confiables para el diagnóstico bacteriológico son los obtenidos por punción: sangre, L.C.R., líquido pleural, peritoneal, etcétera.

La bacteriología directa (bacterioscopia) sólo es de orientación. Si el directo es positivo para el Gram y los cultivos son negativos, debe pensarse en gérmenes anaerobios.

La muestra conseguida debe ser confiable y para ello tiene que ser extraída y remitida con técnica adecuada, según normas.

Una mala muestra significa trabajo inútil para bacteriología y, lo que es peor, lleva a un informe erróneo y por ende a la elección de un A.T.B. equivocado.

En lo posible, muestrear al paciente antes de la administración de quimioantibióticos. De no ser factible, suspender la medicación por 48 horas, antes de la práctica. Para cultivo de enfermos bajo antibiototerapia existen técnicas de utilización de resinas para remoción de

antimicrobianos (ARD) suspendidas en solución salina con polietanol sulfonato de sodio. ⁽²⁶⁾

Recordar que la bacteriología, muchas veces, tiene una sola chance, y hay que saber aprovecharla. Los neutropénicos deben pancultivarse.

En un estudio de 2.130 catéteres venosos, Lasala y cols. ⁽¹⁵⁾ concluyen que el 49.5% estaba colonizado. Los gérmenes prevalecientes fueron:

- St. epidermidis 23.2% del total
- St. áureus 11.3%
- Ps. aeruginosa 10%
- Klebsiella pneumoniae 10%
- Enterobacter cloacale 6.7%
- Acinetobacter calcoaceticus 4.1%
- Serratia marcescens 2.5%

El 12.5% de los catéteres venosos colonizados fue responsable de sepsis.

Hemocultivo: su técnica de extracción y su interpretación están perfectamente normatizadas. De cualquier manera, haremos una breve síntesis. ^(3, 14)

Debe utilizarse material descartable. La antisepsia de piel se hará con tintura de iodo al 2% que se dejará actuar 1 minuto. La relación sangre/medio será 1/10 ó 1/20 según circunstancias. Se extraerán 3 muestras o más, con un ritmo de extracción cada 4-6 horas. Si las circunstancias urgen se pueden sacar muestras simultáneas, con la condición de que sean de distintas venas y se coloquen en distintos frascos. No tomar muestras de canalizaciones o venopunturas ya colocadas.

Se interpretará como resultado *positivo*:

- Si el mismo germen se reitera en 2 o más muestras.
- Si se recupera en una muestra o más y hay título de A.C. específicos significativo o en ascenso.
- Si se halla un germen en una muestra, pero también simultáneamente en otro material (L.C.R., etc.).
- Si se aísla en una muestra, pero no corresponde a la flora habitual de la piel y se relaciona con el cuadro clínico.

En los cuadros N^{os} 6, 7 y 8 presentamos las estadísticas correspondientes a los hemocultivos efectuados durante el año 1980 en el Laboratorio de Bacteriología del Hospital de Niños de La Plata.⁽¹¹⁾

CUADRO N^o 6

Hemocultivos	Total	%
Realizados	2.608	100
Negativos	1.896	72.7
Positivos	512	19.6
Contaminados	200	7.7

Relación porcentual entre hemocultivos positivos-negativos y contaminados. Hospital de Niños de La Plata. Año 1980.

CUADRO N^o 7

Germen	N ^o hallazgos	%
Aerobios Gram -	355	69.3
Aerobios Gram +	132	25.8
Hongos	10	1.95
Mixtos (+ y -)	9	1.76
Anaerobios	6	1.17
Total	512	100

Hemocultivos positivos por tipo de agentes causales. Hospital de Niños de La Plata. Año 1980.

Las cifras bajas referentes a anaerobios tienen su explicación: sea por deficiencias en la recolección y remisión de muestras o por no solicitar específicamente su investigación.

CUADRO N^o 8

Germen	Total	< 1 m	> 1 m	< 1 a	> 1 a	Ignorado
K.E.S.	184	66 (1)	63 (1)	47 (1)		8
Ps. aeruginosa	57	18 (2)	21 (2)	12 (4)		6
St. áureus	56	10 (4)	19 (5)	24 (2)		3
St. pneumoniae	47	4 (6)	19 (5)	21 (3)		3
E. coli	34	13 (3)	14 (7)	6 (6)		1
Salmonella	33	6 (5)	21 (2)	4 (7)		2
H. influenzae	24	—	20 (4)	3 (8)		2
Str. D	18	4 (6)	5 (8)	7 (5)		

Entre () = Ránking por edad.

Total de hemocultivos positivos sobre germen y edad. Hospital de Niños de La Plata. Año 1980.

Métodos rápidos: C.I.E.; Látex; Coaglutinación; R.I.A.; ELISA. Detectan antígenos incompletos. No permiten estudiar la sensibilidad antibiótica.

Limulus test: Se basa en la reacción de lisados de células sanguíneas de *Limulus polyphemus* con endotoxinas. De gran sensibilidad, permite detectar hasta 0.0005 mg de endotoxina por ml. No es modificado por la administración de antibióticos. Puede ser utilizado en sepsis presumiblemente por gérmenes Gram (-). No lo utilizamos en nuestro medio.

Antibiograma: es imprescindible en sepsis por estafilococos, enterobacterias y pseudomonas. Los antibiogramas de estos gérmenes son de lo más diverso. En casos seleccionados se podrá recurrir a la determinación de la concentración inhibitoria mínima (C.I.M.) o del Poder bactericida del suero.

LABORATORIO Y PRONOSTICO DE SEPSIS

El laboratorio, además de diagnóstico, tiene gran valor desde el punto de vista pronóstico. Algunos parámetros pueden ser indicadores de evolución desfavorable.

- Leucopenia con predominio de neutrófilos en cayado.
- Observación de P.M.N. vacuolados con gérmenes después de 24 horas de tratamiento antibiótico.
- Disminución de eritrosedimentación y fibrinógeno.
- Disminución de C3.
- Plaquetopenia acentuada.
- Albuminemia menor de 2.5 g %.
- Tiempo de Quick muy alterado y disminución de Factor V.
- Hipoglucemia menor de 0.22 g %₁₀₀. Recordar que la glucemia es normal o aumenta en el período compensado de sepsis. La hipoglucemia señala: hígado con vacuolas autofágicas, depleción de reservas de glucógeno, disminución de neoglucogénesis, aumento de utilización periférica de glucosa.⁽²⁰⁾
- Descenso de la uricemia en sepsis intraabdominales. Se asocia a un aumento de eliminación renal de ácido úrico.⁽¹¹⁾

- Aumento del ácido láctico por encima de 30 mg % (indica descompensación).
- Aumento de amilasa sérica (por menor riego renal o por pancreatitis).
- Test de macrófagos menor de 15%.⁽⁴⁾
- Test cutáneos negativos.
- Disminución del índice de extracción periférica de O₂.⁽⁴⁾

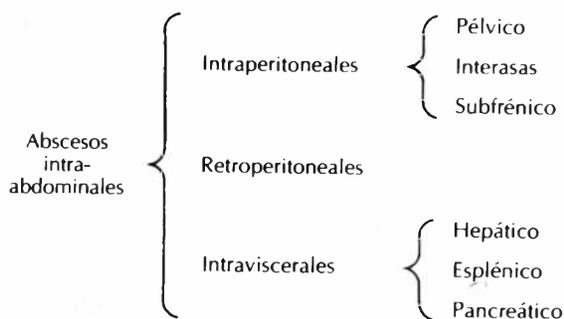
OTROS METODOS AUXILIARES

Radiología:

- de **tórax** es imprescindible (focos pulmonares, atelectasias, derrames pleurales, pulmón de sepsis, tromboembolismo, diafragmas anormales, neumotórax, bullas, control de respiración asistida, alteraciones de la imagen cardíaca, derrame pericárdico, etcétera).
- simple de **abdomen**.
- otras según circunstancias.

Métodos no invasivos: (T.A.C.; ecografía; centellografía).

Muy útiles para el diagnóstico de focos: abscesos intraabdominales, intracraneales, localización ósea, pericárdica, etcétera.



La ecografía no es útil en abdomen obstruido o con íleo. Se modifica por cicatrices quirúrgicas parietales (cicatriz-edema). Los diabéticos, por alteración de la circulación intrahepática simulan pseudocolecciones con sustancias de contraste.

Examen de fondo de ojo: hemorragias simples, exudados algodonosos, hemorragias con centro blanco. Todos por mecanismo embólico bacteriano.⁽¹⁹⁾

Los métodos auxiliares jamás deben desplazar a los **criterios clínicos**. Cuando se efectúa el examen periódico del séptico deben valorarse cuidadosamente:

- Curva térmica
- Sensorio (excitación - indiferencia)
- Frecuencia cardíaca, arritmias, variaciones en el pulso.
- Características de la piel (caliente y seca o fría y sudorosa), presencia de lesiones hemorrágicas, tromboembólicas, de vasculitis, etcétera.
- Perfusión capilar.

- Diuresis horaria.
- Tensión arterial.
- Frecuencia respiratoria, aleteo, tiraje.

En no más de 10 minutos se puede tener un panorama aproximado del "status" infeccioso del paciente.

SEPSIS: TRATAMIENTO

Los quimioantibióticos solos no solucionan el problema del séptico. Son una medida terapéutica más.

El enfoque varía según la etapa evolutiva:

Cuadro Nº 9: Sepsis, enfoque terapéutico.

Sepsis estabilizada (I)	Sepsis parcialmente desestabilizada (hiperdinamia) (II)	Sepsis con shock hipodinámico (III)
Foco Antibióticos Terreno Proteínas (vía enteral)	Expansión Corticoides Antibióticos	Id. (II) + Inotrópicos
DIAGNOSTICO TEMPRANO		
EXANGUINOTRANSFUSION		Tratamiento de la C.I.V.D. si la hay

Foco: erradicarlo si es posible, o si no tratarlo. Es ilusorio pretender controlar a un séptico si no se actúa eficazmente sobre el foco (por ej.: sepsis por aborto).

Terreno: el mejoramiento de sus condiciones es fundamental. No debe descuidarse el aporte proteico, recordando que sólo tiene valor en ese sentido su administración por vía oral o enteral.

Expansión: en etapas II y III. Con albúmina o sangre. De no ser posible, con suero fisiológico o dextrano.

Inotrópicos: sólo en etapa III. Con monitoreo de cuidado intensivo.⁽¹³⁾

Corticoides: en etapa II o III. En megadosis: 1 ó 2 aplicaciones por "push". Dosis: Dexametasona: 3 mg/K/dosis; Hidrocortisona: 100 mg/K/dosis. Intervalo: 3 a 6 horas.

Acción: favorece la neoglucogénesis, mejora la hiperdinamia, actúa como antagonista de endorfinas, mejora la utilización de oxígeno (oxigenación tisular), protege las membranas de los lisosomas, frena el consumo de complemento.⁽⁴⁾

Si hay coagulación intravascular: se discute mucho la efectividad de las distintas terapéuticas. Se puede recurrir, según circunstancias, a: Heparina; Dipiridamol; Sangre recién extraída; Plasma fresco (menos de 6 horas de extraído).

Exanguinotransfusiones: las estadísticas acerca de su eficacia en sepsis son de lo más dispar. Realizadas tardíamente no reditúan beneficio alguno. Por el contra-

rio, hay trabajos que avalan su efectividad efectuadas en forma temprana, en particular en recién nacidos y lactantes.

Pulmón húmedo: oxígeno, respiración asistida.

El séptico grave sólo puede ser correctamente controlado en una unidad de cuidado intensivo o intermedio.

QUIMIOANTIBIOTICOTERAPIA

Salvo circunstancias especiales (sepsis por meningococo, neumococo, estreptococo beta hemolítico, etc.) se utiliza en forma rutinaria la asociación de 2 antibióticos. La elección variará si se conoce o no el agente causal.

Si **no se conoce** se valorarán cuidadosamente:

- Edad.
- Condición orgánica del huésped.
- Probable puerta de entrada.
- Foco de sepsis.
- Epidemiología (germen prevaleciente en el área).

Si **se ha individualizado** el microorganismo, tratar de:

- Utilizar el o los antibióticos específicos.
- Según sensibilidad microbiana.
- Bactericidas.
- Por vía endovenosa.
- A dosis máxima.
- Valorando la edad y función renal.
- Cuando el germen es sensible a la gentamicina, utilizarla reservando aminoglucósidos.
- Cuando el germen es sensible a la cefalotina, no utilizar cefalosporinas de 2ª y 3ª generación.
- Para enterobacterias, pseudomonas y estafilococos es imprescindible el estudio del antibiograma, dada la variabilidad de los antibiotipos.

Los antibióticos más utilizados son los:

- Beta lactámicos: penicilinas y cefalosporinas.
- Aminoglucósidos.

En casos seleccionados: Polipeptídicos, Vancomicina, Clindamicina, Cloranfenicol, Metronidazol, T.M.S., etcétera.

Carbenicilina, Mezlocilina, Ticarcilina, Piperacilina,⁽²⁷⁾ en sepsis por *Ps. aeruginosa*. En sepsis por enterobacterias con meningitis: Cefuroxima, Cefotaxime, Moxalactan.

En sepsis abdominales es de gran efectividad la Cefoxitina sobre gérmenes anaerobios.

En sepsis por *cándida* se cuenta con: Anfotericina B; 5 fluorocitosina y Ketoconazol.

La asociación más frecuentemente utilizada es de un Beta lactámico + un aminoglucósido. En ocasiones un antibiótico para anaerobios (clindamicina, cloranfenicol, metronidazol, cefoxitina) + un aminoglucósido.

El Comité de Antibióticos y de Infecciones controlará la "presión antibiótica" hospitalaria y sus efectos sobre la flora microbiana.

Marcenac F. y cols.⁽¹⁸⁾ establecieron la sensibilidad a los antibióticos de la flora bacteriana nosocomial entre los años 1971 y 1981 en el Hospital de Clínicas "José de San Martín" U.B.A. Buenos Aires, determinando la CIM de 2.075 cepas tomadas al azar, aisladas de materiales clínicos provenientes de pacientes internados con procesos infecciosos. Los resultados fueron los siguientes:

St. faecalis: ampicilina es de elección (CIM50 = 0.5 mcg/ml; CIM90 = 5.65 mcg/ml). Resistencia casi total a aminoglucósidos.

St. áureus: Cefalotina es de elección (CIM90 = 0.5 mcg/ml).

Bacilos Gram (-) hospitalarios: gentamicina, tobramicina y sisomicina perdieron actividad. Comparando CIM90 en 1971 y 1981 para gentamicina apuntan (mcg/ml):

Klebsiella pneumoniae: 0.51 y 152.

Serratia marcescens: 0.71 y mayor de 128.

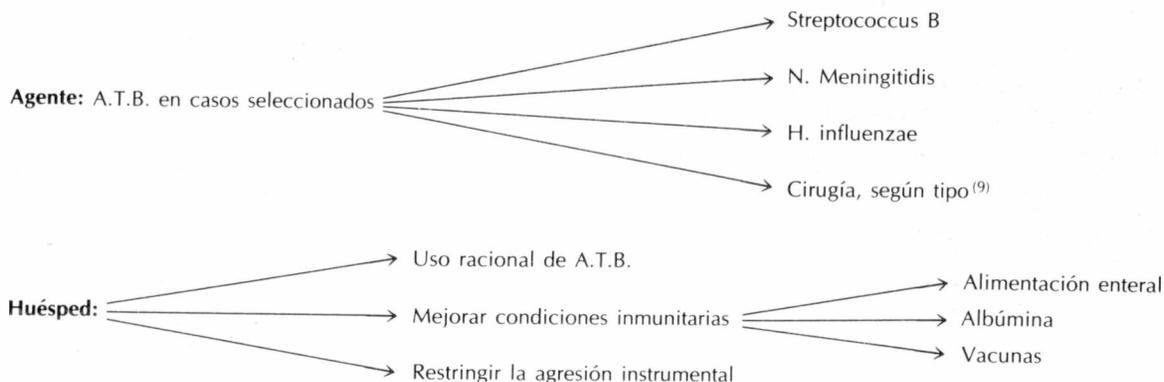
Ps. aeruginosa: 2.83 y mayor de 128.

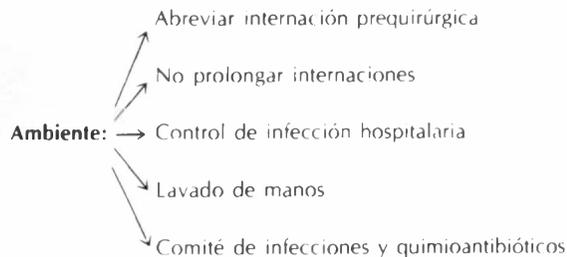
Enfatizan la efectividad de las nuevas cefalosporinas para bacilos Gram (-) hospitalarios. Por ej.: Cefotaxime y *Providencia rettgeri* con CIM50 = 0.044 mcg/ml y CIM90 = 0.25.

Reiteramos que la antibioticoterapia, si bien es fundamental, no debe hacer olvidar otras medidas terapéuticas ya analizadas.

SEPSIS. PROFILAXIS

La enfocaremos en los 3 eslabones de la cadena ecológica:





En sepsis posgastroenteríticas el enfoque preventivo reside en el mejoramiento de las condiciones socioeconómicas y en la educación sanitaria.

Síntesis: La sepsis debe enfocarse con criterio integral, recordando que los antibióticos no son su solución única.

Por otra parte, si la sobrevida comprometida y la tecnología agresiva la hacen inevitable, al menos debe diagnosticársela tempranamente.

BIBLIOGRAFIA

1. ABOU - MONRAD N. N. Y COLS.: "Poor prognosis in patients with intra-abdominal sepsis and hypoproteinaemia". *Surg Gyn Obst* 248:358, 1979.
2. AMBASCH G. Y COLS.: "Sepsis post-quirúrgica intraabdominal: parámetros clínicos y humorales". *Actas Congr. Internacional Infectopatol.* Bs. As.:20, 1983.
3. BARTLETT R. C. Y COLS.: "Blood cultures". *Cumitech* 1:1, 1974.
4. BEVILACQUA O., MAGLIO F. Y COLS.: "Megadosis de corticosteroides en el tratamiento del shock séptico". *Rev. A M A* 93(1):22, 1980.
5. BOSCH M. Y COLS.: "Sepsis por *Serratia marcescens*. Presentación de 19 casos". *Rev. Clin. Esp.* 155 (2):93, 1979.
6. BOUZA E. Y COLS.: "Yersinia enterocolitica septicemia". *Am J Clin Pathol* 74:404, 1980.
7. BRUCE D. Y COLS.: "Anesthesia and the Immune Response". *Anesthesiology* 34(3):271, 1971.
8. CECCHINI E. Y GONZALEZ AYALA S. E.: "Sepsis". *Terapéutica Plus* 7(4):13, 1982.
9. CROSSLEY K. Y COLS.: "Antimicrobial prophylaxis in surgical patients". *JAMA* 245(7):722, 1981.
10. DURLACH R. A. Y COLS.: "Inf. por enterobacter en un Centro Oncológico". *Actas Congr. Internacional Infectopatología*, Bs. As.:17, 1983.
11. ECHAGÜE E., IORGE S.: "Sepsis, bacteriología". Comunicación a Mesa Redonda III Jornadas del Hospital de Niños de La Plata, 1981.
12. GARIBALDI J. Y COLS.: "Risk factors for postoperative pneumonia". *The Am J. of Med.* 70:678, 1981.
13. KENNETH I. Y COLS.: "Aspects of the management of shock". *Ann Int. Med.* 93:723, 1980.
14. KOURANY M.: "Muestras para exámenes bacteriológicos". *OPS Publ. Cient.* 326, 1976.
15. LASALA F. G. Y COLS.: "Colonización bacteriana en los catéteres venosos". *Actas Congr. Internacional Infectopatología*, Bs. As.:15, 1983.
16. LIBONATTI E. J.: "Infección y cirugía I. Bacteriología y parte general". *Rev. Arg. Cir. Vol. Extraordinario* 4, 1978.
17. LOPEZ H. Y COLS.: "Etiología y puertas de entrada de sepsis nosocomial". *Actas Congr. Internacional Infectopatología*, Bs. As.:17, 1983.
18. MARCENAC F. M. L. Y COLS.: "Flora hospitalaria y su sensibilidad a los antibióticos". *Actas Congr. Internacional Infectopatología*, Bs. As.:16, 1983.
19. MEYERS S. M.: "The incidence of fundus lesions in septicemia". *Amer. J. Ophthalmol* 88:661, 1979.
20. MILLER S. Y COLS.: "Hypoglycemia as a manifestation of sepsis". *The Am J. of Med* 68:649, 1980.
21. MURRAY H. W. Y COLS.: "Streptococcus bovis bacteriemia and underlying gastrointestinal disease". *Arch Intern Med* 138:1097, 1978.
22. NEAME P. G. Y COLS.: "Thrombocytopenia in Septicemia". *Blood* 56(1):88, 1980.
23. REPINE J. E. Y COLS.: "Bactericidal function of neutrophils from patients with acute bacterial infection and from diabetics". *The J. of Inf. Dis* 142(6):869, 1980.
24. RLIBIN R. Y COLS.: "Infection in the Renal transplant recipient". *The Am J. of Med* 70:405, 1981.
25. TIEFFENBERG J. A.: "Un nuevo desafío: la infección perinatal con el estreptococo grupo B". *Rev. Arg. de Ped.* 5(2):89, 1979.
26. WALLIS C. Y COLS.: "Rapid isolation of bacteria from septicemic patients by use of an antimicrobial removal device". *J. Clin. Microbiol* 11(5):462, 1980.
27. WINSTON D. J. Y COLS.: "Piperacillin Therapy for serious bacterial infections". *The Am J. of Med.* 69:255, 1980.

Dr. Daniel Stambouliau
Dr. Eduardo A. Argüello
Dr. Ernesto D. Efron

INFECCIONES INTRAABDOMINALES

INTRODUCCION

En los últimos años se ha incrementado el interés por las infecciones intraabdominales como consecuencia del avance en el conocimiento de la etiopatogenia de las infecciones intraabdominales, el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos no invasivos (Tomografía Computada, Centellografía, Ecografía) y la aparición de nuevos antimicrobianos.

A pesar de estos hechos, estas infecciones siguen teniendo una gran morbimortalidad y lo fundamental para mejorar su pronóstico continúa siendo el diagnóstico precoz preciso del tipo de infección y la aplicación oportuna del tratamiento quirúrgico.

Es nuestro objetivo a través de esta breve publicación enfatizar algunos aspectos salientes relacionados con la incidencia, evolución y pronóstico de algunas formas clínicas; el diagnóstico por imágenes, y el tratamiento antimicrobiano y la profilaxis antibiótica en la cirugía abdominal.

Incluimos en este trabajo, además, referencias bibliográficas publicadas en los últimos años sobre el tema.

FORMAS CLINICAS DE PRESENTACION

Enumeraremos las patologías más frecuentes, su incidencia, evolución y pronóstico en forma esquemática.

Apendicitis:

- *Incidencia:* Un caso cada 700 habitantes por año. En los menores de 10 años, niños y mujer embarazada, se complica con perforación en un 40-50% de los casos.
- *Evolución y pronóstico:* Su evolución es habitualmente favorable. La mortalidad global es de 0.8%.
- *Comentario:* No existe un procedimiento de laboratorio o radiológico que permita confirmar el diagnóstico. La sospecha clínica es la que decide la conducta quirúrgica.

Diverticulitis:

- *Incidencia:* Es una enfermedad de la edad avanzada y ocurre en el 13-20% de los pacientes con diverticulosis. En el 80-95% de los casos se localiza en colon sigmoideo y descendente.

- *Evolución y pronóstico:* Los pacientes con inflamación localizada y sin complicaciones (perforación, absceso peridiverticular, obstrucción), evolucionan favorablemente con tratamiento médico en 24-48 horas.
- *Comentario:* Tienen indicación quirúrgica los casos complicados con perforación libre del colon, peritonitis localizada o difusa, falta de respuesta al tratamiento médico, sospecha de absceso o cáncer de colon, íleo persistente o fistula colónica.

Colecistitis aguda:

- *Incidencia:* Es reflejo de la patología litiasica de vía biliar, ya que en el 90% de los casos se asocia con cálculos en dicha vía.
- *Evolución y pronóstico:* La mayoría de los casos no complicados evolucionan favorablemente en 5-6 días con medidas generales (la utilidad de los antibióticos en estos pacientes es controvertida). Cuando no hay mejoría en 48-72 hs., debe sospecharse complicación (colangitis, sepsis y/o abscesos subfrénicos, hepáticos, etc.) y decidir cirugía.
- *Comentario:* La ecografía permite diagnosticar litiasis vesicular en el 80-90% de los casos.

Peritonitis:

Las bacterias son los agentes habituales de las peritonitis infecciosas, que pueden ser primarias o secundarias.

PERITONITIS BACTERIANA: ETIOLOGIA

I. P. Primaria:

- Síndrome nefrótico
- Cirrosis alcohólica y postnecrótica
- Ocasionalmente niños y adultos sanos

II. P. Secundaria:

- A. Enfermedades del tracto gastrointestinal:
 - apendicitis
 - diverticulitis
 - neoplasia perforada
 - úlcera péptica perforada
 - desvitalización de la pared intestinal por trastorno vascular
 - vólvulo o intususcepción
 - perforación traumática

- B. Enfermedades del sistema biliar y páncreas:
 - \geq colecistitis supurada
 - \geq pancreatitis
 - C. Enfermedades del tracto genital femenino y urinario de ambos sexos
 - D. Cirugía (postquirúrgicas):
 - contaminación peritoneal durante la intervención
 - dehiscencia de suturas
 - cuerpos extraños
 - E. Heridas perforantes de la pared abdominal
- III. *P. Tuberculosis*
- IV. *P. en situaciones especiales:*
- A. *Recién nacido:*
 - *P. meconial*
 - enterocolitis necrotizante
 - B. *P. en diálisis peritoneal*

Peritonitis bacteriana secundaria: microorganismos aislados (548 pacientes)*

<i>E. coli</i>	66%	<i>B. fragilis</i>	47%
<i>Proteus</i>	25%	Otros bacteroides	49%
<i>Klebsiella</i>	29%	<i>Clostridium</i>	23%
<i>Pseudomonas</i>	9%	<i>Peptostreptococcus</i>	18%
<i>Streptococcus</i>	30%	<i>Peptococcus</i>	13%
<i>Staphylococcus</i>	7%	<i>Fusobacterium</i>	11%

* Intraabdominal Infection, Wilson-Finegold-Williams, 1982

Evolución y pronóstico

- *Peritonitis primaria:* La mortalidad global es del 20%.
- *Peritonitis secundaria:* La mortalidad global en la era preantibiótica era del 70%. En la actualidad es de aproximadamente 50%.
Se considera que el porcentaje citado puede reducirse con diagnóstico precoz, cirugía temprana, uso de antimicrobianos útiles frente a anaerobios y enterobacterias sumados a un riguroso control de las complicaciones sistémicas (insuficiencia respiratoria, trastornos de coagulación, hemorragia digestiva, etc.).

Absceso hepático

- *Incidencia:* En 24.000 autopsias el porcentaje hallado fue de 0,29%. El absceso amebiano es excepcional en nuestro medio. En la mayoría de los casos son secundarios a un foco intraabdominal (colangitis y apendicitis son los más frecuentes).
- *Evolución y pronóstico:* Es bueno cuando se realiza drenaje a cielo abierto o por punción percutánea. Actualmente el tratamiento antibiótico es fundamental y puede controlar por sí solo algunos casos seleccionados.
- *Comentario:* La centellografía, ecografía y T.C. son procedimientos de alta sensibilidad para el diagnóstico de esta patología.

Infección pancreática

Se presenta como absceso pancreático o peripancreático o contaminación de un pseudoquistes. Es una complicación bacteriana de la pancreatitis (fundamentalmente la aguda hemorrágica y/o necrohemorrágica).

Sólo el 2-8% de los pacientes con pancreatitis aguda tiene una complicación supurativa pancreática o peripancreática. Sin embargo, constituye la causa de muerte de casi todas las pancreatitis fatales luego del 7º día de evolución.

- *Evolución y pronóstico:* La complicación más común es la recurrencia de los abscesos en páncreas o retroperitoneo, lo que obliga habitualmente, a varias intervenciones. Otras complicaciones muy graves son la perforación del absceso en cavidad peritoneal, colon, estómago, duodeno, tracto biliar, etc., siendo casi todas éstas fatales.
- *Comentario:* La mortalidad del absceso pancreático sin cirugía es del 100%. Operándolos puede reducirse al 22-57% según distintas series.

Absceso esplénico

Es una patología muy infrecuente. Según algunos autores oscila entre 0,14 y 0,70% de las autopsias. En una serie publicada por Altemeier en 1973, sobre 540 abscesos intraabdominales, ninguno de ellos correspondía a absceso esplénico. Los microorganismos pueden llegar al bazo por distintas vías entre las que se destacan:

- *Vía hematogena:* Es la más frecuente (75% y el foco más común es el endocárdico).
- *Por contigüidad:* Es muy rara y asociada a carcinoma de colon descendente.
Pese a la rareza de esta patología, debemos destacar su mayor incidencia en adultos jóvenes (30-40 años) y la gravedad habitual del cuadro.
- *Evolución y Pronóstico:* Las complicaciones son más frecuentes en los abscesos esplénicos múltiples; se hallan presentes en la cuarta parte de los casos: derrame pleural izquierdo, absceso subfrénico, peritonitis secundaria y ruptura en vísceras vecinas.
La mortalidad global oscila entre el 40 y 70%.

Abscesos intraperitoneales

Pueden ubicarse en: 1) espacios subfrénicos; 2) área intermesentérica (incluye interasas y parietocólicas); 3) pelvis.

En una revisión de 501 pacientes con abscesos intraabdominales, Altemeier y col. encontraron la siguiente distribución de los intraperitoneales: fosa iliaca derecha 43%, fosa iliaca izquierda 14%, subfrénicos 14% y subhepáticos 5%.

- *Evolución y pronóstico:* La mayoría de los abscesos intraperitoneales tienen un curso prolongado de enfermedad que los lleva a una dilatada internación, compromiso del estado general y pérdida de peso. Altemeier reportó un promedio de internación entre 21 y 47 días.
La mortalidad aumenta progresivamente en relación al número de órganos afectados. Cuando hay compromiso de tres o más parénquimas, la mortalidad oscila entre el 80 y el 100%.

Los abscesos interasas son los que tienen mejor evolución. A diferencia de las demás localizaciones, muchas veces se curan con tratamiento antibiótico.

Abscesos retroperitoneales

Esta entidad se caracteriza por su forma de presentación insidiosa, la dificultad en el diagnóstico precoz y la elevada morbimortalidad. Se presenta más frecuentemente entre los 30 y 60 años de edad y en el sexo masculino.

La mayor parte de las infecciones del espacio retroperitoneal provienen de órganos propios del retroperitoneo o adyacentes al mismo. Por frecuencia se destacan: 1) el absceso perinefrítico (aproximadamente un tercio de los abscesos retroperitoneales) cuya causa más frecuente es la pielonefritis (80% de los casos); 2) los secundarios a perforación posterior de apéndice, colon o duodeno (apendicitis, úlcera duodenal, diverticulitis, cáncer de colon) y 3) los asociados con pancreatitis aguda.

- **Evolución y pronóstico:** Sin drenaje quirúrgico la mortalidad es del 100%. Con cirugía la misma se reduce aproximadamente a un 30% y si se complementa con antibióticos apropiados llega a un 15%. Las complicaciones se deben a ruptura del absceso hacia mediastino, pleura o cavidad peritoneal. Otras veces producen disección de los tejidos llegando a la pared abdominal anterior, cadera o muslo.

SINDROME FEBRIL POST CIRUGIA ABDOMINAL

Un problema habitual observado en cirugía general, lo constituye la interpretación y manejo del *síndrome febril en el post operatorio de la cirugía abdominal* (fiebre $\geq 38,5^{\circ}$ C dentro de los siete días de una intervención abdominal).

Las categorías a considerar frente a esta situación son:

- Síndrome febril inespecífico:** El cuadro clínico no muestra causa aparente de la fiebre y el paciente tiene un buen estado general. Los estudios complementarios (Rx, tomografía, bacteriología) son negativos. La evolución es buena en todos los casos. En general sólo ocasionalmente necesitan ser intervenidos por dudas diagnósticas. Se observa en el 20-30% de los casos, dependiendo del tipo de cirugía y son varias las causas que pueden provocarla (reacción inmunológica precoz, reabsorción de hematomas y secreciones, etc.). Todos se comportan como procesos autolimitados.
- Sepsis intraabdominal:** A favor de ella están los antecedentes de operación séptica, signos clínicos de irritación peritoneal (especialmente en el examen físico) y hemocultivos negativos. Tiene una alta mortalidad (aproximadamente 25%) y es aun mayor si no se intervienen oportunamente los pacientes.
- Infección extraabdominal:** Habitualmente corresponde a infección asociada a catéteres endovenosos, infección respiratoria o urinaria.

Los hemocultivos son positivos en el 60-70% de los casos y la mortalidad es del 25%, dependiendo fundamentalmente si se trata de una sepsis complicada o no complicada.

DIAGNOSTICO POR IMAGENES

Los pacientes en quienes se sospecha un absceso intraabdominal representan un verdadero desafío diagnóstico. En general, son pacientes severamente comprometidos y muchos tienen como antecedente historia de enfermedad abdominal reciente, cirugía o traumatismo.

Debido a la morbilidad (el promedio de hospitalización varía entre 3 y 12 semanas) y mortalidad (30% para los drenados y 80-100% en los no drenados), es importante su localización precisa para instituir un tratamiento adecuado lo más precozmente posible.

Los distintos métodos de diagnóstico por imágenes varían en complejidad, molestias para el paciente y seguridad en el diagnóstico. Podemos mencionar:

- Radiología convencional
- Centellograma utilizando isótopos radioactivos (cent.)
- Ecografía (US)
- Tomografía computada (TC)

La elección del método se realiza según presunción diagnóstica, localización y disponibilidad de los procedimientos.

Estas técnicas deben considerarse complementarias. En la mayoría de los casos (82%) se confirma el diagnóstico utilizando un sólo método. Según algunos autores es necesario usar dos métodos en aproximadamente un 66% de los casos y sólo en el 22% se requiere el uso de los tres.

Abscesos abdominales

Elección del método de estudio según localización

Localización	US*	CENT.*	TC*
Viscerales	++	++	++
Intraperitoneales	+	+	++
Retroperitoneales	++	+	++
Pelvianos	++	+	+

* US (Ecografía); CENT. (Centellografía); TC (Tomografía Computada).

Abscesos abdominales

Elección del método de estudio según sensibilidad y especificidad

	US	CENT.	TC
Sensibilidad	+	++	++
Especificidad	++	+	++

ABSCEOS ABDOMINALES: ALGORITMO DIAGNOSTICO



* Para hipocondrio derecho o pelvis = US preferentemente.

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO:

Conceptos generales

Si bien la cirugía cumple un papel fundamental en la terapéutica de la S.I., los antimicrobianos tienen en esta patología una indicación precisa. Complementan los beneficios de la cirugía al limitar la extensión local de la infección y controlan las bacteriemias y sus consecuencias (sepsis y focos supurativos a distancia). Por lo antedicho, el tratamiento de la S.I. debe ser mixto, incluyendo cirugía y un adecuado régimen antibiótico.

La mayoría de las S.I. están producidas por bacterias aerobias y anaerobias, que tienen su origen en la flora gastrointestinal. Las aerobias más frecuentemente aisladas son *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Streptococcus*, *Proteus sp.* y *Pseudomonas sp.* Dentro de las anaerobias, predominan el *Bacteroides fragilis*, *Clostridium sp.*, *Peptococcus* y *Peptoestreptococcus*. Estos microorganismos varían, sin embargo, en frecuencia y predominio, de acuerdo al trayecto del tracto gastrointestinal con el que se asocia la infección.

Tratamiento empírico de la sepsis intraabdominal

Los agentes antimicrobianos elegidos se deben administrar por vía parenteral y en las dosis habituales para infecciones severas, a fin de garantizar buenos niveles tisulares antes, durante y después de la cirugía.

La elección del régimen antibiótico inicial en la sepsis intraabdominal depende de la forma clínica de presentación y de la flora habitual en relación al área afectada. Se sugieren los siguientes esquemas:

1. *Infecciones en relación al estómago e intestino delgado*
 - Penicilina, ampicilina o cefalosporinas de 1ª generación.
Se agrega algún aminoglucósido cuando se sospecha infección hospitalaria.
2. *Infecciones en relación al colon*
 - Clindamicina, cefoxitina, metronidazol, cloranfenicol, mezlocilina o piperacilina, más aminoglucósidos.
 - Cefoxitina, mezlocilina y piperacilina pueden utilizarse como monoterapia, con excepción de infecciones severas.
3. *Infecciones del tracto biliar*
 - Ampicilina o mezlocilina más aminoglucósidos.

4. Absceso hepático

- Mezlocilina o piperacilina más aminoglucósidos.

En caso de alergia a la penicilina usar cloranfenicol. El tratamiento debe ser prolongado (4-8 semanas) y en los abscesos múltiples, hasta 3 a 4 meses para evitar recaídas.

5. Absceso esplénico

El esquema antibiótico depende de la causa que le dio origen (traumatismo, bacteriemia). Habitualmente se inicia tratamiento con cefalotina o meticilina más aminoglucósidos o cefalosporinas de 2ª o 3ª generación. Si se cultivan anaerobios, existen antecedentes de cirugía abdominal o cuando los abscesos son "estériles", se deben utilizar esquemas que incluyan clindamicina, cloranfenicol o metronidazol. Sin embargo, la cirugía es fundamental en estas infecciones. Sin drenaje quirúrgico la mayoría de los pacientes fallecen.

6. Absceso pancreático e infección pancreática

Los antibióticos utilizados inicialmente son los que se indican en las infecciones asociadas al colon. Debe recordarse que sin cirugía la mortalidad del absceso pancreático es del 100%.

7. Absceso retroperitoneal

Se seleccionan los antibióticos de acuerdo al foco que dio origen al proceso (riñón, apendicitis, diverticulitis, osteomielitis vertebral, infección de prótesis arterial, bacteriemia, etc.).

Con excepción de las secundarias a infecciones intestinales, en las otras y hasta tanto se conozca el resultado de los cultivos, el tratamiento debe ser dirigido para controlar las infecciones producidas por estafilococos y bacilos gram negativos.

Se utilizan cefalosporinas de 1ª generación más aminoglucósidos o cefoxitina como droga única.

8. Infecciones intraabdominales de origen ginecológico

La enfermedad inflamatoria pelviana complicada con repercusión intraabdominal suele estar asociada a estreptococos, clostridios, *Bacteroides fragilis* y bacilos gram negativos.

Se utilizan cefoxitina o clindamicina más aminoglucósidos durante 2 semanas. Cuando se sospecha etiología por *Clamidias* se agrega tetraciclina hasta completar 4 semanas.

9. Bacteriemias asociadas a sepsis intraabdominal

Aproximadamente el 25% de los casos de las bacteriemias son polimicrobianas. Los antibióticos se eli-

gen de acuerdo al posible foco inicial. En los pacientes sin foco aparente se utilizan cefoxitina, clindamicina o metronidazol más aminoglucósidos.

- Pacientes añosos.
- Cualquier condición que curse con hipoacididad gástrica, obstrucción y/o sangrado.

PROFILAXIS ANTIBIOTICA

Existe en la actualidad suficiente experiencia documentando el valor de la profilaxis antibiótica en reducir significativamente la incidencia de complicaciones infecciosas, asociadas a determinados tipos de intervenciones quirúrgicas. Fundamentalmente la misma está indicada entre el implante de prótesis y apertura de tractos colonizados (gastrointestinal, biliar, etc.).

Una profilaxis antibiótica racional es la que se realiza poco antes de la operación. Con ello se logra que exista un buen nivel del antibiótico, durante el período de mayor riesgo de bacteriemia, y por otro lado se obtiene una adecuada concentración en los tejidos en el momento de la incisión.

Se deben utilizar antimicrobianos que cubran en su espectro de acción los patógenos más probables, administrándose dentro de las 2 horas previas a la cirugía y durante la misma cuando la operación se prolonga más de 4 horas.

Indicaciones en cirugía esofagogastroduodenal

- Neoplasia del tercio inferior del esófago y perforación esofágica.
- Cirugía de urgencia de úlcera duodenal y gástrica.
- Cirugía electiva de úlcera y cáncer gástrico.

Indicaciones en cirugía biliar

- Cirugía biliar electiva:
 - Litiasis sin colecistitis aguda: siempre se efectuará profilaxis antibiótica en los mayores de 50 años. En los menores de 50 años se recomienda realizar un examen bacteriológico directo de líquido biliar (durante el acto quirúrgico). Si el resultado es positivo, indicar profilaxis antibiótica intraoperatoria.
 - Litiasis con ictericia: se recomienda profilaxis.
- Cirugía de urgencia: Colecistitis aguda, empiema vesicular, colangitis, perforación: se recomienda profilaxis y completar luego un curso de tratamiento (durante 10-14 días).

Indicaciones en cirugía de intestino delgado

- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Cirugía de la obstrucción de intestino delgado.

Indicaciones en apendicectomía

- Abdomen agudo con sospecha de apendicitis. Si luego del acto quirúrgico se descarta dicho diagnóstico o no existe contaminación peritoneal, no se sigue la medicación. En cambio, frente a contaminación peritoneal, continuar tratamiento por 7 a 14 días según situación clínica.

Profilaxis antibiótica en cirugía abdominal

Tipo de cirugía	Patógenos habituales	Esquemas sugeridos
Esófago-Estómago-Duodeno	Aerobios: Streptococcus, S. faecalis, bacilos Gram negativos Anaerobios: Peptococcus, Clostridium y Bacteroides orales	<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina G. sódica + aminoglucósido o • Cefoxitina
Tracto biliar	Enterobacterias Cocos Gram positivos (S. faecalis), Clostridium sp., Peptococcus y Bacteroides fragilis	<ul style="list-style-type: none"> • Ampicilina + Aminoglucósido o • Cefoxitina
Intestino delgado	Streptococcus aerobios Bacilos Gram negativos Anaerobios	<ul style="list-style-type: none"> • Clindamicina + Aminoglucósido o • Cefoxitina
Apendicectomía	Enterobacterias (E. coli) Anaerobios (B. fragilis) Streptococcus (S. faecalis)	<ul style="list-style-type: none"> • Clindamicina o Cloranfenicol o Metronidazol + Aminoglucósido o • Cefoxitina
Colorrectal y cierre de colostomía	Enterobacterias (E. coli) Anaerobios (B. fragilis) Streptococcus (S. faecalis)	<ul style="list-style-type: none"> • Neomicina + Eritromicina (oral) • Idem apendicectomía

Dosis:

- Penicilina G. sódica = 1.000.000 UI (EV)
- Ampicilina = 1 g (EV)
- Cefalosporinas de 2ª generación:
 - Cefoxitina = 1 g (EV diluido)
- Aminoglucósidos

<ol style="list-style-type: none"> 1) Gentamicina 2) Tobramicina 3) Sisomicina 	}	1,5 mg/kg (EV diluido o IM)
---	---	-----------------------------

- Clindamicina = 600 mg diluido en 100 cc D/A 5% a pasar en 30 min.
- Cloranfenicol = 1 g EV
- Metronidazol = 1 g EV
- Metronidazol = 500 mg (EV diluido)

BIBLIOGRAFIA

- 1 ALTEMEIER, W. A.; CULBERTSON, W. R.; FULLEN, W. D.: Intra-abdominal abscesses. *Am J Surg.*, 125:70-79, 1973.
- 2 Antimicrobial prophylaxis for surgery. *Med Lett Drugs Ther.*, 23:77-88, 1981.
- 3 BARBER, M. S.; HIRSCHBERG, B. C.; ATKINS, C.: Parenteral antibiotics in elective colon surgery. A prospective controlled clinical study. *Surgery*, 86:23-8, 1979.
- 4 BARTLETT, J. G.; LOUIE, T. J.; GORBACH, S. L.: Therapeutic efficacy of 29 antimicrobial regimens in experimental intra-abdominal sepsis. *Rev. Infect. Dis.*, 3:535-541, 1981.
- 5 BARTLETT, J. G.: Recent Developments in the management of anaerobic infections. *Rev. Infect. Dis.*, 5:235-245, 1983.
- 6 BERGER, L. A.; OSBORNE, D. R.: Treatment of pyogenic liver abscess by percutaneous needle aspiration. *Lancet*, 132:134, 1982.
- 7 H. H. M. DE BOER: "Intra-abdominal Sepsis". University Park Press, Baltimore, 1979.
- 8 BOEY, J. H.; WAY, L. W.: Acute cholangitis. *Ann. Surg.*, 191:256-270, 1980.
- 9 CALLEN, P. W.: Computed tomographic evaluation of abdominal and pelvic abscesses. *Radiology*, 131:171-175, 1979.
- 10 CLARKE, J. S.; CONDON, R. E.; BARTLETT, J. G.: Preoperative oral antibiotics reduce septic complications of colon operations. *Ann. Surg.*, 186:251-9, 1977.
- 11 CHALMERS, T. C.: Percutaneous catheter drainage of abdominal abscess (letter). *N. Engl. J. Med.*, 305:107, 1981.
- 12 CHETLIN, S. H.; ELLIOTT, D. W.: Preoperative antibiotics in biliary surgery. *Arch. Surg.*, 107:319-23, 1973.
- 13 CHUN, C. H.; RAFF, M. J.; CONTRERAS, L., et al.: Splenic abscess. *Medicine*, 59:50-65, 1980.
- 14 DAFFNER, R. H.; HALBER, M. D.; MORGAN, C. L.: Computed tomography in the diagnosis of intra-abdominal abscesses. *Ann. Surg.*, 189:29-33, 1979.
- 15 DOBERNECK, R. C.; MITTELMAN, J.: Reappraisal of the problems of intra-abdominal abscesses. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 154:875-879, 1982.
- 16 EVANS, F. C.: Pancreatic Abscess. *Am. J. Surg.*, 117:537-540, 1969.
- 17 FEATHERS, R. S.; LEWIS, A. A. M.; SAGOR, G. R.: Prophylactic systemic antibiotics in colorectal surgery. *Lancet*, 2:4-8, 1977.
- 18 FINE, M.; BUSUTTIL, R. W.: Acute appendicitis: efficacy of prophylactic preoperative antibiotics in the reduction of septic morbidity. *Am. J. Surg.*, 135:210-2, 1987.
- 19 GOLDEN, G. T.; SAHW, A.: Primary peritonitis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 135:513-516, 1972.
- 20 GORBACH, S. L.; MCGOWAN, K.: Comparative clinical trials in treatment of intra-abdominal sepsis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 8:95-104, 1981.
- 21 GREEN, S. L.; SARUBBI, F. A.; BISHOP, E. H.: Prophylactic antibiotics in high-risk cesarean section. *Obstet. Gynecol.*, 41:569-72, 1978.
- 22 HARDING, G. K. M.; BUCKWOLD, F. J.; RONALD, A. R.: Prospective, randomized comparative study of clindamycin, chloramphenicol, and ticarcillin each in combination with gentamicin, in therapy for intra-abdominal and female genital tract sepsis. *J. Infect. Dis.*, 142:384-393, 1980.
- 23 HARRIS, L. F.; SPARKS, J. E.: Retroperitoneal abscess. Case report and review of the literature. *Digestive Diseases Sciences*, 25:392, 1980.
- 24 HOLMAN, J. M.; RIKKERS, L. M.; MOODY, F. G.: Sepsis in the management of complicated biliary disorders. *Am. J. Surg.*, 138:809-813, 1979.
- 25 HUDSPETH, A. A.: Radical surgical debridement in the treatment of advanced generalized bacterial peritonitis. *Arch. Surg.*, 110:1233-1236, 1975.
- 26 KIRBY, B. D.; BUSCH, D. F.; CITORN, D. M.: Cefoxitin for treatment of infections due to anaerobic bacteria. *Rev. Infect. Dis.*, 1:113-117, 1979.
- 27 KNIGHT, K. R.; POLAK, A.; GRUMP, J., et al.: Laboratory diagnosis and oral treatment of "capd" peritonitis. *Lancet*, 1301:1304, 1982.
- 28 KOLMANNSSKOG, F.; KOLBENSTVEDT, A.; AAKHUS, T.: Computed tomography in inflammatory mass lesions following acute pancreatitis. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 5:169-172, 1981.
- 29 LENNARD, E. S.; DELLINGER, E. P.; WERTZ, M. J.: Implications of leukocytosis and fever at conclusion of antibiotic therapy for intra-abdominal sepsis. *Ann. Surg.*, 195:19-24, 1982.
- 30 LINOS, D. A.; NAGORNEY, D. M.; MCILRATH, D. C.: Splenic abscess. The importance of early diagnosis. *Mayo Clin. Proc.*, 58:261-264, 1983.
- 31 Medical treatment of pyogenic liver abscess. *Ann. Intern. Med.*, 96:373-374, 1982.
- 32 NICHOLS, R. L.; SMITH, J. W.; FOSSEDAL, E. N.: Efficacy of parenteral antibiotics in the treatment of experimentally induced intra-abdominal sepsis. *Rev. Infect. Dis.*, 1:302-312, 1979.
- 33 NICHOLS, R. L.: Use of prophylactic antibiotics in surgical practice. *Am. J. Med.*, 70:686-92, 1981.
- 34 Peritonitis today. *Br. Med. J.*, 1095-1096, 1980.
- 35 PHILLIPS, I.; WARREN, C.; TAYLOR, E., et al.: The antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria in a London teaching hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 8:17-26, 1981.
- 36 RANSON, J. H. C.; SPENCER, F. C.: Prevention, diagnosis and treatment of pancreatic abscess. *Surgery*, 82:99-106, 1977.
- 37 RAVITCH, M. M.: Appendicitis. *Pediatrics*, 70:414-419, 1982.
- 38 RUBIN, J.; ROGERS, A.; TAYLOR, H. M., et al.: Peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann. Intern. Med.*, 92:7-13, 1980.
- 39 RUBIN, R. H.; SWARTZ, M. N.; MALT, R.: Hepatic abscess: changes in clinical, bacteriologic and therapeutic aspects. *Am. J. Med.*, 57:601-610, 1974.
- 40 SANDY, J. T.; TAYLOR, R. H.; CHRISTENSEN, R. M.: Pancreatic pseudocyst. Changing concepts in management. *Am. J. Surg.*, 141:574-576, 1981.
- 41 SHAPIRO, M.; MUNOZ, A.; TAGER, I. B.: Risk factors for infection at the operative site after abdominal or vaginal hysterectomy. *N. Engl. J. Med.*, 307:1661-6, 1982.
- 42 STENSON, W. F.; ECKERT, T.; AVIOLI, L. A.: Pyogenic liver abscess. *Arch. Intern. Med.*, 143:126-128, 1983.

INFECCION HOSPITALARIA EN UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

La Infección Hospitalaria (I.H.) ocurre entre el 3 y el 7 % de los pacientes en un hospital general,⁽¹⁾ pero aumenta significativamente según la complejidad de las unidades de internación; su costo ha sido estimado en 600 dólares por enfermo.⁽⁹⁾

En Terapia Intensiva (T.I.) entre el 18 y el 30 % de los enfermos adquieren algún tipo de I.H. durante su internación o después de la misma, pero ligada al ambiente de T.I.,⁽³⁾ con una letalidad que en las formas sistémicas puede superar el 60 %.⁽⁴⁾

Este importante incremento está condicionado a factores ambientales por un lado y a otros dependientes del tipo de pacientes.⁽³⁾ Entre los primeros se destaca la mayor proporción de medios invasivos y entre los segundos la deteriorada situación inmunológica de los enfermos graves.

Una buena aproximación al tema es considerar la cadena epidemiológica de I.H. constituida por seis eslabones,⁽⁵⁾ como se puede apreciar en la Figura 1. El conocimiento pormenorizado de éstas es trascendente, ya que como toda cadena, no es más fuerte que el más débil de sus eslabones; por lo tanto si uno de ellos falta o se rompe, el control será eficiente.

Como agente infeccioso, si bien en la mayoría se trata de bacterias, cualquiera de los microorganismos conocidos puede constituirse como tal. Así, pueden ocasionar I.H. protozoarios (plasmidios, toxoplasma, tripanozoma), hongos (cándida, torula, tiña), virus (hepatitis, herpes, mixovirus), etcétera.

Dentro de las bacterias deben considerarse como más frecuentes los bacilos Gram-negativos tanto aerobios (*Pseudomonas*, *Serratia*, *Klebsiella*, etc.), como anaerobios (bacteroides); cocos Gram-positivos (estafilococos, enterococos); *Clostridium* (tétanos, gangrena), etc. Incluso agentes microbianos de conocimiento reciente, como *Legionellas*, también han sido implicados.⁽⁶⁾

El reservorio más importante es el hombre (en sentido genérico), dándose dos situaciones: el sano y el enfermo. El primero engloba a todo el personal, médico y paramédico, y a los visitantes de los pacientes; en este sentido es importante analizar a una persona sana como "emisora" de bacterias, que según la intensidad de movimientos puede llegar a eliminar a través de piel y mucosas, de 3.000 a 6.000 bacterias por minuto.⁽⁷⁾ Con respecto al enfermo, es tanto aquel internado con un proceso infeccioso como alguien del personal con infección cutáneo-mucosa o respiratoria; en cualquiera de estos casos la posibilidad de "emisión" bacteriana aumenta significativamente.

La piel de estos portadores constituye la puerta de salida de mayor importancia estadísticamente considerada, ya que la correlación entre los gérmenes aislados de la piel del personal (especialmente de manos) y los causantes de I.H. oscila entre el 80 y 90 %, mientras que la portación nasal es causante en solamente un 13 % y la contaminación ambiental aérea en un 20 %.⁽⁵⁾

En los medios de transmisión se destacan como de mayor trascendencia, de acuerdo a lo anterior, las manos del personal,⁽⁸⁾ ya sea en forma directa por sus propios gérmenes o bien contaminando otros posibles medios de transmisión. En T.I. los más frecuentes son: catéteres vasculares, sondas vesicales, tubos de drenaje, infusiones intravenosas, cánulas de traqueotomía, sondas endotraqueales, respiradores, etc. Por lo tanto, el lavado cuidadoso y frecuente de las manos, antes y después de cada contacto con el paciente, constituye el primero y más importante de los medios de control de las I.H.⁽⁹⁾ De allí que la infraestructura de una unidad de T.I. debe posibilitar de manera muy especial tan simple pero invaluable técnica. Nunca se insistirá lo suficiente sobre su importancia, pues esto constituye un problema de educación sanitaria que como todo proceso educativo tiene que tener como producto final un cambio de hábitos y en este sentido es fundamental, como en muchos aspectos de la I.H., la actividad del Comité de Infecciones.

Con respecto a las sondas vesicales, el tipo de sistema influye particularmente:⁽¹⁰⁾ en el sistema abierto, a los 4 días en el 90 % hay colonización urinaria y el 30 % tiene bacteriemia; en un sistema cerrado la colonización al 4º día disminuye al 50 % y la incidencia de bacteriemia al 10 %. Añadiendo al sistema cerrado instilaciones de Povidona-Iodo al 0,5 %, en nuestra experiencia la colonización se redujo a menos del 20 % y la bacteriemia al 1 %.

Con respecto a los catéteres vasculares,⁽¹¹⁾ la posibilidad como fuente de infección está directamente relacionada con la técnica y la asepsia utilizadas, con la habilidad y experiencia del operador y también con el tipo de vena elegida y las características del catéter; en este sentido conviene usar técnicas percutáneas, en venas gruesas (yugular interna o subclavia) y catéteres cortos. Cuando se extrae uno de ellos y se envía al Laboratorio de Bacteriología, siempre se ha de acompañar de una muestra para hemocultivo obtenida de otra vena, para así poder interpretar si se trata de una simple contaminación del catéter o una real infección por el catéter. Últimamente, estamos utilizando exitosamente el cultivo semicuantitativo del catéter,⁽¹²⁾ para diferenciar infección de contaminación.

* Unidad de Terapia Intensiva. Hospital F. J. Muñiz, Buenos Aires.

En lo que hace a las infecciones respiratorias de pacientes traqueostomizados o con sondas endotraqueales, hemos comprobado en ellos que a las 24 horas tienen en sus vías respiratorias su propia flora orofaríngea, a las 48 horas su propia flora entérica y después de las 72 horas la flora ambiental; en las últimas dos situaciones se remarca la importancia de las manos del personal como transportadoras de esas floras, ya que la contaminación del material de asistencia respiratoria raramente es causa directa de infección pulmonar.⁽¹³⁾

Las puertas de entrada son variadas: la vía parenteral, las mucosas (respiratoria, digestiva, urinaria) y la piel. Con respecto a estas últimas, su integridad es la primera barrera defensiva, por lo tanto el cuidado de las mismas comporta un elemento de primerísima línea en el control de las I.H. Las soluciones de continuidad a través de heridas, sondas, etc., pueden llevar gérmenes del exterior (infección exógena) pero también, y quizá lo más frecuente, constituir puertas de entrada para la propia flora (infección endógena).

La integridad a que se hizo referencia se refiere tanto a los aspectos físicos como a los químicos; como ejemplo de ello, es la colonización gástrica en pacientes de T.I. a los que se les suministra Cimetidina,⁽¹⁴⁾ en la medida que la desaparición de la acidez del contenido gástrico supone la pérdida de uno de los medios de control más efectivos para mantener su esterilidad.

Mención especial requiere la antibioticoterapia como favorecedora de I.H.⁽¹⁵⁾ En tal sentido, los antibióticos ocasionan los siguientes problemas: presión de selección de cepas resistentes a través de plásmidos, disbiosis, sobreinfección, superinfección y eventualmente situaciones de inmunodepresión. Por todo ello su indicación ha de ser cuidadosa, exacta y racional, evitando su uso indiscriminado con un mal sentido de profilaxis.

El último eslabón de esta cadena epidemiológica es el huésped susceptible. Para comprender mejor las condiciones de susceptibilidad, recordemos brevemente los mecanismos inmunológicos de protección que se esquematizan en la Figura II.

Un paciente críticamente enfermo puede tener alterados uno o más de estos mecanismos, ya sea por la enfermedad actual, por enfermedades subyacentes o por el mismo tratamiento.⁽¹⁶⁾ Así por ejemplo, las enfermedades bacterianas influyen en la opsonización y fagocitosis principalmente, mientras que hongos y virus deprimen más la inmunidad celular; los estados hiperosmolares constituyen factores antifagocitarios; los pacientes lúpicos o esplenectomizados opsonizan deficientemente; enfermedades granulomatosas crónicas disminuyen el índice bactericida de los neutrófilos, como también lo hacen algunos aminoglucósidos y el cloranfenicol, mientras que las tetraciclinas afectan la fagocitosis. Una evaluación inmunológica en estos pacientes es fundamental para obtener perfiles de riesgo y sus factores causales. En este sentido han sido señaladas las pruebas intradérmicas con diversos antígenos para investigar hipersensibilidad retardada, como de gran valor pronóstico.⁽¹⁷⁾ Nosotros hemos añadido el estudio de macrófagos⁽¹⁸⁾ mediante el test de la ventana cutánea (T.V.C.); con esta técnica se evalúa en forma rápida y sencilla la capacidad quimiotáctica de las células fagocitarias. Consiste en la escarificación de la piel con un bisturí hasta lograr un ligero puntillado hemorrágico; se

cubre la zona con un portaobjetos que se fija con cinta adhesiva y a las 24 horas con una coloración de Giemsa se cuenta el porcentaje de macrófagos, considerándose normal cifras de 40% y más.

Hemos encontrado una correlación muy buena entre esta prueba y los tests intradérmicos, con las ventajas de su lectura más precoz, no necesitar antígenos, objetividad en la interpretación y posibilidades de repetición sin influir en los resultados. En base a estas pruebas y siguiendo una clasificación inmunológica,⁽¹⁷⁾ encontramos que cuando los pacientes se comportaban como anérgicos absolutos no positizando ningún test intradérmico (T.I.), el T.V.C. arrojaba siempre resultados inferiores al 20% de macrófagos.

En los anérgicos relativos, que presentaban un solo T.I. positivo, el T.V.C. oscilaba entre el 20% y el 40% y, por último, normoérgicos, con 2 o más T.I. positivos tenían T.V.C. con más del 40% de macrófagos.

Las tasas de letalidad guardaban una estrecha relación con estos grupos: en los casos de anergia absoluta el pronóstico fue pésimo, con una letalidad igual o superior al 80%, mientras que en aquellos con normoergia las cifras prácticamente se invertían con menos del 10% de letalidad; tasas intermedias oscilando alrededor del 45% se obtuvieron en los anérgicos relativos.

Dentro de las variables estudiadas, la que guardó una relación más estrecha fue la albuminemia, que estuvo por encima de los 3 g % en los normoérgicos, alrededor de 2,5 g % en los anérgicos relativos y por debajo de 2 g % en los normoérgicos absolutos. Esto pone en evidencia la importancia del factor nutricional en la respuesta inmune y, por ende, en la evolución y pronóstico de estos pacientes; como contrapartida, el correcto soporte nutricional constituye uno de los pilares terapéuticos.⁽¹⁹⁾

En la Tabla I se pueden apreciar los resultados antedichos.

Tabla I. Relación entre respuesta inmune, nutrición y letalidad.

GRUPO	T.I.	T.V.C.	ALBUM.	T.L.
Normoergia	2 o más	40 o más	3	10%
Anergia relativa	1	20-40	2-3	45%
Anergia absoluta	0	20	2	80%

Referencias:

- T.I.: Tests intradérmicos (número de positivos)
- T.V.C.: Test de la ventana cutánea (% de macrófagos)
- ALBUM.: Albuminemia (en g %)
- T.L.: Tasa de letalidad

En conclusión, la I.H. en las unidades de T.I. constituye uno de los problemas más serios de morbi-mortalidad; atento a los factores epidemiológicos más involucrados, las principales medidas de control residen en: esmeradas técnicas de aislamiento, desinfección, asepsia y antisepsia (importancia trascendente del lavado de manos); reducir el uso de métodos invasivos; adecuados estudios bacteriológicos e inmunológicos; uso racional de antibióticos; un correcto aporte nutricional de los pacientes y, como eje fundamental, el funcionamiento de los Comités de Infecciones.



Figura I. Cadena epidemiológica de la Infección Hospitalaria (Greene, 1969).

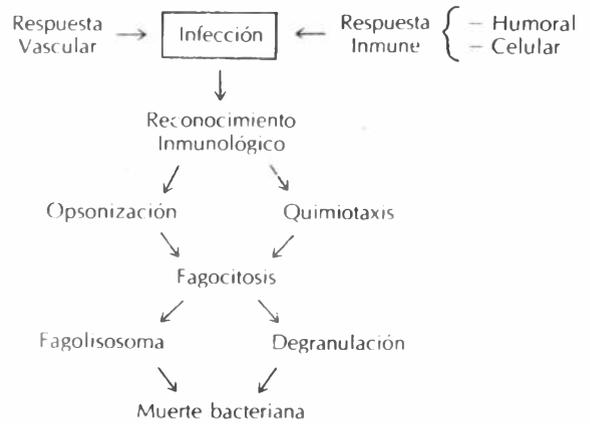


Figura II. Respuesta frente a la infección.

BIBLIOGRAFIA

- 1 WENZEL, R. P.; OSTERMAN, C. A.; HUNTING, K. J.: Hospital acquired infections II. Infection rates and risk of common hospital procedures. *Am. J. Epidemiol.*, 104:645, 1976.
- 2 BENNETT, J. V.: Human infections: Economic implications and prevention. *Ann. Intern. Med.*, 89 (Part 2): 761, 1978.
- 3 DONOWITZ, L. G.; WENZEL, R. P.; HOYT, J. W.: High risk of hospital-acquired infection in the ICU patient. *Crit. Care Med.*, 1: 355, 1982.
- 4 DOMINGUEZ, E.; ALGORA, A.; RUBIO, J. J.; MOSQUERA, J. M.; DE LA SERNA, J. L.; GALDOS, P.; TOMAS, M. I.; DIEZ-BALDA, V.: Incidence, causal organisms, shock and mortality in intensive care unit septicemias. *Crit. Care Med.*, 9: 199, 1981.
- 5 GREENE, V. W.: Control de la contaminación microbiológica en hospitales. *CIAM Traducciones*, 28/31:11, 1975.
- 6 FRASER, D. W.: Bacteria newly recognized as nosocomial pathogens. *Am. J. Med.*, 70:432, 1981.
- 7 Austin's Contamination Index, 1964.
- 8 KNITTLE, M. A.; EITZMAN, D. V.; BAER, H.: Role of hand contamination of personnel in the epidemiology of gram-negative nosocomial infections. *J. Pediatr.*, 86:433, 1975.
- 9 STEERE, A. C.; MALLISON, G. F.: Handwashing practices for the prevention of nosocomial infections. *Ann. Intern. Med.*, 83:683, 1975.
- 10 KUNIN, C. M.: Detection, prevention and management of urinary tract infections. 3rd. ed., Philadelphia: Lea and Febiger, 1979.
- 11 MAKI, D. G.; GOLDMANN, D. A.; RHAME, F. S.: Infection control in intravenous therapy. *Ann. Intern. Med.*, 79:867, 1973.
- 12 MAKI, D. G.; WEISE, C. E.; SARAFIN, H. W.: A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N. Engl. J. Med.*, 296:1305, 1977.
- 13 CROSS, A. S.; ROUP, B.: Role of respiratory assistance devices in endemic nosocomial pneumonia. *Am. J. Med.*, 70:681, 1981.
- 14 PERMAN, M.; HERRERO, H.; ASCIONE, A.; GALLESIO, A.; PETROLITO, I.; BUTERA, J.: Colonización gástrica: epidemiología y complicaciones. *Medicina Intensiva*, 4:53, 1979.
- 15 RECCO, R.; GLADSTONE, J.; FRIEDMAN, S.: Antibiotics control in a municipal hospital. *JAMA*, 241:2283, 1979.
- 16 GRIECO, M. H. (ed.): Infections in the abnormal host. 5ª ed., Yorke Medical Books, 1980.
- 17 McLEAN, L. D.; MEAKINS, J. L.; TAGUCHI, K.: Host resistance in sepsis and trauma. *Ann. Surg.*, 182:207, 1975.
- 18 MAGLIO, F.; PERELMUTER, H.; HARDIE, N.; ARECHAVALA, A.; COUTO, E.: La prueba de la ventana cutánea en el estudio inmunológico de la sepsis. *Actas del III Congreso Argentino de Microbiología*, Buenos Aires, 1982.
- 19 LAW, D. K.; DUDRICK, S. J.; ABDOLU, N. I.: The effect of dietary protein depletion on immunocompetence: The importance of nutritional repletion prior to immunologic induction. *Ann. Surg.*, 179:168, 1974.

ANTIBIOTICOS

La sepsis debe ser considerada como un síndrome clínico caracterizado por la presencia de un foco infeccioso con fallo unico pluriparenquimatoso. Este fallo se puede deber a:

1. Acción primaria (endotóxica) sobre las células (bloqueo de la cadena respiratoria).
2. Acción deletérea de ciertas drogas administradas durante el cuadro séptico (isquemia por dopamina, por ejemplo).
3. Deterioro de la función de un órgano al fallar otro del cual depende directamente (hígado y riñón en la claudicación miocárdica).

La posibilidad, sumamente frecuente, de que se encuentren afectados órganos encargados de la metabolización y/o excreción de las drogas antibacterianas, lleva a la necesidad de un manejo prudente y escrupuloso de las mismas. Esto se acentúa si consideramos que muchos de los antibióticos utilizados frecuentemente en sepsis pueden tener acción tóxica sobre los órganos de metabolismo y/o excreción (clindamicina y aminoglucósidos sobre hígado y riñón, respectivamente).

Los antibióticos lejos están de constituir una terapéutica ideal en la sepsis, ya que de los mecanismos aceptados de agresión bacteriana (virulencia, adherencia, acción tóxica primaria y acción tóxica secundaria y fenómeno necrohemorrágico) sólo actúan sobre los dos primeros.

De todas maneras, en la actualidad, constituyen el medio más eficaz en la lucha contra la sepsis, sólo superado por el drenaje quirúrgico del foco cuando ello es posible.

ELECCION DEL ANTIBIOTICO (8, 29, 54, 56, 49, 60)

Se hará en base al o los gérmenes sospechados. Se tendrán en cuenta:

1. **Criterios epidemiológicos:** infección comunitaria u hospitalaria.
2. **Criterio de foco:** según la flora patógena más frecuente de acuerdo al foco de sepsis ("estadística bacteriológica").⁽²⁹⁾
3. **Criterios clínicos:** evaluando el estado inmunitario del huésped. Edad. Embarazo. Defectos metabólicos. Función renal y hepática.
4. **Criterios bacteriológicos:** conocimiento de la sensibilidad de los gérmenes a las drogas antibacterianas en el área de trabajo.⁽²⁹⁾

Una vez recogidos los distintos especímenes para el estudio bacteriológico con métodos convencionales o rápidos, se iniciará una *terapéutica empírica* que será la

definitiva en ciertas afecciones (erisipela) o modificada según los resultados bacteriológicos (*terapéutica indicativa*). Ambos tipos de terapéutica deben cumplir varios requisitos en un enfermo séptico:

1. Utilizar antibióticos que aseguren no sólo una efectiva concentración en sangre, sino, más importante aún, en el foco de sepsis.^(2, 15, 19)
2. De la menor toxicidad posible.
3. Bactericidas. Condición indispensable en endocarditis, meningitis y granulocitopénicos.⁽⁵⁵⁾
4. Las dosis deben ser adecuadas según el estado de los órganos de metabolización o excreción y el peso de los pacientes (peso magro).
5. Asociación^(8, 16, 27, 29, 33, 46, 56, 60): sólo se deben asociar los antibióticos cuando:

- a) se traten infecciones mixtas difícilmente sensibles a un solo antibiótico (sepsis abdominal y ginecológica).
- b) se obtiene sinergismo. Debe demostrarse en cada paciente y con cada cepa. Comprobado con: ampicilina-gentamicina para el enterococo; penicilinas penicilinasas resistente-aminoglucósidos para estafilococo aureus; beta lactámicos antiseudomonas-aminoglucósidos para seudomonas; asociación trimetoprima-sulfametoxazol.
- c) previenen o contrarrestan la antibioticotolerancia (definida como una CBM superior en más de 32 veces la CIM). Está demostrado que la asociación de rifampicina adicionada a otro antibiótico antiestafilococo (cefalosporina, penicilina, meticilina, vancomicina) neutraliza este efecto.^(1, 2, 4, 12, 14, 22, 29, 33, 39)
- d) previenen resistencia: típico del tratamiento antituberculoso.
- e) disminuye toxicidad: sólo demostrado en la asociación de anfotericina B y 5-fluorocitosina en la meningitis criptocócica.
- f) acción antineutralizante: demostrado en la asociación de un betalactámico y un fármaco que neutralice beta-lactamasas (ácido clavulánico).
- g) se efectúe tratamiento a un paciente con sepsis a gram negativos y se detecte déficit inmune.⁽²⁹⁾

VIA DE ADMINISTRACION (29, 60)

Vía oral: en general se debe desechar esta vía por la irregular absorción demostrada durante la sepsis. Sólo se utilizará:

1. Cuando el fármaco indispensable no pueda administrarse por otra vía (rifampicina).

* Jefe de Trabajos Prácticos de la cátedra de Medicina Interna "C". Profesor titular Héctor V. Caino.

2. Cuando se desee ejercer acción tóxica: neomicina y otro aminoglucósido para lograr la "esterilización" intestinal en los neutropénicos. Vancomicina o metronidazol en la colitis pseudomembranosa.

Intramuscular: debe desecharse en los cuadros de inestabilidad hemodinámica o shock por la absorción irregular. Contraindicada en las discrasias sanguíneas. Incómoda cuando son más de cuatro aplicaciones diarias. No debe utilizarse esta vía para el cloranfenicol por su absorción impredecible.

Endovenosa: es la vía de elección, ya que asegura elevados niveles séricos del antibiótico. Dado que la toxicidad depende, en muchos casos, de estos picos máximos, es recomendable administrar la droga lentamente en 3 a 5 minutos o bien en goteo de 20 a 30 minutos.

Dosis: se hará de acuerdo a *kg de peso/día* (preferentemente referido al peso magro) y distribuido de acuerdo al conocimiento de la vida media de cada droga y según el estado funcional del riñón e hígado (existen tablas al efecto).⁽⁴⁾ Se debe considerar, además, el nivel de las proteínas plasmáticas, ya que tanto la acción tóxica como la terapéutica dependen de la droga no fijada a las proteínas (la hipoproteinemia aumenta el tenor de droga libre),^(8, 56) si bien este concepto es negado por otros autores.⁽¹⁵⁾

CONTROL TERAPEUTICO

Una vez decidida la terapéutica a instaurar se debe proceder al monitoreo de las drogas utilizadas. Dicho monitoreo es imprescindible en: endocarditis, osteomielitis, artritis séptica, empiema y septicemia.⁽²⁷⁾ Constará de:

1. **Determinación de beta-lactamasas:** se utiliza en infecciones donde se sospeche *Hemophilus influenzae*, estafilococos o enterobacterias tratados con antibióticos betalactámicos. Se puede realizar a las 24 horas de recogida la muestra.

2. **Concentración inhibitoria mínima (CIM):** se realiza a las 48 horas.

3. **Concentración bactericida mínima (CBM):** se realiza a las 72 horas. Se considera antibiotolerancia cuando la CBM es igual o mayor a 32 veces la CIM.^(8, 22, 23, 29, 39)

Estas dos últimas determinaciones requieren procedimientos muy onerosos, por lo que pueden ser reemplazadas por métodos de dilución en tubo, determinándose:

4. **Poder bacteriostático del suero:** máxima dilución del antibiótico con la cual no se evidencia turbidez del medio.

5. **Poder bactericida del suero:** máxima dilución del antibiótico donde no logra desarrollar más del 99,9% de las cepas. Ambas determinaciones se pueden realizar también a las 48 y 72 horas de haber recogido la muestra. Es conveniente efectuar estos estudios en el pico máximo de la droga en sangre (30 a 60 minutos luego de la administración) y en el nivel residual (inmediatamente antes de la dosis próxima). Del nivel máximo dependerá el efecto terapéutico, en tanto que del nivel residual dependerá el intervalo entre dosis (acortar cuando esté bajo) y toxicidad (altos niveles).

En general se acepta que un poder bacteriostático en el suero de 1:8 o superior y en orina de 1:4 o superior, son compatibles con una CIM adecuada.^(8, 27, 28, 56, 60)

Permite establecer, también, la aparición de antibiotico-tolerancia cuando el poder bactericida del suero es mayor en dos diluciones que el poder bacteriostático.

6. Dosaje del nivel de antibióticos en secreciones, suero, orina, etc. Es de utilidad para drogas con escaso margen entre la dosis terapéutica y tóxica (aminoglucósidos, vancomicina)⁽⁵⁶⁾ o cuando se duda de la capacidad del antibiótico para acceder al foco de sepsis.

7. Comprobación "in vitro" del supuesto sinergismo entre las drogas utilizadas.

Se acepta que la concentración ideal de un antibiótico en el plasma es un múltiplo de la CIM y cuya cuantía dependerá del tipo de foco:

Endocarditis: 10 veces la CIM.

Sepsis grave: 5 veces la CIM.

Osteomielitis: 40 veces la CIM.^(8, 22, 25, 27, 29)

FALLO DE LA TERAPEUTICA^(27, 28)

Si recibe tratamiento electivo y el poder bacteriostático pico es de 1:8 o superior, el fallo puede deberse a:

1. Foco oculto o bloqueado: cirugía.
2. Niveles no bactericidas en el foco: determinación si es posible de niveles del antibiótico en el foco.
3. Déficit inmunitario: realizar valoración de la inmunidad celular (test de la ventana; tests cutáneos).
4. Tolerancia.
5. Sobreinfección.

Si recibe tratamiento electivo, pero el poder bacteriostático es menor de 1:8, considerar:

1. Mala administración del antibiótico: evaluar dosis, intervalo y vía de administración.
2. Interferencias metabólicas.
3. Interacciones medicamentosas.
4. Inactivación o consumo.
5. Resistencia.

PENICILINAS

Desde el punto de vista práctico consideraremos:

1. Penicilina G sódica.
2. Penicilinas antiseudomonas.
3. Penicilinas antiestafilococo.

PENICILINA G SODICA^(4, 8, 16, 29, 33, 53, 59)

Mecanismo de acción: interfiere en la biosíntesis de la estructura de peptidoglicano de la pared de los microorganismos gram positivos en crecimiento. Lo realizan uniéndose a proteínas (enzimas) inhibiendo la producción de la pared celular. Este mecanismo, con ligeras variantes, es común al resto de las penicilinas.

Farmacocinética: se distribuye en forma uniforme por todo el organismo pero no pasa casi a próstata, ojos, células fagocitarias y líquido cefalorraquídeo (en caso de meningitis lo hace en un 5 al 30% de la concentración sanguínea, logrando niveles terapéuticos). Circula unida a las proteínas en un 50% (90% en plasma y el resto en el glóbulo rojo).

Vida media: 30-60 minutos. Alcanza el pico máximo, luego de una inyección intramuscular a los 15-30 minutos, desapareciendo a las 3-6 horas.

Excreción: lo hace en su mayor parte por riñón. El 80-90% por secreción tubular y el 10-20% por filtración glomerular. En pacientes anúricos se inactiva en el hígado a razón de 7-10%/hora.

Diálisis: es removida por la hemodiálisis. No lo hace la diálisis peritoneal.⁽⁴⁾

Insuficiencia renal: con filtrado glomerular entre 10-50 ml/m, se debe utilizar el 75% de la dosis calculada. Con filtrado glomerular menor de 10 ml/m, se recomienda utilizar entre el 25-50% de la dosis. En los pacientes con anuria dar un máximo de 4-6 millones de unidades diarias.^(4, 16)

Volumen de distribución: 0.3-0.42 l/kg.

Resistencia: beta-lactamasas.

Indicaciones: cocos gram positivos y negativos, aerobios y anaerobios. No actúa sobre enterococo, estafilococo aureus y epidermidis beta-lactamasas positivos; bacilos gram negativos y *Bacteroides fragilis* (excepto en ubicación supradiafragmática, según algunos autores)^(29, 60)

Dosis: aporta 1.7 mEq de Na por millón de unidades.

Infecciones locales: 100.000 u/kg/día.

Sepsis no endocardíticas: 200.000 u/kg/día.

Endocarditis: 300.000 u/kg/día.

Meningitis: 500.000 u/kg/día.

Intervalo: cada 4 horas por vía endovenosa.

Toxicidad: reacciones de hipersensibilidad; neutropenia; eosinofilia; anemia hemolítica; nefritis intersticial.

PENICILINAS ANTIESTAFILOCOCO

Comprende:

1. Meticilina

2. Isoxazolilpenicilinas

{ Oxacilina
Cloxacilina
Dicloxacilina
Flucloxacilina

3. Nafcilina

En nuestro medio sólo se hallan disponibles la dicloxacilina y la metilina. Sólo se hará referencia a esta última por ser la más utilizada.

METICILINA^(8, 16, 29, 33, 53, 59)

Mecanismo de acción: similar a la penicilina G sódica.

Farmacocinética: se distribuye en forma uniforme por todo el organismo concentrándose en la bilis (si no hay obstrucción) y en orina. Normalmente no pasa al lí-

quido cefalorraquídeo y lo hace en un 10% si hay meningitis. Se une a las proteínas en un 40%.

Vida media: 30-60 minutos.

Excreción: se elimina por riñón entre el 60-75% de la dosis administrada, no acumulándose en plasma hasta que el filtrado disminuye a 15 ml/m, ya que se elimina por hígado.

Diálisis: no es modificado su nivel sanguíneo por la diálisis peritoneal ni hemodiálisis.

Insuficiencia renal: con filtrado glomerular menor de 10 ml/m se deben ampliar los intervalos de administración (aplicar cada 8-12 horas).

Volumen de distribución: 0.31 l/kg.⁽⁴⁾

Resistencia: es resistente a la acción hidrolítica de las beta-lactamasas producidas por *E. aureus* y epidermidis. Algunas cepas de *E. aureus* son resistentes (10%), pero pueden existir hasta un 50% de *E. epidermidis* resistentes por mecanismos no bien conocidos, quizá por alteración enzimática en la pared bacteriana. Si existe resistencia a la metilina se debe considerar resistente a todo el grupo, incluyendo cefalosporinas, aminoglicósidos, clindamicina, etc. En este caso, la terapéutica de elección es la vancomicina.^(7, 10, 12)

Indicaciones: únicamente infecciones por estafilococos betalactamasa positivo (penicilino-resistente). *Estafilococo sensible:* efecto bactericida a concentraciones de 1-6 µg/ml. *Estafilococo resistente:* inhibidos por concentraciones superiores a 12,6 µg/ml.

Dosis: 100-300 mg/kg/día. Dosis máxima en adultos: 12-14 g/día.⁽⁸⁾

Intervalo: cada 4-6 horas exclusivamente por vía parenteral. La vía intramuscular otorga niveles terapéuticos durante 4 horas aproximadamente, en tanto que la vía endovenosa provoca niveles más elevados pero con un rápido descenso de los mismos. Por ejemplo:⁽⁸⁾

1 g IM: 10-16 µg a los 30 minutos; 1-1,5 µg/ml a las 4 horas y no es detectable a las 8 horas.

2 g IM: 20-25 µg/ml a los 30-60 minutos; 3-7 µg/ml a las 4 horas y 1 µg/ml a las 8 horas.

2 g EV en infusión de 15 minutos: pico de 80 µg/ml y 5 µg/ml a la hora, lo que indica que la vía intramuscular es de elección.

Sinergismo: con aminoglicósidos para estafilococo.

Toxicidad: similar a penicilina.

PENICILINAS ANTISEUDOMONAS

Comprende:

1. Carbenicilina

2. Ticarcilina

3. Ureido penicilinas

{ Mezlocilina
Piperacilina
Azlocilina

CARBENICILINA^(16, 29, 33, 53, 59)

Mecanismo de acción: similar al de la penicilina, pero con receptores ubicados profundamente en la pared

celular exponiéndose a las betalactamasas periplásmicas.⁽⁸⁾

Farmacocinética: se distribuye en forma similar a la penicilina, pasando la barrera meníngea en un 20% si está inflamada (niveles subterapéuticos). Se une a las proteínas en un 50%.

Vida media: 60 minutos.

Excreción: se elimina por riñón por filtración glomerular. Se recupera hasta el 85% de la dosis en 10 horas. Se acumula si hay disminución del filtrado glomerular.

Diálisis: la hemodiálisis reduce la concentración de la droga entre el 60-75%.⁽⁴⁾

Insuficiencia renal: si el clearance de creatinina es menor a 10 ml se alcanzan niveles terapéuticos con dosis de 2 g cada 12 horas. Si, además, se asocia disfunción hepática (ictericia), son suficientes 2 g en 24 horas.

Volumen de distribución: 0.12-0.2 l/kg.⁽⁴⁾

Resistencia: beta-lactamasas.

Indicaciones: activo contra ciertas cepas de *P. aeruginosa*, *Proteus indol* positivo, *Enterobacter* y anaerobios (no es droga de elección). El resto del espectro es similar a la penicilina pero menos efectiva.

La CIM para los gérmenes Gram negativos sensibles es de 10-25 µg/ml, en tanto que para *Pseudomonas* es de 25-100 µg/ml o más, lo que obliga a altas dosis. Con estas concentraciones inhibe *Acinetobacter* pero son resistentes *P. maltophilia* y *cepacia*.

Dosis: 400-500 mg/kg/día. En infecciones urinarias puede optarse por la vía IM dadas las altas concentraciones alcanzadas.

5 g EV: niveles superiores a 100 µg/ml, manteniéndose los niveles terapéuticos durante 4 horas. Aporta 4,7 mEq de Na por gramo.

1 g IM: niveles de 2.000-4.000 µg/ml en orina.

Sinergismo: con aminoglucósidos contra varias enterobacterias, en especial *P. aeruginosa*.

Toxicidad: anafilaxia (rara); rush; neutropenia; eosinofilia; defectos de agregación plaquetaria; hipototemia; nefritis intersticial.

TICARCILINA^(8, 16, 29, 33, 53, 59)

Los aspectos farmacológicos, mecanismo de acción y el espectro son similares al de la carbenicilina, pero es de 2 a 4 veces más activa contra *P. aeruginosa*, lo que permite utilizarla a dosis menores y con baja toxicidad.

Vida media: 70 minutos.

Unión a proteínas: 60%.^(4, 8)

Diálisis: es removida por la hemodiálisis y diálisis peritoneal.⁽⁴⁾

Insuficiencia renal: si el filtrado glomerular es mayor de 50 ml/m, se debe indicar el 75% de la dosis calculada; si se encuentra entre 10-50 ml/m se indicará el 50% y si es inferior a 10 ml/m será el 25%.

Volumen de distribución: 0.14 l/kg.

Dosis: 300 mg/kg/día. Aporta 5,2 mEq de Na por gramo de droga, pero libera menos sodio que la carbenicilina.

2 g EV: provoca niveles de 218 µg/ml, que se prolongan durante 7 horas con niveles terapéuticos.

UREIDO PENICILINAS^(16, 27, 28, 33, 37, 53, 59)

Sólo existen en nuestro medio la mezlocilina y piperacilina. Son las llamadas penicilinas de 4ª generación. Son derivados de la ampicilina, cuyas características son: mayor espectro, mayor actividad antipseudomonas, menor toxicidad que los aminoglucósidos, mayor penetración tisular, pero mayor susceptibilidad a las betalactamasas que el resto de los antibióticos betalactámicos.⁽²⁷⁾

Farmacocinética: se distribuyen en forma uniforme por todo el organismo. Pasan la barrera meníngea, alcanzando niveles terapéuticos si está inflamada. Se unen a las proteínas entre el 20-40%.

Vida media: mezlocilina: 0.8 horas; piperacilina: 1 hora.

Excreción: se excretan en forma no metabolizada por riñón en un 70-80% pero, además, en altas concentraciones por vía biliar,^(8, 37) lo que se acentúa durante el fallo renal actuando como freno al ascenso de las concentraciones séricas y requiriendo, por lo tanto, escasa corrección en la insuficiencia renal.

Diálisis: la hemodiálisis remueve entre el 35-50% de ambas drogas.

Insuficiencia renal: sólo requieren corrección en caso de fallo renal y hepático concomitante.⁽³⁷⁾

Volumen de distribución: mezlocilina: 18-19 l; piperacilina: 16-19 l.

Resistencia: Beta-lactamasas. 30-40% de resistencia primaria en enterobacterias, lo que limita su uso y contraindica la utilización como monodroga en sepsis. Se deben considerar drogas de 2ª línea y siempre combinadas con aminoglucósidos.

Indicaciones: la mayor ventaja es su actividad contra *P. aeruginosa* y *Klebsiella*. Actúan también contra el enterococo y el *B. fragilis*. Cubren el 80-95% de las cepas de *P. aeruginosa* y sólo el 40-60% de *Klebsiella*. La piperacilina es más activa que mezlocilina sobre las enterobacterias y *P. aeruginosa*; es tan activa como la ticarcilina y es ocho veces más activa que la carbenicilina.

Dosis: 200-300 mg/kg/día.

Administración: sólo parenteral.

Niveles séricos a los 30 minutos luego de 1, 2, 3, 4 y 5 g EV: 15-40; 82-100; 109-300 y 226 µg/ml, respectivamente.

Toxicidad: similares a carbenicilina y ticarcilina, pero menos frecuentes.

CEFALOSPORINAS

La aparición continua en el mercado de nuevas cefalosporinas induce fácilmente a confusión. En general las diferencias son sutiles pero los costos elevadísimos. Es difícil establecer una clasificación adecuada; quizá la más útil es la de O'Callaghan,^(28, 36) que las agrupa en cinco categorías según el comportamiento ante las betalactamasas, actividad antipseudomonas, vía y estabilidad metabólica.

Grupo 1: Cefalotina
Cefacetrilo
Cefapirina

Sensibles a las beta-lactamasas
Inactivas contra pseudomonas
Uso parenteral
Metabólicamente inestables

Grupo 2: Cefazolina
Cefaloridina
Cefazaflur
Ceforanide
Cefotiam

Sensibles a las beta-lactamasas
Inactivas contra pseudomonas
Uso parenteral
Metabólicamente estables

Grupo 3: Cefalexina
Cefaclor
Cefadroxil
Cefradina
Cefraticina

Sensibles a las beta-lactamasas
Inactivas contra pseudomonas
Activas por vía oral
Metabólicamente estables

Grupo 4: grupo ideal, no existen drogas disponibles aún:
Resistentes a las beta-lactamasas
Activas contra pseudomonas
Activas por vía oral
Metabólicamente estables

Grupo 5: son las llamadas cefalosporinas de 2ª y 3ª generación. Como esta denominación puede inducir al error de considerar que las cefalosporinas pertenecientes a las últimas generaciones superan en todas las indicaciones a las anteriores, es conveniente agruparlas según el espectro:

Enterobacterias fermentadoras:

Cefotaxima
Cefuroxima
Cefamandol
Moxalactam
Cefotiam
Cefoperazona
Ceftizoxima
Cefmetazola

Pseudomonas:

Cefoperazona
Ceftazidina
Cefsulodina

Anaerobios:

Cefoxitina
Moxalactam

Nota: se subrayan las drogas más importantes de cada grupo.

Las drogas del grupo 5 se caracterizan por:

Alta resistencia a las beta-lactamasas
Algunas activas contra pseudomonas

Uso parenteral
Metabólicamente estables.

GENERALIDADES (4, 8, 16, 27, 28, 29, 30, 33, 35, 52, 53)

Mecanismo de acción: similar a la penicilina, pero uniéndose a receptores distintos, lo que permite asociar beta-lactámicos.

Farmacocinética: se distribuyen ampliamente en el organismo pero no pasan adecuadamente al líquido cefalorraquídeo⁽¹³⁾ (excepto moxalactam y en menor grado cefotaxima) y ojos. Circulan unidas a las proteínas entre un 50-70%, si bien algunas como la cefradina, lo hace en un 10% y otras un 80% (cefazolina, cefamandol).^(4, 15)

Vida media: tienen un promedio de 40 minutos, excepto cefazolina (100 minutos) y moxalactam (120 minutos), lo que permite intervalos de administración más amplios.

Excreción: la mayoría de las cefalosporinas son excretadas por el riñón por filtración glomerular y secreción tubular. Sin embargo, la cefoperazona se excreta en un 80% por hígado, obteniéndose los niveles más altos alcanzados por una cefalosporina en la vía biliar, incluso con obstrucción. En general no se metabolizan, excepto la cefuroxima, que lo hace en un 40% en el hígado y cefalotina en un 30%.

Diálisis: la hemodiálisis remueve a estas drogas en un porcentaje variable pero significativo (30-50%), por lo que las dosis deben ajustarse.⁽⁴⁾

Insuficiencia renal: deben ajustarse las dosis según el clearance de creatinina, si bien algunas sólo en grados extremos de insuficiencia (cefalotina)⁽⁴⁾ y otras (cefoperazona) no requieren ajuste por su excreción casi total por la vía biliar.

Resistencia⁽⁴⁷⁾: 1. Impermeabilidad de la pared bacteriana.

2. Modificación de la proteína fijadora.

3. Beta-lactamasas (la más importante).

En general las cefalosporinas de los grupos 1, 2 y 3 son estables ante las beta-lactamasas del estafilococo (cefalotina es superior a cefazolina), pero son altamente sensibles contra las beta-lactamasas de los bacilos gram negativos. Esto ha cambiado sensiblemente con la aparición de las cefalosporinas del grupo 5, resistentes a las beta-lactamasas, si bien algunos autores⁽⁴⁷⁾ les atribuyen la inducción enzimática de beta-lactamasas en bacilos gram negativos altamente activas contra otros antibióticos beta-lactámicos.

Indicaciones^(8, 16, 25, 52): es importante tener en cuenta que las cefalosporinas son sólo excepcionalmente fármacos de primera elección ante un germen desconocido, ya que, generalmente, existe otro antibiótico más potente y económico. Su amplia utilización se debe, fundamentalmente, a su reconocida actividad contra los patógenos más frecuentes: las escasas reacciones adversas y la posibilidad de utilizarlas en los pacientes alérgicos a la penicilina. Su elevado costo obliga a un uso racional.

1. **Sepsis estafilocócica:** de elección en las cepas beta-lactamasas positivas, meticilino sensibles. Utilizar de preferencia cefalotina, cefazolina o cefradina.

2. **Sepsis por probables enterobacterias:** utilizar las cefalosporinas del grupo 5 (cefotaxima, por ejemplo) o cefoperazona si se sospecha *Pseudomonas*. No superan a los aminoglucósidos. Se pueden dar asociados a éstos, en especial en neutropénicos o neoplásicos infectados. (5, 55)

3. **Sepsis por flora mixta (aerobia-anaerobia):** de origen ginecológico o colónico, puede utilizarse ceftioxitina como droga única.

4. **Meningitis neonatal o adquirida en el hospital:** puede utilizarse cefuroxima, cefotaxima o moxalactam como monodrogas.

Dosis	Intervalo (hs.)
Cefalotina: 4-12 g/día	4-6
Cefazolina: 2-6 g/día	6-8
Ceftioxitina: 4-12 g/día	4-6
Cefotaxima: 4-12 g/día	4-8
Cefuroxima: 4-12 g/día	4-8
Moxalactam: 2-6 g/día	8-12

Toxicidad: reacciones alérgicas: daño hepático; nefritis intersticial; prolongación del tiempo de protrombina (moxalactam); reacción tipo disulfiram; déficit de adhesión plaquetaria.

AMINOGLUCOSIDOS (16, 18, 29, 33, 40, 50, 51, 53)

Los más importantes son: gentamicina, tobramicina, sisomicina, netilmicina, dibekacina y amikacina. Dado que comparten la mayoría de las características farmacológicas, se describirán en conjunto. Son los antibióticos de elección en la sepsis por bacilos gram negativos.

Mecanismo de acción: actúan uniéndose en forma irreversible con la subunidad ribosomal 30S, impidiendo la síntesis proteica.

Farmacocinética: la distribución por el organismo no es uniforme, no pasando, prácticamente, al líquido cefalorraquídeo aun con meninges inflamadas; lo hace pobremente en el aparato respiratorio y alcanza niveles terapéuticos en pleura, articulaciones y vía biliar, salvo que exista obstrucción. Se acumula en la corteza renal y oído, donde ejerce sus efectos tóxicos más notables. Se concentra en orina 100 veces. Circulan unidos a las proteínas en forma mínima.

Vida media: es de aproximadamente 2,5 horas para todos ellos, y dependen estrictamente de la función renal. (4)

Excreción: se eliminan por riñón por filtración glomerular y se recupera el 90% de la droga en la orina de 24 horas. (4)

Volumen de distribución: varía entre 0,08 l/kg (amikacina) y 0,20 l/kg (gentamicina).

Insuficiencia renal (4, 27, 28, 51): la concentración sérica depende estrictamente de la función renal, debiendo ajustarse la dosis de acuerdo al nivel de creatinina en sangre o clearance de creatinina utilizando algunos de los nomogramas:

1. **Peso corporal sin corregir × dosis/kg por aplicación:** dosis cada 8 horas creatinina endógena.

Más exacto es determinar la dosis según el cálculo del peso magro del paciente:

Cálculo de peso magro:

$$\text{Hombre: } 1.1 \times \text{peso actual} - 128 \times \frac{p^2}{a^2}$$

$$\text{Mujer: } 1.07 \times \text{peso actual} - 148 \times \frac{p^2}{a^2}$$

Siendo: **p:** peso; **a:** altura

En base a este resultado se puede utilizar el siguiente nomograma:

$$2. \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso magro}}{72 \times \text{creatininemia (mg\%)}} : \% \text{ de la dosis a administrar.}$$

Diálisis: todos los aminoglucósidos son removidos por la hemodiálisis y menos por la diálisis peritoneal, debiendo ajustarse la dosis de acuerdo a la utilización de este procedimiento.

Resistencia

1. Disminución de la permeabilidad de la pared bacteriana.
2. Mutación ribosomal.
3. Inactivación enzimática.

La amikacina es inactivada sólo por dos de los ocho sistemas enzimáticos bacterianos. De aparecer resistencia a la amikacina se debe considerar resistente a todo el grupo. Por ello, la amikacina será mantenida como droga de reserva.

Indicaciones: Sepsis a bacilos gram negativos incluidos *Pseudomonas*, si bien el uso indiscriminado de estos antibióticos ha provocado una disminución de la actividad contra este germen (amikacina en menor grado).

Pueden ser asociados con:

1. Penicilinas antipseudomonas (en especial en neutropénicos y neoplásicos). (26)
2. Cefalosporinas de primera generación, meticilina o vancomicina en la sepsis por estafilococo.
3. Ampicilina o vancomicina en la sepsis por enterococo.
4. Cefalosporinas de 3ª generación (cefotaxima) en la sepsis por el grupo *Klebsiella* - *Enterobacter* - *Serratia*. (5)
5. Cloranfenicol, clindamicina, metronidazol o ceftioxitina en la sepsis de origen ginecológico o colónico.

Dosis: gentamicina-tobramicina: 3-5 mg/kg/día.

Netilmicina: ídem.

Amikacina: 15 mg/kg/día.

Intervalo: gentamicina, tobramicina y netilmicina: cada 8 horas.

Amikacina: cada 8-12 horas.

Toxicidad: los efectos tóxicos dependen del nivel sérico, por lo que se sugiere infundir el antibiótico en 50 ml de solución dextrosa al 5% o fisiológica a pasar en 30 minutos.

Toxicidad mayor: renal, vestibular, auditiva, bloqueo neuromuscular.

Toxicidad menor: erupción cutánea, fiebre.

Los antibióticos menos tóxicos parecen ser tobramicina y netilmicina.

La toxicidad se potencia con la edad, hipotensión, cefaloridina (discutido), diuréticos de asa y otros antibióticos nefrotóxicos.

ANAEROBIOS

La utilización de antibióticos en cuyo espectro estén incluidos los gérmenes anaerobios, es un hecho frecuente en el tratamiento de la sepsis.

Debe sospecharse la acción de anaerobios en la sepsis de origen sinusal, respiratoria (neumonía aspirativa), ginecológica y colónica entre otras. En general se encuentran asociados a otros gérmenes (flora mixta) y requieren habitualmente asociación de antibióticos (por ejemplo, aminoglucósidos).

Muchas drogas antibacterianas tienen acción sobre los anaerobios "in vitro", pero no tienen utilidad práctica "in vivo", dado que no es factible lograr los niveles terapéuticos o bien, logrados esos niveles, presentan efectos tóxicos.

Desde el punto de vista práctico es interesante considerar que la mayoría de los anaerobios (esporulados y no esporulados) son sensibles a la penicilina con los niveles séricos obtenidos en la práctica médica. La excepción a esta simplificación es el *Bacteroides fragilis*, el anaerobio por excelencia de los procesos sépticos intraabdominales. A pesar de ello existen comunicaciones que indican que en los procesos supradiafragmáticos responde al tratamiento con penicilina.^(1,3)

Se pasará una ligera revista a los principales antibióticos con acción contra los anaerobios.

CLORANFENICOL (8, 16, 29, 33, 53, 57)

Mecanismo de acción: actúa sobre la subunidad 50S de los ribosomas 70S inhibiendo la unión peptídica por suprimir la actividad de la peptidiltransferasa. La lincomicina, clindamicina y los macrólidos ejercen inhibición competitiva sobre estos receptores, por lo que no deberán asociarse al cloranfenicol.

Farmacocinética: su distribución por el organismo es uniforme y excelente, de forma tal que pasa al líquido cefalorraquídeo en un 30-50% con las meninges inflamadas. Se une a las proteínas entre el 50-60%.^(4, 8, 13)

Vida media: 2,5 horas.

Volumen de distribución: 1.4 l/kg.^(4, 8)

Excreción: se metaboliza en el hígado. Se elimina por bilis en forma inactiva y por el riñón sólo se elimina entre el 5-10% de la droga activa y el resto como metabolitos inactivos.⁽⁸⁾

Insuficiencia renal: no modifica sus valores séricos.

Insuficiencia hepática: se deben adecuar las dosis.⁽⁸⁾

Diálisis: la hemodiálisis remueve la droga significativamente.⁽⁴⁾

Resistencia: 1. *Pseudomonas* y *Klebsiella*: disminución de la permeabilidad de la pared.

2. **Otros gérmenes gram negativos:** acetilación enzimática.

Indicaciones: es activo contra la mayoría de los anaerobios, por lo que puede utilizarse en la sepsis abdominal

que incluya a *B. fragilis* (inferior que clindamicina). Asociar aminoglucósidos.

– Sepsis por *Salmonella*.

– Meningitis por *H. influenzae* beta-lactamasa positivo.

Dosis: 20 mg/kg/día. Máximo: 3 g/día. En hepatopatías: 2 g/día (máximo). Se acepta como dosis total máxima 30 g.

Intervalo: cada 6 horas.

Toxicidad: aplasia medular (dosis dependiente e idiosincrasia). Se calcula que aparecerá un caso sobre 25.000-40.000 tratamientos.

– Síndrome gris del recién nacido.

– Neuritis óptica.

– Polineuritis.

CLINDAMICINA (16, 29, 35, 53, 57)

Mecanismo de acción: inhibe la síntesis proteica uniéndose a la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos.

Farmacocinética: se distribuye uniformemente en todo el organismo, pero no pasa prácticamente al líquido cefalorraquídeo aun con las meninges inflamadas. Se une a las proteínas un 60-95%. No logra buenas concentraciones en el cerebro, pero sí en el hueso.^(4, 8)

Vida media: 2-2,5 horas.^(4, 8)

Excreción: la mayoría de la droga se inactiva en el hígado y se elimina por riñón, haciéndolo sólo un 5-10% en forma activa.

Volumen de distribución: no se ha determinado.⁽⁴⁾

Insuficiencia renal: sólo reducir a la mitad de la dosis en los pacientes anúricos.

Insuficiencia hepática: la vida media se prolonga unas 3 a 5 veces en la insuficiencia severa, debiendo adecuarse las dosis.

Resistencia: probablemente por modificación de la zona blanco, mediado por plasmidos.⁽¹⁷⁾

Indicaciones: sepsis por anaerobios (excepto absceso cerebral y meningitis). Es efectiva contra la mayoría de los anaerobios. Inhibe más del 98% de las cepas de *B. fragilis*. No es efectiva contra el 10% de los peptococos y de los clostridium.^(8, 13, 17)

Dosis: 900-4.800 mg/día.

Intervalo: cada 6 horas. Se debe diluir la dosis en 50 cc. de solución dextrosa al 5% o solución fisiológica e infundir en 30 minutos.

Toxicidad: colitis pseudomembranosa; reacciones por hipersensibilidad; elevación de transaminasas.

METRONIDAZOL (3, 8, 16, 29, 33, 43, 53)

Mecanismo de acción: formación de intermediarios intracelulares sumamente tóxicos al ser reducido su grupo nitroso.

Farmacocinética: se distribuye uniformemente en el organismo, penetrando en el líquido cefalorraquídeo aun con meninges sanas y obtiene niveles similares a los

séricos durante la meningitis.^(20, 24) Lo mismo sucede en el tejido cerebral. Se une a las proteínas en un 20%.

Vida media: 6-14 horas.

Excreción: se metaboliza en el hígado por acetilación y conjugación con ácido glucurónico, eliminándose por riñón. Algunos de sus metabolitos son activos.⁽⁸⁾

Volumen de distribución: 0.80 l/kg.

Insuficiencia renal: lo afecta mínimamente y no deben ajustarse las dosis.

Insuficiencia hepática: se elevan las concentraciones séricas, debiéndose ajustar las dosis.

Diálisis: es removido por la hemodiálisis, por lo que las dosis no deben ser disminuidas en anúricos sometidos a este procedimiento.

Indicaciones: es el agente bactericida más rápido contra *B. fragilis*. Es activo, además, contra clostridios, peptococos y peptoestreptococos. Poco efectivo contra actinomicas y propionobacterium.^(8, 13)

Dosis: inicial: 15 mg/kg/día. Mantenimiento: 7,5 mg/kg/día.

En forma práctica, se deben administrar a un adulto 1 g como dosis inicial y 500 mg en cada dosis de mantenimiento.

Intervalo: cada 6-8 horas.

Toxicidad: neuropatía periférica; acción disulfiram símil; potencia a los dicumarínicos; carcinogénesis;⁽³⁾ mutagénesis; neurotoxicidad.⁽²⁴⁾

CEFOXITINA^(8, 13, 16, 29, 33)

Para sus características farmacocinéticas remitirse a cefalosporinas. Tiene como ventaja sobre las restantes drogas, la escasa toxicidad y su espectro que involucra, además, a los bacilos gr. m negativos más habituales (excepto pseudomonas), por lo que puede ser utilizado como monodroga en las sepsis por flora mixta.

MISCELANEA

RIFAMPICINA^(1, 2, 4, 8, 11, 12, 22, 27, 31, 33, 44, 48)

Mecanismo de acción: actúa por inhibición del DNA dependiente de la RNA polimerasa.

Farmacocinética: se distribuye en forma uniforme por el organismo, obteniéndose niveles terapéuticos en pulmón, pleura, bronquios, hígado, bilis, orina, ganglios y células fagocitarias. Pasa al líquido cefalorraquídeo y cruza la barrera placentaria. Se une a las proteínas entre el 60-90%.

Vida media: 2-5 horas.

Excreción: 40% se excreta por bilis y 30-40% por orina. Se metaboliza por desacetilación.

Insuficiencia renal: no se deben modificar las dosis.

Insuficiencia hepática: deben ajustarse las dosis.

Volumen de distribución: se calcula en 160% del peso corporal atribuido a su excelente distribución intracelular.

Diálisis: no son modificados sus niveles.

Resistencia: rápida si se utiliza como monodroga.

Indicaciones: es el antibiótico de elección en las afecciones a estafilococo, epidermidis y en cepas tolerantes de estafilococo aureus, siempre asociado a otra droga antiestafilocócica para prevenir resistencia. Especialmente útil en infecciones protésicas.

3Dosis: 600-1.200 mg/día. Sólo se dispone para administrarse por vía oral. Intervalo: cada 12 horas.

Toxicidad: múltiples efectos adversos. Sumamente anti-génica e interacciones con diversas drogas (anticoagulantes, anovulatorios, antidiabéticos orales, etc.).

VANCOMICINA^(4, 8, 7, 10, 13, 14, 33, 34, 44)

Mecanismo de acción: inhibe la síntesis del peptidoglicano (polímero de la pared bacteriana).

Farmacocinética: se distribuye uniformemente por el organismo pero sólo accede al líquido cefalorraquídeo en niveles terapéuticos si las meninges están inflamadas. Se une a las proteínas entre un 10-60%.^(4, 8)

Vida media: 6-8 horas.

Excreción: se excreta exclusivamente por riñón.

Insuficiencia renal: deben ajustarse estrictamente las dosis.

Diálisis: no es removida.

Indicaciones

1. Sepsis por estafilococo meticilino-resistente.
2. Sepsis por enterococo, asociado a aminoglucósidos.
3. Colitis pseudomembranosa.

Dosis: 1 g cada 12 horas. Puede indicarse 1 g cada 8 horas durante las primeras 72 horas. Asociado a aminoglucósidos: 0.5 g cada 8 horas. Se debe disolver en 100 cc. de solución dextrosa al 5% o solución fisiológica a pasar en 30-60 minutos.

Toxicidad: neurotoxicidad, nefrotoxicidad.

TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXAZOL (TMP-SMX)^(4, 6, 8, 9, 18, 45, 58)

Mecanismo de acción: inhiben pasos sucesivos en la síntesis del ácido tetrahidrofólico, que es un cofactor esencial para la formación de purinas. Aisladamente son bacteriostáticos, juntos son bactericidas.

Farmacocinética: se distribuye uniformemente pero en distinta proporción cada uno de los componentes. Pasan al líquido cefalorraquídeo en niveles terapéuticos. TMP se concentra en próstata, siendo uno de los pocos agentes antibacterianos que lo hacen.

TMP se une a las proteínas entre el 40-70%.

SMX lo hace entre el 60-70%.

Vida media: TMP: 8-15 horas. SMX: 9-11 horas.

Excreción: se eliminan por riñón. TMP: 50% sin cambios y el resto en metabolitos conjugados. SMX: 30% sin cambios y el resto como metabolitos.

Volumen de distribución: TMP: 1-2 l/kg. SMX: 0.14-0.28 l/kg.

Insuficiencia renal: se deben ajustar las dosis. (4, 8)

Diálisis: la hemodiálisis remueve la droga.

Indicaciones: Sepsis por gérmenes Gram negativos, excepto *Pseudomonas*.

Infecciones por *Pneumocystis carinii*. Droga de elección en pacientes inmunodeprimidos (profilaxis y tratamiento).

Dosis: habitual. TMP: 160 mg. SMX: 800 mg cada 12 horas.

Pneumocystis carinii: TMP: 320 mg. SMX: 1.600 mg cada 6 horas. Actualmente no se dispone de presentación endovenosa.

Toxicidad: reacciones alérgicas, gastrointestinales, hematológicas.

COLISTINA (4, 8, 33, 60)

Mecanismo de acción: actúa como detergente catiónico que hidroliza la membrana citoplasmática de las bacterias.

Farmacocinética: se distribuye uniformemente pero no pasa al líquido cefalorraquídeo. Se une a las proteínas entre el 70-80%.

Vida media: 3-8 horas.

Excreción: renal.

Insuficiencia renal: debe ajustarse estrictamente la dosis.

Diálisis: es removida por la diálisis peritoneal, pero no lo hace la hemodiálisis.

Volumen de distribución: se ignora.

Indicaciones: sepsis por bacilos Gram negativos, siendo en la actualidad, junto a la amikacina, el antibiótico de elección para el tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas*.

Dosis: 3-5 mg/kg/día. **Intervalo:** cada 12 horas.

Toxicidad: nefrotoxicidad, neurotoxicidad, bloqueo muscular.

FOSFOMICINA (41, 28)

Actúa a nivel de la pared bacteriana. Sus dos principales ventajas son su excelente difusibilidad (ingresa al líquido cefalorraquídeo en niveles terapéuticos) y atoxicidad.

La desventaja radica en inducir rápidamente resistencia, que se controla indicando altas dosis. Su espectro incluye, esencialmente, *E. coli* y estafilococo, aun los meticilino-resistente.

Su indicación más útil son los procesos que involucren a estos dos gérmenes, en especial meningitis.

Dosis: 200-300 mg/kg/día. **Intervalo:** cada 4 horas.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ARCHER, G.; TENEMBAUM, M.: Rifampin therapy of staphylococcus epidermidis. Use in infections from indwelling artificial devices. *JAMA*, vol. 240, Nº 8, pág. 751, Aug. 25, 1978.
- 2 BEAM, T.: Sequestration of staphylococci at inaccessible focus. *The Lancet*, October 25, págs. 792-94, 1975.
- 3 BEARD, M.; NOLLER, M.: Lack of evidence for cancer due to use of metronidazole. *The New England Journal of Medicine*, vol. 301, Nº 10, págs. 519-22, Sept. 6, 1979.
- 4 BENNET, W.: Drug therapy in renal failure: dosing guidelines for adults. Antimicrobial agents. *Annals of Internal Medicine*, 931 (part II), págs. 62-89, 1980.
- 5 BODEY, G.; KETCHER, S.: A randomized study of carbenicillin plus cefamandole or tobramycin in the treatment of febrile episodes in cancer patients. *The American Journal of Medicine*, vol. 67, págs. 608-16, Oct. 1979.
- 6 COCKERILL, F.; RANDALL, E.: Trimetoprim-sulfametoxazol. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 58, págs. 147-53, 1983.
- 7 CRAVEN, D.; KOLLISH, N.: Vancomycin treatment of bacteremia caused by oxacillin-resistant staphylococcus aureus. *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 147, Nº 1, Jan. 1983.
- 8 CUNHA, B. (ed. huésped): Antimicrobial therapy. *The Medical Clinics of North America*, vol. 66, Nº 1, Jan. 1982.
- 9 ENNO, A.; CATOVSKY, D.: Co-Trimoxazol for prevention of infection in acute leukemia. *The Lancet*, págs. 195-97, August 19, 1978.
- 10 ESPOSITO, A.; GLECKMAN, R.: Vancomycin. A second look. *JAMA*, vol. 238, Nº 16, págs. 1756-57, Oct. 17, 1977.
- 11 FALLON, R.; LEES, A.: Probenecid and rifampin levels. *The Lancet*, October 25, págs. 792-94, 1975.
- 12 FAVILLE, R.; ZASKE, D.: Staphylococcus aureus endocarditis. *JAMA*, vol. 240, Nº 18, Oct. 27, 1978.
- 13 FINEGOLD, S.: Management of anaerobic infections. (UCLA conference). *Annals of Internal Medicine*, vol. 83, págs. 375-89, 1975.
- 14 GERACI, J.; HERMANS, P.: Vancomycin. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 55, págs. 88-91, 1983.
- 15 Gillet, A.; WISE, R.: Penetration of four cephalosporins into tissue fluid in man. *The Lancet*, pág. 962, May 6, 1978.
- 16 GOODMAN GILMAN, A.; GOODMAN, L.: The pharmacological basis of therapeutics. Sixth edition. Macmillan Publishing Co., Inc., 1980.
- 17 GUINEY, D.: Genetic analysis of clindamycin resistance in bacteroides species. *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 47, Nº 3, March 1983.
- 18 GURWITH, M.; BRUNTON, J.: A prospective controlled investigation of prophylactic TMP/Sx in hospitalized granulocytopenic patients. *The American Journal of Medicine*, vol. 68, págs. 248-56, February 1979.
- 19 IANNINI, P.; CROSSLEY, K.: Therapy of staphylococcus aureus bacteremia associated with removable focus of infection. *Annals of Internal Medicine*, vol. 84, págs. 558-560, 1976.
- 20 INGHAM, H.; SELKON, J.: Bacteriological study of otogenic cerebral abscesses: chemotherapeutic role of metronidazole. *British Medical Journal*, vol. 2, págs. 991-93, 1977.
- 21 INGHAM, H., et al.: Bacteroides fragilis resistant to metronidazole after long term therapy. *The Lancet*, vol. 1, pág. 214, Jan. 1978.
- 22 KAYE, D.: The clinical significance of tolerance of staphylococcus aureus. *Annals of Internal Medicine*, vol. 93, Nº 6, págs. 924-26, Dec. 1980.
- 23 KING, T.; KROGSTAD, D.: Spectrophotometric assessment of dose response curves for single antimicrobial agents and antimicrobial combinations. *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 147, Nº 4, April 1983.
- 24 KUSUMY, R.; PLOUFFE, J.: Central nervous system toxicity associated with metronidazole therapy. *Annals of Internal Medicine*, vol. 93, Nº 1, págs. 59-60, July 1980.
- 25 LANDESMAN, S.; CORRADO, M.: Diffusion of a new beta-lactam (moxalactam) into cerebrospinal fluid. *The American Journal of Medicine*, vol. 69, págs. 92-98, July 1980.
- 26 LOVE, L.; SCHIMPF, S.: Randomized trial of empiric antibiotic therapy with ticarcillin in combination with gentamicin, amikacin or netilmicin in febrile patients with granulocytopenia and cancer. *The American Journal of Medicine*, vol. 66, págs. 603-10, April 1979.
- 27 MAGLIO, F.: Curso de antibioticoterapia. Segundo Congreso Panamericano-Ibérico de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Buenos Aires, 1983.
- 28 MAGLIO, F.: Curso de Terapia Intensiva y Medicina Crítica. Universidad del Salvador, Buenos Aires, años 1981 y 1982.
- 29 MANDELL, G.; DOUGLAS, G.; BENNET, J.: Principles and practice of Infectious diseases, Part. I. Wiley Medical Publication, 1979.
- 30 MANGI, R.; KUNDARGI, R.: Development of meningitis during cephalosin therapy. *Annals of Internal Medicine*, vol. 78, págs. 347-51, 1973.
- 31 MASSANARI, M.; DONTA, S.: The efficacy of rifampin as adjunctive therapy in selected cases of staphylococcal endocarditis. *Chest*, vol. 73, Nº 3, págs. 371-75, March 1978.
- 32 MEISEL, S.; BROWER, R.: Rifampin: a suicidal dose. *Annals of Internal Medicine*, vol. 92, Nº 2, pág. 262, February 1980.
- 33 MEYERS, B.: Antimicrobial prescribing. Publishing by Antimicrobial Prescribing, Inc. Princeton, N. Jersey, USA, 1983.
- 34 MOELLERING, R.; KROGSTAD, D.: Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Annals of Internal Medicine*, vol. 94, págs. 343-46, 1981.
- 35 MORENO, E.; DE VEDIA, J.: Nuevas cefalosporinas. *Revista Iberoamericana de Infectopatología*, vol. II, Nº 3, pág. 30, 1979.
- 36 O'CALLAGHAN, Ch.: Description and classification of the newer cephalosporins and their relationships with the stabilised compounds. *J. Antimicrob. Chemoter.*, vol. 5, págs. 635-71, 1979.
- 37 PANCOAST, S.; JAHRE, J.: Mezlocillin in the Therapy of serious infections. *The American Journal of Medicine*, vol. 67, págs. 747-52, Nov. 1979.
- 38 POWEL, S.; THOMPSON, W.: Once-daily vs. continuous aminoglycoside dosing: efficacy and toxicity in animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin and tobramycin. *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 147, Nº 5, May 1983.
- 39 RAJASHEKARAIKH, K.; RICET, T.: Clinical significance of tolerant strains of staphylococcus aureus in patients with endocarditis. *Annals of Internal Medicine*, vol. 93, págs. 796-801, 1980.

- 40 RANDALL, E.; KEYS, T.: The aminoglycosides. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 58, págs. 79-87, 1983.
- 41 RODRIGUEZ, A.; OLAY, T.: Fosfomicina. Estudios clínicos controlados. *Revista Iberoamericana de Infectopatología*, vol. II, Nº 2, pág. 70, 1979.
- 42 ROSENBLAT, J.: Laboratory test used to guide antimicrobial therapy. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 58, págs. 14-20, 1983.
- 43 ROSENBLAT, J.; RANDALL, E.: Metronidazole. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 58, págs. 154-57, 1983.
- 44 RYAN, J.; PACHNER, A.: Enterococcal meningitis. Combined vancomycin and rifampin therapy. *The American Journal of Medicine*, vol. 68, págs. 449-51, March 1980.
- 45 RUBIN, R.; SWARTZ, M.: Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *The New England Journal of Medicine*, págs. 426-32, Aug. 21, 1980.
- 46 SANDE, M.; SCHELD, M.: Combination antibiotic therapy of bacterial endocarditis. *Annals of Internal Medicine*, vol. 92, págs. 390-95, 1980.
- 47 SANDERS, Ch.: Novel resistance selected by the new expanded-spectrum cephalosporins: a concern. *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 147, Nº 3, March 1983.
- 48 SANDERS, E.: Rifampin. *Annals of Internal Medicine*, vol. 85, págs. 82-86, 1976.
- 49 Septicaemia. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, Suppl. 31:7, 1982.
- 50 TCHOULAMIAN, A.: Nuestra experiencia con sisomicina. *Revista Iberoamericana de Infectopatología*, vol. II, Nº 2, pág. 42, 1979.
- 51 TCHOULAMIAN, A.: Uso de los antibióticos oligoaminoglucósidos. *Anuario Iberoamericano de Infectopatología*, año 1980.
- 52 THOMPSON, R.; WRIGHT, A.: Cephalosporin antibiotics. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 58, págs. 79-87, 1983.
- 53 VAN SCOY, R.; WILKOWSKA, C.: Prophylactic use of antimicrobial agents. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 58, págs. 241-45, 1983.
- 54 VAN SCOY, R.; WILSON, W.: Antimicrobial agents in patients with renal insufficiency. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 58, págs. 246-48, 1983.
- 55 WIERNIK, P.: The management of injections in the cancer patient. *JAMA*, vol. 244, Nº 2, págs. 185-87, July 11, 1980.
- 56 WILKOSKE, C.; HERMANS, P.: General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 58, págs. 6-13, 1983.
- 57 WILSON, W.; COCKERILL, F.: Tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin and clindamycin. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 58, págs. 92-98, 1983.
- 58 WORMSER, G.; KEUSCH, C.: Trimethoprim-sulfamethoxazole in the United States. *Annals of Internal Medicine*, vol. 91, págs. 420-29, 1979.
- 59 WRIGHT, A.; WILKOWSKA, C.: The penicillins. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 58, págs. 21-32, 1983.
- 60 YOUNG, G.; PATERSON, P.; SOMMERS, H.: The biologic and clinical basis of infectious diseases. W. B. Saunders Company, 1980.

SEPSIS NEONATAL

Las infecciones bacterianas siguen siendo una causa importante de morbimortalidad neonatal. La incidencia de sepsis neonatal varía de menos de 1 a más de 5 por mil nacidos vivos.⁽¹⁰⁾ La incidencia de meningitis representa aproximadamente un tercio del total de los recién nacidos con sepsis.⁽¹⁰⁾ La tasa de mortalidad por esta enfermedad es muy variable en los diferentes países y regiones, puede oscilar entre 10 y 50%.^(10, 26) Si bien en nuestro país se ha observado una disminución de la mortalidad por sepsis en el período neonatal debido a la precocidad del diagnóstico, sobre todo identificando a los recién nacidos de mayor riesgo y a la utilización de recursos terapéuticos-antibioticoterapia y técnicas de inmunoterapia (transfusión de sangre entera y/o plasma fresco congelado, exanguinotransfusión, transfusión de leucocitos polimorfonucleares e inmunoglobulinas) en forma más oportuna y adecuada, continúa siendo motivo de preocupación la calidad de sobrevivencia de los niños que superaron su situación de sepsis en el período neonatal. No podemos desconocer el riesgo que engendra la toxicidad de algunos antibióticos, el ayuno prolongado, la acidosis grave, y debemos plantearnos interrogantes —algunos de los cuales están en plena investigación— sobre los riesgos que pueden generar las técnicas de inmunoterapia;^(23, 36) por lo tanto, es nuestra aspiración contribuir a disminuir la incidencia de sepsis neonatal y no sólo reducir su mortalidad.

DEFINICION

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de infección y acompañado por bacteriemia que ocurre durante el primer mes de vida.⁽²⁹⁾ Debe destacarse que el término bacteriemia se refiere a la simple invasión del torrente sanguíneo por agentes microbianos, mientras que para que exista sepsis deben estar presentes, además, los signos y síntomas clínicos. Durante el período neonatal pueden presentarse infecciones localizadas en los diferentes órganos y sistemas, que en algunas ocasiones son la localización inicial en el cuadro posterior de sepsis; en otros casos se mantienen localizadas durante todo el curso evolutivo. Las localizaciones pueden ser en aparato digestivo: gastroenterocolitis; aparato respiratorio: neumonía, bronconeumonía; sistema nervioso central: meningitis, pioventriculitis; sistema osteoarticular: osteomielitis, osteoartritis; serosas: empiema, peritonitis; localizaciones varias: mastitis, conjuntivitis, funiscitis, onfalitis, celulitis, etc.^(26, 29) Pueden presentarse simultáneamente en más de una localización. Siempre que un recién nacido presente un foco infeccioso identificable se debe investigar la presencia de una sepsis a punto de partida de ese

foco; no debe olvidarse que en el recién nacido una infección localizada es potencialmente generalizada y por lo tanto esto obliga a tomar una actitud expectante, de "vigilancia" clínica y bacteriológica frente a la sospecha de una sepsis.

En algunos casos, en los recién nacidos de bajo peso, pueden presentarse sepsis generalizadas sin localización.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PRODUCCION DE UNA SEPSIS

La acción producida por un microorganismo a un huésped puede manifestarse de diferentes formas: desde pasar desapercibida su presencia en algunas circunstancias, hasta producir cuadros graves de evolución sobreaaguda y mortales, en otras. Evidentemente que esta variabilidad en las respuestas no sólo depende del agente etiológico, sino fundamentalmente de la vulnerabilidad del huésped. Así lo demuestra la gravedad que puede adquirir una infección en un recién nacido y la escasa importancia que puede tener la presencia del mismo germen en un niño más grande o un adulto.

Si no se ha producido una infección congénita, el recién nacido nace libre de gérmenes y se produce durante las primeras horas y días de vida, la colonización de flora,⁽¹¹⁾ es decir, sus epitelios se pueblan de bacterias; este es un fenómeno ecológico en el que se establece un equilibrio dinámico entre la capacidad de multiplicación e invasión de los microorganismos y la resistencia del huésped. Este equilibrio depende de numerosos factores (número y virulencia de los gérmenes, constitución genética y grado de inmunidad del huésped), los que a su vez están regulados por factores ambientales, culturales y sociales.^(11, 27, 40) La enfermedad infecciosa es un fenómeno ecológico, posible de interpretarse como la interacción del agente causal, el organismo agredido, los transmisores o portadores y el ambiente (natural o artificial), y traduce el fracaso del equilibrio entre esos elementos. La enfermedad se producirá si los microorganismos son capaces de vencer la tendencia a la homeostasis de los sistemas biológicos del huésped. Lo habitual es que se establezca un equilibrio dinámico, es decir que los microorganismos estén presentes sin alterarlo.

1. Factores del huésped

El recién nacido y, en especial, el niño prematuro, tienen una mayor susceptibilidad para padecer infeccio-

* Jefe de Sala XII, Servicio de Neonatología, Hospital de Niños "Sor María Ludovica", La Plata.
Jefe de Trabajos Prácticos en la Cátedra de Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata.

nes. Esta mayor sensibilidad es debida principalmente a una capacidad inmunológica alterada, y en menor grado a una función leucocitaria deficiente.⁽⁵⁹⁾

Sistema inmunitario por anticuerpos (inmunidad humoral)

IgG: se ha detectado la presencia de linfocitos circulantes portadores de inmunoglobulinas en fetos de 9 semanas de gestación. Se ha demostrado el inicio de la síntesis de inmunoglobulinas en el feto a las 10 semanas y media de gestación. Hacia las 12 semanas se inicia la síntesis de IgG y hacia la 30 la de IgA. La IgG atraviesa la barrera placentaria gracias a un mecanismo de difusión pasiva, se incrementa proporcionalmente al aumento de la edad gestacional. A las 40 semanas de gestación, el nivel de IgG en cordón supera entre un 5 y un 10% el nivel de la sangre materna. Además del pasaje de IgG por transferencia pasiva, existe otro mecanismo de tipo enzimático que facilita el pasaje de IgG de la madre hacia el feto. Los dos mecanismos actúan conjuntamente para asegurar en cualquier momento un nivel constante de IgG en el feto. Hacia el 4º a 6º mes de vida postnatal se alcanza el nivel más bajo de IgG para luego comenzar el ascenso que alcanza los niveles del adulto a los 5 ó 6 años de edad.⁽⁶⁰⁾

IgA: la síntesis de IgA se inicia hacia la semana 30 de gestación y se mantiene a un nivel bajo durante todo el curso de ella. No se suele detectar su presencia hasta varios días después de nacer el niño, momento en que alcanza niveles de 1 a 5 mg/dl. La IgA secretora es un dímero de la molécula de IaA, ligadas ambas moléculas por una cadena polipeptídica llamada "J" (joining: unir). Este dímero es sintetizado por las células plasmáticas de las superficies epiteliales. En las secreciones del recién nacido no hay IgA secretora, pero después del parto se inicia la síntesis de esta inmunoglobulina, por lo tanto a las 3 semanas ya se demuestra la presencia de IgA secretora en las lágrimas y saliva del recién nacido. El nivel de IgA va aumentando muy lentamente y se alcanzan los niveles del adulto a los 10 años de edad.⁽⁶⁰⁾

IgM: la inmunoglobulina M es la molécula de mayor tamaño, por lo tanto está restringida casi completamente al espacio intravascular. Estas moléculas son eficientes aglutinadores de partículas antigénicas tales como bacterias y pueden también fijarse al complemento con alto grado de eficacia. Se cree que son las inmunoglobulinas de mayor importancia en las primeras fases de la infección. Los anticuerpos IgM no son capaces de atravesar la placenta, por lo tanto su identificación en sangre de cordón indica que el niño los está fabricando endógenamente y que está o estuvo infectado. El aumento de los niveles de IgM depende de varios factores: a) tipo de infección; b) intensidad del proceso infeccioso; c) grado de madurez del niño. Después del nacimiento los niveles de IgM aumentan rápidamente de manera fisiológica, por lo que para que sean de ayuda en el diagnóstico de infección se ha de demostrar un incremento considerable. Un nivel superior a 50 mg/dl de IgM en los tres primeros meses de vida deberá hacer sospechar la posibilidad de un proceso infeccioso. Los niveles de IgM del adulto se alcanzan aproximadamente al año de edad.⁽⁶⁰⁾ Ante un valor alto de IgM en sangre de cordón debe descartarse la presencia de sangre materna, lo cual puede justificar un valor alto aun sin que exista infección.⁽⁶⁰⁾

IgD: la función biológica de la IgD no ha sido bien descrita. Se ha observado en las membranas de una gran proporción de linfocitos en sangre periférica de recién nacidos y adultos. Se ha propuesto que su función es la de un linfocito receptor de antígeno.⁽⁶⁰⁾

IgE: el anticuerpo reagínico, globulina IgE, es la única inmunoglobulina de la que se presentan vestigios tanto en suero como en secreciones bajo condiciones normales. Las globulinas IgE son producidas principalmente en las células que tapizan los aparatos respiratorio y digestivo.⁽⁶⁰⁾

Inmunidad celular

El recién nacido tiene una sensibilidad única para padecer infecciones víricas, fúngicas, por protozoarios o bacterias.⁽⁵⁹⁾ Para la destrucción efectiva de todos estos organismos es necesaria la integridad y buen funcionamiento de la inmunidad celular. El sistema celular inmune se origina a partir de las células madres hematopoyéticas del bazo y del hígado que migran hacia el timo aproximadamente a la 8ª semana de gestación. Durante la migración del córtex a la médula tímica algunas de las células madres maduran, mientras que otras mueren in situ en el córtex tímico. Las células derivadas del timo maduras (células T) se distribuyen por todo el organismo por vía sanguínea y se concentran en las zonas "timo-dependientes" de los ganglios linfáticos y del bazo. Los timocitos fetales empiezan a responder al estímulo de la fitohemaglutinina (PHA) hacia las 12 semanas de gestación. Entre 2 y 4 semanas después que los linfocitos tímicos empiezan a responder a la PHA, lo hacen los linfocitos del bazo. Los linfocitos de la sangre adquieren capacidad de respuesta a la PHA a las 14 semanas de gestación.

Hay muchos indicios de que la inmunidad celular aparece muy precozmente en el hombre.

Inmunidad no específica

Un número de anomalías en la inmunidad no específica pueden afectar al recién nacido. Ellas incluyen el movimiento de las células fagocíticas hacia determinadas sustancias químicas (quimiotaxis) y la respuesta inflamatoria; la preparación de sustancias para la ingestión celular (opsonización) y la destrucción intracelular de sustancias (digestión). La mayoría de las alteraciones en la inmunidad no específica ocurre como expresión de inmadurez del desarrollo y puede afectar sistemas intrínsecos de los leucocitos neutrófilos (sistemas intracelulares) o extrínsecos a ellos (sistemas extracelulares).^(59, 60)

La capacidad de fagocitosis de materias extrañas por los neutrófilos parece estar disminuida en el recién nacido en comparación con la de niños de más edad o adultos. Generalmente este defecto se debe a alteraciones ambientales más que a un defecto intrínseco del leucocito. Para comprender este déficit fagocitario es necesario valorar separadamente cada uno de los distintos componentes de la fagocitosis: movimiento celular, reconocimiento celular, opsonización, ingesta y bacteriolisis intracelular. Los leucocitos del neonato ofrecen una respuesta deficiente a los estímulos quimiotácticos y como consecuencia de esto no tienen la capacidad de concentrar las células inflamatorias en el sitio de la inflamación. Los leucocitos polimorfonucleares neona-

tales exhiben asimismo una fagocitosis deficiente y por lo tanto disminuida su capacidad bactericida. Además, el trastorno de la actividad opsónica del suero del recién nacido sería secundario a la deficiencia de varios componentes de la vía del complemento y a un defecto simultáneo de otra vía de activación del complemento dependiente de la properdina. Esto se restaura pasando plasma fresco intravenoso. Dicha observación justifica el empleo de plasma o sangre frescos para el tratamiento de la sepsis neonatal.^(59, 60)

Las anomalías de la quimiotaxis junto con el déficit de la actividad opsónica, fagocitosis y destrucción intracelular hacen que no puedan ser localizadas las bacterias invasoras y permiten su rápida invasión, multiplicación y diseminación.

Cabe destacar, además, que siguiendo a la captación de partículas por los fagocitos, se produce un aumento en la utilización de la glucosa por la vía de la hexosamono-fosfato, actividad que se mide mediante el test del nitrobluetetrazolium.⁽⁵⁹⁾

2. Factores maternos

La raza, la situación socioeconómica,⁽⁴⁰⁾ la salud y la flora vaginal de la madre en el momento del trabajo de parto y el parto, son factores importantes para determinar la incidencia de septicemia neonatal.

La falta de control prenatal en la madre gestante determina que no se actúe previniendo situaciones patológicas o tratando patologías que pueden ocasionar enfermedad en el recién nacido. Así ocurre con la gonococia, sífilis, infecciones urinarias, etc. Las infecciones maternas en el momento del trabajo de parto y el parto se relacionan con una mayor incidencia de septicemia neonatal. Es conocida la situación en la madre con herpes, estreptococo B, tuberculosis o hepatitis B. También debe preocupar la presencia de una salmonellosis o shigellosis en la madre.^(27, 29, 31, 32) La presencia de fiebre materna, aunque no exista un foco identificable, también se vincula con una mayor incidencia de sepsis neonatal.⁽⁵¹⁾ La amnionitis materna que puede diagnosticarse por las características del líquido amniótico y/o fetidez fetal, la ruptura prematura de membranas (más de 24 horas), el trabajo de parto prematuro y/o prolongado^(4, 5) también están relacionados con una incidencia aumentada de sepsis neonatal.

3. Factores ambientales

Cuando el parto se produce en condiciones anormales y el feto está expuesto al riesgo de hipoxia, las maniobras de reanimación determinan un aumento del riesgo de contaminación bacteriana. El monitoreo fetal (si se colocan electrodos en cuero cabelludo), las manipulaciones obstétricas que incluyen tactos reiterados con membranas íntegras, la recepción del recién nacido, la ligadura del cordón, la aspiración de secreciones, la utilización de máscara y bolsa de resucitación, la intubación endotraqueal, la colocación de sonda para probar la permeabilidad del esófago y ano, la canalización de la vena umbilical son maniobras que deben realizarse respetando estrictamente las reglas de asepsia y usando materiales estériles (cuando sea posible, descartables). Cuando el recién nacido deba ser derivado a un centro de alta complejidad, las medidas de asepsia rigurosas deben mantenerse durante el traslado, pues si no se

respeta este precepto agregaremos un factor más de preocupación a la evolución del paciente.

El ingreso de un recién nacido a un Servicio de Neonatología puede determinar que el riesgo de padecer infección se transforme de potencial en real; si los procedimientos necesarios para el diagnóstico, control evolutivo y tratamiento no son realizados con extremados cuidados de asepsia, serán los responsables de la contaminación y posterior invasión bacteriana del neonato.

Para poder cumplir con los enunciados anteriores existe un primer paso sin el cual nunca se podrán respetar los siguientes, es el lavado riguroso de manos antes y después de tocar al recién nacido o cuando se van a realizar procedimientos con él. Si este paso no se cumplió, no se *lo podrá salvar de padecer una infección* indicando antibióticos con criterio profiláctico.

4. Factores microbiológicos

La colonización del recién nacido se produce, en condiciones normales, con la flora materna y del ambiente donde se produce el nacimiento.^(4, 11, 15, 19, 26, 27) Para favorecer esta situación fisiológica se debe colocar al recién nacido al pecho en sala de partos si no ha mediado ninguna circunstancia anormal. Cuando por razones de patología el niño es llevado inmediatamente a un sector de internación, la colonización se producirá principalmente con bacterias gram negativas y con gram positivas como estafilococo o estreptococo del grupo B; estas bacterias son altamente patógenas y las resistencias que presentan para los antibióticos hace aún más difícil su tratamiento. Con elevada frecuencia estos gérmenes son responsables de las infecciones nosocomiales.

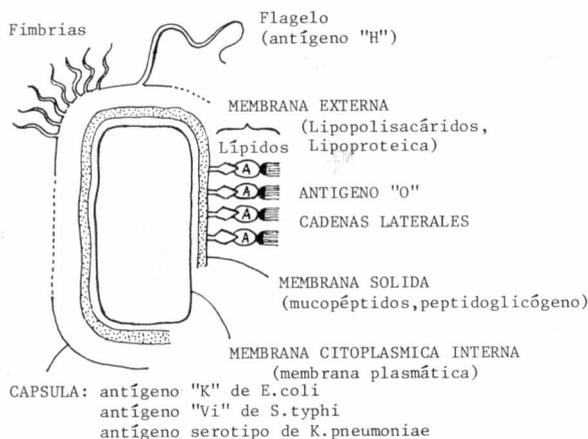
El estreptococo del grupo B con sus 5 serotipos es uno de los principales patógenos en la sepsis neonatal sobre todo en su forma de expresión precoz, es decir en la sepsis que se manifiesta durante las primeras 72 horas de vida y hasta la primera semana. Su incidencia es algo menor como agente causal de la sepsis tardía (después de los 7 días de vida).^(8, 11, 15, 18, 19, 23, 24, 29, 51, 58)

Entre los gérmenes gram negativos siguen teniendo especial importancia el grupo Coli, sobre todo el Coli enteropatógeno que posee un antígeno capsular específico de polisacáridos denominado K₁ que está vinculado frecuentemente con la septicemia neonatal, la Klebsiella/enterobáctera, salmonella, Pseudomona aeruginosa y cualquier otra bacteria gram negativa pues, por lo que señalamos en párrafos anteriores, cualquier germen es capaz de producir una infección generalizada en el recién nacido. La identificación del agente causal es imprescindible para tratar coherentemente el proceso infeccioso.

FISIOPATOLOGIA DE LA SEPSIS A GRAM NEGATIVO

A pesar de que se han realizado considerables esfuerzos para esclarecer la patogenia de la sepsis bacteriana, aún hay aspectos controvertidos y desconocidos.

El conocimiento de la configuración de una bacteria gram negativa aportó elementos de importancia.⁽⁵⁸⁾



Principales constituyentes antigénicos de la pared de un bacilo gram negativo (tomado de Young, L. A., Martin, W. et al.): Gram negative rod bacteria; microbiologic, immunologic and therapeutic considerations. (Ann. In. Med. 86:456, 1977).

La membrana externa está constituida por uniones lipopolisacáridas a una proteína transportadora en la pared celular. El conocimiento de la estructura bioquímica está basado en gran parte en trabajos realizados con mutantes de especies de Salmonella. La estructura de los lipopolisacáridos o endotoxinas consisten, en general, en tres regiones:⁽¹⁾ la porción más externa formada por unidades de oligosacáridos que se repiten, los cuales contienen azúcares específicos con enlaces específicos;⁽²⁾ la capa más interna, el corazón, o región glucolipídica que consiste en lípidos A unidos a cetodioxiocanato;⁽³⁾ la porción central de lipopolisacárido que contiene azúcares: heptosa, glucosa, galactosa y glucosamina. Solamente la porción de lípidos A de la molécula es responsable de la actividad biológica de endotoxina.⁽⁵⁸⁾ Lo que revela que los lipopolisacáridos son importantes fisiopatológicamente en la génesis de la sepsis a gram negativo es: 1) Existe similitud entre las manifestaciones clínicas y bioquímicas producidas en aquellos pacientes a quienes se han suministrado endotoxinas y los que padecen sepsis a gram negativo; 2) In vitro se puede observar que las endotoxinas generan kininas vasoactivas y activación del sistema caliceína del plasma. La activación de la serie kaliceína de las proteínas séricas puede ser responsable del fallo en la microcirculación que ocurre en el shock a gram negativo; 3) Se sabe que las endotoxinas median en el consumo del complemento. La activación de la cascada del complemento puede producir activación de los sistemas fibrinolítico y de coagulación llevando a una coagulación intravascular diseminada. Además, los potentes productos de la activación del complemento, tales como anafilotoxina e histamina, pueden servir para ampliar los efectos que las kininas ejercen sobre la circulación; 4) Altos títulos de anticuerpos contra los antígenos glicolipídicos de la capa más interna o corazón de los lipopolisacáridos en humanos o animales de experimentación han mostrado tener un efecto protector significativo contra la sepsis letal a gram negativo. Finalmente, en la descripción del test de lisado de limulus, se han encontrado endotoxinas en la sangre de algunos pacientes con sepsis bacteriana a gram negativos.⁽⁵⁸⁾

Los lipopolisacáridos son importantes iniciadores o agentes causales en la sepsis bacteriana a gram negati-

vos pero no son ni el único factor ni el más importante. Se sabe que algunos productos bacterianos activan las proteínas séricas tales como el sistema del complemento, que también puede activar la coagulación intravascular. No sería irracional sugerir que las infecciones bacterianas a gram positivos y negativos puede producir cambios circulatorios. En este contexto las endotoxinas pueden ser solamente uno de los varios factores que producen los cambios fisiopatológicos vistos en la sepsis bacteriana. No obstante, las endotoxinas probablemente jueguen un papel significativo en la patogenia de la sepsis de gram negativo y el shock.

DIAGNOSTICO CLINICO

Teniendo en cuenta la edad del paciente en el momento de aparición de los síntomas y, en consecuencia, la sospecha diagnóstica, las sepsis neonatales se clasifican en: a) de comienzo precoz y b) de comienzo tardío.

a) **Sepsis de comienzo precoz:** es la que se manifiesta antes de las 72 hs. de vida. Para algunos autores este período se extiende hasta los primeros siete días de vida.^(8, 11, 18, 23, 29, 31, 32, 51) Tanto en uno como en otro caso se relaciona su etiología con la vida intrauterina y con el momento del parto, por lo tanto tendrán prevalencia algunas bacterias causantes de amnionitis, vello-sitis, etc., con ruptura precoz de membranas (más de 24 hs.) o sin ella. Puede ocurrir también que debido a maniobras de reanimación u otras circunstancias obstétricas, una sepsis se manifieste antes de la semana de vida y haya sido adquirida en la vida extrauterina.

b) **Sepsis de comienzo tardío:** es la que se manifiesta después de las 72 hs. de vida (o de los primeros 7 días para otros autores). Generalmente se trata de infecciones adquiridas en la vida postnatal, pero en algunos casos se trata de la expresión tardía de una infección congénita como ocurre, a veces, con la listeriosis o el streptococo B.

Cuando se trata el tema sepsis neonatal se realiza una enumeración de signos y síntomas que resultan inespecíficos y, generalmente, tardíos. Debido a esta imprecisión en las manifestaciones clínicas, el médico y la enfermera deben efectuar una observación muy sutil del recién nacido para poder efectuar un diagnóstico precoz. El siguiente agrupamiento ayuda a orientarse:

a) *Signos inespecíficos precoces:*

Ictericia; hipotermia (termorregulación difícil); peso estacionario; hipotonía; letargo; rechazo del alimento (parcial o total); presencia de residuo gástrico cuando antes no existía en recién nacidos alimentados con sonda nasogástrica; moderada distensión abdominal o peristaltismo de asas visible.

b) *Signo preclínico específico:*

Acidosis metabólica: la que se presenta en recién nacidos normohidratados, con aporte calórico proteico adecuado y no hipoxémicos.

c) *Signos tardíos:*

Pueden ser agrupados por aparatos,^(8, 20, 27) con modificaciones personales.

Sistema nervioso central

letargo/irritabilidad
sacudidas/hiporreflexia
temblores/convulsiones
coma
hipertensión de fontanela
movimientos oculares anormales
hipotonía, hipertonía
apneas

Aparato respiratorio

taquipnea/apnea
respiración irregular
disnea
cianosis
quejido

Aparato gastrointestinal

vómitos (pueden ser biliosos)
residuo gástrico (puede ser bilioso)
diarrea/ausencia de deposiciones
distensión abdominal
hepatomegalia
edema/eritema de la pared abdominal
peristaltismo de asas visibles

Sistema hematopoyético

ictericia (aumento de la bilirrubina indirecta y/o directa)
púrpura/equimosis
hemorragias
esplenomegalia

Aparato circulatorio

palidez/cianosis/reticulado marmóreo
piel fría y viscosa
taquicardia/arritmia
hipotensión

Signos generales

hipo/hipertonía
edema/esclerodema
palidez terrosa

La observación clínica del recién nacido para sospechar el diagnóstico de infección debe ser cuidadosamente realizada. No es infrecuente observar manifestaciones clínicas que pueden hacer pensar en una sepsis y sin embargo, corresponden a otra patología como puede ser un disturbio metabólico. En otros casos, la presencia de signos clínicos que corresponden a uno de los aparatos antes enlistados no significa que el afectado sea ese aparato, así por ejemplo la presencia de convulsiones no es siempre indicadora de una infección meningea, ni los vómitos son siempre parte del cuadro de una gastroenteritis; en numerosas ocasiones las manifestaciones iniciales de una meningitis neonatal son signos inespecíficos tales como hipotermia, letargo y rechazo parcial de la alimentación.

En algunos casos los signos clínicos tienen una correlación directa con el agente causal, así por ejemplo, el

streptococo B determina en la mayoría de los casos un síndrome de dificultad respiratoria y shock de evolución sobreaguda; las manifestaciones gastrointestinales generalmente tienen relación con *Escherichia coli* enteropatógeno infantil (EPI) o salmonella.

La ventaja de la sospecha precoz del diagnóstico de infección bacteriana neonatal radica en la utilización oportuna de elementos auxiliares de diagnóstico (determinaciones químicas y bacteriológicas) y establecimiento de un tratamiento oportuno.

Teniendo en cuenta las dificultades para el diagnóstico diferencial se impone como necesidad la investigación bacteriológica para confirmar el diagnóstico pero en algunas ocasiones esto no es posible y por lo tanto la evolución clínica y respuesta terapéutica aportan elementos para corroborar la sospecha aunque la bacteriología sea negativa.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

Técnicas directas

Hemocultivo: En muchas oportunidades los gérmenes invaden el torrente circulatorio produciendo una bacteriemia transitoria o bien dando lugar a una septicemia. El modo de hallarlos es mediante el cultivo de sangre.⁽²⁶⁾ La muestra debe ser obtenida por venopuntura previa asepsia cuidadosa de la piel con algún antiséptico yodado; se extraen 1 ó 2 ml de sangre y se colocan directamente en el caldo de cultivo (esta maniobra debe ser realizada sobre una llama para que genere una zona libre de gérmenes). Las muestras obtenidas a través de un catéter generalmente están expuestas a riesgo de contaminación y por lo tanto los resultados carecen de valor. Sólo se obtendrán muestras de sangre capilar cuando haya resultado imposible obtener el material por venopuntura. La importancia del recuento de colonias en el hemocultivo fue señalado por algunos autores. En la serie comunicada por Dietzman,⁽¹³⁾ el 73% de los recién nacidos con recuentos de colonias superiores a 1000/ml fallecieron, también se correlacionó el elevado número de colonias en el hemocultivo con la presencia de meningitis en esos pacientes.

Líquido cefalorraquídeo: La obtención de líquido cefalorraquídeo para examen físico, químico y bacteriológico se realiza en todo recién nacido con signos que hacen sospechar el diagnóstico de infección, previo a la indicación de antibióticos; en los recién nacidos que presentan hipertonía que no puede ser atribuida a otras causas y en los recién nacidos que presentan escasos signos generales pero que manifiestan signos clínicos de afectación del sistema nervioso central tales como convulsiones.

Coprocultivo: Consideramos este estudio de valor teniendo en cuenta que es el único medio que nos permite hacer diagnóstico etiológico de una infección enteral o del estado de portador, sobre todo destacando que las enterobacterias son los gérmenes que con mayor frecuencia producen sepsis neonatal y que tienen un especial organotropismo positivo por el tejido nervioso.

Urocultivo: Cuando se realiza la investigación bacteriológica para determinar la etiología de las infecciones bacterianas en el recién nacido debe incluirse el urocultivo, sobre todo si la madre ha presentado una infección urinaria durante la gestación.⁽⁴⁵⁾ La localización urinaria

de una infección en el período neonatal puede ser secundaria a una diseminación bacteriana hematogena o bien puede ser causa de una sepsis bacteriana, por lo tanto, siempre debe tomarse una muestra para hemocultivo simultáneamente.⁽⁵¹⁾ La punción suprapúbica es la técnica de elección para obtener la muestra para urocultivo.^(44, 51) Por lo tanto no está indicada antes de las 72 hs. de vida, salvo excepciones.

Cultivo de otros materiales: El empleo de otros cultivos bacterianos, por ejemplo nasofaringe, oído, piel, aspirado gástrico, etc., suministran datos en cuanto a la contaminación bacteriana pero no indican que haya invasión de esas bacterias y septicemia. Estas muestras tienen valor como elemento complementario para el diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal.⁽²⁷⁾

Las recientes técnicas de contraimmunoelectroforesis (CIE) y el uso de partículas de látex cubiertas con anticuerpos (prueba de aglutinación del látex) y de estafilococos cubiertos con anticuerpos (coagulación) son cada vez más comunes y representan una técnica sencilla, rápida y precisa para detectar los antígenos bacterianos en los líquidos orgánicos como la sangre, líquido cefalorraquídeo y orina.

TECNICAS INDIRECTAS

Actividad funcional de los leucocitos

La reacción neutrófila, tanto en el adulto como en el recién nacido es variable y no goza de un 100% de confiabilidad, pero hoy se piensa que las alteraciones cuantitativas y cualitativas de los neutrófilos tienen un considerable valor a la hora de efectuar un diagnóstico.

En los animales de experimentación, la respuesta inicial ante la infección bacteriana es una neutropenia. Probablemente los neutrófilos migran hacia el foco de infección abandonando el pool circulante y situándose inicialmente en el pool marginal, listos para atravesar los vasos sanguíneos y pasar al foco infeccioso. La neutropenia del recién nacido ha sido comunicada por diversos autores.⁽⁵⁹⁾

En numerosos trabajos se comunica la importancia de los neutrófilos en banda, su definición es: la banda es una porción más estrecha del núcleo cuya amplitud no debe ser inferior a una tercera parte de la zona más ancha.⁽⁵⁹⁾

Puede observarse una cifra normal de neutrófilos en la sepsis neonatal pero con un aumento de los neutrófilos en banda, en algunos casos, posteriormente se observa neutrofilia. Se ha sugerido que la relación entre neutrófilos en banda y neutrófilos segmentados es de mayor utilidad diagnóstica en las infecciones que la cifra absoluta de bandas. Un aumento en la relación banda/segmentado es generalmente más precoz que el aumento del número de neutrófilos (se toma como normal la cifra 0.3 en la relación banda/segmentado). Es importante también la presencia de granulaciones tóxicas, vacuolización y aparición de corpúsculos de Dohle en los neutrófilos de pacientes que padecen infecciones bacterianas.

En el recién nacido parece existir una respuesta medular menor que en el adulto por lo cual es posible que no se observe neutrofilia o si aparece sea al final del proceso infeccioso. La progresiva estimulación de la serie neutrófila hace que sea frecuente la aparición en sangre

periférica de elementos más precoces, como promielocitos o mieloblastos. Estas reacciones leucemoides son tardías o se ven desde el comienzo en infecciones congénitas, tales como la sífilis.

Velocidad de sedimentación eritrocitaria

Adler y Denton⁽²⁾ idearon una microtécnica para medir la velocidad de sedimentación eritrocitaria en el recién nacido. La respuesta es una elevación de la eritrosedimentación tanto en el primer día como en los posteriores en las infecciones bacterianas del recién nacido. La única enfermedad no infecciosa que también eleva la eritrosedimentación es la incompatibilidad ABO.⁽⁵⁹⁾ Los valores normales medios de velocidad de microeritrosedimentación van de 1 mm/hora entre las 0 y 48 hs. hasta 4-6 mm/hora entre 1 y 14 días de vida.

Niveles plasmáticos de fibrinógeno

La determinación de fibrinógeno como prueba precoz sólo es útil en cierta proporción de casos. El pronóstico es peor en los niños con infección que tienen un nivel de fibrinógeno bajo.

Determinación de proteína C reactiva

Se estudió el nivel de proteína C reactiva en los recién nacidos con infecciones y se demostró que estaba especialmente elevada con aquellos casos en los que la infección era producida por microorganismos gram negativos, pero trabajos realizados con otras técnicas para efectuar la determinación no lograron obtener los mismos resultados.

COMPLICACIONES HEMATOLOGICAS DE LA SEPSIS NEONATAL

Trombocitopenia

Es una complicación frecuente en las infecciones bacterianas del recién nacido. Parece ser debida primariamente a un aumento de la destrucción y/o de la utilización de las plaquetas.⁽⁵⁹⁾

Se considera que la trombocitopenia puede ser resultante de la acción directa de las bacterias sobre las plaquetas o sobre los endotelios. La destrucción plaquetaria puede producirse sin que haya una coagulación intravascular diseminada. No sólo tiene valor que el recuento de plaquetas revele una cifra inferior a la normal para la edad del paciente, sino que se produzcan descensos importantes en el número de plaquetas durante los días de evolución de la enfermedad.

Se ha podido comprobar que la trombocitopenia es debida a destrucción y no a insuficiente producción porque en extendido de estos mismos pacientes se pudo comprobar que el número de megacariocitos era normal o alto.

De lo anterior surge que el recuento de plaquetas debe incorporarse a los estudios de laboratorio para el diagnóstico y control evolutivo de la septicemia.

Coagulación intravascular diseminada

Su incidencia, detectada por la determinación de fibrinógeno y productos de degradación de la fibrina, es escasa, se la observó en los casos en que se produjo colapso cardiovascular profundo. Actualmente su incidencia en la sepsis neonatal está en revisión.

CONDUCTA TERAPEUTICA

A) tratamiento de sostén

a) Ambiente térmico neutral. La hipotermia aumenta el consumo de O_2 ⁽³¹⁾ por los tejidos, aumentando por lo tanto el ritmo metabólico y agravando, en consecuencia, la acidosis metabólica.

b) Mantenimiento y/o reposición de agua y electrolitos.

c) Corrección de la acidosis metabólica que siempre está presente en el infectado grave y que produce efectos perjudiciales.

d) no postergar demasiado el período de ayuno que se establece inicialmente, ya sea por la gravedad del enfermo o porque presenta una localización enteral. Elegir la técnica más adecuada (vía digestiva o parenteral) en el momento oportuno pero siempre precozmente.

e) Utilización de drogas vasoactivas si se comprueba colapso vascular e hipotensión.

B) Tratamiento específico

Ante la sospecha clínica de una infección bacteriana generalmente y/o localizada pero con repercusión general, el tratamiento antibiótico debe ser instituido de inmediato, previa extracción de muestras para estudios bacteriológicos sin esperar la identificación del germen ni su sensibilidad antibiótica.^(37, 39, 51, 52)

Cuando se realice la selección del antibiótico que se va a utilizar se tendrán en cuenta los siguientes aspectos (ver Tabla de dosis):

a) agente etiológico probable.

b) localización inicial.

c) epidemiología del medio de donde procede el recién nacido.

d) edad del recién nacido.

e) toxicidad de los antibióticos.

La utilización de antibióticos con criterio "PROFILACTICO" no tiene ningún mérito, sólo se los debe usar en circunstancias que hacen presumir un alto riesgo de infección, tales como serían:

a) Rotura de membranas ovulares 24 hs. o más antes del parto (de acuerdo al medio es posible considerar 12 hs. o 18 hs. en lugar de 24 hs. previas al parto).

b) Infección materna en el momento del parto o poco antes manifestada por fiebre, fetidez del líquido amniótico, infección urinaria, infección genital, etc.

c) Recién nacido con dificultad respiratoria, en particular si no se estableció la etiología de ésta.

d) Recién nacido que requirió reanimación.

e) Procedimientos quirúrgicos efectuados en el período neonatal.

El esquema inicial que utilizamos es una ampicilina asociada con un aminoglucósido (gentamicina); si no se aíslan gérmenes responsables, la continuación del tratamiento depende de la evolución clínica.

1. si es favorable, se suspende la medicación a los 10 días.

2. si es estacionaria, a los 7 días se toma nueva muestra para hemocultivo (se valora nuevamente el compromiso meníngeo) y se reemplaza la medicación por una cefalosporina de tercera generación (cefotaxime) asociada a un aminoglucósido (amikacina).

3. si es desfavorable, 48 a 72 hs. después del ingreso se toma la conducta señalada en el punto anterior.

Si en el hemocultivo se aísla un germen responsable que resulte sensible al esquema inicial establecido y la evolución clínica es favorable se lo mantiene 15 días y se realiza un nuevo hemocultivo a los 10 días (para valorar la negativización) previo a la supresión de la medicación. Si se confirma que es negativo, se suspende la medicación a los 15 días; si se mantiene positivo y la evolución clínica es estacionaria, se rota el esquema de acuerdo al nuevo antibiograma.

Si se aísla el mismo germen en el hemocultivo y líquido cefalorraquídeo, se mantiene la medicación 21 días siempre que la evolución clínica sea favorable. Se realizan los controles de líquido cefalorraquídeo a las 48 hs., 7 días y 15 días. Si la evolución clínica no es favorable o el líquido cefalorraquídeo no mejora, se cambia el esquema inicial de acuerdo a la sensibilidad del germen, previa toma de nuevas muestras para bacteriología.

C) Tratamientos especiales

Como coadyuvante de la terapéutica antimicrobiana se pueden utilizar algunos de los siguientes recursos:

1. Transfusión de neutrófilos.

2. Exanguinotransfusión.

3. Transfusión de sangre entera y/o plasma.

4. Aporte de gamma globulina hiperinmune.

El fundamento del uso de cualquiera de estas terapéuticas responde a la intención de aportar factores inmunológicos que son deficientes en el recién nacido.

Laurenti⁽³³⁾ ha comunicado recientemente estadísticas muy alentadoras con respecto a menores porcentajes de mortalidad en recién nacidos con sepsis a quienes se les transfundieron concentrados de leucocitos polimorfonucleares. En los pacientes que él ha comunicado se realizaron entre 2 y 15 transfusiones, sobre todo en recién nacidos con sepsis a *Klebsiella*. En este grupo de niños la tasa de mortalidad fue notablemente más baja que en el grupo no transfundido (10% versus 72%). Aplicando esta técnica los autores no observaron efectos adversos. La transfusión de polimorfonucleares es una técnica altamente eficaz para tratar la sepsis neonatal no complicada,^(14, 23, 33, 34, 47, 49) pero no deben dejar de tenerse en cuenta algunos riesgos que aún requieren confirmación tales como riesgos de sensibilización, etc.

La exanguinotransfusión fue usada inicialmente con éxito en adultos para el tratamiento de la sepsis postaborto.⁽⁵⁴⁾ Ante una sepsis neonatal grave, las habituales medidas de sostén que se utilizan pueden ser insuficientes para estabilizar el cuadro y en numerosas ocasiones se establece un deterioro y la presencia de escleredema. Ante esta manifestación clínica, aun sin trombocitopenia, se indica la exanguinotransfusión con sangre entera.^(1, 25, 35, 43, 52, 57) La exanguinotransfusión: 1) mejora la oxigenación tisular; 2) mejora la perfusión; 3) corrige las anomalías de la coagulación (actúa sobre la hemostasia); 4) remueve endotoxinas y bacterias responsables de la sintomatología clínica; 5) mejora las defensas celulares y humorales mediante el complemento y la corrección de los déficit de opsonización y fagocitosis y 6) incrementa el número de polimorfonucleares maduros. Para la indicación de exanguinotransfusión se utilizan el criterio clínico antes mencionado, es decir la presencia de escleredema⁽⁵⁷⁾ y extrema grave-

Dosaje de antibióticos: recién nacidos de menos de una semana de vida extrauterina

The pediatrics clinics of North America, 30:2:248, 1983

Antibiótico	Grupo de peso	Vía preferida para el suministro	Mg/kg/dosis	Intervalo entre dosis
Amikacina	Peso adecuado	IV, IM	7,5	cada 12 hs.
	Bajo peso	IV, IM	7,5	cada 12 hs.
			10 mg/kg	
Penicilina G cristalina para meningitis	Peso adecuado	IV	25.000-50.000 V/kg/dosis	cada 12 hs.
			250.000 V/kg/día	cada 12 hs. cada 8-12 hs.
Nafcilina u Oxacilina	Peso adecuado	IV	50	cada 12 hs.
Ampicilina	Bajo peso	IV	25	cada 12 hs.
	Peso adecuado	IV	50	cada 12 hs.
Kanamicina*	Bajo peso	IV	25	cada 12 hs.
	Peso adecuado	IV, IM	10	cada 12 hs.
Carbenicilina	Bajo peso	IV, IM	10	cada 24 hs.
	Peso adecuado	IV	75	cada 6 hs.
Cefazolina	Bajo peso	IV	75	cada 8 hs.
	Peso adecuado	IV	25	cada 12 hs.
Cefamandol	Bajo peso	IV	25	cada 12 hs.
	Peso adecuado	IV	25	cada 12 hs.
Cefotaxime**	Bajo peso	IV, IM	50-100	cada 12 hs.
	Peso adecuado	IV, IM	100-150	cada 12 hs.
Cloranfenicol*	Bajo peso	IV	25	cada 12 hs.
	Peso adecuado	IV	25	cada 24 hs.
Después del día 21 Después de 1 mes	Bajo peso	IV	25	cada 24 hs.
	RN. de 1.500 g	IV	25	cada 6 hs.
	RN. de 1.500-2.500 g		25	cada 6 hs.
	RN. de 2.500 g		50	cada 6 hs.
Gentamicina- Tobramicina*	Día 1-7 de vida extrauterina	1.500 g	2,5 mg/kg cada 24 hs.	
		1.500-2.000 g	2,5 mg/kg cada 18 hs.	
		2.000 g	2,5 mg/kg cada 12 hs.	
	Día 7 a 21	1.500 g	2,5 mg/kg cada 12 hs.	
2.500 g		2,5 mg/kg cada 8 hs.		
Después del día 21, todos los tamaños		2,5 mg/kg cada 8 hs.		
Polimixina B	Peso adecuado	IV, IM	2	cada 12 hs.
	Bajo peso	IV, IM	2	cada 12 hs.
Ticarcilina	Peso adecuado	IV	75	cada 12 hs.
	Bajo peso	IV	75	cada 8 hs.

Peso adecuado: > 2.500 g
Bajo peso: < 2.500 g

En el recién nacido de muy bajo peso que aumenta muy lentamente o mantiene su peso estacionario, el esquema de dosis para menos de 7 días debe mantenerse hasta que alcance un peso de 1.500 g. La terapéutica con drogas debe ser monitoreada para garantizar su seguridad sin descuidar los niveles terapéuticos.

* La amikacina, kanamicina, polimixina, gentamicina, tobramicina y cloranfenicol son particularmente impredecibles en el recién nacido de bajo peso. Las dosis y los intervalos entre ellas son recomendados pero los niveles máximos a nivel sanguíneo deben ser medidos a los 2 ó 3 días de iniciada la terapéutica y semanalmente después para garantizar su seguridad sin descuidar los niveles terapéuticos.

** No figura en el trabajo original pero fue incorporado por nosotros debido a la frecuencia de su indicación.

dad clínica y el criterio bioquímico, representado por una trombocitopenia inicial no justificada por otra patología (50.000 plaquetas/mm³ o menos) o bien un descenso del número de plaquetas durante el curso de la evolución. En nuestra experiencia la indicación de exanguinotransfusión en la sepsis es altamente frecuente y precoz, pues hemos observado en estas circunstancias mejores resultados. Se realiza el recambio de 2 vollemias (160 ml de sangre/kg de peso corporal) con técnica isovolumétrica (canalización quirúrgica de vena y arteria periféricas). Las complicaciones inmediatas que hemos observado tienen relación con la canalización quirúrgica pero no con la exanguinotransfusión en sí. Aún no hemos evaluado efectos alejados de la exanguinotransfusión.^(36, 56) Si es necesario repetir la exanguinotransfusión se aconseja, si es posible, utilizar sangre de un mismo donante. Por lo general, los resulta-

dos clínicos favorables se advierten poco después de finalizado el procedimiento.

Otra técnica complementaria para el tratamiento de la sepsis es la transfusión de sangre fresca o plasma fresco congelado para aportar factores del complemento y properdina y mejorar así la respuesta inflamatoria.^(6, 10, 23) Las transfusiones pueden indicarse, con un criterio más conservador, a pacientes a quienes no se realiza exanguinotransfusión o bien en los intervalos entre las exanguinotransfusiones a los que se le realizan. Esto requiere aún confirmación científica.

Con respecto a la aplicación de globulina hiperinmune, se discute su utilidad.

Las investigaciones para documentar la eficacia de estas modalidades terapéuticas son aún incompletas y poco concluyentes.

BIBLIOGRAFIA

- ADAMKIN, D.: New uses for exchange transfusion. *Pediatr. Clin. North Am.*, 24:599, 1977.
- ADLER, S. M.; DENTON, R. L.: The erythrocyte sedimentation rate in the newborn period. *J. Pediatr.*, 86:942, 1975.
- BELLANTI, J.; HURTADO, R.: Immunology and resistance to infection. In Remington, J. and Klein, J. O. (eds.) *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1976.
- BERNIRSHKE, K.: Routes and types of injection in the fetus and the newborn. *Amer. J. Dis. Child.*, 99:714, 1960.
- BLANC, W. A.: Amniotic infection syndrome: pathogenesis, morphology and significance in circumnatal mortality. *Clin. Obst. Gynecol.*, 2:705, 1959.
- BUCHHOLZ, D. H.: Blood transfusion: merits of component therapy. *J. Pediatr.*, 84:1, 1974.
- CUSSEN, L. J.; RYAN, M. B.: Hemorrhagic cerebral necrosis in neonatal infants with enterobacterial meningitis. *J. Pediatr.*, 71:771, 1976.
- COCKBURN, F.; DRILLIEN, C. M.: Neonatal Medicine, pag. 664-685. Blackwell Scientific Publications, 1974.
- CHOW, A. W.; LEAKE, R. D.; YAMAUCHI, T. et al.: The significance in neonatal bacteremia: Analysis of 23 cases and review of the literature. *Pediatrics*, 54:736, 1974.
- DASHEFSKY, B.; KLEIN, J. O.: The treatment of bacterial infection in the newborn infant. *Clinics in Perinatology. Perinatal infections*, 8:559-557, 1981.
- DAVIES, P.: Bacterial infections in the fetus and newborns. *Arch. Dis. Child.* 24:5:1, 1971.
- DELIVORIA-PAPADOPOULOS, N.; MILLER, L. D.; FORSTER, R. E. et al.: The role of exchange transfusion in the management of low birth weight infants with and without severe respiratory distress syndrome. I. Initial observations. *J. Pediatr.*, 89:273, 1976.
- DIETZMAN, D. E.; FISCHER, G.; WAND SCHOENKNECHT, F. D.: Neonatal Escherichia Coli septicemia bacterial counts in blood. *J. Pediatr.*, 85:128, 1974.
- DOSSETT, J. H.; WILLIAMS, R. C.; QUIE, P. G.: Studies on interaction of bacteria, serum factors and polymorphonuclear leukocytes in mothers and newborns. *Pediatrics*, 44:49, 1969.
- EHRENKRANZ, J.: Bacterial colonization of newborn infants and subsequent acquisition of hospital bacteria. *J. Pediatr.*, 76:839, 1970.
- ENGARDT, L.: Perinatal infections in developing countries. *Acta Paediatr. Scand.*, 206 (suppl.): 93, 1970.
- FREEDMAN, R. M.; INGRAM, D. L.; GROSS, I. et al.: A half century of neonatal sepsis at Yale. *Am. J. Dis. Child.*, 135:140, 1981.
- GLUCK, L.; WOOD, H. F.; FOUSEK, M. D.: Septicemia of the newborn. *Pediatr. Clin. North Am.*, 13:113, 1966.
- GOLDMANN, D. A.: Bacterial colonization and infection in the neonate. *Am. J. Med.*, 70:417, 1981.
- GOTOFF, S.; BEHRMAN, R.: Neonatal septicemia. *J. Pediatr.*, 76:142, 1970.
- GOTTUSSO, M. A.; WILLIAMS, M. L.; OSKI, F. A.: The role of exchange transfusion in the management of the low birth infants with and without severe respiratory distress syndrome. II. Further observations and studies of mechanisms of action. *J. Pediatr.*, 89:279, 1976.
- GROSS, S.; MELHORN, D. K.: Exchange transfusion with citrated whole blood for disseminated intravascular coagulation. *J. Pediatr.*, 78:415, 1971.
- HARRIS, M. C.; POLIN, R. A.: Neonatal septicemia. *The Pediatr. Clin. North Am.*, 30:2:243, 1983.
- HEATH, R.; KILLAM, A.; DANIEL, W. et al.: Early onset group B streptococcal disease: Evidence for a toxin. *Pediatr. Res.*, 13:461, 1979.
- HUGHES, W. E.; HAMMOND, M. L.: Sclerema neonatorum. *J. Pediatr.*, 32:676, 1948.
- ITARTE, H. J.: La infección bacteriana inespecífica en el recién nacido (tesis del doctorado), 1972. Inédita, U.N.L.P.
- KLAUS, M. H.; FANAROFF, A. A.: Asistencia del recién nacido de alto riesgo. Edit. Panamericana, 2ª edic., pag. 275, 1980.
- KLEIGMAN, R. M.: Neonatal necrotizing enterocolitis implication for an infectious disease. *Pediatr. Clin. North Am.*, 26:327, 1979.
- KLEIN, J. O.; MARCY, S. M.: Bacterial Infections. In Remington, J. y Klein, J. O. (eds.): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infants*. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1976.
- KLEIN, R. B.; FISCHER, T. J.; GARD, S. E. et al.: Decreased mononuclear and polymorphonuclear chemotaxis in human newborns, infants and young children. *Pediatrics*, 60:467, 1977.
- LARGUIA, A. E. y col.: Orientación diagnóstica y de tratamiento en el recién nacido. Ed. Macchi, pag. 163, 1970.
- LARGUIA, A. E. y col.: Manual de Neonatología II. Ed. H. Buján S.R.L., pag. 261, 1976.
- LAURENTI, F. et al.: Polymorphonuclear leucocyte transfusion for the treatment of sepsis in the newborn infant. *J. Pediatr.*, 98:1:118, 1981.
- LAURENTI, F. et al.: Transfusion of polymorphonuclear neutrophils in a premature infant with Klebsiella sepsis. *Lancet*, 2:111, 1978.
- LEVINSON, S. A.; HUME, D. M.: Effect of exchange transfusion with fresh whole blood on refractory septic shock. *Am. Surg.*, 38:49, 1972.
- MANTALENAKI-ASFI, K. et al.: Influence of exchange transfusion on the development of serum immunoglobulins. *J. Pediatr.*, 87:3:396, 1975.
- McCRACKEN, G. H. Jr.: Clinical pharmacology of antibacterial agents. In Remington, J. S. y Klein, J. O. (eds.): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia, W. B. Saunders Co., pag. 1020, 1976.
- McCRACKEN, G. H. Jr.: Editorial comment. *J. Pediatr.*, 89:203, 1976.
- McCRACKEN, G. H.: Pharmacologic basis for antimicrobial therapy in newborn infants. *Clin. Perinatol.*, 2:139, 1975.
- NAEYE, R.; BLANC, W.: Relation of poverty and race to antenatal infections. *N. Engl. J. Med.*, 283:555, 1970.
- NYHAN, W. L.; FOUSEK, M. D.: Septicemia of the newborn. *Pediatrics*, 22:628, 1958.
- PELET, B.: C₃, factor B, alpha 1 antitripsina en la septicemia neonatal con esclerodema. *Arch. Dis. Child.*, 55:782, 1980.
- PROD'HOM, L. S. et al.: Care of seriously ill neonate with hyaline membrane disease and with sepsis (sclerema neonatorum). *Pediatrics*, 53:170, 1974.
- PRYLES, C.: Percutaneous bladder aspiration and other methods of urine collection for bacteriology study. *Pediatrics*, 36:128, 1965.
- RIES, K.; KAYE, D.: The current status of therapy in urinary tract infection in pregnancy. *Clin. Perinatol.*, 1:423, 1974.
- SACHAROW, L. et al.: Percutaneous suprapubic aspiration of urinary bladder. *Pediatrics*, 43:6:1018, 1969.
- SANTOS, J. I. et al.: Functional leucocyte administration in protection against experimental neonatal infection. *Pediatr. Res.*, 14:1408, 1980.
- SANTOS, J. I. et al.: Protective efficacy of a modified immune serum globulin in experimental group B streptococcal infection. *J. Pediatr.*, 99:873, 1981.
- SHIGECKA, A. O. et al.: Functional analysis of neutrophil granulocytes from healthy, infected and stressed neonates. *J. Pediatr.*, 95:454, 1979.
- SILVERMAN, W.; HOMAN, W.: Sepsis of obscure origin in the newborn. *Pediatrics*, 3:157, 1949.
- SOSENKO, I. P. S.; CLOHERTY, J. P.: Infection-Prevention and treatment. In Cloherty, J. P. y Stark, A. R. (eds.): *Manual of Neonatal Care*. Boston, Little, Brown and Co., 1980.
- TOLLNER, U. et al.: Treatment of septicemia in the newborn infant: Choice of initial antimicrobial drugs and the role of exchange transfusion. *Acta Paediatr. Scand.*, 66:605, 1977.
- VAIN, N. E. et al.: Role of exchange transfusion in the treatment of severe septicemia. *Pediatrics*, 66:5:693-697, 1980.
- VERKHOWSKU, A. L.; DRACH, V. I.: Exchange transfusion of blood in the treatment of post abortion sepsis and late results. *A kusherstvo i Ginecologiya (Moskva)*, 41:38, 1965.
- VISSER, V.; HALL, R. T.: Lumbar puncture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J. Pediatr.*, 96:6:1063, 1980.
- XANTHOU, M. et al.: The response of leukocytes in the peripheral blood during and following exchange transfusion in the newborn. *Pediatrics*, 51:570, 1973.
- XANTHOU, M. et al.: Exchange transfusion in severe neonatal infection with sclerema. *Arch. Dis. Child.*, 50:11:901, 1975.
- YOUNGMANS GUY, P. M. et al.: The biologic and clinical basis of infectious diseases. Second edition. W. B. Saunders Co., pag. 475, Philadelphia, 1980.
- ZIPURKY, A. et al.: Hematología de las infecciones bacterianas en el recién nacido. *Clinica Hematológica. Hematología perinatal*, 5:3:174, 1978.

REGLAMENTACION

- Artículo 1º: Sólo serán publicados los trabajos realizados y presentados a la comisión de la Revista por docentes pertenecientes a la Facultad, en actividad o que hayan pertenecido a la misma.
- Artículo 2º: El Comité de la Revista tiene la facultad de autorizar o solicitar la publicación de trabajos de profesionales ajenos a la Casa de Estudios, nacionales o extranjeros, cuando la trascendencia de los mismos lo justifique.
- Artículo 3º: Sólo serán publicados trabajos científicos o vinculados con el quehacer específico universitario.
- Artículo 4º: Los trabajos deberán ser inéditos y se presentarán escritos a máquina, de un solo lado y a doble espacio, por duplicado: el original y primera copia.
- Artículo 5º: El texto del original no deberá exceder en lo posible de ocho páginas, quedando a criterio de la Comisión la aceptación de aquellos que excedan ese límite.
- Artículo 6º: El título deberá ser claro y lo más conciso posible, indicándose nombre y apellido de los autores y cátedras en las que se desempeñaron, así como el cargo que ocupen en las mismas.
- Artículo 7º: Las citas bibliográficas (presentadas en hoja aparte) se ordenarán cronológicamente, de acuerdo con el orden con que figuren en el desarrollo del texto, enunciándose sucesivamente el apellido del autor, iniciales de sus nombres, título del trabajo, título abreviado de la revista, páginas, volumen y año.
- Artículo 8º: Cada trabajo deberá ser precedido por un resumen en castellano e inglés, no mayor de 100 palabras, lo que obviará la necesidad de un resumen final.
- Artículo 9º: Las ilustraciones deberán observar las siguientes normas:
DIBUJOS: Realizados sobre cartulina blanca, mate, en tinta china, tamaño no menor de 12 × 18 cm y no mayor de 18 × 24 cm, dejando un margen no menor de 3 cm de cada lado.
FOTOGRAFIAS: Realizadas en papel fotográfico brillante, no menor de 9 × 12 cm y no mayor de 12 × 18 cm, dejando un margen de un (1) cm de cada lado.
GRAFICOS Y TABLAS: En papel de dibujo o cartulina, escritos a máquina o dibujados, tamaño no mayor de 18 × 24 cm, dejando un espacio no menor de 3 cm de cada lado. En caso de presentarse gráficos sobre papel milimetrado, éste deberá ser rayado en azul o negro.
- Artículo 10º: Se aconseja evitar los abusos comunes en el empleo de las abreviaturas.
- Artículo 11º: Cada trabajo podrá llevar como máximo 5 ilustraciones, quedando a consideración de la Comisión la inclusión de un número mayor.
- Artículo 12º: La Redacción aconseja a los interesados ajustarse estrictamente al presente Reglamento, con el fin de evitar errores tipográficos, pérdidas de tiempo y aumento de los costos de publicación. La Redacción se reserva, además, el derecho de introducir, con el conocimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las necesidades tipográficas, la compaginación, el Reglamento de Publicaciones o por razones económicas.
- Artículo 13º: La Revista no abre juicio sobre los resultados a que lleguen los autores de los trabajos, no significando su publicación que la misma comparta sus conclusiones.
- Artículo 14º: Los trabajos deberán ser presentados en un plazo no menor de 60 días antes de la fecha establecida para el ingreso de la Revista a imprenta.

Esta revista se edita
con el patrocinio de
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.



CIENCIA Y
CONCIENCIA
DE INVESTIGACION



CIENCIA Y
CONCIENCIA
DE INVESTIGACION

REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA PLATA

Productos Roche S. A. Q. e J. - C. C. 1893 - Correo Central 1000 Buenos Aires

CORREO ARGENTINO CENTRAL B	FRANQUEO PAGADO
	CONCESION 3471