



Sepsis precoz en el Recién Nacido



Objetivos

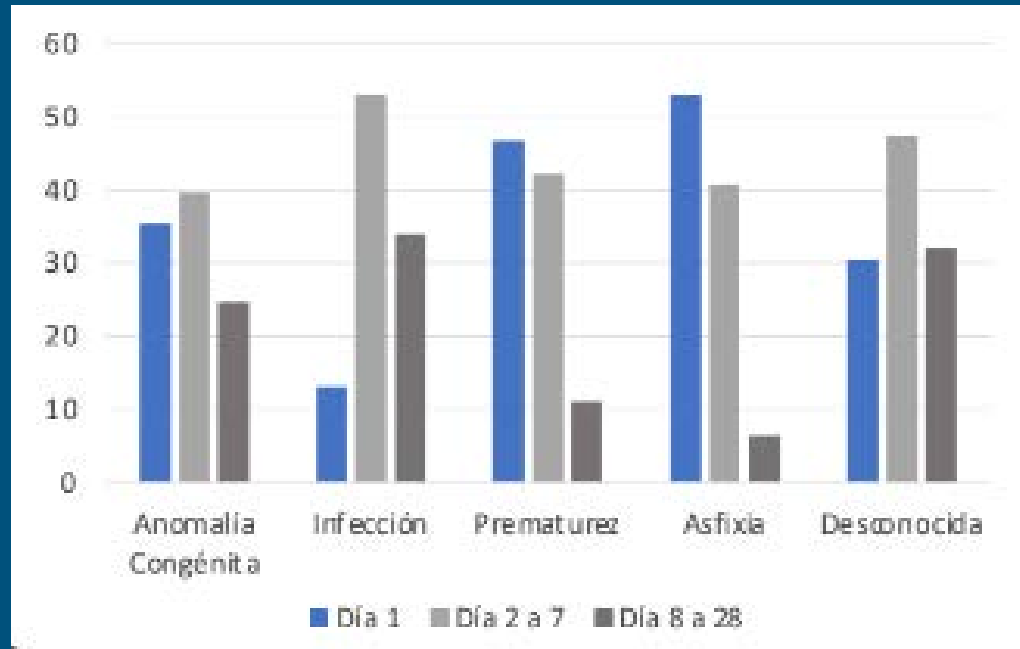
- Reconocer la importancia de las Infecciones en los RN.
- Definir Sepsis precoz (SP)
- Enumerar factores de riesgo e indicaciones de profilaxis SGB.
- Indicar exámenes necesarios para estudio en SP.
- Reconocer las distintas estrategias de enfrentamiento de RN en riesgo de SP
- Determinar tratamiento apropiado y su necesidad de mantener o suspender en cada caso.

Introducción

Mortalidad Neonatal

- Países en vías de desarrollo:
- Infección 33.1%,
- Prematurez 30.8%
- Asfixia 21.2%
- Malformaciones 9.5%
- UCIN en Hospital USA entre 1993 y 2013.
- ↓ de 6 a 3% mortalidad
- Malformaciones 50%, Injuría SNC 15%, Infección 11%.

Causas de muerte en RN



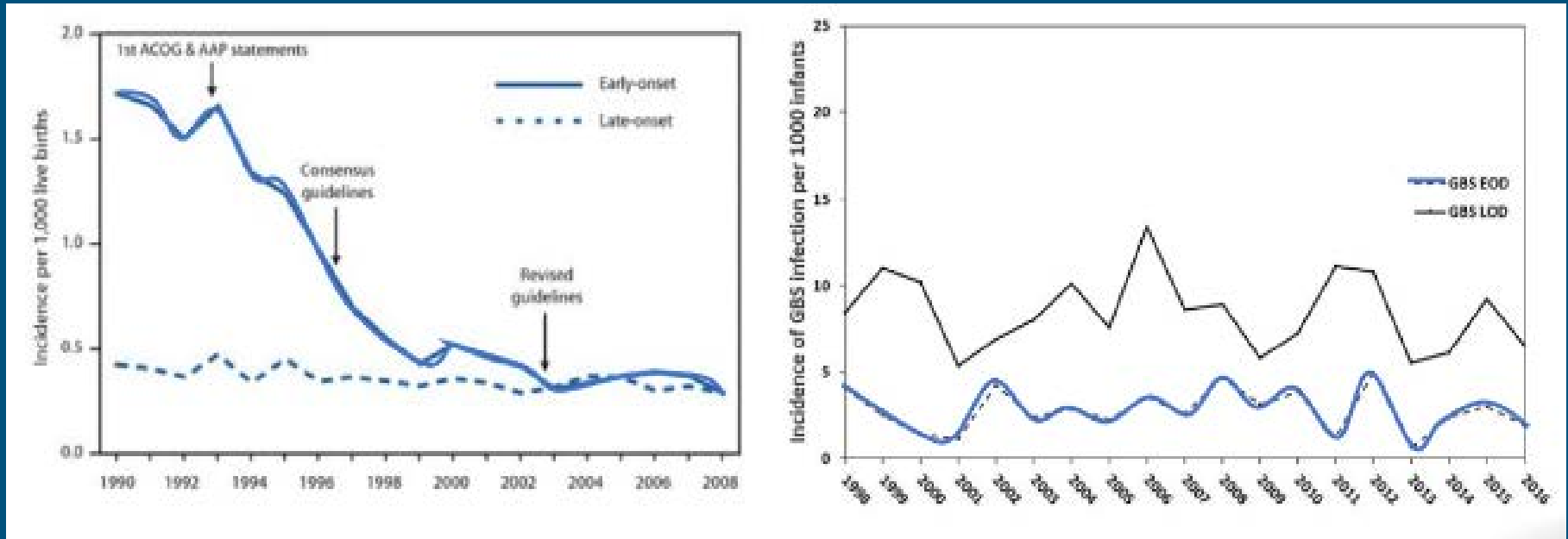
Definición

- Clínica
- Temporalidad
- Cultivos

Epidemiología

- 0,5 a 1,2 casos /1000 RN vivos.
- Incidencia aumenta dramáticamente en menores de 1000 g hasta 26 por 1.000 RN vivos.
- 8 por 1000 nacidos vivos en grupo entre 1000 y 1500 g.
- 3% a 40% de mortalidad en población neonatal.
- Mayor mortalidad en pretérminos población raza negra: 24,4 %.

Incidencia de SP y ST



Profilaxis antibiótica intraparto

- Factores de riesgo
- Considerar si se demostró SBG en embarazo previo.
- PNC y Ampicilina son los más estudiados.
- PNC: peak 1 hora pero declina rápidamente a las 4 horas.
- Ampicilina evita la colonización del RN en el 97% de los casos si se administra >2 horas antes del parto.
- Cefazolina: alcanza niveles a los 20 minutos de administración.
- Clindamicina: 42 % de resistencia de SGB.
- Al menos 4 horas antes del parto.

Factores de Riesgo SP

- Rotura de membranas
- Fiebre materna
- Colonización con SBG
- Hijo previo con infección por SBG
- Corioamnionitis: 1-4%

- Fiebre materna
- Leucocitosis sobre 15000 /mm³
 - Taquicardia maternal
 - Sensibilidad uterina
- Mal olor en líquido amniótico
 - Taquicardia fetal

Etiología

	Nº SP (x1000)	SGB (%)	E. coli (%)
Todos	235 (1)	71 (30%)	86 (37%)
401-1500	88 (13,9)	10 (11%)	51 (58%)
1502-2500	39 (1,9)	7 (18%)	15 (38%)
>2500	108 (0,6)	54 (50%)	21 (19%)
22-28	67 (18%)	5 (7,5%)	44 (66%)
29-33	50 (6,2%)	9 (18%)	20 (40%)
34-36	14 (7,3%)	3 (21%)	4 (29%)
>37	104 (0,6%)	54 (52%)	18 (17%)

- 1.-SGB
- 2.- *E. coli*
- 3.- *L. monocytogenes*

SGB

- Agente más frecuente
- Guía CDC: disminución significativa (80%).
- Tasa colonización materna en Estados Unidos 26% Chile 15%
- En ausencia de profilaxis antibiótica intraparto aproximadamente el 50% de los recién nacidos de madres SGB (+) se coloniza con SGB.
- 28% de los casos son RNT.
- 15% de los casos son en prematuros con muy bajo peso al nacer.
- Letalidad: 2.1% RNT – 19,2% RNPT
- Meningitis: 9,5% de los RN con sepsis por SBG
- Presentación precoz (serotipos Ia, II, III, V).
- Presentación tardía (serotipo III).

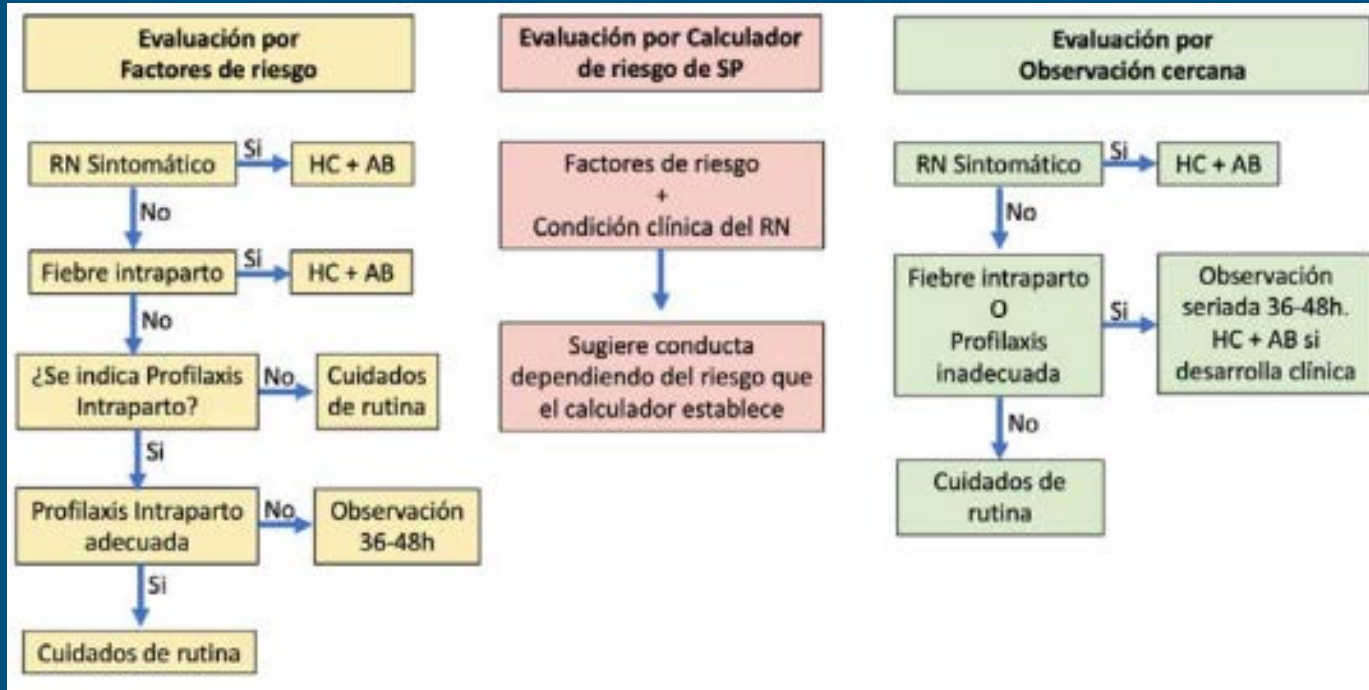
E. coli

- Segunda causa: 24 % de todos los episodios de SP.
- 81% de los casos ocurren en RNPT.
- Causa más frecuente de SP en RNBPN.
- Incidencia podría estar aumentada por profilaxis antibiótica materna para SBG.

Listeria

- Bacilo Gram positivo intracelular .
- 5% de los casos de SP.
- Incidencia baja: 2 a 13/100.000 nacidos vivos en USA y Europa.
- Importancia: alta mortalidad y secuelas neurológicas.
- Contaminación de carnes y quesos.
- Presentación materna: Corioamnionitis con abscesos placentarios, síntomas de parto prematuro, fiebre materna, mialgias.
- Líquido amniótico con meconio.
- RN: exantema maculo-papular cambiante y fugaz, visceromegalia, proctitis y granulomas miliares (hígado, bazo, pulmón, meninges y mucosas)

¿Qué hacemos?



Probability of Neonatal Early-Onset Sepsis Based on Maternal Risk Factors and the Infant's Clinical Presentation

Predictor	Scenario
Incidence of Early-Onset Sepsis	0.4/1000 live births (CDC national incidence) <input type="checkbox"/>
Gestational age	35 weeks + 1 days
Highest maternal antepartum temp.	39 <input type="checkbox"/> Celsius <input type="checkbox"/>
ROM (hours)	18 <input type="checkbox"/>
Maternal GBS status	<input type="radio"/> Negative <input type="radio"/> Positive <input type="radio"/> Unknown
Type of intrapartum antibiotics	<input type="radio"/> Broad spectrum antibiotics > 4 hrs prior to birth <input type="radio"/> Broad spectrum antibiotics 2-3.9 hrs prior to birth <input type="radio"/> GBS specific antibiotics > 2 hrs prior to birth <input type="radio"/> No antibiotics or any antibiotics < 2 hrs prior to birth

	Risk per 1000/births
EOS Risk @ Birth	0.27

EOS Risk after Clinical Exam	Risk per 1000/births	Clinical Recommendation	Vitals
Well Appearing	0.11	No culture, no antibiotics	Routine Vitals
Equivocal	1.37	Blood culture	Vitals every 4 hours for 24 hours
Clinical Illness	5.79	Empiric antibiotics	Vitals per MOI

Clinical Exam	Description
Clinical Illness	<ol style="list-style-type: none"> 1. Persistent need for MCRAP (MCP) or mechanical ventilation outside of the delivery room 2. Hemodynamic instability requiring vasoactive drugs 3. Recurrent encephalopathy (Painful decrease) <ul style="list-style-type: none"> - Seizure - Apnea Score @ 5 minutes > 3 4. Need for supplemental O₂ > 2 hours to maintain oxygen saturations > 95% (outside of the delivery room)
Equivocal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Persistent physiologic abnormality > 4 hrs <ul style="list-style-type: none"> - Tachypnea (RR > 60) - Tachypnea (RR > 60) - Temperature instability (> 100.4°F or < 97.3°F) - Respiratory distress (grunting, flaring, or retracting) not requiring supplemental O₂ 2. Two or more physiologic abnormalities lasting for > 2 hrs <ul style="list-style-type: none"> - Tachypnea (RR > 60) - Tachypnea (RR > 60) - Temperature instability (> 100.4°F or < 97.3°F) - Respiratory distress (grunting, flaring, or retracting) not requiring supplemental O₂ <p>Note: abnormality can be intermittent</p>
Well Appearing	No persistent physiologic abnormalities

Cuadro clínico

- Antecedentes perinatales,
- Termorregulación: fiebre
- SDR
- Hipoalimentación
- Hipoactividad - Irritabilidad
- Cianosis - Apneas
- Distensión abdominal, vómitos.
- Ictericia, hepatomegalia.

El 90% de los RN que evolucionan con SP son sintomáticos durante las primeras 24 h de vida y la mayoría al nacimiento o muy precozmente, siendo muy infrecuente que sea asintomática.

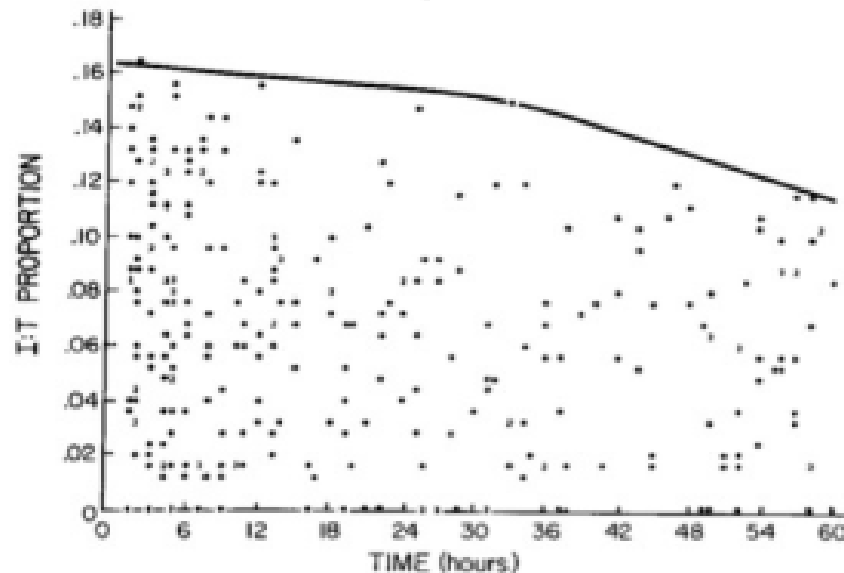
Laboratorio

- Hemocultivos
- Hemograma:
 - Recuento de blancos
 - Relación I/M e I/T
- PCR
- IL2, IL4, IL6, IL10, INF γ , Procalcitonina
- Otros cultivos y Rx de tórax

Laboratorio

- Hemocultivos: aumenta significativamente el rendimiento al aumentar a 1 ml la toma de muestra.

Índice I/T



Neutrófilos: 56

Mielocitos 2

Juveniles 2

Baciliformes 6

Sementados 46

I/T: 0,17

I/M: 0,21

Fig. 5. The reference range for the proportion of immature to total neutrophils in the first 60 hours of life. The points and envelope are as described in Fig. 1.

Hemograma

Hallazgos hematológicos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
> I/T	96	71	25	99
> o < RAN	96	61	20	99
I/M > 0,3	93	81	32	99

Hemograma

Hallazgos hematológicos	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
> Fórmula inmaduras	63	69	17	95
Leucopenia o leucocitosis	44	92	36	94
Cambios degenerativos neutrofilos	33	95	39	93
Recuentos plaquetas	22	99	60	93

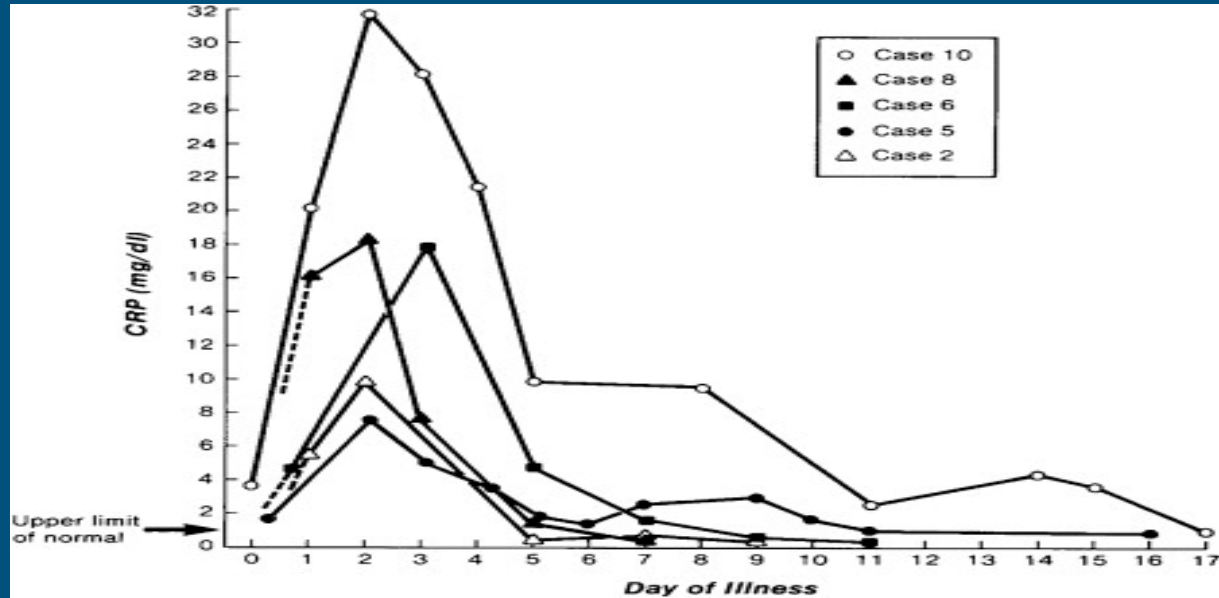
Hemograma

Hemograma	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
< 7 hrs				
Manroe	68	45	43	70
Rodwell	63	55	46	71
Spector	31	90	67	68
12 a 24 hr				
Manroe	100	50	56	100
Rodwell	100	73	73	100
Spector	53	83	67	73

PCR

- Citoquinas proinflamatorias: IL 1b, IL 6 Factor de necrosis tumoral estimulan la producción de proteínas de reacción aguda (PCR, procalcitonina)
- PCR inicia su aumento desde las 6 hrs de iniciado cuadro séptico, su peak es a los 2 a 3 días
- Solo 35% de RN con sepsis comprobadas tuvieron PCR sobre 10 mg/dl
- Sensibilidad de 29 a 90%, en series pequeñas.

PCR



Procalcitonina

- Producida por hígado y macrófagos
- Niveles suben antes que PCR, a las 4 a 6 hrs de exposición a antígenos bacterianos.
- Valor sobre 6 ng/ml
- Sensibilidad de 77%
- Especificidad de 91%

Procalcitonina

- Desventajas
 - Se desconocen valores normales según EG
 - Poca sensibilidad en mayoría de estudios

Meningitis y Punción lumbar

- Meningitis 0,02 a 0,3/1000 RNV.
- 23% de bacteremias.
- 1/3 de HC (-) tiene meningitis.

- En sepsis precoz: realizar en RN sintomático o laboratorio alterado.

Enfrentamiento RN

- RN sintomático: siempre cultivar e iniciar terapia empírica.

Hemograma, glicemia y gases. RxTx si hay síntomas

- RN asintomático, madre SGB (+) o factores de riesgo y profilaxis adecuada: enviar con su madre a puerperio habitual.
- RN asintomático, madre SGB (+) o factores de riesgo, sin profilaxis: depende de posibilidad de monitorizar, evaluar y administrar terapia en puerperio. Si esto es factible, se puede enviar con su madre a puerperio con control seriado de signos vitales y evaluación médica. Usar PNC dosis única??

Manejo antibiótico empírico

Ampicilina y gentamicina.

- Cambio a cefotaxima en meningitis por BGN o bacteremia por BGN sin posibilidad de realizar PL.
- En meningitis sin bacterias al Gram, iniciar Aciclovir.
- Si se aísla Candida, iniciar Anfotericina B deoxicolato.
- Control de HC dependiendo de bacteria y respuesta.
- Días se cuentan desde el último HC (+).
- No cefalosporinas de 3G de rutina: efectos adversos.

Efectos adversos de AB

Práctica	Efecto
Uso de Cefotaxima primeros días de vida	↑ riesgo de muerte
Antibióticos por más de 5 días (sin infección)	↑ riesgo de ECN* y muerte ↑ sepsis tardía
Uso de cefotaxima	↑ colonización por BGN resistentes ↑ colonización por Enterobacter resistente a CFT ↑ colonización por Candida albicans y parapsilosis
Uso de vancomicina	↑ riesgo de bacteremia por BGN
Uso de carbapenémicos	↑ riesgo candidiasis
Uso de antibióticos	Modifica el microbioma ↑ riesgo de EPC*, ROP* ↑ riesgo asma, alergias ↑ enfermedad inflamatoria y obesidad.

Antibióticos recomendados en sepsis confirmada por SGB

	≤ 34 semanas		>34 semanas	
	≤ 7 días	> 7 días	≤ 7 días	> 7 días
Bacteriemia				
Ampicilina	50 -100 mg/k cada 12 h	75-100 mg/k cada 12 h	50 mg/k cada 8 h	50 mg/k cada 8 h
Penicilina G	50.000 U/k cada 12 h	50.000 U/k cada 8 h	50.000 U/k cada 12 h	50.000 U/k cada 8 h
Meningitis				
Ampicilina	100 mg/k cada 8 h	75-100 mg/k cada 6 h	100 mg/k cada 8 h	75-100 mg/k cada 6 h
Penicilina G	150.000 U/k cada 8h	125.000 U/k cada 6h	150.000 U/k cada 8h	125.000 U/k cada 6h

Evaluación de terapia AB

- A las 36h
- Reevaluar cuadro clínico inicial.
- Rescatar cultivos: sangre, LCR.
- Si se aísla algún microorganismo, ajustar terapia según sensibilidad.
- Si NO se aísla ningún microorganismo, considerar fuertemente suspender AB.
- Si se mantiene "séptico", sin respuesta adecuada: considerar otros agentes infecciosos como enterovirus, VHS, citomegalovirus, sífilis.

Conclusiones

- Sepsis precoz es una condición clínica frecuente: desafío.
- La prevención de SP: alto impacto.
- Cambios importantes en epidemiología.
- Enfrentamiento actual: antecedentes maternos y la clínica.
- No requiere exámenes salvo HC y cultivo LCR en ciertos casos.
- Con hemocultivos negativos: suspender tratamiento empírico.
- Uso racional de AB!!
- Nuevas medidas de prevención.

Bibliografía

- Noa Fleiss, Kathleen Schwabenbauer, Tara M Randis, Richard A Polin. What's new in the management of neonatal early-onset sepsis? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2023;108:F10–F14. doi:10.1136/archdischild-2021-323532
- Karen M Puopolo, William E Benitz, Theoklis E Zaoutis; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics. 2018 Dec;142(6):e20182894. doi: 10.1542/peds.2018-2894.
- Karen M Puopolo, William E Benitz, Theoklis E Zaoutis; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of Neonates Born at ≤ 34 6/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics. 2018 Dec;142(6):e20182896. doi: 10.1542/peds.2018-2896.
- Miren B Dhudasia, Dustin D Flannery, Madeline R Pfeifer, Karen M Puopolo. Updated Guidance: Prevention and Management of Perinatal Group B Streptococcus Infection. Neoreviews. 2021 Mar;22(3):e177-e188. doi: 10.1542/neo.22-3-e177.
- Joanna Thomson, Heidi Sucharew, Andrea T Cruz, Lise E Nigrovic, Stephen B Freedman, Aris C Garro, Fran Balamuth, Rakesh D Mistry, Joseph L Arms, Paul T Ishimine, Dina M Kulik, Mark I Neuman, Samir S Shah; Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee (PEM CRC) HSV Study Group. Cerebrospinal Fluid Reference Values for Young Infants Undergoing Lumbar Puncture. Pediatrics. 2018 Mar;141(3):e20173405. doi: 10.1542/peds.2017-3405. Epub 2018 Feb 2.
- A Ahmed, S M Hickey, S Ehrett, M Trujillo, F Brito, C Goto, K Olsen, K Krisher, G H McCracken Jr. Cerebrospinal fluid values in the term neonate. Pediatr Infect Dis J. 1996 Apr;15(4):298-303.
- Courtney Briggs-Steinberg, Philip Roth. Early-Onset Sepsis in Newborns. Pediatr Rev. 2023 Jan 1;44(1):14-22. doi: 10.1542/pir.2020-001164.