

SEPSIS NEONATAL



DEFINICIONES

- **Bacteriemia:** invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente circulatorio de un recién nacido durante el 1^{er} mes de vida.
- **Sepsis:** Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) en contexto de infección probada o sospechada.

Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 : 2-8.

Clasificación según:

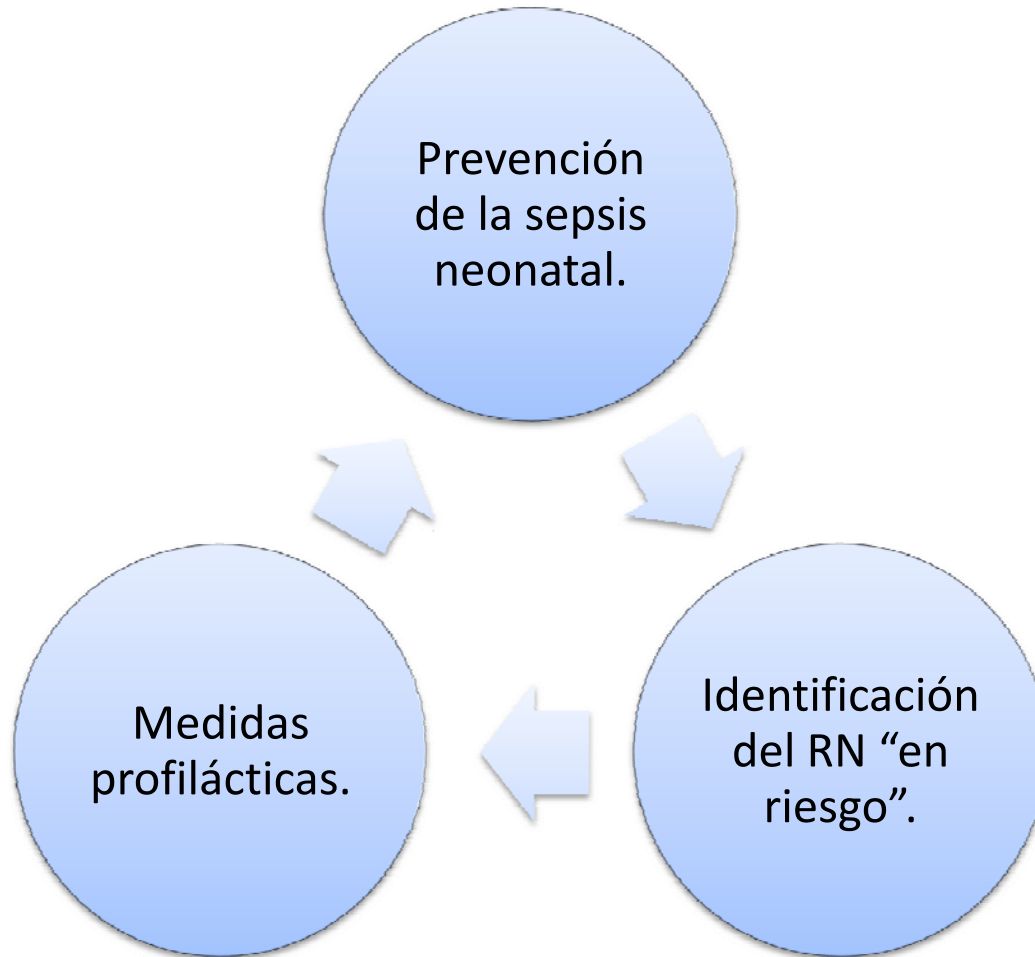
Transmisión:

- ~ Vertical o Ascendente
- ~ Nosocomial
- ~ Comunitaria

Adquisición:

- ~ Precoz (<3-7 días)
- ~ Tardía (>3-7 días)

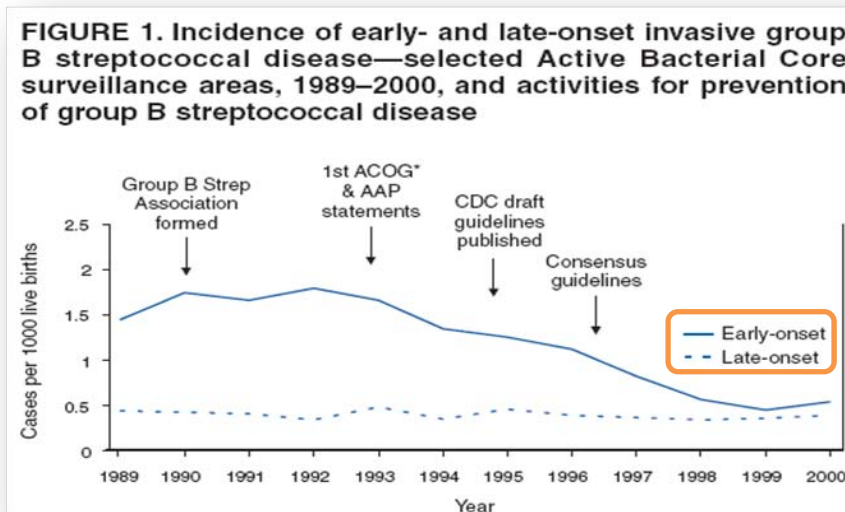
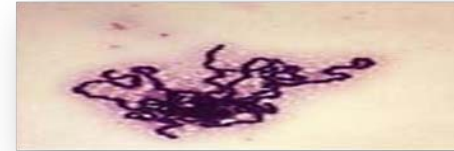
Objetivo



"Problemas"

- Estudios de riesgo infeccioso centrados en la sepsis precoz y el Streptococo agalactie (SGB), no en otros gérmenes.
- La identificación de dichos factores de riesgo y la puesta en marcha de medidas frente a los mismos han supuesto un descenso de las tasas de sepsis precoz, *pero NO de la tardía*.

Streptococo agalactie (SGB)



- Existencia de múltiples protocolos:
 - USA: <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5111.pdf>
 - Nueva Zelanda: <http://www.nzma.org.nz/journal/117-1200/1023/>
 - Bélgica: https://portal.health.fgov.be/pls/portal/docs/PAGE/INTERNET_PG/HOMEPAGE_MENU/ABOUTUS1_MENU/INSTITUTIONSAPPARENTEES1_MENU/HOGEGEZONDHEIDSRAAD_1_MENU/ADVIEZENENAANBEVELINGEN1_MENU/ADVIEZENENAANBEVELINGEN1_DOCS/7721%20GBS_EN%202003.PDF
 - Canadá: <http://www.sogc.org/guidelines/public/149E-CPG-September2004.pdf>
 - UK: http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/GroupB_s_trep_no36.pdf
 - España: <http://www.neonatos.org/DOCUMENTOS/SGB.pdf>

Schrag SJ, Zywicki S, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000; 342:15-20

CLASIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO

Boyer et cols: J Infect Dis. 1983 Nov;148 (5)

a) Mayores:

- Prematuridad < 35 semanas.
- Amniorrexis prolongada > 24 horas (riesgo x10).
- Fiebre materna intraparto > 38° C (riesgo x10).
(la fiebre 2ª a epidural generalmente se resuelve en 2-4 horas y no es > 38.5°C)
- Sospecha de corioamnionitis.
- Madre portadora SGB sin profilaxis antibiótica completa (<4h).
- Hermano afecto de sepsis por EGB (riesgo x25).

b) Menores:

- Leucocitosis materna > 15.000/mm³.
- PCR elevada en la madre.
- BR > 18 horas.
- Febrícula materna intraparto > 37.5° C (riesgo x4).
- Líquido amniótico teñido o maloliente.

Risk Factors for Neonatal Sepsis

MICHAEL K. YANCEY, MD, PATRICK DUFF, MD, PAUL KUBILIS, PhD,
PENNY CLARK, PhD, AND BARBARA HORN FRENTZEN, MSN

Obstetrics & Gynecology VOL. 87, NO. 2, FEBRUARY 1996

Table 1. Univariate Analysis of Demographic and Intrapartum Risk Factors for Neonatal Infections

Variable	Proven sepsis		Clinical sepsis*	
	Incidence (%)	OR (95% CI)	Incidence (%)	OR (95% CI)
Gestational age (wk)				
≥37	7/682 (1.0%)	1.0	82/682 (12%)	1.0
34-36	3/92 (3.3%)	3.3 (0.8-12.8)	14/92 (15.2%)	1.3 (0.7-2.3)
31-33	2/30 (6.7%)	6.8 (1.4-34.7)	13/30 (43%)	5.6 (2.6-11.9)
28-30	2/15 (13.3%)	14.8 (2.8-78.4)	7/15 (40%)	4.9 (1.7-14.1)
<28	1/4 (25%)	32.1 (3.0-348)	1/4 (25%)	2.4 (0.3-23.4)
Delivery type				
Vaginal	10/666 (1.5%)	1.0	76/666 (11.4%)	1.0
Cesarean	5/157 (3.2%)	2.2 (0.7-6.4)	40/157 (25.5%)	2.7 (1.7-4.1)
Group B streptococcus				
None	6/607 (1.0%)	1.0	67/607 (11%)	1.0
Present	9/216 (4.2%)	4.4 (1.5-12.3)	49/216 (22.7%)	2.4 (1.6-3.6)
1+	1/95 (1.1%)	1.1 (0.1-9.0)	16/95 (16.8%)	1.6 (0.9-3)
2+	3/68 (4.4%)	4.6 (1.1-18.9)	14/68 (20.6%)	2.1 (1.1-4)
3+	5/53 (9.4%)	10.4 (3.1-35.4)	19/53 (35.9%)	4.5 (2.4-8.3)
Duration of labor (h)				
≤6	2/141 (1.4%)	1.0	12/141 (8.5%)	1.0
6.1-12	3/266 (1.1%)	0.8 (0.1-4.8)	29/266 (10.9%)	1.3 (0.6-2.6)
12.1-18	4/254 (1.6%)	1.1 (0.2-6.1)	40/254 (15.8%)	2.0 (1-4)
>18	6/162 (3.7%)	2.7 (0.5-13.5)	35/162 (21.6%)	3.0 (1.5-6)
Duration of ROM (h)				
≤6	4/439 (0.9%)	1.0	28/439 (6.4%)	1.0
6.1-12	2/165 (1.2%)	1.3 (0.2-7.3)	22/165 (13.3%)	2.3 (1.3-4.1)
12.1-18	2/108 (1.9%)	2.1 (0.4-11.4)	23/108 (21.3%)	4.0 (2.2-7.2)
>18	7/111 (6.3%)	7.3 (2.1-25.5)	43/111 (38.7%)	9.3 (5.4-15.9)
Prolonged ROM†				
Absent	8/712 (1.1%)	1.0	73/712 (10.3%)	1.0
Present	7/111 (6.3%)	5.9 (2.1-16.7)	43/111 (38.7%)	5.5 (3.5-8.7)
Term	3/71 (4.2%)	3.9 (1-15)	25/71 (35.2%)	4.7 (2.8-8.2)
Preterm	4/40 (10%)	9.8 (2.8-34)	18/40 (45%)	7.2 (3.7-14)
Duration of internal monitors (h)				
≤6	9/600 (1.5%)	1.0	59/600 (9.8%)	1.0
6.1-12	2/159 (1.3%)	0.8 (0.2-3.9)	32/159 (20.1%)	2.3 (1.4-3.7)
>12	4/64 (6.3%)	4.3 (1.3-14.6)	25/64 (39.1%)	5.8 (3.3-10.4)
PROM				
Absent	10/684 (1.5%)	1.0	75/684 (11%)	1.0
Present	5/139 (3.6%)	2.5 (0.8-7.5)	41/139 (29.5%)	3.4 (2.2-5.3)
Preterm PROM				
Absent	11/773 (1.4%)	1.0	97/773 (12.6%)	1.0
Present	4/50 (8%)	6.0 (1.8-19.7)	19/50 (38%)	4.3 (2.3-7.9)
Vaginal examinations				
≤6	9/490 (1.8%)	1.0	57/490 (11.6%)	1.0
>6	6/333 (1.8%)	1.0 (0.3-2.8)	59/333 (17.7%)	1.6 (1.1-2.4)
Chorioamnionitis				
Absent	9/741 (1.2%)	1.0	58/741 (7.8%)	1.0
Present	6/82 (7.3%)	6.4 (2.2-18.5)	58/82 (70.7%)	28.4 (16.4-49.1)
Endometritis‡				
Absent	7/706 (1%)	1.0	51/706 (13.8%)	1.0
Present	2/35 (5.7%)	6.1 (1.2-30.2)	7/35 (20%)	3.2 (1.3-7.7)

OR = odds ratio; CI = confidence interval; ROM = rupture of membranes; PROM = premature rupture of membranes.

* Includes neonates with culture-proven and suspected sepsis.

† More than 18 hours.

‡ Patients with chorioamnionitis excluded.

Risk Factors for Early-onset Group B Streptococcal Sepsis: Estimation of Odds Ratios by Critical Literature Review

William E. Benitz, Jeffrey B. Gould and Maurice L. Druzin
Pediatrics 1999;103:e77

TABLE 7. ORs for EOGBS Stratified by Birth Weight and Gestational Age

Birth Weight (g)	EOGBS Cases	Live Births	OR (95% CI)	P		References
				All Groups	Groups ≤ 2500 g	
500-1000	10	382	24.8 (12.2-50.2)	<.005*	<.005*	55
1001-1500	4	499	7.45 (2.73-20.3)			
1501-2000	7	798	8.16 (3.66-18.2)			
2001-2500	9	2102	3.96 (1.91-8.20)			
>2500	31	28 603	1.00			
All ≤ 2500	30	3781	7.37 (4.48-12.1)	<.001†	(vs >2500 g)	
Gestational Age (wks)	EOGBS Cases	Live Births	OR (95% CI)	P		References
				All Groups	Groups <37 wk	
<28	1	4	32.1 (4.19-265)	<.005*	<.005*	88
28-30	2	15	14.8 (3.23-70.3)			
31-33	2	30	6.89 (1.56-30.8)			
34-36	3	92	3.25 (.90-11.8)			
≥ 37	7	682	1.00			
All <37	8	141	5.80 (2.15-15.7)	.0023†	(vs ≥ 37 wk)	

Risk Factors for Early-onset Group B Streptococcal Sepsis: Estimation of Odds Ratios by Critical Literature Review

William E. Benitz, Jeffrey B. Gould and Maurice L. Druzin
Pediatrics 1999;103:e77

TABLE 8. ORs for EOGBS Stratified by Duration of Rupture of the Amniotic Membranes

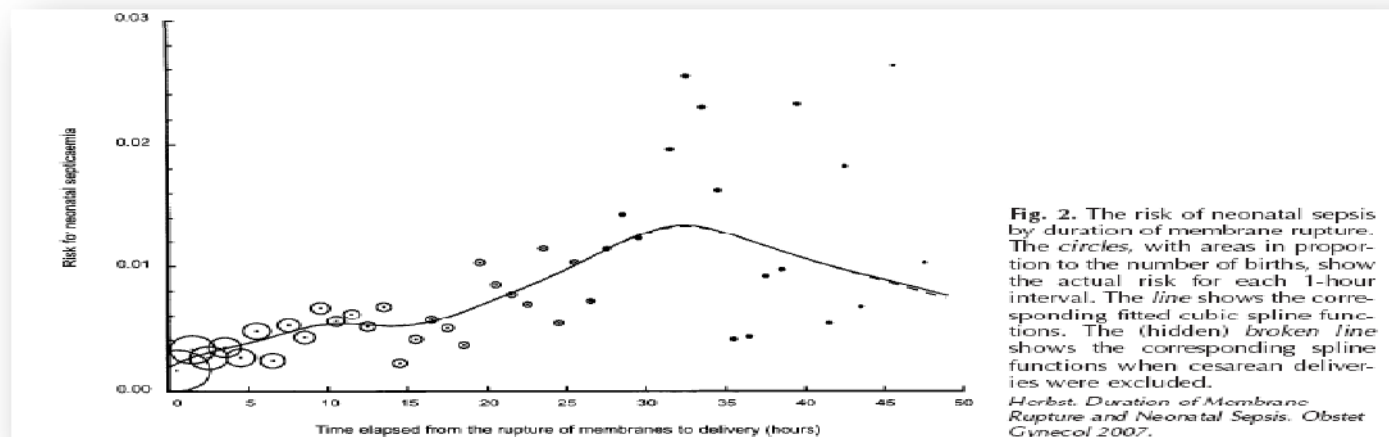
Duration of ROM (h)	EOGBS Cases	Live Births	OR (95% CI)	P*		References
				All Groups	Groups ≤ 18 h	
0-6	4	439	1.0	.024	.76	88
6-12	2	165	1.33 (.28-6.30)			
12-18	2	108	2.05 (.43-9.73)			
>18	7	111	7.32 (2.24-23.8)			
0-6	15	19 665	1.0	<.001	.089	55
7-12	10	5391	2.43 (1.12-5.32)			
13-18	5	3277	2.00 (.76-5.30)			
19-24	11	1943	7.48 (3.48-16.0)			
25-48	11	1276	11.4 (5.32-24.4)			
>48	9	832	14.3 (6.39-32.1)			
0-9	6	9289	1.0	<.001	.71	105
10-19	1	968	1.60 (.25-10.1)			
20-29	6	357	26.5 (8.95-78.2)			
30+	7	383	28.8 (10.1-82.1)			
Pooled data for patients with ROM \leq or $>$ 18 h or $<$ or \geq 20 h from above studies.						
≤ 18	8	712	1.0	.0025		88
>18	7	111	5.92 (2.19-16.1)			
≤ 18	30	28 333	1.0	<.001		55
>18	31	4051	7.23 (4.42-12.0)			
<20	7	10 257	1.0	<.001		105
≥ 20	13	727	26.2 (10.7-63.9)			

Time Between Membrane Rupture and Delivery and Septicemia in Term Neonates

Andreas Herbst, MD, PhD, and Karin Källén, PhD OBSTETRICS & GYNECOLOGY VOL. 110, NO. 3, SEPTEMBER 2007

CONCLUSION: The risk of neonatal sepsis increases with duration of membrane rupture in a linear fashion during the first 36 hours, independently of labor duration. (*Obstet Gynecol* 2007;110:612–8)

LEVEL OF EVIDENCE: II



ROM-delivery interval (h)			
6 or less	192 (0.3)	↓	75,673
6.1–12	83 (0.5)		17,306
12.1–18	37 (0.5)		7,862
18.1–24	32 (0.8)		4,018
24.1–48	67 (1.1)		6,036
48.1–72	16 (1.1)		1,419
More than 72	9 (1.1)		819
Total	436 (0.4)		113,132
ROM-time (per 6-hour increase) [†]	1.29	1.23–1.35	<.001

FACTORES QUE IMPLICAN RIESGO OBSTÉTRICO DE INFECCIÓN

- **EXISTENCIA DE GÉRMENES TRANSMISIBLES EN CANAL DE PARTO**
- **Parto prematuro** (riesgo x 2)
- **Rotura prematura (< 37 semanas) y/o prolongada: bolsa rota \geq 18 horas.**
- **Fiebre materna intraparto \geq 38° C** (riesgo x 5)
- **Bajos niveles de anticuerpos específicos frente a SGB:**
 - Bacteriuria materna por SGB durante gestación.
 - Antecedentes de hermano con sepsis por SGB (riesgo x 2)
- **Edad materna <20 años** (riesgo x 2)
- **Raza negra o Hispana** (riesgo x 2)
- **Exámenes ginecológicos frecuentes durante el parto o monitorización interna >12 h.**
- **Sospecha de corioamnionitis:** fiebre materna, dolor abdominal bajo, amnios maloliente...

FACTORES de RIESGO de SEPSIS:

1+1 ≠ 2

Pediatr Clin N Am 51 (2004); 939-59

CONDICIONES	INCIDENCIA DE SEPSIS
Bolsa rota > 18 horas	1%
SGB positivo (sin profilaxis)	0.5-1%
SGB positivo (con profilaxis)	0.2-0.4%
SGB positivo y Bolsa rota > 18 horas o fiebre o prematuridad	4-7%
Corioamnionitis	3-8%
SGB positivo y Corioamnionitis	6-20%
Bolsa rota > 18 horas y Prematuridad	4-6%
Bolsa rota > 18 horas y Apgar bajo	3-4%

OTROS FACTORES DE RIESGO CON PROTOCOLOS PROPIOS

- Sospecha clínica de **CORIOAMNIONITIS**
- Colonización materna por **EGB**

CORIOAMNIONITIS

Dco: Fiebre materna intraparto $\geq 38^{\circ}$ C y al menos 2 criterios siguientes:

1. Maternos:

- Taquicardia > 100 lpm en ausencia de betamiméticos.
- Hiperexcitabilidad uterina. Dolor abdominal.
- Leucocitosis > 12.000 con desviación izquierda o PCR elevada.

2. Fetales:

- Taquicardia fetal mantenida > 160 lpm.
- Disminución de variabilidad FC fetal en RCTG o test biofísico adverso.

3. Líquido amniótico:

- Maloliente, purulento o cultivo positivo.

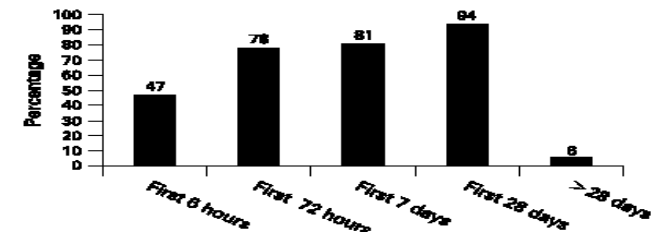
TRATAMIENTO: AMPICILINA + GENTAMICINA.

ACTITUD con el RN:

- Hijo de madre con corioamnionitis (tratada o no): Ingreso en **NEONATOLOGÍA**
- **Evaluación diagnóstica completa:** Coulter/fórmula+Hemocultivo+PL+PCR
- **Antibioterapia:** Ampicilina + Gentamicina.

Estreptococo agalactie: SGB

- Descrito en 1887.
- Descubierta en cultivos vaginales en 1935.
 - Reservorio gastrointestinal \Rightarrow tratamiento intraparto, NO gestacional.
 - Colonización intermitente (Yancey, MK. *Obstet Gynecol* 1996;88:811-15).
- Coloniza al 10-30% de las gestantes (Regan J. *Obstet Gynecol* 1991;77:604-10) en España al 11-18.2% (Cueto, M. *Obstet Gynecol* 1998;91:112-14).
- Transmisión al RN al inicio del parto o tras amniorraxis.
 - Sin medidas profilácticas:
 - Tasa de colonización del RN del 50% (Cueto, M. *Obstet Gynecol* 1998;91:112-14).
 - Tasa de sepsis del 1-3% (Schrag, S. *MMWR* 2002;51(RR11):1-22).
 - 1-4 casos/1000 RN vivos
- Patógeno humano en 1938.
 - Primera causa de sepsis neonatal precoz.
 - Mortalidad del 5-10% (Schuchat A. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:497-513)
 - El 10-20% asocian Meningitis. Cerca del 40% con secuelas moderadas-severas (Stevens JP. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F179-84).
 - El 90% debuta en <12 horas (Heath PT. *Lancet* 2004 Jan 24;363(9405):292-4)
 - 60% en forma de sepsis
 - 25% como neumonía.



Estreptococo agalactie: SGB

- Estrategia de cribado:
 - Basada en existencia de **Factores de Riesgo** (UK, NZ).
 - Cribado **UNIVERSAL**:
 - Mayor adherencia a IAP (profilaxis antibiótica intraparto).
 - Es ~50% más eficaz:
 - El 18% de las gestantes portadoras no tienen factores de riesgo asociados (Campbell N. NZMJ 20 August 2004, Vol 117, Nº 1200).
 - El 45% de las sepsis precoces provenían en la era pre-screening de madres sin factores de riesgo (Rosenstein NE. Obstet Gynecol 1997 Dec; 90(6):901-6).
 - El 81% de las sepsis precoces eran RNT, y de estos el 78% SIN factores de riesgo (Neto et Al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008;93:F90-3)

Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas

Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología, Sociedad Española de Neonatología,
Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica,
Sociedad Española de Quimioterapia y Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria

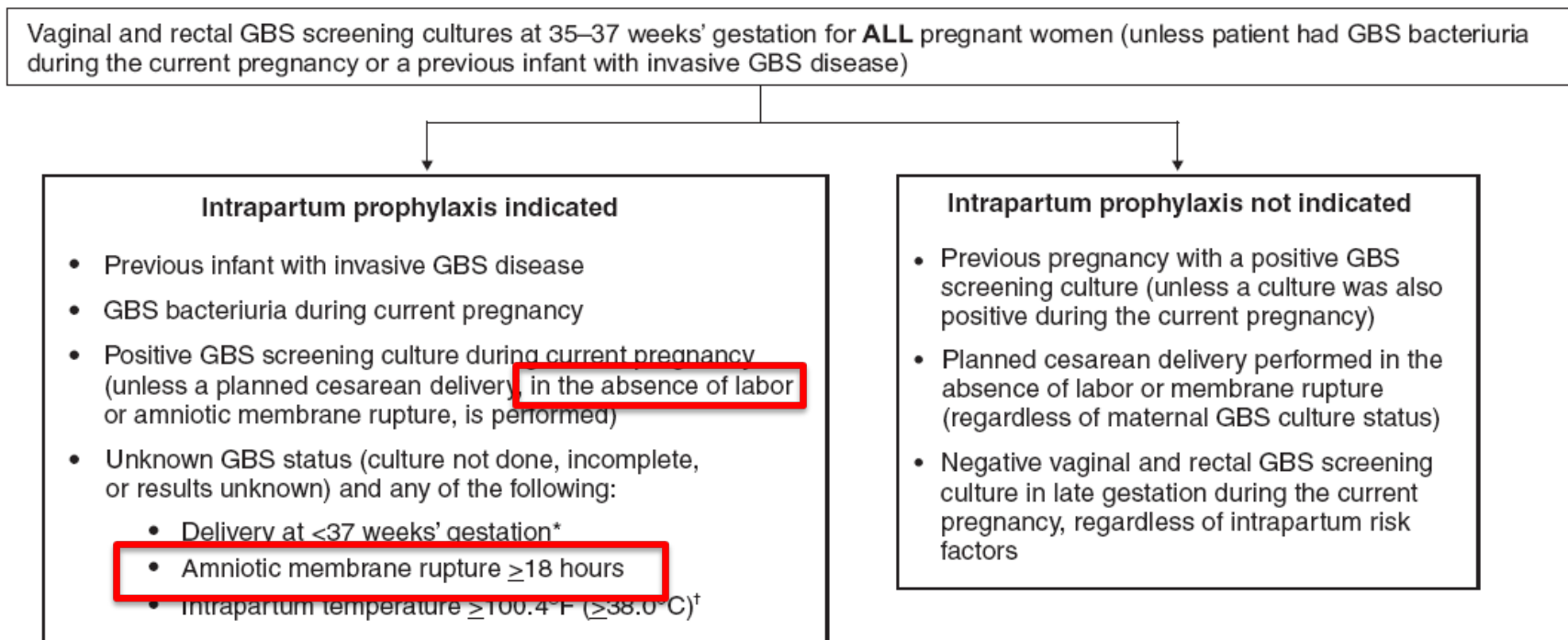
Rev Esp Quimioterap, Septiembre 2003; Vol. 16 (Nº 3): 335-342

© 2003 Prous Science, S.A.- Sociedad Española de Quimioterapia

- **Indicaciones de cribado:**
 - a. Cultivo vaginal y rectal en la semana 35-37. En **alérgicas a Beta-lactámicos** pedir **antibiograma**.
 - b. Hijo anterior con infección neonatal por SGB o bacteriuria por SGB durante gestación: no hacer cribado y haced ***SIEMPRE profilaxis antibiótica***.
 - c. *Repetir cultivo si más de 5 semanas desde cultivo y no parto*. La actuación debe ser consecuencia del último cultivo.
- **Indicaciones de profilaxis intraparto:**
 - a. Cultivo (+) durante las 5 semanas previas al parto.
 - b. Bacteriuria (+) a SGB, independientemente del cultivo recto-vaginal.
 - c. Si hijo anterior con infección por SGB, independientemente del cultivo recto-vaginal.
 - d. Bolsa rota > 18 horas cuando se desconozca el resultado del cultivo.
 - e. Partos con fiebre $\geq 38^{\circ}$ C.
 - f. Partos < 37 semanas en los que se desconoce cultivo.
 - g. Gestación > 37 semanas SIN FACTORES DE RIESGO en los que no se sabe estado de portadora de SGB, NO PROFILAXIS, pero sí observación del RN en Nido.
- **No es necesario profilaxis:**
 - a. Cultivo vaginal y rectal (-), aunque existan factores de riesgo y hayan sido (+) en gestaciones previas.
 - b. Cesárea programada con *cultivo (+) sin trabajo de parto y con bolsa integra*.

Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Revised Guidelines from CDC

FIGURE 2. Indications for intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent perinatal GBS disease under a universal prenatal screening strategy based on combined vaginal and rectal cultures collected at 35–37 weeks' gestation from all pregnant women



* If onset of labor or rupture of amniotic membranes occurs at <37 weeks' gestation and there is a significant risk for preterm delivery (as assessed by the clinician), a suggested algorithm for GBS prophylaxis management is provided (Figure 3).

[†] If amnionitis is suspected, broad-spectrum antibiotic therapy that includes an agent known to be active against GBS should replace GBS prophylaxis.

Profilaxis Antibiótica Intraparto (IAP)

- **De elección: [PENICILINA G](#)**
 - 5 millones de unidades IV como dosis inicial al comienzo del parto, y
 - repetir 2,5 mill. cada 4 horas hasta clampado de cordón.
- Alternativa: AMPICILINA
 - 2 gramos IV al comienzo del parto y
 - repetir 1 gramo cada 4 horas hasta su fin.
- *Si alergia a betalactámicos:*
 - Si alergia pero *no anafilaxia ni reacción asmática*: CEFAZOLINA 2 g al inicio y luego 1 g/8 horas IV hasta fin de parto.
 - Si anafilaxia: [VANCOMICINA](#) 1g/8-12 horas IV hasta fin de parto.
 - *No es necesario antibiograma* (Resistencias de SGB a Vancomicina: 0%) Grupo Castrillo 2006
 - **No recomendados (Grupo Castrillo 2006):**
 - Resistencias del SGB a **Eritromicina: 31,3%**
 - A **Clindamicina: 11,9%**.

Profilaxis Antibiótica Intraparto

Consecuencias

- Sepsis precoz (USA):
 - 1993: 1.7/1000 RN vivos
 - 1998: 0.5/1000 Rn vivos
 - Entre 2001-2003 otra caída del 34% debido al cribado universal.
 - Estable desde 2004.
 - Disminución de la diferencia entre incidencias blancos-negros en un 68%.
 - Pero aún está en 0.73/1000 Rn vivos entre los niños negros.
- Efectos secundarios de la antibioterapia:
 - Anafilaxia: 1/10.000
 - Muerte: 1/100.000
- ¿Incremento de sepsis por Gram negativos?

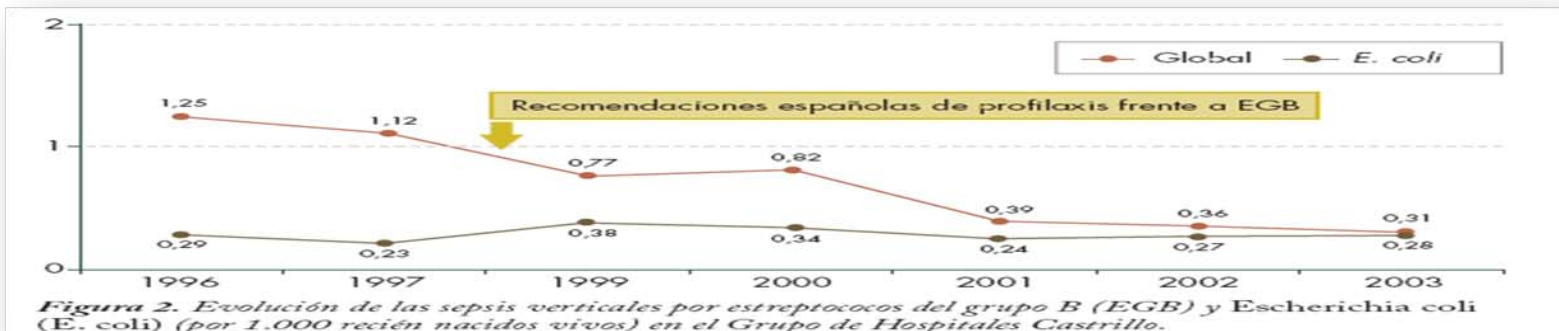
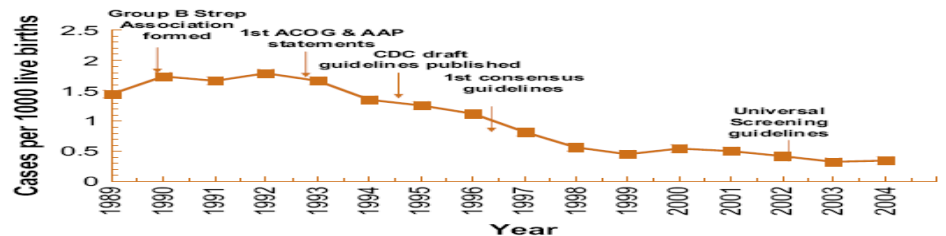


Figura 2. Evolución de las sepsis verticales por estreptococos del grupo B (EGB) y Escherichia coli (E. coli) (por 1.000 recién nacidos vivos) en el Grupo de Hospitales Castrillo.

SEPSIS DE TRANSMISIÓN VERTICAL

CAUSADAS POR:

- **Gérmenes localizados** en el canal genital materno.
- **Colonizan** al feto **ANTES** del parto (por vía ascendente) o **DURANTE** éste por contacto directo con secreciones maternas contaminadas.

FRECUENCIA EN ESPAÑA (“GRUPO CASTRILLO 2003”): 1,06‰ RN VIVOS.

- < 1.500 g. ⇒ 15.7‰.
- ≥ 1.500 g. ⇒ 0.8‰.

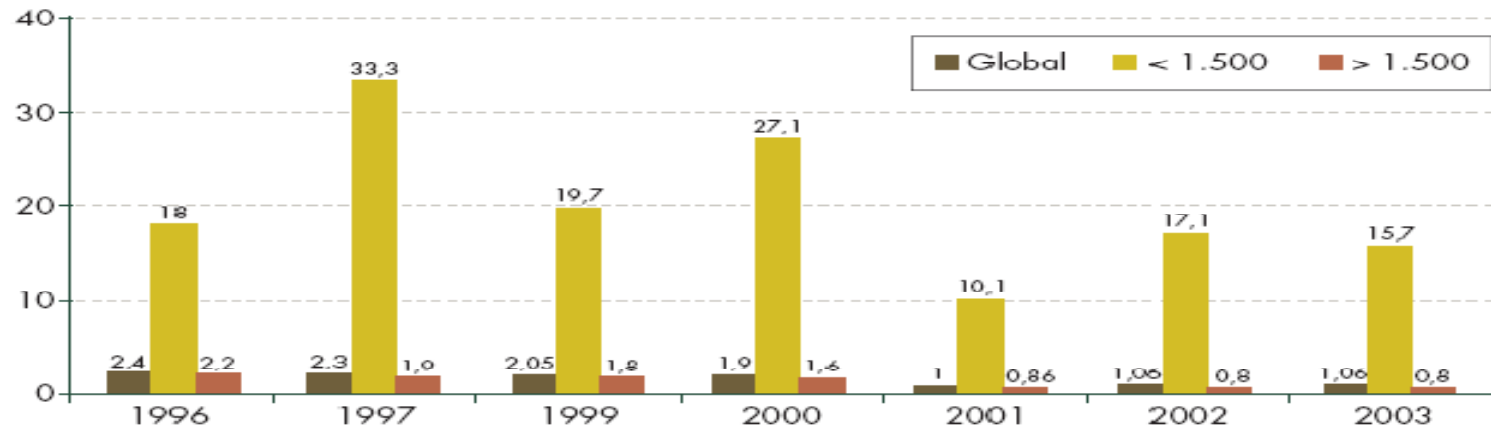


Figura 1. Incidencia evolutiva (por 1.000 recién nacidos vivos) global y por grupos de peso de las sepsis de transmisión vertical en el Grupo de Hospitales Castrillo.

SEPSIS DE TRANSMISIÓN VERTICAL

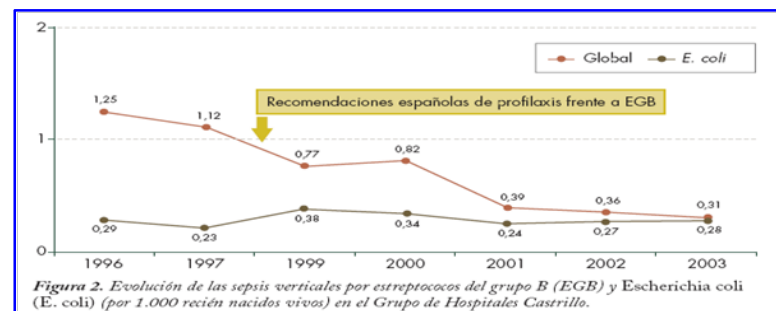
ETIOLOGÍA:

("GRUPO CASTRILLO 2003")

- **BACTERIANA: Gram +: 55.2% y Gram -: 41.6%**
- **Hongos + Virus: ~ 3% !!!**

MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES ("GRUPO CASTRILLO 2003")

- **S. agalactiae (50.7% en 1996 ⇒ 29.2% en 2003)**
- **E. Coli (11.2% ⇒ 26%),**
- *Enterococo faecalis* (8,6%),
- *Listeria monocytogenes* (3.1%) y
- *Klebsiella* (5%) y *Enterobacter* (6%) entre Gram –



En relación con el Peso ("GRUPO CASTRILLO 1996")

- **< 1.500 g: E. coli** (24,5%) y *S. agalactiae* (18,4% de los casos).
- **≥ 1.500 g: S. agalactiae** (55,7% de los casos) y *E. coli* (9,1%).

CLÍNICA ("GRUPO CASTRILLO 1996")

- Variada. **Inespecífica.**
- **En RNT** más frecuente el **SDR**; **en PreT** las **apneas y/o taquicardia.**
- **Inicio:**
 - <24 horas (81,2% de los casos). Evolución intrauterino y por tanto más graves y con mayor mortalidad
 - entre el 2º y 7º día de vida (16,6%)
 - > 7 días de vida (2,2%)

Sepsis precoces en España. Evolución 1996-2006.

MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES (GRUPO CASTRILLO)

S. agalactiae

1996 ⇒ 50.7%

2003 ⇒ 29.2%

2006 ⇒ 30.9%

E. Coli

1996 ⇒ 11.2%

2003 ⇒ 26%

2006 ⇒ 26.8%

Enterococcus faecalis

2003 ⇒ 8.6%

2006 ⇒ 11.3%

Listeria monocytogenes

1996 ⇒ 1.7%

2003 ⇒ 3.1%

2006 ⇒ 7.2%

Enterobacter

2003 ⇒ 6%

Klebsiella

2003 ⇒ 5%

SEPSIS DE TRANSMISIÓN VERTICAL. DIAGNÓSTICO:

Clínica de sepsis en los 3 primeros días de vida

+

Analítica alterada

+

Hemocultivo positivo a germen patógeno.

Sepsis Clínica: Analítica alterada en RN sintomático + aislamiento de *germen patógeno* en exudado vaginal materno y en exudados tomados al RN, aunque hemocultivo negativo.

- Si la clínica se inicia después del 3º día de vida:

Hemocultivo positivo a germen **típico** de transmisión vertical

+

Factores de Riesgo de transmisión vertical

y/o

Aislamiento del mismo germen en exudado vaginal materno.

SEPSIS DE TRANSMISIÓN VERTICAL

MORTALIDAD

MORTALIDAD: 8,7% en 1996 \Rightarrow 5.3% en 2003.

“GRUPO CASTRILLO 1996”

- **En relación con el PRN:**
 - < 1.500 g: 30,6% de mortalidad.
 - \geq 1.500 g: 5,3%.
- **En relación con el germen causante:**
 - más graves las sepsis por *E. coli* (22% de mortalidad)
 - *S. Agalactiae* (<5%).
 - *E. Faecalis* (<3%).
- **En relación con el tiempo de inicio de la sintomatología:**
 - comienzo antes de las 6 horas: mortalidad del 12,6%.
 - entre las 6 y 24 horas: 7,2%.
 - > 24 horas: 1,7%.

~ 20% <24 h

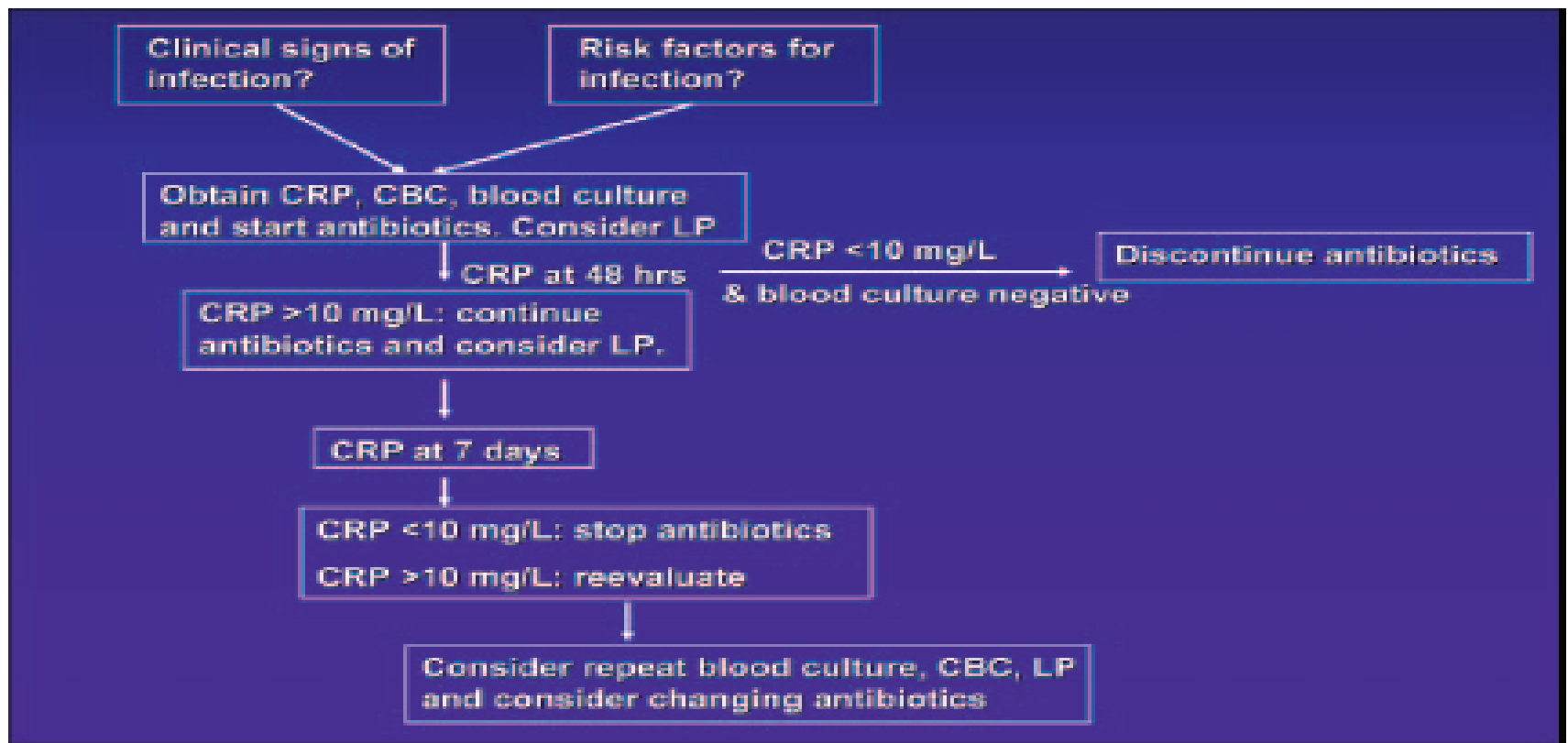


Figure 3. CRP-guided decision tree for early-onset sepsis. To rule out systemic bacterial infection acquired in utero or peripartum, CRP, CBC, and a blood culture are obtained at the time of the decision for antibiotic therapy based on risk factors or clinical signs of infection. A lumbar puncture (LP) is performed in septic infants who are stable enough to tolerate the procedure. A second CRP value is obtained after 48 hours, and if both CRP values and cultures are negative, antibiotics can be discontinued, provided the infant is stable. If the decision is made to continue antibiotics after 48 hours, a third CRP value is obtained after 7 days of therapy to assess the success of treatment. If the CRP value is less than 10 mg/L at that point, antibiotics are discontinued in the stable patient. If the CRP is positive, the infant is reassessed for persistent infection or ineffective therapy.

SEPSIS NOSOCOMIALES

CAUSADAS POR:

- Microorganismos localizados en los Servicios de Neonatología (UCIN)
- Principales vehículos: Manos y fómites.

FRECUENCIA EN ESPAÑA: 2.1% y FACTORES DE RIESGO (“GRUPO CASTRILLO 2003”):

Tabla 3. Incidencia de sepsis nosocomial neonatal en relación con el peso al nacimiento, tipo de hospital y presencia de factores de riesgo

Datos	N.º de ingresos ^a	Neonatos con sepsis	Sepsis por 1.000 pacientes/día	< 1.500 g n = 362 (%)	≥ 1.500 g n = 96 (%)
Neonatos	30.993	662 (2,1%) ^b	0,89		
Peso al nacimiento					
< 1.500 g	2.088	326 (15,6%) ^c	2,5		
≥ 1.500 g	28.905	336 (1,16%)	0,55		
Tipo de hospital					
Tercer nivel	25.538	604 (2,36%) ^c			
Segundo nivel	5.455	58 (1,06%)			
Factores de riesgo					
Catéter venoso epicutáneo				330 (91,2)	257 (69,8) ^c
Alimentación por vía intravenosa				300 (82,9)	217 (59,0) ^c
Antibióticos previos				281 (77,6)	237 (64,4) ^c
Ventilación mecánica				276 (76,2)	187 (50,8) ^c
Lípidos por vía intravenosa				211 (58,3)	130 (35,3) ^c
Cirugía previa				35 (9,7)	125 (34,4) ^c
Dos o más factores de riesgo				348 (96,1)	290 (78,8) ^c

^aNeonatos ingresados en los servicios de neonatología de los hospitales participantes, incluidas las unidades de cuidados intensivos e intermedios. ^bHubo 730 episodios de sepsis (2,3%). ^cp < 0,001.

SEPSIS NOSOCOMIALES II

ETIOLOGÍA:

- **Staf. Epidermidis (42%),**
 - **Cándida sp. (11,5%),**
 - E. Coli (7,8%),
 - Enterococo faecalis (7,7%) y
 - Klebsiella (7%).
- Los **> 1.500 g** tenían más frecuencia de sepsis a *E. coli*, *Enterobacter* y *Strep. viridans*; y los **< 1500 g** por *Candida spp* ($p < 0.01$)

Tabla 4. Distribución de los gérmenes implicados en los 730 episodios de sepsis nosocomial

Germen	Total (%)	< 1.500 g n = 362 (%)	1.500 g n = 368 (%)	< 28 días n = 646 (%)	≥ 28 días n = 84 (%)
Grampositivos	432 (58,4)	205 (55,5)	227 (61,3)	386 (59,0)	46 (54,7)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	310 (42,0)	156 (42,3)	154 (41,6)	277 (42,3)	33 (39,3)
<i>Enterococcus</i>	57 (7,7)	28 (7,6)	29 (7,8)	49 (7,5)	8 (9,5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	31 (4,2)	11 (3,0)	20 (5,4)	29 (4,4)	2 (2,4)
Otros CON	9 (1,2)	4 (1,1)	5 (1,3)	8 (1,2)	1 (1,2)
<i>Streptococcus viridans</i>	14 (1,9)	1 (0,3)	13 (3,5) ^a	14 (2,1)	
Otros	11 (1,5)	5 (1,3)	6 (1,6)	9 (1,4)	2 (2,4)
Gramnegativos	218 (29,5)	105 (28,5)	113 (30,5)	192 (29,3)	26 (31,0)
<i>Escherichia coli</i>	58 (7,8)	21 (5,7)	37 (10,0) ^b	53 (8,1)	5 (6,0)
<i>Klebsiella</i>	51 (7,0)	28 (7,6)	23 (6,2)	45 (6,9)	6 (7,1)
<i>Pseudomonas</i>	36 (4,8)	21 (5,7)	15 (4,0)	30 (4,6)	6 (7,1)
<i>Enterobacter</i>	28 (3,8)	8 (2,2)	20 (5,4) [†]	24 (3,6)	4 (4,8)
<i>Serratia</i>	14 (1,9)	9 (2,4)	5 (1,3)	11 (1,7)	3 (3,5)
Otros	31 (4,2)	18 (4,9)	13 (3,5)	29 (4,4)	2 (2,4)
Hongos					
<i>Candida spp.</i>	85 (11,5)	57 (15,4) ^c	28 (7,5)	74 (11,3)	11 (13,1)
Otros	4 (0,5)	2 (0,5)	2 (0,5)	3 (0,4)	1 (1,2)

CON: estafilococo coagulasa negativo. ^ap < 0,001. ^bp < 0,05. ^cp < 0,01 entre grupos de niños de menos de 1.500 g y ≥ 1.500 g.
Hubo 9 casos de sepsis con 2 gérmenes.

SEPSIS NOSOCOMIALES III

CLINICA:

- Es **similar a la descrita** para la sepsis de transmisión vertical.
- Las sepsis por **Candida sp.** son de sintomatología más solapada y lenta.
- Las sepsis por **S. epidermidis**: más frecuentes en **prematuros** que tienen un **catéter** invasivo.

DIAGNÓSTICO:

Sintomatología
+
Hemograma alterado
+
PCR > 10mg/L
+
Hemocultivo positivo

SEPSIS NOSOCOMIALES IV

TRATAMIENTO

- Empírico (según epidemiología del Servicio): **Ampicilina** +

Gentamicina
o
Cefotaxima

- Si **catéter invasivo**:

Vancomicina o Teicoplanina

+

Cefotaxima o **Amikacina**

+

retirada del catéter

a menos que se trate de *Enterococcus spp* o *Staph coagulasa negativo* ⇒ intentar esterilización (retirar si 2 hemocultivos positivos).

Daniel K. Benjamin Jr, et al. *Bacteremia, Central Catheters, and Neonates: When to Pull the Line*. Pediatrics 2001; 107: 1272-1276.

- Si sospecha de **NEC**: añadir **Clindamicina** a la pauta inicial.
- Si sospecha de **Pseudomona**: **Ceftazidima** o Ticarcilina + **Amikacina**.
- Si sospecha de **candidiasis sistémica**:
 - **Anfotericina B liposomal** 4-6 semanas ó 2 semanas tras demostrar esterilización.
 - **Retirar catéter**. No colocar otro hasta que no se completen mínimo 4 días de Tto.

Invasive Candida infections in the neonate. Pg 147-162. P. Brian Smith, et al.

Neonatal Candidiasis Among Extremely Low Birth Weight Infants: Risk Factors, Mortality Rates, and Neurodevelopmental Outcomes at 18 to 22 Months.
Daniel K. Benjamin, Jr, et al. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Pediatrics 2006; 117: 84-92.

SEPSIS NOSOCOMIALES V OTROS TRATAMIENTOS

- **Inmunoterapia.** Resultados alentadores pero se precisan más estudios antes de su recomendación:
 - Anticuerpos IgM monoclonales
 - Globulina hiperinmune específica
 - Fibronectina: incrementa opsonización y fagocitosis
 - G-CSF en neutropénicos. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. Carr R, Modi N, Doré C. Cochrane Database Syst Rev. 2003; 3: CD003066.
 - Inmunoglobulinas IV: no eficaces. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. Ohlsson A, Lacy JB. Cochrane Database Syst Rev. 2004; 1: CD001239.
- **Transfusión de Granulocitos:**
 - Currently, there is ***inconclusive evidence*** to support or refute the routine use of granulocyte transfusions in neonates with sepsis and neutropaenia to reduce mortality and morbidity. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropaenia. Mohan P, Brocklehurst P. Cochrane Database Syst Rev. 2003

SEPSIS NOSOCOMIALES VI

MORTALIDAD: 11,8%.

(“GRUPO CASTRILLO 2003”)

- En relación con el **Peso RN:**
 - 6.5% en los ≥ 1.500 g.
 - 17.3% en los <1.500 g.

- Según el **germen** aislado:
 - **Gram +: 5.1%**
 - **Gram - : 18.8%**
 - **Hongos: 16.6%**
 - 5,5% para *S. epidermidis*.
 - 15,5% para *E. Coli*.
 - 33.3% para *Pseudomona*.
 - 16,5% para *Candida* sp.

Tabla 5. Mortalidad por sepsis nosocomial según el peso del recién nacido, la edad al inicio de la clínica, el tipo de hospital y el patógeno causal

Variable	N.º de Sepsis	Defunción n (%)	p
Total	662	78 (11,8)	
Peso al nacimiento			< 0,001
< 1.500 g	324	56 (17,3)	
≥ 1.500 g	338	22 (6,5)	
Inicio de la clínica			
< 28 días	609	70 (11,5)	
< 1.500 g	302	51 (16,9)	< 0,001
≥ 1.500 g	307	19 (6,2)	
≥ 28 días	53	8 (15,1)	
< 1.500 g	22	5 (22,7)	NS
≥ 1.500 g	31	3 (9,6)	
Tipo de hospital			NS
Tercer nivel	604	73 (12,1)	
Segundo nivel	58	5 (8,6)	
Patógeno causal^a			
Grampositivos	432	22 (5,1)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	310	17 (5,5)	< 0,001
Gramnegativos	218	41 (18,8)	
<i>Pseudomonas</i>	36	12 (33,3)	
Hongos	89	15 (16,6)	
<i>Candida</i> spp.	85	14 (16,5)	

NS: no significativo. ^aDoble patógeno en 9 casos.

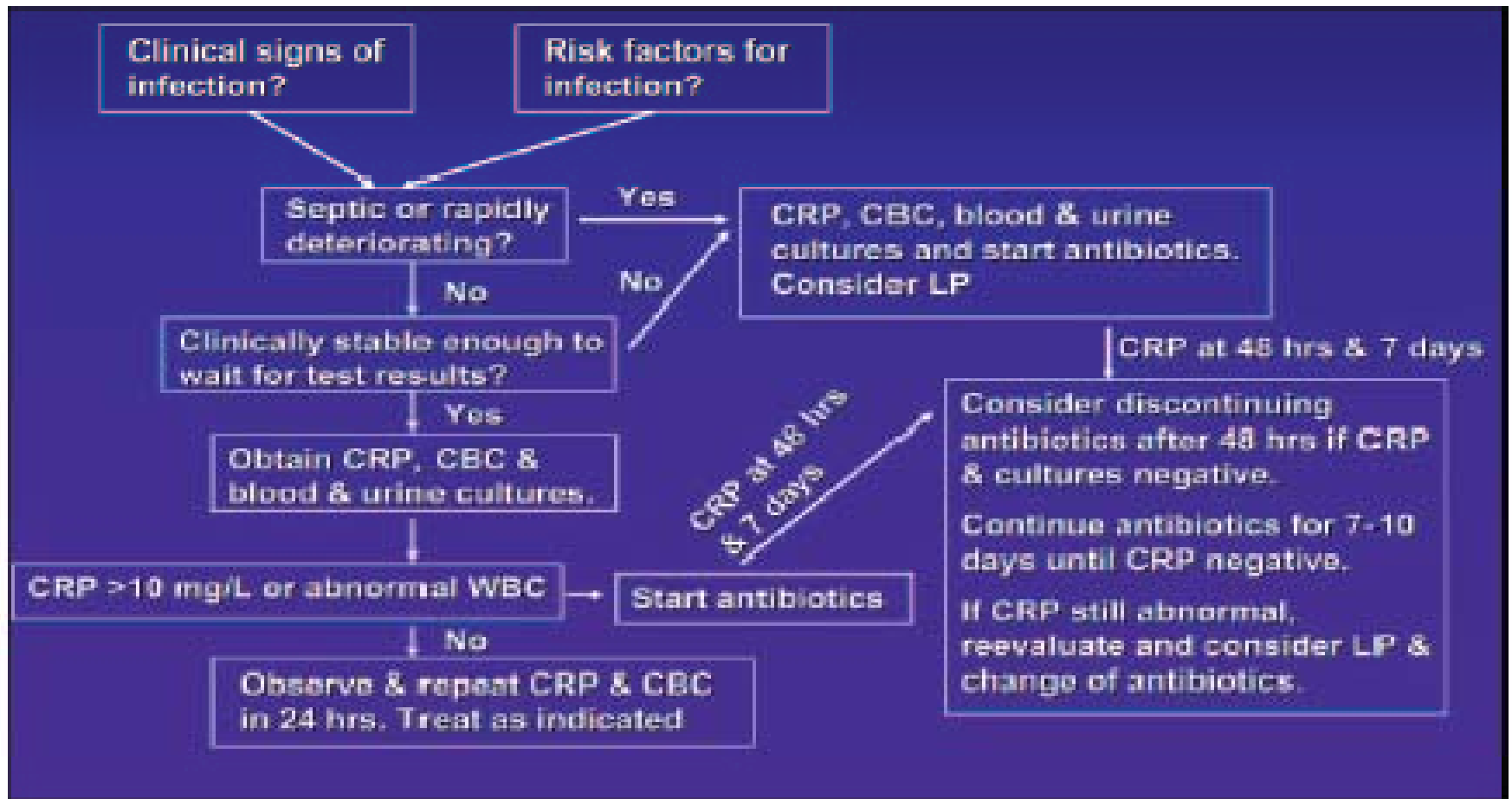


Figure 4. CRP-guided decision tree for (nosocomial) late-onset sepsis. For stable infants who have potential nosocomial infection, typically acquired after the first postnatal week, it may be reasonable to await the results of CRP and CBC analysis before beginning antimicrobial therapy. In all other cases, antibiotic therapy should be initiated as soon as possible. If it can be performed safely in a timely fashion, it is preferable to obtain blood, urine, and CSF cultures prior to starting antibiotics. The remainder of the decision-tree is similar to that in Figure 3.

ACTITUD ANTE RN *ASINTOMÁTICO* CON RIESGO DE INFECCIÓN



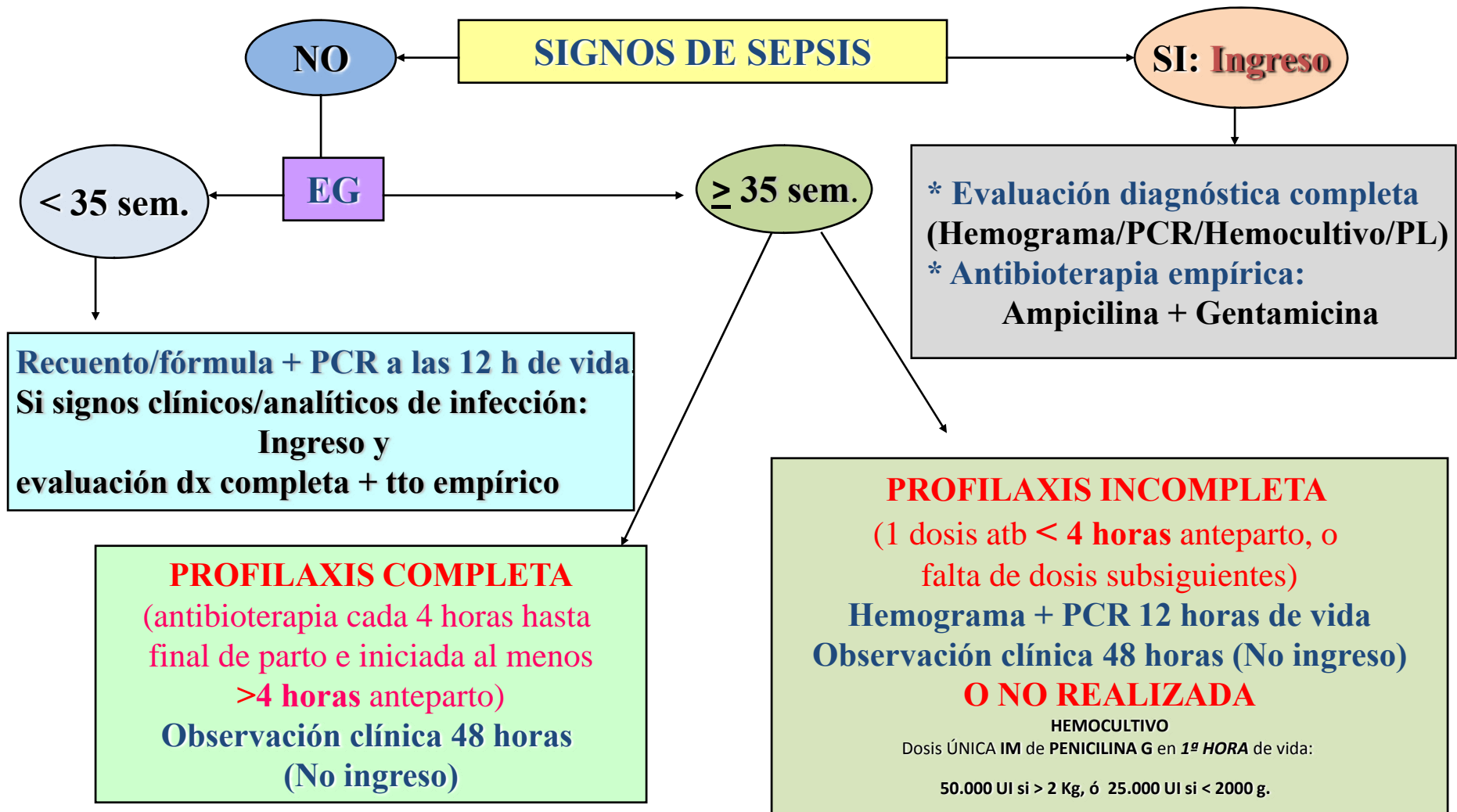
INDICACIONES DE INGRESO y ANALÍTICA

- Fiebre materna intraparto $\geq 38^{\circ}\text{C}$,
- Tiempo de bolsa rota ≥ 18 horas,
- Prematuros < 35 semanas ***con parto espontáneo***.
- Hijos de madre (no tratada o con tratamiento incompleto*):
 - portadora de SGB
 - o con bacteriuria por SGB en presente gestación
 - hijo previo con enfermedad invasiva por SGB

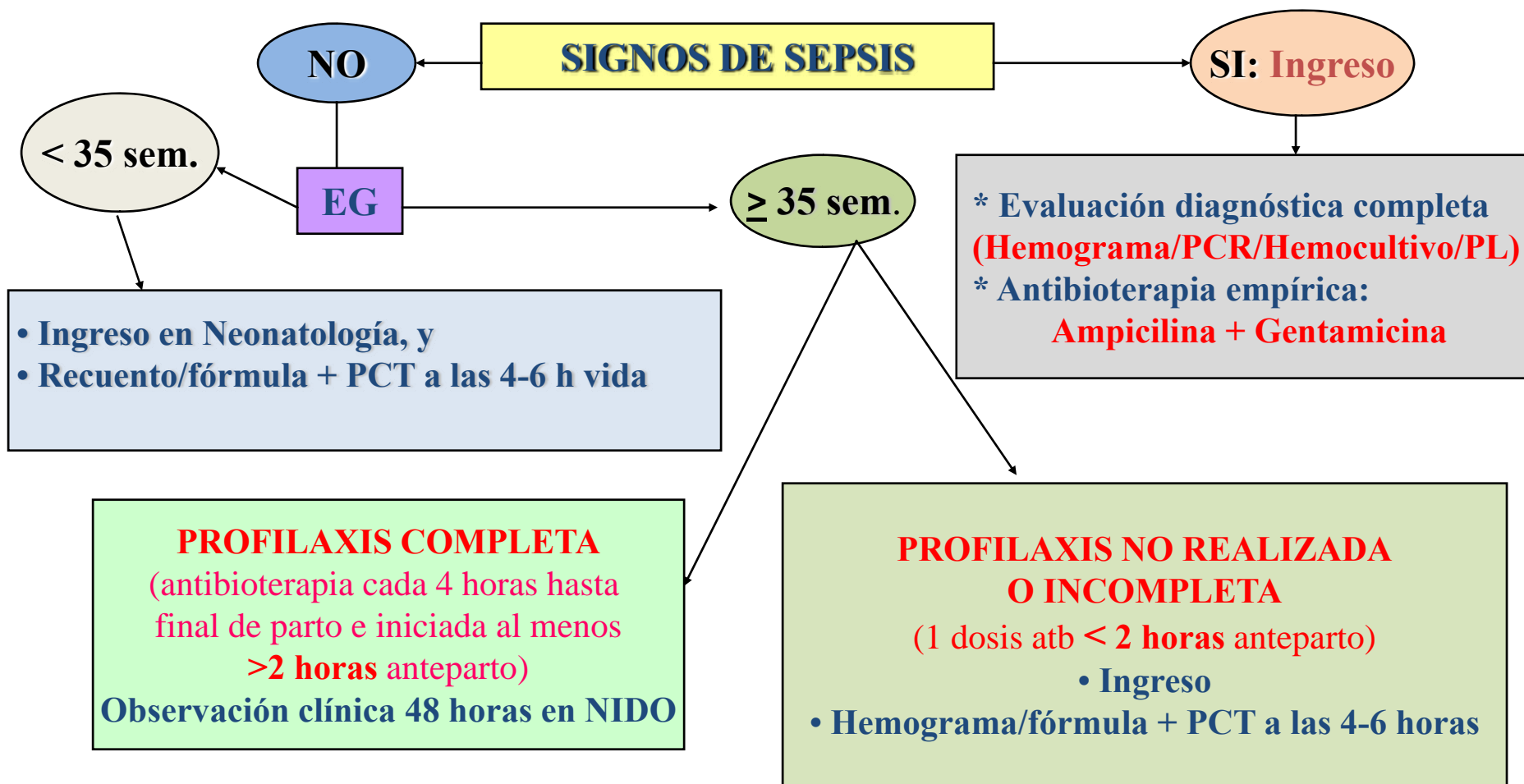
* *Ver siguiente diapositiva*

ACTITUD con el RN de MADRE PORTADORA de SGB

Rev Esp Quimioterap, Septiembre 2003; Vol.16 (Nº 3): 335-342
© 2003 Prous Science, S.A.- Sociedad Española de Quimioterapia



ACTITUD con el RN de MADRE PORTADORA de SGB en H. U. F. Alcorcón



**Si CLÍNICA o ANALÍTICA de INFECCIÓN:
INGRESO en NEONATOLOGÍA + EVALUACIÓN DX COMPLETA + TTO**

Ampicillin for neonatal group B streptococcal prophylaxis: How rapidly can bactericidal concentrations be achieved?

American Journal of Obstetrics & Gynecology. 175(4):974-976, October 1996.

Bloom, Steven L. MD; Cox, Susan M. MD; Bawdon, Roger E. PhD; Gilstrap, Larry C. MD

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Texas Southwestern Medical Center.

Presented at the Sixteenth Annual Meeting of the Society of Perinatal Obstetricians, Kamuela, Hawaii, February 4-10, 1996.

Steven L. Bloom, MD, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Texas Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Blvd., Dallas

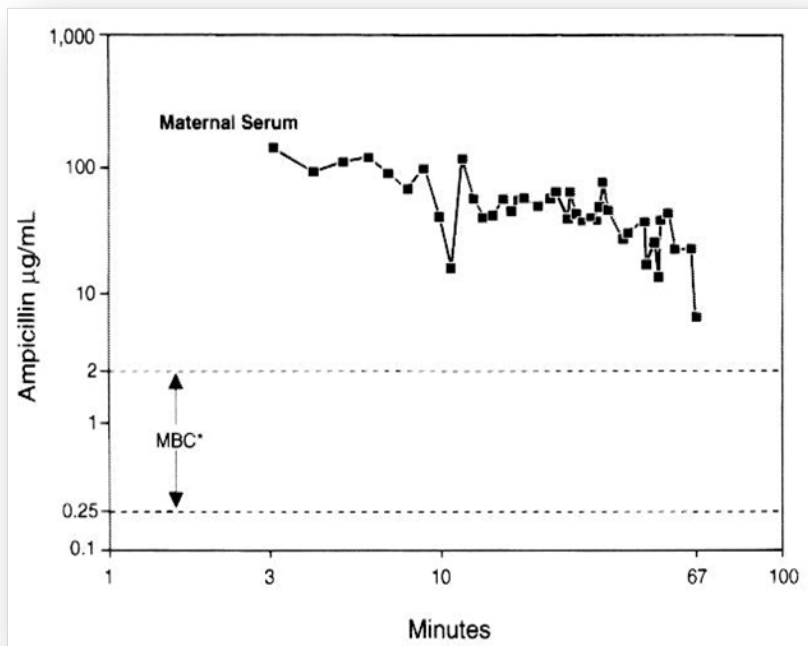


Figure 1. **Maternal serum** concentrations of **ampicillin** from 3 to 67 minutes after intravenous administration in 40 **women at term** undergoing elective repeat cesarean delivery.

MBC, Minimum bactericidal concentrations for group B streptococci.

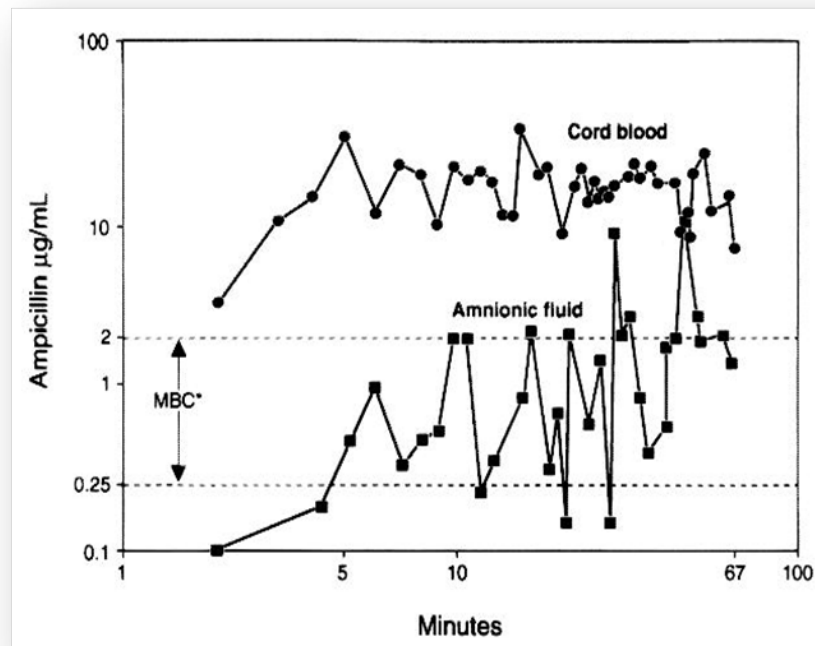


Figure 2. **Cord blood** and **amniotic fluid** **ampicillin** concentrations in relation to elapsed time from intravenous maternal administration.

MBC, Minimum bactericidal concentrations for group B streptococci.

Optimal timing of ampicillin administration to pregnant women for establishing bactericidal levels in the prophylaxis of Group B *Streptococcus*

David F. Colombo, MD,^a Jennifer L. Lew, MD,^a Craig A. Pedersen, PhD,^b Jeffrey R. Johnson, MD,^a Patty Fan-Havard, PharmD^{a,b,*}

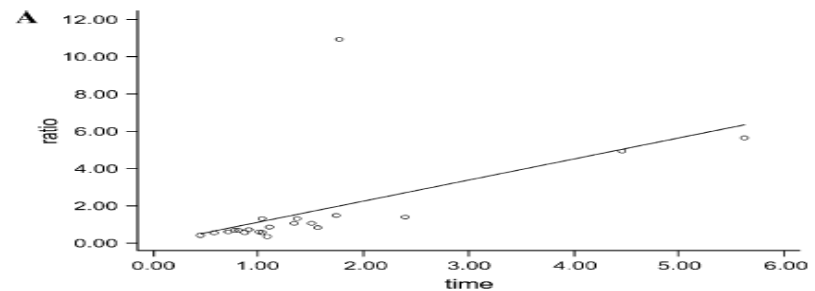
Department of Obstetrics and Gynecology,^a the Division of Pharmacy Practice and Administration,^b The Ohio State Colleges of Medicine and Public Health and Pharmacy, Columbus, OH

American Journal of Obstetrics and Gynecology (2006) **194**, 466–70

Conclusion: Bactericidal levels of ampicillin in the cord blood are rapidly achieved within 30 minutes of administration of ampicillin to the mother. The increase in the ratio of cord to maternal serum ampicillin levels is directly related to time, suggesting a decrease in the clearance of ampicillin in the newborns as compared to the mothers. The cord blood ampicillin concentration exceeds the maternal concentration and both continue to be above the minimal bactericidal concentrations at 5.6 hours after administration. No relationship was observed between the maternal body mass index and ratio of cord to maternal serum concentrations of ampicillin.

Table Individual body mass index, cord and maternal ampicillin concentrations, and cord:maternal ampicillin ratio in 21 women

Subject no.	BMI (kg/m ²)	Time (min)	Cord amp. conc. (μg/mL)	Maternal amp. conc. (μg/mL)	Cord:maternal amp. ratio
1	25.1	27	16.7	41.2	0.41
2	35.1	35	12.6	23.5	0.53
3	26.7	44	19.7	34.3	0.57
4	48.3	47	21.8	32.9	0.66
5	29.7	49	29.2	42.7	0.68
6	33.2	53	16.0	29.2	0.55
7	41.7	54	19.9	28.7	0.70
8	44.2	61	12.7	21.3	0.59
9	40.6	63	31.5	24.0	1.31
10	29	63	20.2	35.8	0.57
11	30.2	66	10.5	30.2	0.35
12	22.3	67	19.6	22.7	0.86
13	36	81	16.5	15.8	1.05
14	33.7	83	10.2	7.7	1.32
15	34.9	91	10.4	9.9	1.05
16	24.2	94	22.6	27.8	0.82
17	41.7	105	9.0	6.0	1.50
18*	27.9	107	7.8	0.7	10.94
19	31.7	144	10.5	7.5	1.41
20	23.8	268	10.9	2.2	4.93
21	33.2	338	8.4	1.5	5.64



Relation of cord vs maternal serum ampicillin concentration ratio to time in hours.

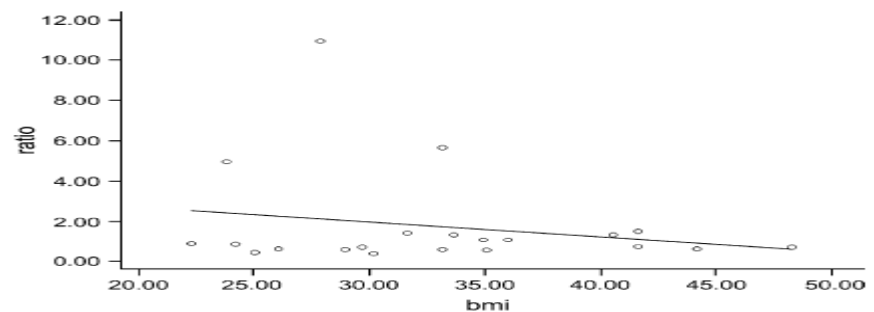


Figure 2 Lack of relation of cord vs maternal serum ampicillin concentration ratio to body mass index.

Durée du Traitement à l' Ampicilline et Transmission du GBS

Intervalle entre ampicilline & Acc.	Nb. de mères GBS Positives	Nb. de bébés colonisés (%)
Contrôles (pas ampicilline)	209	98 (47)
< 1 heure	30	13 (43)
1-2 heures	36	7 (19)
2-4 heures	80	2 (2.4)
> 4 heures	105	1 (0.9)

De Cueto & al, ICAAC 1995.# K193
De Cueto & al, OB GYN 1998;91:112-4

Duration of Intrapartum Prophylaxis for Neonatal Group B Streptococcal Disease: A Systematic Review. Obstetrics & Gynecology. 108(5):1254-1265, November 2006.

Illuzzi, Jessica L. MD; Bracken, Michael B. PhD

Department of Obstetrics, Gynecology & Reproductive Sciences, and the Center for Perinatal, Pediatric, and Environmental Epidemiology, Department of Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut.

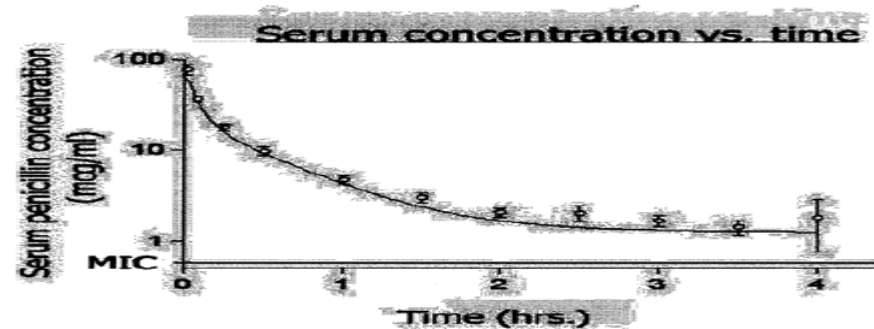
The 2002 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) guidelines for prevention of perinatal GBS disease recommend that all women be screened for GBS in the third trimester and, if positive, treated with intrapartum antibiotics for at least 4 hours before This 4-hour time threshold is present throughout the literature on intrapartum chemoprophylaxis for GBS, but its origins are enigmatic. None of the CDC guidelines included or referenced a systematic review of the relevant literature.

surveillance after delivery. In 1999, Benitz et al⁵ noted the lack of evidence in the literature regarding duration of intrapartum prophylaxis and questioned the emergence of the 4-hour threshold. In 2004, the New Zealand GBS Consensus Working Party conducted a review of the same body of literature and concluded, based on New Zealand's GBS prevalence rates, that well-appearing newborns born after 35 weeks or more of gestation to women *with* GBS risk factors who have received intrapartum prophylaxis less than 4 hours before delivery should be observed for 24 hours. Blood cultures, complete blood counts, or separation from the mother were not recommended.³³

Neither the studies identified in this systematic review nor the pharmacokinetic data provide a rationale for the 4-hour threshold. Routine use of invasive,

The only study to date on the pharmacokinetics of penicillin G in pregnancy was published in 2001. This demonstrated that maternal levels of penicillin G

exceeded the minimal inhibitory concentration for GBS by 5 minutes after a 1 million unit infusion of penicillin G. After 4 hours, the average maternal serum concentration was still 120-fold greater than the minimal inhibitory concentration.³² If penicillin G distributes in a similar manner, these studies suggest that maternal intrapartum therapy with ampicillin or penicillin would be able to achieve levels exceeding the minimal inhibitory concentration in the maternal, fetal, and amniotic fluid compartments rapidly and largely independent of duration before delivery.



Duration of Intrapartum Prophylaxis for Neonatal Group B Streptococcal Disease: A Systematic Review.
 Obstetrics & Gynecology. 108(5):1254-1265, November 2006.

Illuzzi, Jessica L. MD; Bracken, Michael B. PhD

Department of Obstetrics, Gynecology & Reproductive Sciences, and the Center for Perinatal, Pediatric, and Environmental Epidemiology,
 Department of Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut.

Table 4. Results of Included Cohort Studies: Likelihood of Neonatal Group B *Streptococcus* Colonization or Sepsis by Duration of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis

	Duration of Intrapartum Prophylaxis	GBS-colonized mothers	GBS-colonized neonates n (%)	Unadjusted OR	95% CI
Boyer et al ¹³ 1983	None	460	130 (28.3)	1.00 (ref)	—
	Less than 1 h	13	4 (30.8)	1.128	0.302–3.530
	1–2 h	23	1 (4.3)	0.115	0.006–0.558
	3–4 h*	28	1 (3.6)	0.094	0.005–0.448
	More than 4 h	55	3 (5.5)	0.146	0.035–0.407
DeCueto et al ¹⁴ 1998†	None	253	120 (47.4)	1.00 (ref)	—
	Less than 1 h	24	11 (45.8)	0.938	0.398–2.175
	1–2 h	21	6 (28.6)	0.443	0.154–1.129
	2–4 h	70	2 (2.9)	0.033‡	0.005–0.107
	More than 4 h	86	1 (1.2)	0.013‡	0.001–0.060
Pylipow et al ¹⁶ 1994	None	261	42 (16.1) [§]	1.00 (ref)	—
	4 h or less	43	5 (11.6)	0.686	0.255–1.845
	More than 4 h	28	0 (0)	0	0.000–0.626 ^{††}

GBS, group B *Streptococcus*; OR, odds ratio; CI, confidence interval; ref, reference.

* Interval defined by Boyer et al.¹³

† Modified from de Cueto et al.¹⁴

‡ Not statistically different, $P= .458$.

§ Includes nine infants with sepsis.

|| Includes two infants with sepsis.

†† Estimated upper confidence interval by Hanley method.³⁴



Duration of Intrapartum Prophylaxis for Neonatal Group B Streptococcal Disease: A Systematic Review.

Obstetrics & Gynecology. 108(5):1254-1265, November 2006.

Illuzzi, Jessica L. MD; Bracken, Michael B. PhD

Department of Obstetrics, Gynecology & Reproductive Sciences, and the Center for Perinatal, Pediatric, and Environmental Epidemiology, Department of Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut.

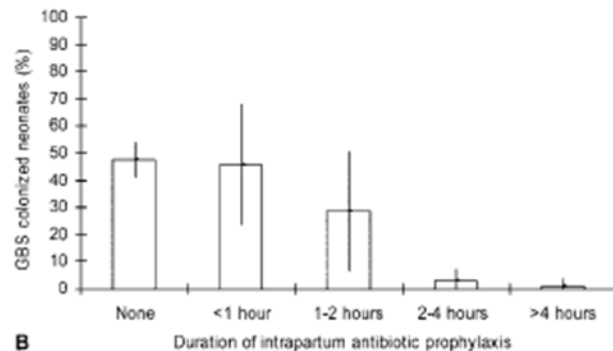
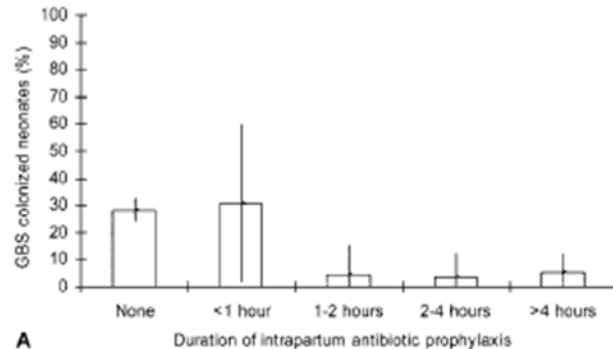


Fig. 1. Percentage of group B *Streptococcus*-colonized neonates born to group B *Streptococcus*-positive mothers by duration of intrapartum antibiotic prophylaxis. Vertical lines span 95% confidence interval of percentage of colonized neonates. **A.** Data from Boyer et al.¹³ **B.** Data from de Cueto et al.¹⁴ GBS, group B *Streptococcus*.

Table 5. Results of Case-Control Study: Likelihood of Neonatal Group B *Streptococcus* Sepsis by Duration of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis

	Cases [†]	Controls	Adjusted OR [†]	95% CI
Lin et al ¹⁵ 2001				
None	89	137	1.00 (reference)	-
Less than 2 h	9	17	0.29	0.08-1.08
2 h or more	9	50	0.11	0.04-0.30

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

[†] Cases of early-onset group B *Streptococcus* sepsis.

[†] Adjusted for race, rupture of membranes more than 18 hours, and maternal fever.

RN ASINTOMÁTICO CON RIESGO DE INFECCIÓN

Actitud:

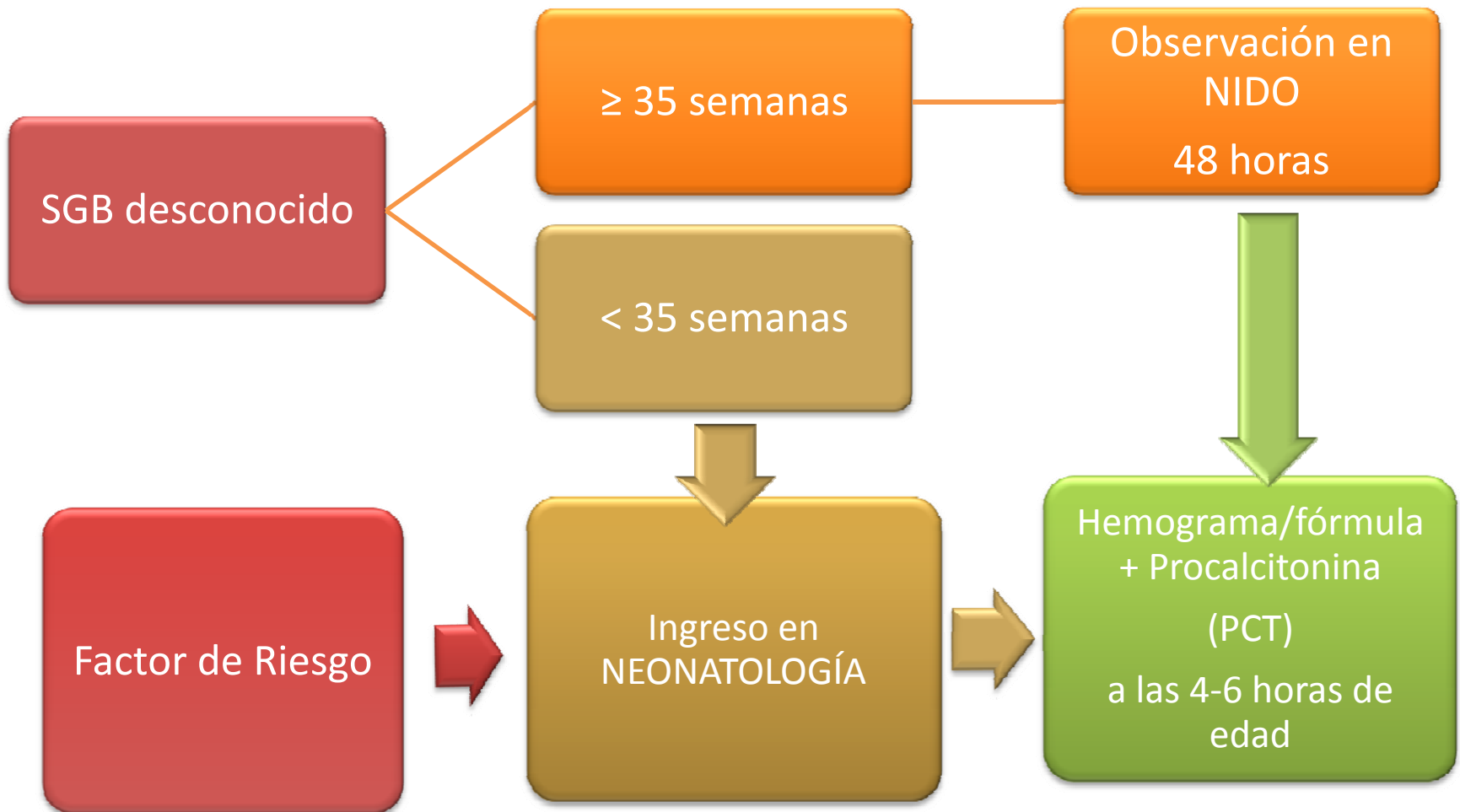
Observación en **Nido/Maternidad** o ingreso en Neonatología
(según diseño del Servicio y nº de factores de riesgo):

- **Hemograma/fórmula** manual + Proteína C Reactiva (**PCR**) a las **12 horas** de vida.
 - **NO EXTRAER HEMOCULTIVO:**
 - 10.000 hemocultivos para identificar una sepsis por SGB (Safier RA. *Pediatr Res* 2002;51(suppl):304A)

En caso de presentar síntomas o analítica alterada:

- Ingreso en Neonatología.
- Hemograma/fórmula manual + PCR (en el momento de la clínica o a las 6-12 horas de la previa).
- Extraer 1^{er} Hemocultivo.
- Punción lumbar: Citoquímica + Cultivo.
- Iniciar antibioterapia empírica: Ampicilina + Gentamicina (*Cefotaxima si meningitis*).

RN ASINTOMÁTICO CON RIESGO DE INFECCIÓN (PROTOCOLO H.U.F. Alcorcón)



ACTITUDES DE DUDOSA EFICACIA

TINCIÓN DE GRAM DE ASPIRADO GÁSTRICO

- Escaso VPP.
- Baja especificidad.
- Un resultado positivo refleja ambiente intrauterino infectado (no respuesta inflamatoria del feto).

LÁTEX ESTREPTOCOCO EN ORINA (Wellcogen®)

- Prueba sensible (90%), pero poco específica.
- Falsos + (colonización mucocutánea, en ausencia de infección).
- Poco fiable en niño asintomático con cultivos negativos.

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS ANALÍTICOS (I)

HEMOGRAMA SUGERENTE DE INFECCIÓN SI:

- **Leucocitosis:**
 - Cordón: $> 35.000/\text{mm}^3$
 - 6 - 24 horas: $> 30.000/\text{mm}^3$
 - 48 horas: $> 20.000/\text{mm}^3$
 - **Leucopenia** $< 5.000/\text{mm}^3$
- } **Poco sensibles e inespecíficas**
- Neutrófilos (12 horas de vida). Manroe et al. J Pediatr 95:89, 1979
 - **Neutropenia** $< 1.440/\text{mm}^3$ (sobre todo si se asocia a Distress Respiratorio)
 - Neutrofilia $> 15.000/\text{mm}^3$, desviación izquierda o granulaciones tóxicas.
 - Plaquetopenia $< 100.000/\text{mm}^3$. Inespecífico (10-60% de los RN sépticos)

**Evaluación inicial normal en $> 30\%$ casos.
Valorar repetir hemograma en 6-12 horas si existen dudas.**

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS ANALÍTICOS (II)

Manroe et al. J Pediatr 95 (1):89-98, 1979

- **INDICE INFECCIOSO (de Oski):** $\frac{\text{Neutrófilos inmaduros (cayados + metamielocitos)}}{\text{Neutrófilos totales (NI + segmentados)}}$

- **SUGERENTE DE INFECCIÓN SI:**
 - RNPt (<32 semanas) $\geq 0,2$

- RNT de $\left\{ \begin{array}{l} 0 - 24 \text{ h} > 0.16 \\ 60-120 \text{ h} > 0.13 \\ 5-28 \text{ días} > 0,12 \end{array} \right.$

‡ Ni/Nt > 0,3: sensibilidad 91%.

‡ Dudoso si > 0,10: repetir a las 6-12 horas y fijarse en PCR.

POSIBLES ALTERACIONES EN EL HEMOGRAMA EN DETERMINADOS PROCESOS NO INFECCIOSOS

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hijos de madres hipertensas. ➤ Hemorragia periventricular. ➤ Incompatibilidad Rh. ➤ Asfixia (Apgar <5 a los 5'). 	<p>Leucopenia (Neutropenia).</p>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hijos de madres tratadas con corticoides. 	<p>Leucocitosis.</p>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fiebre materna. ➤ Oxitocina intraparto (>6 horas). ➤ Parto laborioso: >18 h, nalgas, forceps... ➤ Convulsiones. ➤ Asfixia (Apgar <5 a los 5'). ➤ Hipoglucemia (< 30 mg/dL). ➤ Sd de Aspiración meconial (SAM). ➤ Llanto prolongado (>4 minutos). ➤ Neumotórax. ➤ Hemorragia intraventricular. ➤ Enfermedad hemolítica, cirugía, altitud... 	<p>Neutrofilia y aumento del índice de Oski. (entre 6-120 h)</p>

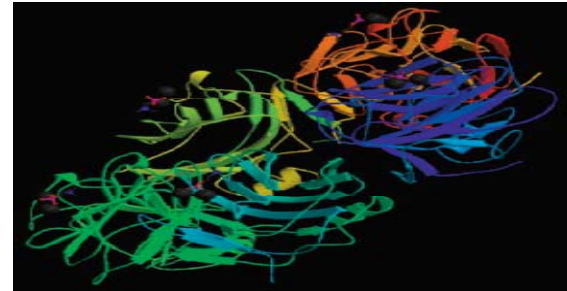
FACTORES NEONATALES SIN EFECTO EN EL RECuento DE NEUTRÓFILOS

- Raza
- Sexo
- Amniorrexis prematura (madre afebril)
- Vía de parto
- Diabetes materna
- Hiperbilirrubinemia fisiológica
- Fototerapia
- Distress respiratorio no complicado
- Taquipnea transitoria del RN
- Parto meconial (no SAM)
- Llanto <3 minutos
- Variaciones circadianas

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS ANALÍTICOS (III)

PCR SUGERENTE DE INFECCIÓN SI:

> 10 mg/L



- Globulina de síntesis Hepática actúa como carrier retirando material tóxico. Reacciona frente a polisacárido C del Neumococo.
- Reactante de fase aguda: ↑ a las 6-12 h de un estímulo inflamatorio, infeccioso o de daño tisular. Pico a las 36-48 h (8-60 h).
- Vida media de 19 horas. Desciende un 50% diario tras la resolución del estímulo: fiel predictor de la **eficacia del tto antibiótico**.
- Está elevada en el 50-90% de los RN con infección bacteriana sistémica.
- La cirugía, la asfixia, el distress respiratorio, la hemorragia intracerebral, los esteroides, las inmunizaciones, los partos vaginales instrumentales, las infecciones víricas por Herpes o Rotavirus y la neumonitis por aspiración de meconio pueden dar cifras elevadas de PCR.
- Sensibilidad del 60-82% y **Especificidad del 93-96%**. **VPP 95-100%**, VPN 75-87% (Mishra UK. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006;91:208-12)
- Las **PCR seriadas** aumentan considerablemente la sensibilidad (75-98%) y la especificidad (90%) diagnóstica así como el **VPN al 99%**

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS ANALÍTICOS (IV)

• Procalcitonina:

- Propéptido de la calcitonina. Origen en hepatocitos y monocitos.
- Niveles relacionados con severidad y mortalidad y eficacia del tratamiento.
- Pico a las 6-12 horas tras el estímulo.
- Vida media de 24-30 horas.
- Elevaciones “fisiológicas” las primeras 48 horas (20 ng/mL) ⇒ analítica precoz (4-6 horas).
 - Excelente marcador de sepsis tardía:
 - En pretérminos de > 7 ddv; un valor >0.5 ng/mL tiene una S del 97%
 - En niños PCT > 8 ng/mL: 100% eficiencia diagnóstica y 100% VPP y VPN.
- Aumentos en SDR, inestabilidad hemodinámica e HMD.
- Cut-off de **0.5 ng/mL** (mcg/L) en **sangre de cordón**: Sens 87.5% y Esp 98.7%. VPP 87.5%, **VPN 98.7%** (Joram N. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006;91:F65-F66)
- Un valor **<2 ng/mL** a las **6 horas de vida** permite descartar sepsis neonatal con una Sensibilidad del 100% y **VPN 100%** (Pastor Peidró, JA. An Pediatr 2007;67(6):530-5)

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS ANALÍTICOS (V)

- **IL-6:**

- Cut off > 100 pg/mL. Correlación directa niveles/severidad.
- Pico a las 2-3 horas y regreso a la basal a las 24-48 horas
- IL-6 de cordón: S 87-90%, E 93%, VPP 93% y VPN 93-100% (Mishra UK. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006;91:208-12)

- **G-CSF:**

- Niveles > 200 pg/mL tienen S 95% y VPN 99% para la sepsis precoz. (Mishra UK. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006;91:208-12)

- **Otros:**

- IL-8 (>50 pg/mL), IL-1 ra, CD 11b, CD 64, estudios de genética molecular (Polymerase Chain Reaction), etc

RN ASINTOMÁTICO CON RIESGO DE INFECCIÓN

Actitud según resultados analíticos:

- **TEST DE SEPSIS NEGATIVO:** observación clínica 24-48 horas (RNT o Pret).
- **TEST DUDOSO:** repetir 6-12 horas más tarde.
- **TEST POSITIVO:**
 - **Screening bacteriológico ampliado:**
 - Frotis ótico/faríngeo (si no se habían recogido antes).
 - Hemocultivo (1 mL al menos).
 - Punción Lumbar.
 - **Iniciar antibioterapia**
 - » **AMPICILINA + GENTAMICINA.**

RN SINTOMÁTICO



RN SINTOMÁTICO

LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA SEPSIS NEONATAL SUELEN SER INESPECÍFICAS

SÍNTOMAS A CONSIDERAR:

- **Respiratorio:** **Distrés respiratorio** (90% de los RN sépticos) en las primeras 4-6 h. de vida **de etiología poco clara**, necesidades $FiO_2 > 0.3$, pausas de apnea, cianosis, taquipnea.
- **Cardiocirculatorio:** Bradicardia con deterioro del estado general, hipotensión, taquicardia, mala perfusión periférica, shock, CID...
- **Neurológico:** Apgar < 5 al minuto, irritabilidad-letargia, hipotonía, disminución de la actividad espontánea, temblor/convulsiones, fontanela llena.
- **Digestivo:** Mala tolerancia digestiva, vómitos, diarrea, rechazo del alimento, distensión abdominal, íleo, deposiciones con sangre, visceromegalias.
- **Cutáneos:** Coloración pálido-grisácea, púrpura, petequias, ictericia precoz...
- **Mala regulación térmica:** hipotermia-fiebre.
- **Metabólico:** Hiperglucemia, acidosis metabólica.

RN SINTOMÁTICO O ANALÍTICA ALTERADA

Ingreso en
NEONATOLOGÍA

Hemograma/Fórmula
+ PCR + Hemocultivo

Punción Lumbar
(Citoquímica y
Cultivo)

Iniciar Ampicilina +
Gentamicina
(Cefotaxima si
meningitis)

RN SINTOMÁTICO o ANALÍTICA ALTERADA

- **Ingreso en neonatología y evaluación diagnóstica completa:**

- Hemograma con recuento y fórmula leucocitaria manual.
 - En el momento de la clínica ó 6-12 horas tras la analítica previa.
- PCR
- Hemocultivo (al menos 1 mL).
- Rx tórax *si distress respiratorio*.
- Punción Lumbar *si RN estable*.

Barbara J. Stoll, et al. To Tap or Not to Tap: High Likelihood of Meningitis Without Sepsis Among Very Low Birth Weight Infants. Pediatrics 2004; 113: 1181-1186.

- Cultivos de superficie (ótico y faríngeo). *Sólo en recién nacidos (<6 h)*.
- Urocultivo (PSP preferible) *si >72 horas de vida*.

Tamim MM et al. Analysis of the efficacy of urine culture as part of sepsis evaluation in the premature infant. Pediatr Infect Dis J. 2003 Sep;22(9):805-8.

- **Inicio de antibioterapia: Ampicilina y Gentamicina.**

- **Evaluación posterior (48-72 horas) según cultivos y PCR.**

- **Duración:**

- 7-10 días en las sepsis por Gram + (Estafilococos, Estreptococos).
- 14 días si Listeria spp o Gram - (E.Coli, Klebsiella, Enterobacter).
 - Gentamicina deseable 7 días al menos.
- Meningitis: 14 días si Gram + y 21 días si Gram -.
 - Gentamicina al menos 7-10 días.
- Si candidiasis sistémica ⇒ 3 semanas mínimo.

SEPSIS DE TRANSMISIÓN VERTICAL.

TRATAMIENTO:

- Iniciar ante la **SIMPLE SOSPECHA** de sepsis vertical.

- **Ampicilina y Gentamicina** como 1ª elección.

Empiric Use of Ampicillin and Cefotaxime, Compared With Ampicillin and Gentamicin, for Neonates at Risk for Sepsis Is Associated With an Increased Risk of Neonatal Death. Reese H. Clark, Barry T. Bloom, Alan R. Spitzer, and Dale R. Gerstmann. Pediatrics 2006; 117: 67-74.

- **Ampicilina y Cefotaxima** si se sospecha **meningitis**.

- ¿Obtención de **NIVELES SÉRICOS** (M de Hoog. Seminars in Fetal and Neonatal Med 2005;10,185-94)?:

- **Vancomicina**: Sólo medir niveles **VALLE** (5-10 mcg/mL) y sólo en **PREMATUROS** (<37 semanas).
- **Aminoglicósidos**: Medir niveles **SÓLO** en caso de **Ductus, fallo renal, asfixia, ECMO** o uso de **Indometacina**, pues:
 - Ni eficacia ni toxicidad correlacionada en Neonatos con niveles séricos.
 - Nefro u Ototoxicidad excepcional (y reversible) en Neonatos sometidos a cursos de tratamiento ≤7 días.

- Una vez confirmada la sepsis con el hemocultivo, el tratamiento antibiótico se fundamentará en el **ANTIBIOGRAMA**.

- **Duración:**

- 7-10 días en las sepsis por Gram + (estafilococo, estreptococo...).
- 14 días si Listeria o Gram - (E.Coli, Klebsiella...). Recomendable Gentamicina al menos 7 días.

MENINGITIS

- 1/2500 de los RN vivos.
- **1/3 de las meningitis cursan con hemocultivo negativo.**
 - Hacer PL si sintomatología y datos de laboratorio compatibles con infección sistémica:
 - Hemograma anormal y/o PCR > 10 mg/L.
- Alteraciones en el LCR indicativas de inflamación meníngea: (Sarff LD et al. J Pediatr 88:473; 1976)
 - número de leucocitos > 32/mm³.
 - proteinorraquia > 170 mg/dl.
 - glucorraquia < 34 mg/dl.
 - glucosa LCR/glucosa sérica menor de 0,44.
- Recordar que:
 - Citoquímica normal **NO** descarta meningitis. **¡Cultivo LCR!** Garges. Pediatrics; 2006;117,4: 1094-1100.
 - el recuento celular y proteico puede estar aumentado en PL traumática, hemorragia subaracnoidea o Intraventricular.
- **Etiología:** mismos gérmenes que para la Sepsis.
- **Tratamiento** empírico con **Ampicilina y Cefotaxima.**
- **Duración** del tto según el germen:
 - Meningitis no complicada por SGB o Listeria: 14 días
 - Por Gram -: 3 semanas ó 2 semanas tras documentar esterilización del LCR (la pauta más larga).
 - Candida spp: mínimo 3 semanas.

MENINGITIS II

- **Pronóstico:**

- Mortalidad del 50% en 1970 y <10% en 1997.

- **Meningitis por SGB:**

- Empeora el pronóstico:

- Clínica comatosa o semicomatosa
 - Pobre perfusión-Shock.
 - Leucopenia (< 5000/mm³)
 - Neutropenia (< 1000/mm³)
 - Proteinorraquia > 300 mg/dL.

- No afecta el pronóstico:

- Convulsiones al inicio.
 - Cantidad de bacterias en el Gram.
 - Severidad de la Hipogluorraquia.

- **Meningitis por Gram negativos:**

- Empeora el pronóstico:

- Leucocitosis en LCR (> 10.000/mm³)
 - Persistencia de cultivos de LCR positivos.
 - Presencia y persistencia de IL-1 y TNF elevados en LCR.
 - Proteinorraquia > 500 mg/dL.
 - Presencia y persistencia de antígeno K₁ del E. coli en LCR.

- **Secuelas:**

- Similar incidencia para Gram - y +: 30-50%.

- Sordera, retraso mental, retraso del lenguaje, daño motor, convulsiones, hidrocefalia, etc.

ANTIBIÓTICOS MÁS USADOS

Neofax 2007[®]

AMPICILINA

- Dosis y administración
 - IV directa o IM
 - **25 a 50 mgr/kg/dosis.**
 - **100 mgr/kg/dosis** en Meningitis o infección severa por Streptococo grupo B
- | Edad gestacional (semanas) | Días | Intervalo (horas) |
|----------------------------|---------------|-------------------|
| ≥ 29 | 0-28 | 12 |
| | ≥ 29 | 8 |
| 30-36 | 0-14 | 12 |
| | >14 | 8 |
| 37-44 | 0-7 | 12 |
| | > 7 | 8 |
| ≥ 45 | Todos | 6 |
- No se hacen niveles. Ajustar dosis si fallo renal
- Dosis máxima: 400 mgr/kg/día
- **Preparación**
 - Reconstituir con agua estéril a una concentración de:
 - 100 mgr/ml para IV por vía central, 50 mgr/ml para IV por vía periférica (ritmo <10mgr/kg/min, administración más rápida puede originar convulsiones)
 - 250 mgr/ml para administración IM
 - Una vez reconstituido usar dentro de 1 hora por pérdida de potencia. Si más diluida puede ser estable de 2 a 8 horas
- **Compatibilidad**
 - Glucosado al 5 %o 10% y SSF
- **Incompatibilidad**
 - Solución aminoácidos. Aminoglicosidos, Lactobionato de Eritromicina, Fluconazol, Hidralazina, Metoclopramida y Midazolam
- **Observaciones:**
 - Las penicilinas pueden inactivar los aminoglicósidos por lo que se administrarán con intervalo de 1 hora o lavando previamente la vía o usando vías separadas
 - Puede dar falsos (+) en glucosa en orina. Puede dar falsos (+) en test de Coombs
 - Contiene Na 3,1 mEq / g.

GENTAMICINA

- **Dosis y administración**

- IV: lento en 30 minutos

Edad gestacional (semanas)	Días	Dosis (mgr/kg)	Intervalo (horas)
≤ 29 *	0-7	5	48
	8-28	4	36
	≥ 29	4	24
30-34	0-7	4.5	36
	≥ 8	4	24
≥ 35	Todos	4	24

*o en RN con asfisia, DA o tto con Indometacina

- **Preparación**

- Preparado de 10 mgr/ml. Diluir 2 ml más 8 ml de agua para inyección y se tendrá una solución 2 mgr/ml. Esta dilución es estable durante 4 días en nevera
- Máxima concentración: 40 mgr/ml

- **Compatibilidad**

- S. G5%, G10%, SSF

- **Incompatibilidades**

- Anfotericina B, Ampicilina, Cefepima, Furosemida, Imipenem/Cilastina, Heparina (concentración >1U/ml), Indometacina, Meticilina, Mezlocilina, Nafcilina, Oxacilina, Penicilina G, Propofol Ticarcilina/clavulanato

- **Observaciones**

- Nefrotóxico y ototóxico mayor en combinación con otros que lo son
- Aumenta el efecto de bloqueantes neuromusculares
- No administrar al tiempo con Penicilinas, esperar 1 hora, lavar bien la vía o administrar por otra vía

CEFOTAXIMA

- **Dosis y administración**

- IV lento en 30 minutos o IM
- **50 mgr/kg/dosis**
- 25 mgr/kg/dosis en infección gonocócica

- | Edad gestacional (semanas) | Días | Intervalo (horas) |
|----------------------------|---------------|-------------------|
| ≤ 29 | 0-28 | 12 |
| | ≥ 29 | 8 |
| 30-36 | 0-14 | 12 |
| | >14 | 8 |
| 37-44 | 0-7 | 12 |
| | > 7 | 8 |
| ≥ 45 | Todos | 6 |

- Profilaxis de oftalmía gonocócica en RN de madres con Gonorrea en el momento del parto: 100 mgr/kg IV lento (30') dosis única seguida de profilaxis oftálmica tópica

- **Monitorización**

- No niveles. Hemograma periódico.

VANCOMICINA

- **Dosis y administración**

- IV lento en 60 minutos
- Meningitis: 15 mgr/kg/dosis
- Bacteriemia: 10 mgr/kg/dosis

- | Edad gestacional (semanas) | Días | Intervalo (horas) |
|----------------------------|-------|-------------------|
| ≤ 29 | 0-14 | 18 |
| | >14 | 12 |
| 30-36 | 0-14 | 12 |
| | >14 | 8 |
| 37-44 | 0-7 | 12 |
| | > 7 | 8 |
| ≥ 45 | Todos | 6 |

- Dosis máxima: 15 mgr/kg/dosis con intervalo cada 6 – 12 horas ó 60 mgr/kg/día

- Función renal y punto de infusión

- **Preparación**

- Vial de 500 mgr se reconstituye con 10 ml de agua para inyección para concentración de 50 mgr/ml. Esta solución es estable en nevera durante 14 días. 2º dilución 10 ml de la primera dilución más 90 ml de SSF para concentración de 5 mgr/ml. Esta dilución es estable durante 4 días en nevera
- Concentración máxima 5 mgr/ml

- **Compatibilidad**

- S.G5%, S.G10%, SSF

- **Incompatibilidad**

- Cefazolina, Cefepima, Cefotaxima, Cefoxitina, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cloranfenicol, Dexametasona, Heparina (concentración > 1 UI/ml), Metilina, Mezlocilina, Nafcilina, Pentobarbital, Fenobarbital, Piperacilina, Ticarcilina.

- **Observaciones**

- Administración en < 60 minutos puede relacionarse con S. Del Hombre rojo

ACTITUD A SEGUIR

HEMOGRAMA/PCR	HEMOCULTIVO	CLÍNICA	ACTITUD	DIAGNÓSTICO
-	-	No	Suspender antibióticos	Falsa sospecha de sepsis neonatal
-	+	No	Atbs 5-7d	Bacteriemia neonatal asintomática
+	-	Si	Atbs 7d	Sepsis clínica RN
+	+	+/-	Atbs 7-10 d	Sepsis RN confirmada

GRACIAS...

