Historia de la pediatría en Canarias (4)

Comentarios al trabajo "Tratamiento coadyuvante de la sepsis neonatal". Presentado por Domenéch E, Castro R, Cortabarría C, Hernández Borges A, Ormazábal C y Méndez A, al XVIII Congreso Nacional de Pediatría y I Congreso Extraordinario de la ALAPE. Publicado en An Esp Pediatr 1992; 36, Suppl 49:184-187.

Eduardo Doménech Martínez. Socio de Honor de la SCP y Catedrático de Pediatría (jubilado)

Hace ya 21 años de la publicación de este trabajo y se han producido notables avances en el diagnóstico y el tratamiento de la sepsis neonatal, por lo que estoy seguro de que a los jóvenes pediatras les puede llamar la atención algunos de los tratamientos utilizados, pero lo que nos planteábamos era, qué podíamos hacer cuando nuestros neonatos con sepsis empeoraban a pesar de administrarles el tratamiento estándar, con la intención de disminuir la mortalidad por la sepsis neonatal.

En esos años la incidencia global de la sepsis en los países de nuestro entorno oscilaba en torno al 8 por 1000 recién nacidos vivos (RN), siendo cuatro veces mas frecuente en los prematuros, y a pesar de los métodos de diagnóstico precoz (proteína C reactiva etc.), del empleo temprano de antibióticos y la puesta en marcha de las técnicas de soporte vital, la mortalidad seguía siendo inaceptablemente alta en torno al 25 %. Por ello analizamos los tratamientos coadyuvantes utilizados por diversos autores como eran la exanguinotransfusión, transfusiones de plasma, transfusiones de granulocitos, tratamiento con inmunoglobulinas, que habían mostrado buenos resultados en diversas publicaciones, si bien los autores precisaban que era conveniente realizar más ensayos clínicos aleatorizados y con mayor número de casos. También mencionábamos someramente otros tratamientos sobre los que había todavía menos experiencia como la hemofiltración, el factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos, la vitamina C, etc.

En la Tabla I se muestran nuestros resultados con algunos de dichos tratamientos en una muestra recogida durante los años 1990-91, y en la que podemos observar que teníamos una incidencia del 8,6 por 1000 RN, con una mortalidad global del 11,9 %, siendo significativamente inferior en los que realizamos exanguinotransfusión y mas alta en los que recibieron transfusiones de plasma. Aun así, hacíamos referencia a los múltiples riesgos potenciales que conlleva la exanguinotransfusión, por lo que debía limitarse a casos extremos.

Como sigo siendo curioso, he revisado la bibliografía reciente, si bien es verdad que existen muy pocas publicaciones que aborden los posibles tratamientos coadyuvantes, y los

Tabla I. Tratamiento coadyuvante de la sepsis

Número de recién nacidos	4.850	
Número de sepsis	42	
Incidencia de sepsis	8,6 ‰	
Exitus	11,9 %	
Tratados con inmunoglobulinas	7,1 %	NS
Tratados con transfusiones de plasma	23,8 %	p < 0,009
Tratados con exaguinotransfusión	7,1 %	p < 0,004

Hospital Universitario de Canarias 1990-1991

trabajos se centran sobre todo en un mejor diagnóstico precoz y tratamiento antibiótico. Para el diagnóstico precoz se han propuesto nuevas herramientas[1] como la calculadora de riesgo de sepsis neonatal (disponible en https://neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org), cuyo empleo parece que podría disminuir las tasas de hospitalización y el uso de pruebas diagnósticas e indicación de antibioterapia empírica innecesarios. Para otros[2], la observación clínica estrecha parece una opción segura y podría disminuir la realización de pruebas complementarias, la tasa de hospitalización y el uso de antibioterapia innecesaria, en pacientes con sintomatología leve y autolimitada en las primeras horas de vida. Otros estudios[3] analizan diversos marcadores para el diagnóstico precoz, como la proteína C reactiva o la procalcitonina, las citoquinas (Il-6, IL-6,IL-8, α-TNF) y la proteína inhibidora. Mas recientemente Wong et al.[4] analizan el papel del modelo de riesgo de sepsis pediátrica (PERSEVERE) que incorpora un panel de biomarcadores de proteínas séricas, que son medidos dentro de las 24 horas, para un diagnóstico de sepsis y para estimar el riesgo inicial de mortalidad entre niños críticamente enfermos con shock séptico. Los biomarcadores PERSEVERE parecen tener utilidad para estimar el riesgo de deficiencia funcional y los resultados de calidad de vida entre los niños que sobrevivieron a la etapa aguda de sepsis y fueron dados de alta del hospital.

Otros trabajos se centran en el papel que juega la inflamación que suele acompañar a la sepsis[5,6]. Swigart et al.[6] sugieren un servicio de consulta multidisciplinar para manejar la disfunción multiorgánica compleja en niños con sepsis y la disfunción inmunológica asociada y han desarrollado planes de consulta estandarizados para tipos de consultas, comunes sobre inflamación crítica (como el síndrome inflamatorio multisistémico), y con tratamiento individualizado.

En cuanto a tratamientos coadyuvantes, Kharra et al.[7] dan una visión general de la disfunción cardiovascular en la sepsis neonatal y proponen su manejo guiado por ecocardiografía. También se han sugerido vitaminas (C, D), en dosis altas la C para el tratamiento de la sepsis y la D como protectora en enfermedades respiratorias (bronquiolitis, COVID-19), pero los estudios hasta la fecha no han sido concluyentes[8]. También se recomienda el uso de probióticos con la administración de antibióticos para prevenir la enterocolitis necrotizante o de Proteína C activa en la insuficiencia multiorgánica como terapia adyuvante, pero todavía no hay estudios conclusivos. El tratamiento con pentoxifilina (un inhibidor de la fosfodiesterasa, que puede inhibir la producción del factor de necrosis tumoral alfa), puede estar asociado con una reducción de la mortalidad y la estancia hospitalaria en la sepsis neonatal[9], al preservar el flujo sanguíneo microvascular, prevenir la insuficiencia circulatoria y la vasoconstricción intestinal, pero también precisa de más estudios.

Según una reciente publicación de Fanaroff[10], la sepsis neonatal sigue siendo la tercera causa principal de mortalidad neonatal, a pesar de los avances de diagnóstico que incluyen mejores técnicas de cultivo que permiten una confirmación más rápida del diagnóstico, el advenimiento de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para diagnosticar rápidamente infecciones virales y el uso de marcadores biológicos. Desde un punto de vista terapéutico, ha habido una mayor variedad de antibióticos, antifúngicos y agentes antivirales, mejores enfoques para prevenir la sepsis, inmunoterapia específica, por ejemplo, para el virus respiratorio sincitial (RSV), y una mejor administración de antibióticos, lo que lleva a una interrupción más temprana de la terapia con antibióticos. La higiene de las manos sigue siendo el punto de referencia y el estándar de oro para la prevención de la sepsis de aparición tardía. Los desafíos futuros incluyen resistencias bacterianas cada vez mayores y virus más nuevos. Los tratamientos futuros pueden incluir nuevos antibióticos/antivirales, la terapia con células madre y otras proteínas y péptidos antimicrobianos. Un objetivo debería ser modificar el microbioma de los RN con más leche materna y una duración más corta de los antibióticos en bebés no infectados.

Bibliografía

1. Achten NB, Klingenberg C, Benitz WE, Stocker M, Schlapbach LJ, Giannoni E, et al. Association of Use of the Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator with Reduction in Antibiotic Therapy and Safety: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatr 2019; 173:1032-1040

2. Montaner Ramón A, Castilla Fernández Y, Frick MA, Camba Longueira F, Céspedes Domínguez MC, Ribes Bautista C et al. ¿Cómo evaluar la sepsis neonatal de inicio precoz? Estudio comparativo de tres estrategias de detección. An Pediatr 2023; 98: 92-98

3. Yadav P, Yadav SK. Progress in Diagnosis and Treatment of Neonatal Sepsis: A Review Article. J Nepal Med Assoc 2022; 60:318-324

4. Wong HR. Pediatric sepsis biomarkers for prognostic and predictive enrichment. Pediatr Res 2022; 91: 283-288

5. Editorial. Paediatric and neonatal sepsis and inflammation. Pediat Res 2022; 91: 267–269

6. Swigart LR, Sanchez-Pinto, LN., Nolan, BE, Seed, PC, Coates BM. A specialized multi-disciplinary care program for children with sepsis and multiple organ dysfunction-associated immune dysregulation. Pediatr Res 2022; 91: 464-46

7. Kharra A, Jain, A. Hemodynamic dysfunction in neonatal sepsis. Pediatr Res 2022; 91:413-424

8. Wald EL, Badke CM, Hintz LK, Spewa M, Sanchez-Pinto LN. Vitamin therapy in sepsis. Pediatr. Res 2022; 91:368-379

9. Tian J, Shen P, Pan K, Zhou Q. Efficacy of pentoxifylline treatment for neonatal sepsis: a meta-analysis of randomized controlled studies. Ital J Pediatr 2019; 45:108-118

10. Fanaroff AA, Fanaroff JM. Advances in Neonatal Infections. Am J Perinatol 2020; 37(S2): S5-S9

ProTech

Máxima diversidad de compuestos inmunoprotectores siguiendo el modelo de la leche materna.

1 Osteopontina Láctea

Primera y única gama europea con **Osteopontina Láctea**[1-3] con eficacia demostrada sobre:

- **Maduración del sistema inmune**.
- **Reducción** en la prevalencia de **procesos infecciosos**.
- **Menor uso de fármacos**.

2 HMO[3-5]

Oligosacárido de la leche materna.

- **Efecto simbiótico y antimicrobiano**.
- **Estimulación del sistema inmunitario**.
- Componente prebiótico de **última generación**.

3 MFGM

Membrana del Glóbulo Graso Lácteo.

- Presente en las fórmulas infantiles Blemil **desde el año 2012**.
- **Otitis media:** reducción de la incidencia acumulada[6].
- **Diarrea:** reducción de la prevalencia[7].

OSTEOPONTINA LÁCTEA + HMO + MFGM

Más información de la nueva fórmula ProTech en:
www.blemil.com/landings/formula-protech

Con grasa láctea. Sin aceite de palma.

BIBLIOGRAFÍA: **1.** Demmelmair H, Prell C, Timby N, Lönnerdal B. Benefits of Lactoferrin, Osteopontin and Milk Fat Globule Membranes for Infants. Nutrients. 2017;9(8). **2.** West CE, Kvistgaard AS, Peerson JM, Donovan SM, Peng YM, Lönnerdal B. Effects of osteopontin-enriched formula on lymphocyte subsets in the first 6 months of life: a randomized controlled trial. Pediatric research, 2017;82(1): 63. **3.** Lönnerdal B, wKvistgaard AS, Peerson JM, Donovan SM, Peng YM. (2016). Growth, nutrition, and cytokine response of breast-fed infants and infants fed formula with added bovine osteopontin. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62(4): 650–7. **4.** Erney RM, Malone WT, Skelding MB, Marcon AA, Kleman-Leyer KM, O'Ryan ML, Ruiz-Palacios G, Hilty MD, Pickering LK, Prieto PA. Variability of human milk neutral oligosaccharides in a diverse population. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30(2):181-92. **5.** Reverri EJ, Devitt AA, Kajzer JA, Baggs GE, Borschel MW. Review of the Clinical Experiences of Feeding Infants Formula Containing the Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose. Nutrients. 2018;10(10):1346. **6.** Timby N, et al. Infections in Infants Fed Fórmula Supplemented With Bovine Milk Fat Globule Membranes. JPGN 2015;60:384–9. **7.** Zavaleta N, Kvistgaard AS, Graverholt G, Respicio G, Guija H, Valencia N, Lönnerdal B. Efficacy of an MFGM-enriched complementary food in diarrhea, anemia, and micronutrient status in infants. JPGN 2011;53:561–8.

ORDESA

20 FUNDACIÓ ORDESA

AVISO IMPORTANTE:
La leche materna es el mejor alimento para el lactante.
Información destinada al profesional de la salud.

Blemil®
SIEMPRE MÁS
www.blemil.com