

# Hoja de ruta

- 1.- Objetivos
- 2.- Definiciones
- 3.- Manifestación Clínica
- 4.- Epidemiología
- 5.- Factores de Riesgo
- 6.- Patogenia
- 7.- Diagnostico y hallazgos de laboratorio.
- 8.- Agentes etiológicos
- 9.- Gram + y -
- 10.- Terapia Antibiótica
- 11.- Prevención
- 12.- Conclusiones



# **Objetivos**

#### Objetivo general:

 Desarrollar conceptos esenciales sobre la sepsis neonatal e identificar los problemas subsecuentes a su manifestación clínica en el RN.

#### Objetivo específico:

 Relacionar la clínica de la sepsis a la práctica médica hospitalaria permitiendo reconocer diferentes etiologías como tratamiento existente para estos.



#### Tabla III. Manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal

#### CLÍNICA INICIAL

"No va bien". Mala regulación de la temperatura (fiebre/hipotermia).

Dificultades para la alimentación. Apatía. Taquicardia inexplicable.

FASE DE ESTADO.- Se acentúa la clínica inicial y además:

#### Síntomas digestivos:

- Rechazo de tomas
- -Vómitos/diarrea
- Distensión abdominal
- Hepatomegalia
- Ictericia

#### Signos neurológicos:

- Apatía/Irritabilidad
- Hipotonía/hipertonía
- Temblores/convulsiones
- Fontanela tensa

#### FASE TARDIA.- Se acentúa la clínica anterior y además:

#### Signos cardiocirculatorios:

- -Palidez/cianosis/moteado ("aspecto séptico")
- Hipotermia, pulso débil
- Respiración irregular

#### Síntomas respiratorios:

- Quejido, aleteo, retracciones
- Respiración irregular
- Taquipnea
- Cianosis
- Fases de apnea

#### Signos hematológicos

- Ictericia a bilirrubina mixta
- Hepatoesplenomegalia
- Palidez



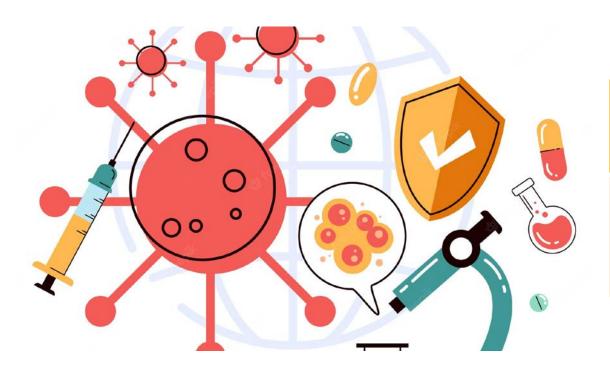
#### Presentación clínica

- Sufrimiento fetal y en sala de partos.
  - Termoregulación inestable.
  - Sintomas cardiorrespiratorios.

# ¿Qué puede estar sucediendo?

- Infecciones virales (VHS; Enterovirus; CMV; VRS)
- Infecciones parasitarias: (Toxoplasmosis)
- Infecciones por hongos: (Candidiasis)
- Síndrome de abstinencia neonatal
- Síndrome de dificultad respiratoria
- Hipoglicemia
- Neumotórax
- Aspiración de meconio
- Arritmias Cardiacas
- Anomalías congénitas





RNT (> 37 sem EG)	RN Prematuros tardíos (34 – 36 sem EG)	
Incidencia: de 1 a 2 casos por cada 1000 NV.	Incidencia: de 4,4 y 6,3 por cada 1000 NV.	Intervalo en el que se involucran otros factores.

# **Epidemiología**

- Incidencia global estimada oscila entre 1 a 5 casos por 1000 nacidos vivos. Metaanálisis global señala que es de 22 por 1000 NV.
- Y la tasa de mortalidad asociada es de 11 al 19%.
- A nivel mundial la sepsis y otras infecciones graves provocaron cerca de 430.000 muertes neonatales por año.

[La incidencia de sepsis de inicio temprano en USA ha disminuido por profilaxis antibiótica intraparto para estreptococos del grupo B (GBS). Las tasas asociadas a este microorganismo han disminuido de 0,6 por 1000 NV a 0,25 por 1000 NV].

# **Patogénesis**

#### Infección de inicio temprano:

- Transmisión vertical por líquido amniótico.
- Parto vaginal (Bacterias en tracto genital de la madre).
- Corioamnionitis materna.
- Colonización materna por estreptococos del grupo B.
- Uso de fórceps o electrodos para monitorización intra-uterina.

#### Infección de inicio tardío:

- Transmisión vertical por colonización vertical con infección posterior.
- Transmisión horizontal por proveedores de atención o fuentes ambientales.
- Alteración en barreras epiteliales por procedimientos (catéteres).
- Partos pretermino.

# Factores de riesgo para infección neonatal

A continuación un Tips

**SEPSIS VERTICAL SEPSIS NOSOCOMIAL** Prematuridad RN Muy bajo de peso Catéteres intravasculares Rotura prematura de membranas Rotura prolongada de membranas Otros artefactos (tubo endotraqueal, sondajes, etc.) Signos de corioamnionitis Nutrición parenteral Liquido amniótico maloliente Antibioticoterapia previa Hipoxia fetal/ depresión al Cirugía nacimiento Infección urinaria materna sin tratamiento o con tratamiento incorrecto Gérmenes patógenos en el canal del parto (especialmente estreptococo

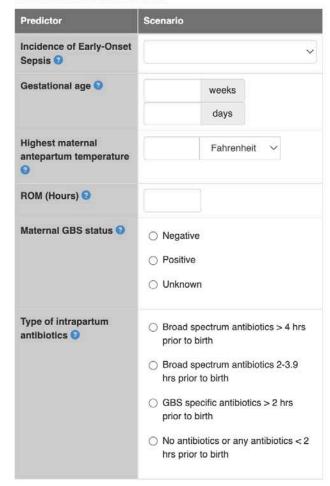
[Tabla I. Factores de riesgo para la infección neonatal: extraído de "Protocolo diagnóstico de infección" M. García-del Río, G. Lastra, A. Medina, T. Sánchez-Tamayo Servicio de neonatología. Hospitales Materno-Infantil y Clínico universitario. Cátedra de Pediatría. Málaga].

agalactiae)

# Estimación de riesgo

- Herramienta diseñada por expertos (Grupo Kaiser).
- Calcula el riesgo de sepsis de inicio temprano en un RN > 34 SDG
- Calculadora que genera probabilidad de sepsis por cada 1000 RN.
- Factores de riesgo maternos y presentación clínica del bebé.

#### Please enter details below.





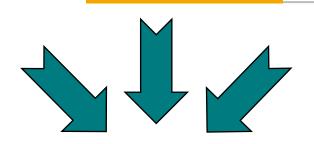
https://neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org

# Diagnóstico:

- Requiere un alto índice de sospecha.
- Sepsis es comprobada por cultivo: El hemo cultivo es el Gold Standart.
- Sepsis probable: NO es un diagnóstico, curso clínico semejante a una sepsis con cultivos (-) debe ser estudiada con exámenes de laboratorio en serie y con atención clínica oportuna con antibiótico terapia.
  - "Es mejor tratar de más que de menos".
- Infección poco probable: Sintomatología leve, hemocultivos (-) y laboratorios normales, la terapia empírica debe interrumpirse después de 36 a 48 horas.



## Laboratorio



O1
Hemocultivos



O2
Cultivo de LCR

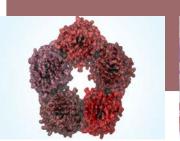


O3 Hemograma



04

PCR



05

Procalcitonina



06

Interleucinas IL -6















### 1) Hemocultivo

Es el Gold-Estándar para diagnostico de sepsis.

Está indicado para las sospechas de sepsis previas a las 72 horas de vida.

Se necesita mínimo 1 ml de sangre, óptimo 2 ml. Ante resultados (-), se recomienda realizar un segundo cultivo antes de descartar sepsis.



Puede ser un verdadero desafío considerando que los valores se ven afectados dependiendo de las SDG, el peso al nacer y los ddv.

# 2) Cultivo de LCR

- 1. Aumento del contenido leucocitos: >20 células y PMN > 60%.
- 2. Proteinorraquia: >1.2 g/l RN de termino, >2 g/l RN de pretérmino y >3.0 g/l en el RN <1000 gramos.
- 3. Hipoglucorraquia: < 60 % glicemia simultanea
- 4. Gram: tinción y visualización morfología de bacterias presentes.
- 5. Se recomienda repetir la punción lumbar a las 24-48 horas en los casos confirmados de meningitis por gérmenes Gram (-), Streptococcus pneumoniae y cuando no exista mejoría clínica.

# 3) Hemograma - ¿Dónde poner el ojo?

- Recuento de glóbulos blancos.
- Porción de neutrófilos inmaduros/totales (I/T).
- Recuento absoluto de neutrófilos (ANC).
- (I/T)<sup>2</sup> / ANC es el mejor indicador.

```
2. Hemograma: Son sugerentes de sepsis neonatal:

Leucocitos totales >30.000/mm³ (primeras 24 h. Monroe et al)

< 5.000/mm³

Neutrófilos >15.000/mm³

<5.000/mm³ en <24h de vida y <1.500/mm³ en >24h de vida índice I/T > 0.2

Trombocitopenia < 100.000/mm³
```

\*Cuando este I/T es ≥ 0,8 hay una alta probabilidad de mortalidad por sepsis

#### Concepto de desviación a izquierda:

Se refiere a la pérdida de células inmunes maduras producto de reacción a noxas y un aumento de la celularidad inmune inmadura.

Se relaciona con el índice I/T.

Índice Inmaduros totales = X/Y

### PCR, Procalcitonina e Interleucinas

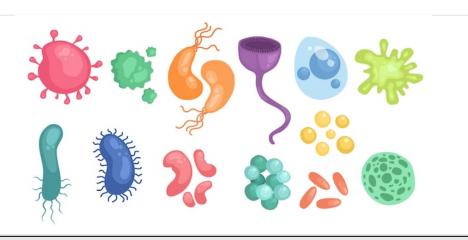
La PCR y la procalcitonina son marcadores que traducen variedad de estímulos inflamatorios (infección, asfixia, neumotórax).

Ambas aumentan naturalmente entre las primeras 24 - 36 horas de vida.

No son sensibles ni específicos para sepsis. Pero valores normales durante las primeras 48 horas de vida son indicativas de ausencia de sepsis.

Hay numerosas investigaciones sobre factores de inflamación con las IL (2-6-8), el factor de necrosis tumoral alfa y el CD64.

# Agentes Etiológicos



Algunos patógenos menos comunes\*

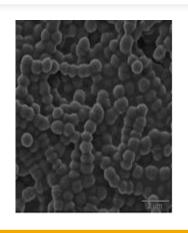
	. acogenios comunicis	/ inguines paregeries menes containes	
Comienzo temprano <sup>¶</sup>			
Recién nacidos a término y prematuros tardíos (EG ≥34 semanas)	■ EGB ■ <i>E. coli</i>	■ Enterobacter , Enterococcus , Klebsiella , Listeria , H. influenzae no tipificable , otros bacilos gramnegativos entéricos, S. aureus , estreptococos viridans	
Recién nacidos prematuros (EG <34 semanas)	■ E. coli ■ EGB	• CoNS, Enterobacter , Klebsiella , Listeria , otros bacilos gramnegativos entéricos y no entéricos, S. aureus , estreptococos viridans	
Inicio tardío <sup>¶</sup>			
Recién nacidos a término y prematuros tardíos (EG ≥34 semanas)	<ul> <li>E. coli</li> <li>EGB</li> <li>Patógenos adicionales observados en el entorno de la UCIN: S. aureus , CoNS</li> </ul>	<ul> <li>Enterobacter , Klebsiella , Listeria , N. meningitidis , otros bacilos gramnegativos entéricos y no entéricos, Salmonella , S. pneumoniae , estreptococos viridans</li> <li>Patógenos adicionales observados en la UCIN: Citrobacter , Enterococcus , Pseudomonas , Serratia</li> </ul>	
Recién nacidos prematuros (EG <34 semanas)	<ul> <li>Contras</li> <li>S. aureus</li> <li>E. coli</li> <li>Klebsiella</li> <li>EGB</li> </ul>	• Citrobacter , Enterobacter , Enterococcus , Listeria , otros bacilos gramnegativos entéricos y no entéricos, Pseudomonas , Salmonella , Serratia , estreptococos viridans	

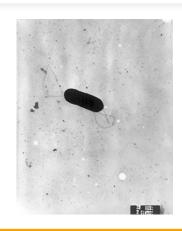
Tabla 2. Extraída desde resumen UptoDate "Sepsis Neonatal".

Patógenos comunes\*

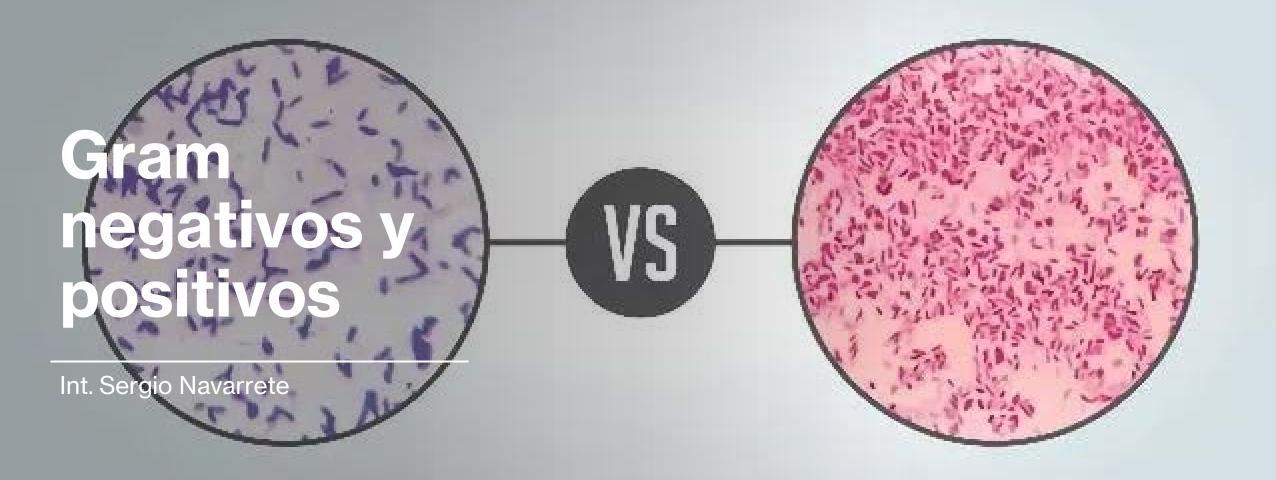
# Comparativo agentes infecciosos más prevalentes – Sepsis neonatal precoz



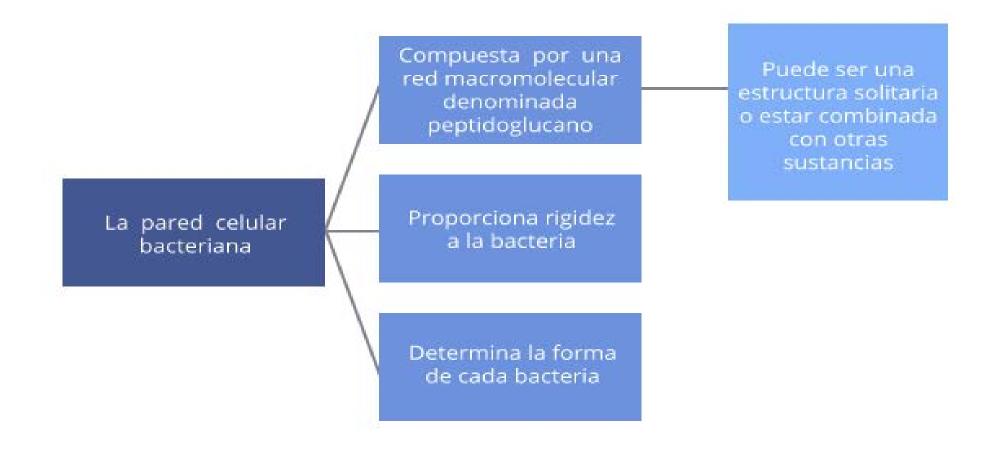




<b>Escherichia Coli</b>	Estreptococcus Grupo B	Listeria Monocytogenes
Bacteria Gram (-)	Bacteria Gram (+)	Bacteria Gram (+)
Enterobacteriaceae	Streptococcus Agalactiae	Bacilo Listeriaceae
Adquirido en canal del parto	Vía intra-amniótica o CP	Oportunista
Anaerobia facultativa	Aerobio facultativo	Anaerobio facultativo
NEC; Inf. Urinaria; Meningitis	Meningitis; Neumonía;	Abortos; Meningitis

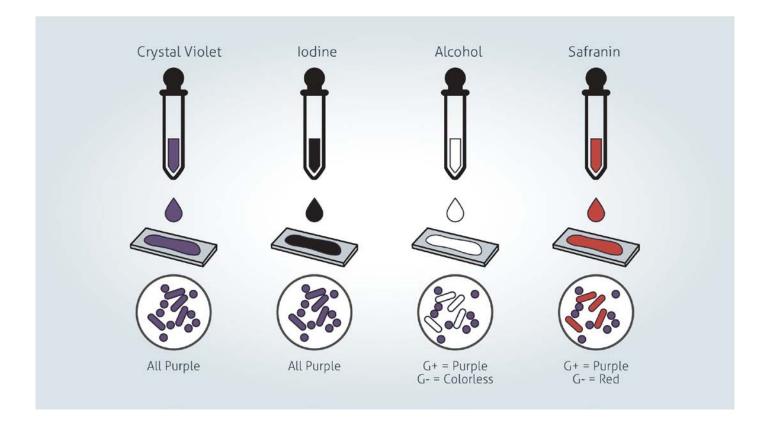


### **Pared Celular**

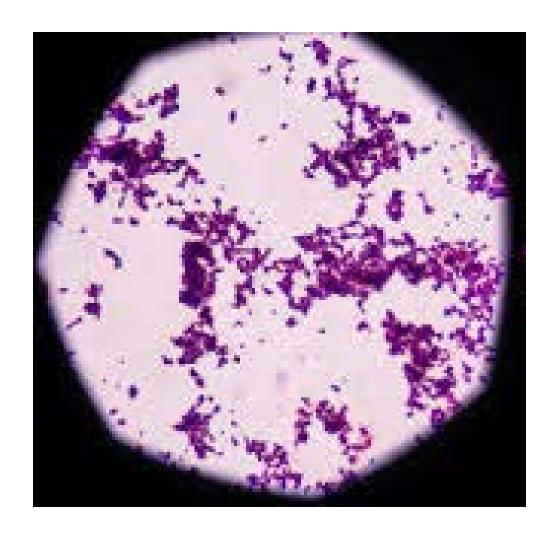


#### Tecnica Tincion Gram

- Hans Christian Gram bacteriologo dánes
- Diferenciación de bacterias mediante morfología
- Metodo:
  - Cristal violeta
  - Decolorar con alcoholacetona
  - fucsina o safranina
- CLAVE: PEPTIDOGLICANO (Mureína) principal constituyente de pared celular



### Gram Positivo



Varias capas de peptidoglicano

Genera estructura gruesa y rigida

Clave para replicacion y supervivencia de la celula

Contiene acidos teicoicos (alcohol): lipteicoico y teicoco. (hidrofobicidad)

# **Gram positivo**

#### Algunos antibióticos eficaces contra Gram+:

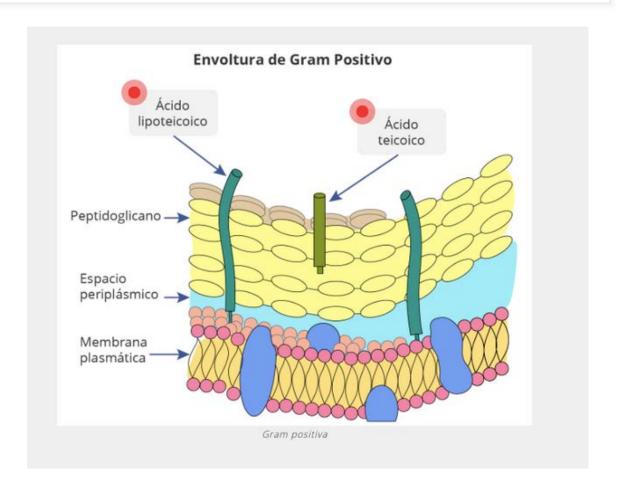
- Penicilinas, Amoxicilinas, Ampicilinas, Cefalosporinas.
- Bacitracina
- Enrofloxacina
- Sulfamidas
- Tetraciclinas
- Tilosina

#### Algunos antibióticos eficaces contra Gram-:

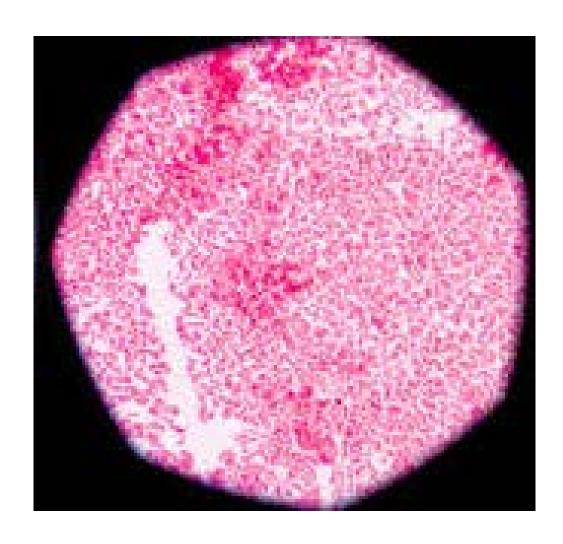
- Neomicina, Gentamicina, Estreptomicina.
- Enrofloxacina
- Sulfamidas
- Tetraciclinas
- Colistina

#### Bacterias Gram+:

- Bacillus
- Listeria
- Staphylococcus
- Streptococcus
- Enterococcus
- Clostridium
- Mycoplasmas (se tiñen como Gram-)
- Mycobacterias (se tiñen como Gram-)

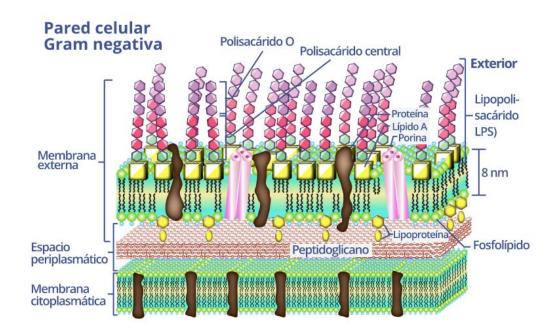


# **Gram Negativo**



- Contiene capa lipidica externa
- Delgada capa de peptidoglicanos
- La membrana externa está compuesta por una bicapa lipidica.
- Porinas

# Gram negativo



#### Bacterias Gram -:

- Haemophilus
- Klebsiella
- Legionella
- Pseudomonas
- Escherichia
- Proteus

- Enterobacter
  - Enterobacter
- Salmonella
- Pasteurella
   Bordetella
- Diructella
- Riemerella

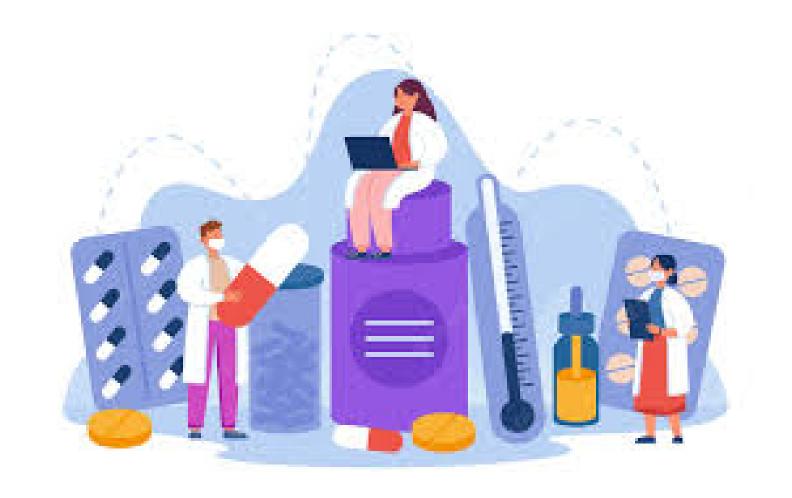
#### Bacteria Gram + Bacteria Gram -Los ácidos teicoicos son su factor de No contiene ácidos teicoicos, ni lipoteicoicos. virulencia. Cuentan con una membrana externa. Contienen mayor cantidad de petidoglicano y constituye el 50 % del material de la pared. Los LPS son un factor de virulencia. Contienen menor cantidad de petidoglicano: constituye del 5 al 10 % del material de la pared. Porinas Lipopolisacáridos Membrana externa Petidoglicano Lipoproteína -Proteínas Membrana citoplasmática Fosfolipidos— Estructura Gram + Estructura Gram -

Características	Gram +	Gram –
Membrana externa	Х	SI
Pared celular	Gruesa	Delgada
LPS	Х	SI
Endotoxina	Х	SI
Ácido teicoico	Presenta a menudo	X



# Terapia antibiotica

1era Línea – Por Int. Cristina Pérez



# **Ampicilina**

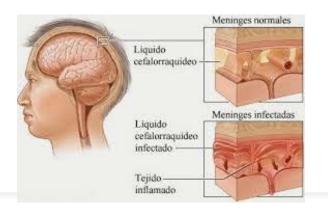
- Antibiótico.
- Penicilina semisintética.
- Amplio espectro antimicrobiano frente a bacterias Gram positivas, Gram negativas y anaerobios.

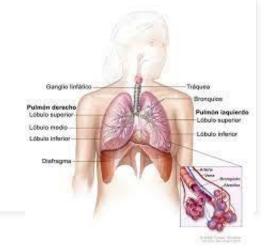


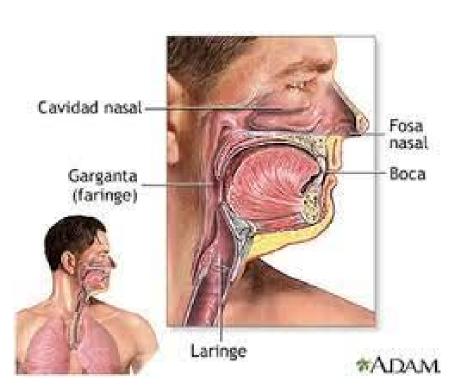
#### **Presentaciones**

- Tabletas de 500 mg.
- Suspención oral de 125 mg por 5 ml.
  - Ampolla de 1 gr.

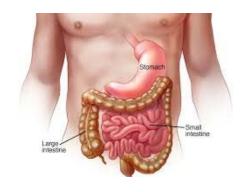
# Indicaciones







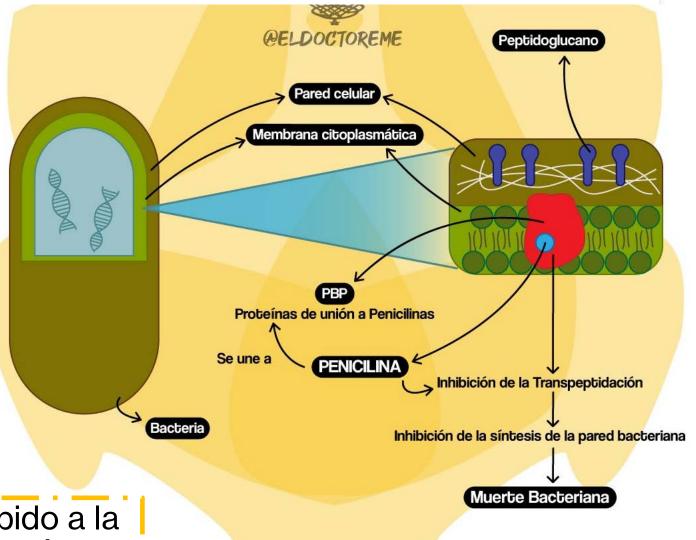
- Infección y septicemias graves de oído, nariz y garganta.
- Infecciones respiratorias y odontoestomatológica.
- Infecciones de piel y tejido blando.
- Infecciones gastrointestinal, genitourinaria.
- Afecciones neurológicas, meningitis bacteriana.
- Cirugías, traumatología.





# MECANISMO DE ACCIÓN

- →La ampicilina se une a una o más de las proteínas de unión a penicilina (PBP)
- → Se inhibe el paso final de transpeptidación de la síntesis de peptidoglicano en las paredes celulares bacterianas
- →Inhibiendo así la biosíntesis de la pared celular.



Las bacterias finalmente se lisan debido a la actividad continua de las enzimas autolíticas de la pared celular (autolisinas y mureína hidrolasas) mientras se detiene el ensamblaje de la pared celular.

Mutación cromosómica en el ADN.

# Mecanismos de de resistencia

Inactivación enzimática a las beta-lactamasas.

Alteración de la permeabilidad de la membrana bacteriana.

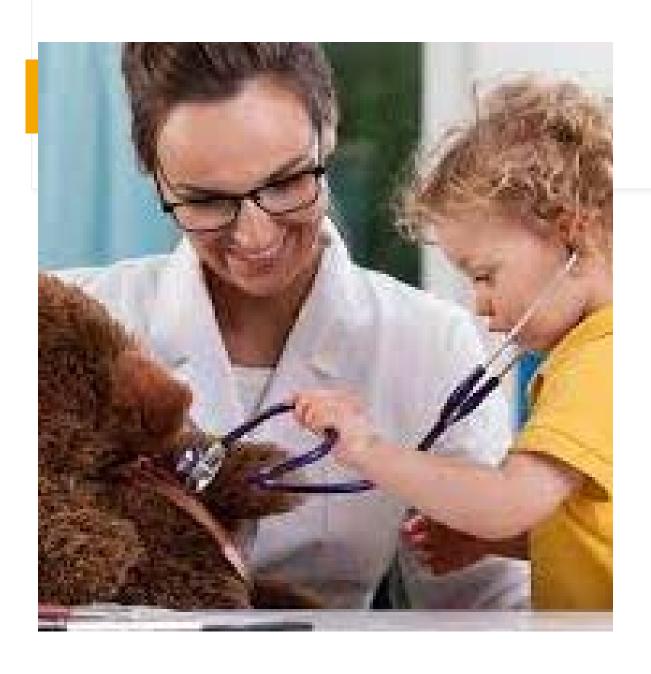
Aumento de la expulsión del ATB



Peso corporal	Edad posnatal	Dosis
	≤7 días	50 mg/kg/dosis cada 12 horas
≤2 kg	8 a 28 días	75 mg/kg/dosis
22 Ny	o a zo dias	cada 12 horas
	29 a 60 días	50 mg/kg/dosis cada 6 horas
>2kg	≤28 días	50 mg/kg/dosis cada 8 horas
	29 a 60 días	50 mg/kg/dosis cada 6 horas

# Dosis Neonatológica

Duración de la terapia → La terapia empírica generalmente se puede **interrumpir** cuando los cultivos de sangre son estériles a las **36 a 48 horas** de incubación, a menos que haya evidencia de infección específica del sitio.



# Dosis Pediátrica

- Oral
- 50 a 100 mg/kg/ día divididos cada 6 horas
- Dosis máxima diaria: 2.000 mg/ día .
  - IM, IV:
- 50 a 200 mg/kg/ día divididos cada 6 horas
- Dosis diaria máxima: 8 g/día
- \*Se recomiendan dosis más altas (300 a 400 mg/kg/ día; dosis máxima diaria:
   12 g / día) para algunas infecciones.

Precaución con la dosis en pcte con insuficiencia renal.

## Gentamicina

- Antibiótico.
- Aminoglucósido
- Indicada en el tratamiento, a corto plazo, de las infecciones graves producidas por cepas de bacilos aeróbicos gram negativos y bacilococos sensibles a gentamicina.

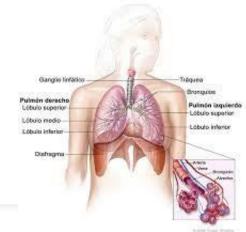


#### **Presentación**

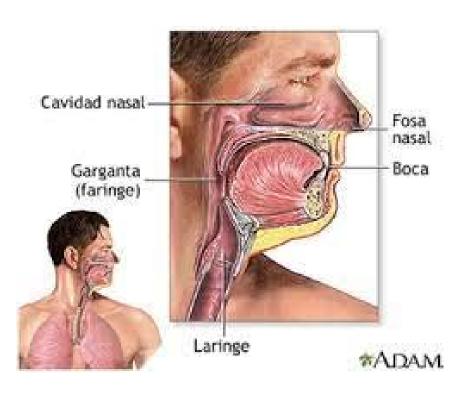
• Ampolla de 20- 40- 80-160 mg

### Indicaciones

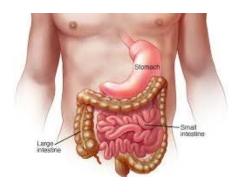




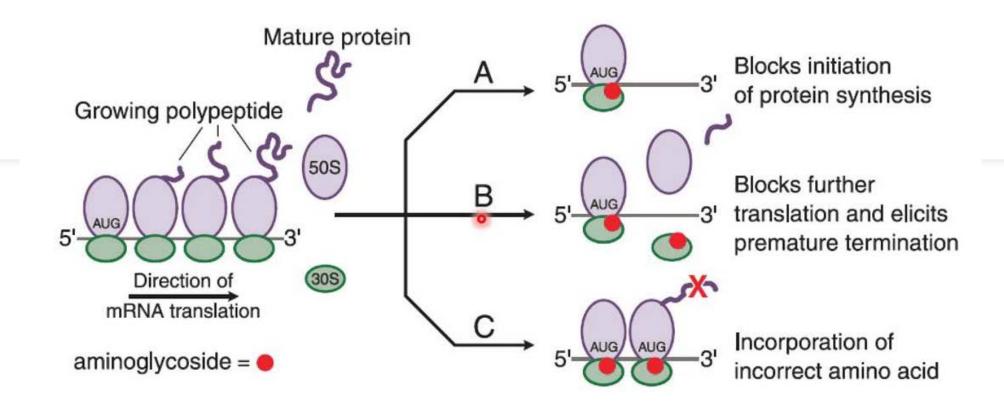




- Septicemia (incluyendo bacteriemia y sepsis neonatal).
- Infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo quemaduras).
- Infecciones nocosomiales de las vías respiratorias bajas, incluyendo neumonía grave
- Infecciones complicadas y recurrentes de las vías urinarias.
- Infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis.
- Endocarditis bacteriana.
- Tratamiento de infecciones quirúrgicas.







# Mecanismo de acción

Interfiere con la síntesis de proteínas bacterianas al unirse a la subunidad ribosómica 30S:

- Bloquea el inicio de la síntesis de proteínas
- Bloqueo de la translocación
- Incorporación de un aminoácido incorrecto

Deficiencia del receptor ribosómico (mutante cromosómico).

# Mecanismos de resistencia

Destrucción enzimática del medicamento (resistencia transmisible mediada por el plásmido, de importancia médica)

Falta de la permeabilidad a la molécula del medicamento y falta de transporte activo hacia el interior de la célula.



# Dosis



- La dosis recomendada de acuerdo a la revisión de las fichas técnicas en Europa\* (se recomienda la dosis única diaria como primera opción en todos los grupos de edad):
- Recién nacidos: 4-7 mg/kg/día en una dosis
- Lactantes > 1mes: 4.5-7.5 mg/kg/día en una o dos dosis
- Niños y adolescentes: 3-6 mg/kg/día en una o dos dosis
- Neonatos y prematuros:
- **≤29 semanas** → 0- 7días: 5mg/kg/48h

8-28 días 4mg/kg/36h

≥29 días: 4mg/kg/24h

• **30 -34 semanas** → 0-7 días: 4,5mg/kg/36h

≥8 días: 4mg/kg/24h

• ≥35 semanas: todas edades → 4mg/kg/24h

### Prevención

- Vertical:
  - Profilaxis antibiótica intraparto para la madre.

- Nosocomial:
  - Lavado de manos
  - Alimentación con leche humana
  - Medidas protocolizadas relacionadas al uso de catéteres, antes, durante y después de la inserción
  - No utilizar inhibidores de la bomba de protones.
  - Inicio de estimulación trófica y alimentación temprana para disminuir los días de nutrición parenteral.

# Conclusiones

- 1. La sepsis neonatal necesita sospecha y exámenes complementarios.
- 2. La clínica es inespecífica y muy variada.
- 3. El medico debe tener una conducta activa para evitar caer en "puntos de no retorno".
- 4. Existen amplia gamma de microorganismos perjudiciales para el RN, se debe ajustar la terapia antibiótica tan pronto se tengan resultados.
- 5. El Hemo cultivo es el Gold estándar para diagnosticar sepsis.



#### Referencias

- Puopolo, K. M., Benitz, W. E., & Zaoutis, T. E. (2018). Management of Neonates Born at ≥35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics, e20182894. doi:10.1542/peds.2018-2894
- Morven S. Edwards, MD. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. UpToDate – Resume 2022 Neonatal Sepsis.
- Factores de riesgo para la infección neonatal: extraído de "Protocolo diagnóstico de infección" M. Garcíadel Río, G. Lastra, A. Medina, T. Sánchez-Tamayo Servicio de neonatología. Hospitales Materno-Infantil y Clínico universitario. Cátedra de Pediatría. Málaga].

