

# SEPSIS NEONATAL

*Dra. Alexandra Uherek – Residente de Pediatría*

ROTACIÓN NEONATOLOGÍA USS

FEBRERO 2023

# HOJA DE RUTA

- Introducción
- Epidemiología
- Factores de riesgo
- Fisiopatología
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Conclusiones
- Bibliografía



# INTRODUCCIÓN SEPSIS NEONATAL

- **No existe consenso para definir sepsis neonatal** → sobrediagnóstico...
- **Patología neonatal grave, que puede tener consecuencias para toda la vida \***

Efectos adversos ATB  
usados innecesariamente  
y Resistencia bacteriana

Hospitalización  
prolongada innecesaria

Procedimientos  
innecesarios

Superinfecciones  
(fúngicas u otras)

Gastos significativos en  
salud

Impacto familiar  
(separación Binomio  
madre e hijo).

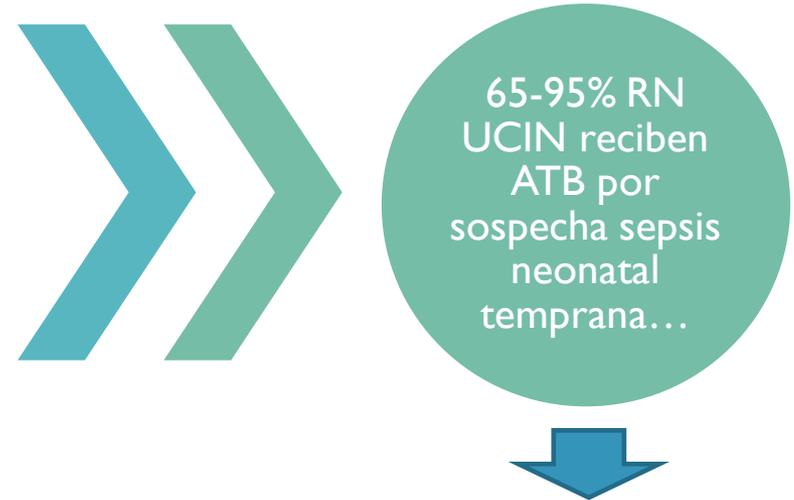
*Síndrome clínico caracterizado por manifestaciones sistémicas de infección durante las primeras cuatro semanas de vida (con al menos un hemocultivo positivo)...*



*La sospecha de sepsis neonatal es un problema de salud pública, con impacto negativo en la salud individual, pública y la economía.*

# EPIDEMIOLOGÍA

- Riesgo RN asintomáticos con FR: 0,21%.
- Riesgo RN examen dudoso: 2,6%
- Riesgo RN sintomáticos: 11%



...pero solo 1- 5% tienen HCT (+)...

## SEPSIS NEONATAL TEMPRANA:

Riesgo inversamente relacionado con EG:

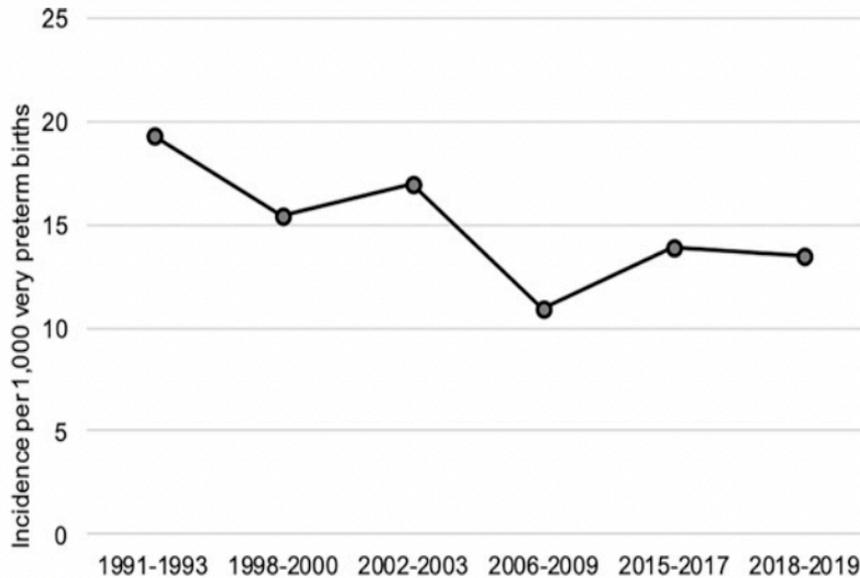
- RN 22 y 28 sem: 18-47/1000 RNV.
- RNT: 0,5/1000 RNV.

## SEPSIS NEONATAL TARDÍA:

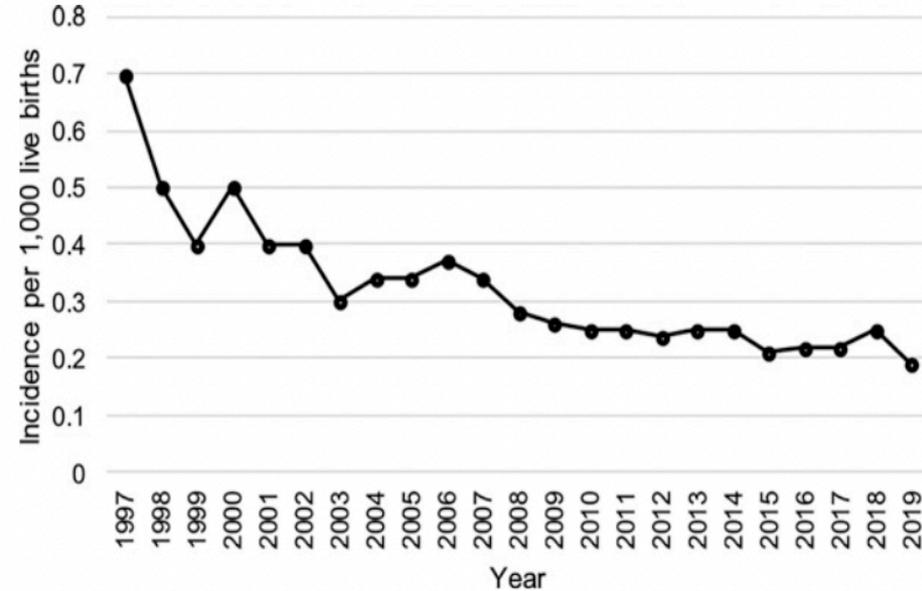
- Incidencia hasta 20 % <1500 g y 40 % <750 g.

# EPIDEMIOLOGÍA

## Sepsis precoz y medidas de prevención salud pública...



**Figure 1.** Incidence of early-onset sepsis among very preterm infants over time. Data for 1991–1995, 1998–2000, 2002–2003, 2006–2009, and 2015–2017 were abstracted from Neonatal Research Network early-onset sepsis surveillance reports for infants with birthweights of 401–1,500 g. (2)(4)(5)(6)(7) Data for 2018–2019 were abstracted from a Vermont Oxford Network early-onset sepsis epidemiology report including infants with birthweights of 401–1500 g and/or gestational age of 22–29 weeks. (8)



**Figure 2.** Incidence of group B *Streptococcus* early-onset sepsis over time. Adapted from Centers for Disease Control and Prevention Active Bacterial Core Surveillance (ABC) for Group B *Streptococcus* (GBS) 1997–2019. (61) Incidence rates reflect cases per 1,000 live births for ABCs areas. Early-onset invasive GBS cases defined as isolates of GBS from a normally sterile site among infants <7 days of age.

# CLASIFICACIÓN

## Sepsis neonatal Precoz

- <72 hrs.
- Frecuente diagnóstico y baja prevalencia: 1% RNV.

## Sepsis neonatal Tardía

- >72 hrs.
- Incidencia 0.6-14.2% RN internados.
- Sospecha no tan frecuente, pero > incidencia meningitis.

■ **Antecedente UCIN:** SA, Pseudomonas, Acinetobacter y Enterococos.

**TABLE 92.1** Bacteria Causing Neonatal Septicemia

Bacteria	Importance of Pathogen	
	Early Onset	Later Onset <sup>a</sup>
<b>GRAM-POSITIVE BACTERIA</b>		
Group B <i>Streptococcus</i>	+++	+
Viridans streptococci	++	+
<i>Enterococcus</i> spp.	+	++
Coagulase-negative staphylococci	-	+++
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	++
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	+
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	+
<b>GRAM-NEGATIVE BACTERIA</b>		
<i>Escherichia coli</i>	+++	++
<i>Klebsiella</i> spp.	+	++
<i>Enterobacter</i> spp.	+	++
<i>Citrobacter</i> spp.	-	+
<i>Serratia marcescens</i>	-	+
<i>Pseudomonas</i> spp.	-	+
<i>Salmonella</i> spp.	-	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	+
Other nonenteric gram-negative bacilli	-	+
Other enteric gram-negative bacilli	+	+
<b>ANAEROBIC BACTERIA</b>		
<i>Bacteroides</i> spp.	+	+
<i>Clostridium</i> spp.	-	+
Others	-	+

# CLASIFICACIÓN

**TABLE 92.2** Features Distinguishing Early-Onset From Later-Onset Bacterial Infection in Neonates

Feature	Early Onset <sup>a</sup>	Late Onset	Late, Late Onset
Time of onset (days of age)	≤3 or <7	>3 or ≥7–89	≥90
Maternal complications of labor or delivery	Common	Less common	Common
Incidence of prematurity	25%	Less common	Median birth weight <1000 g
Source of organism	Maternal genital tract	Maternal genital tract; nosocomial; community	Nosocomial; community
Usual clinical presentation	Nonspecific or respiratory distress	Nonspecific or focal	Nonspecific or focal
Mortality rate (%)	5–15	2–10	5–60

# FACTORES DE RIESGO

## ■ Sepsis Precoz:

**Table 3.** Risk Factors for Early-onset Sepsis

### Maternal

#### Factors that facilitate pathogenesis

- Duration of rupture of membranes
- Preterm rupture of membranes
- Group B *Streptococcus* (GBS) colonization
- Prior birth of infant with GBS infection
- Ingestion of *Listeria*-contaminated food
- Mode of delivery

#### Factors associated with evolving infection

- Intrapartum fever
- Confirmed intraamniotic infection
- Preterm labor
- Maternal tachycardia

### Neonatal

#### Factors that facilitate pathogenesis

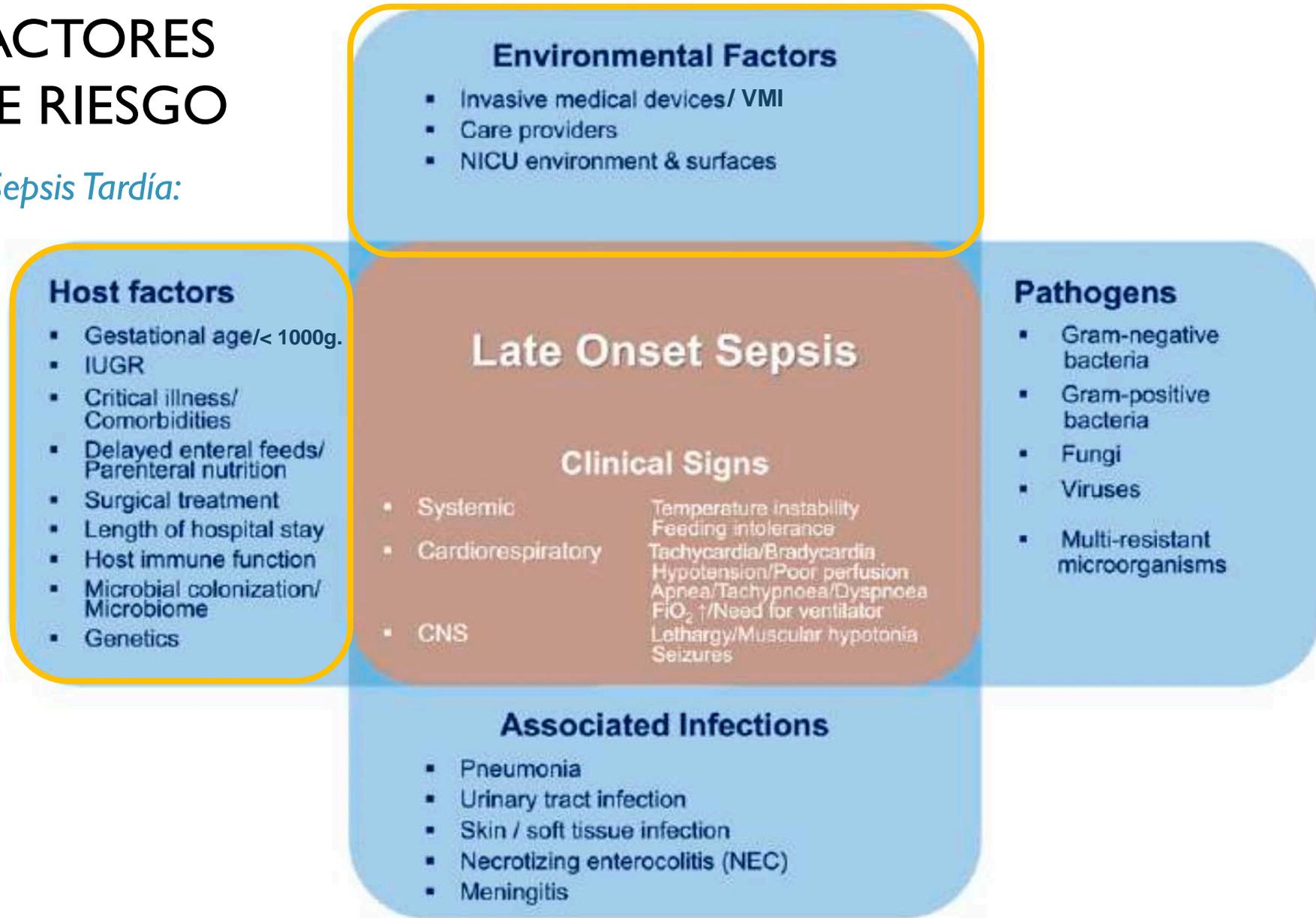
- Prematurity
- Low birthweight
- Male sex

#### Factors associated with evolving infection

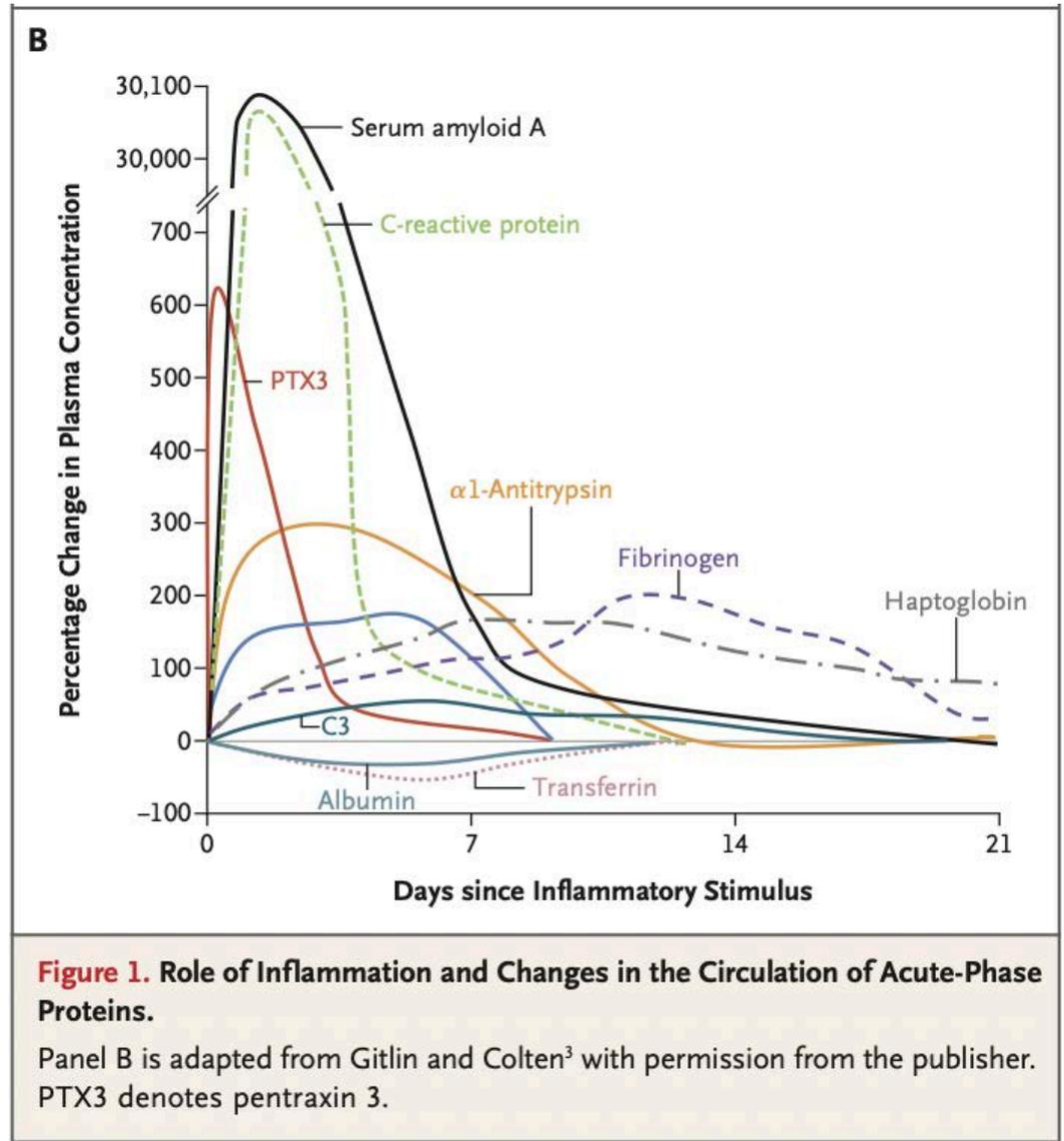
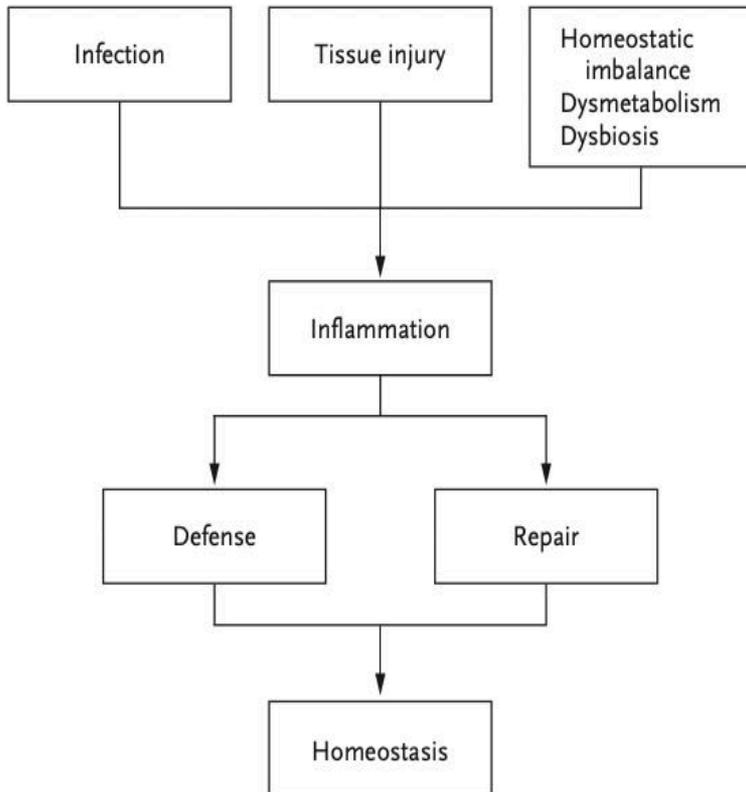
- Clinical illness
- Meconium-stained amniotic fluid
- Fetal tachycardia

# FACTORES DE RIESGO

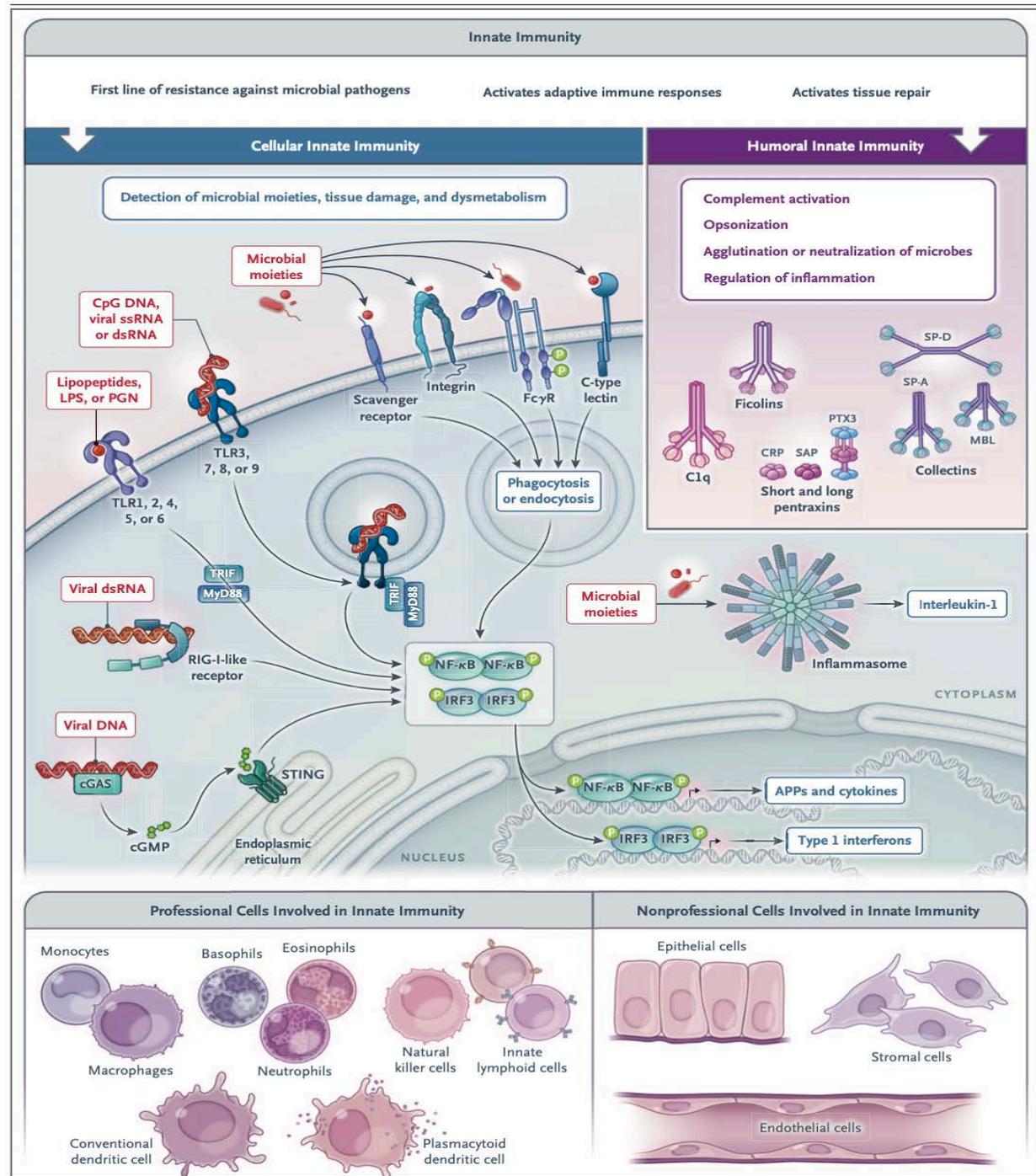
## ■ Sepsis Tardía:



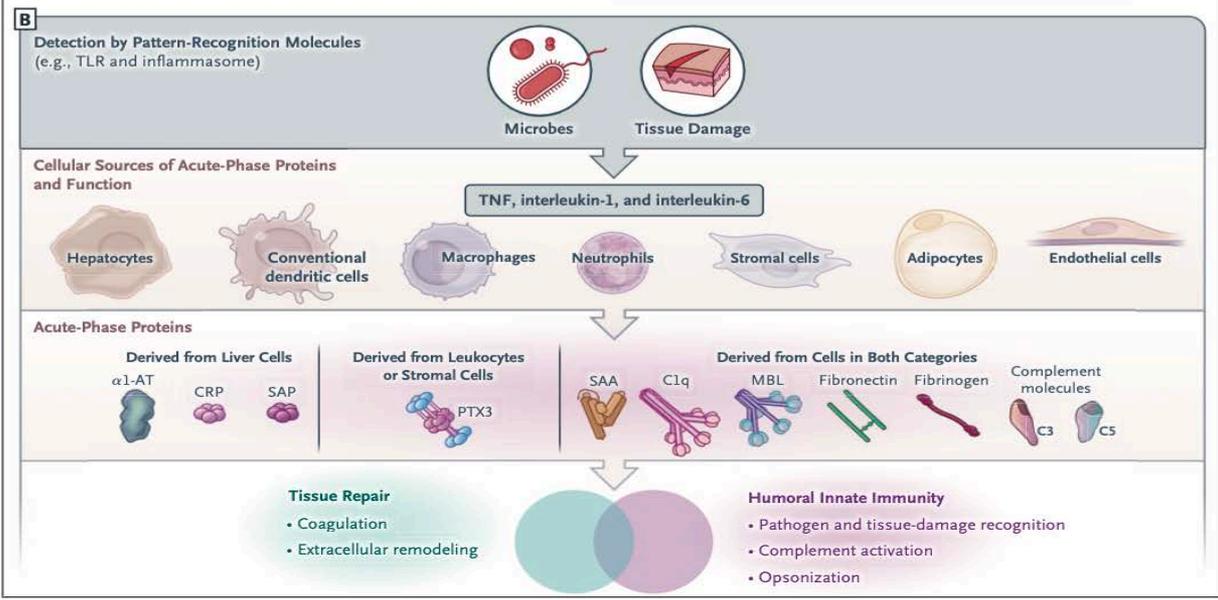
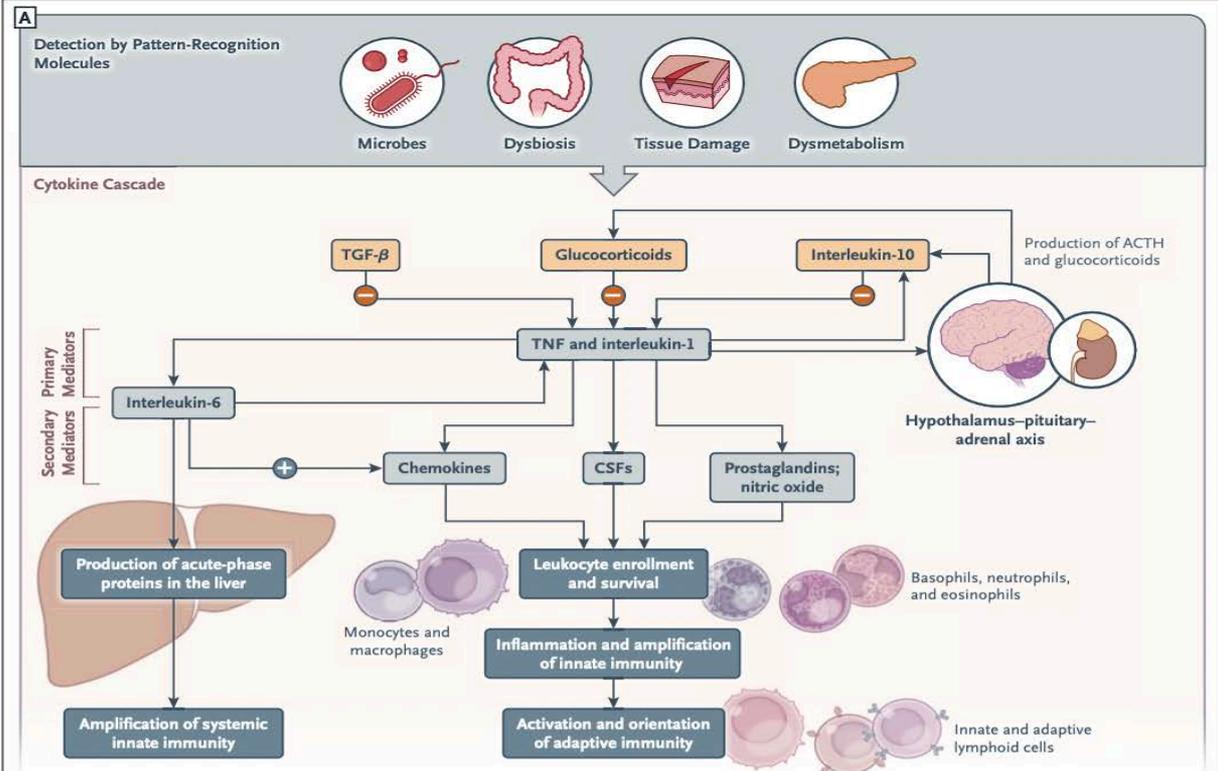
# FISIOPATOLOGÍA



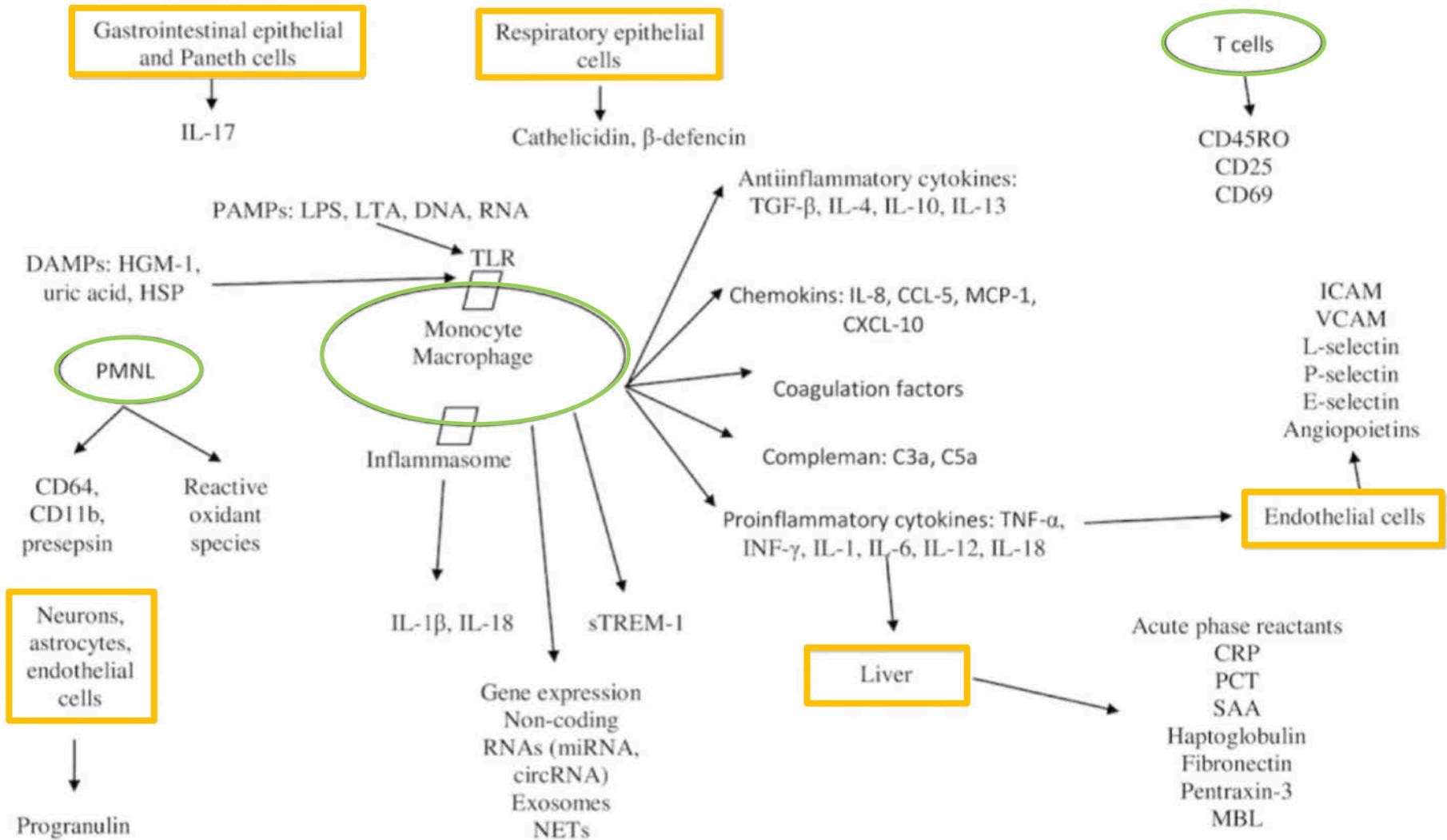
# FISIOPATOLOGÍA



# FISIOPATOLOGÍA



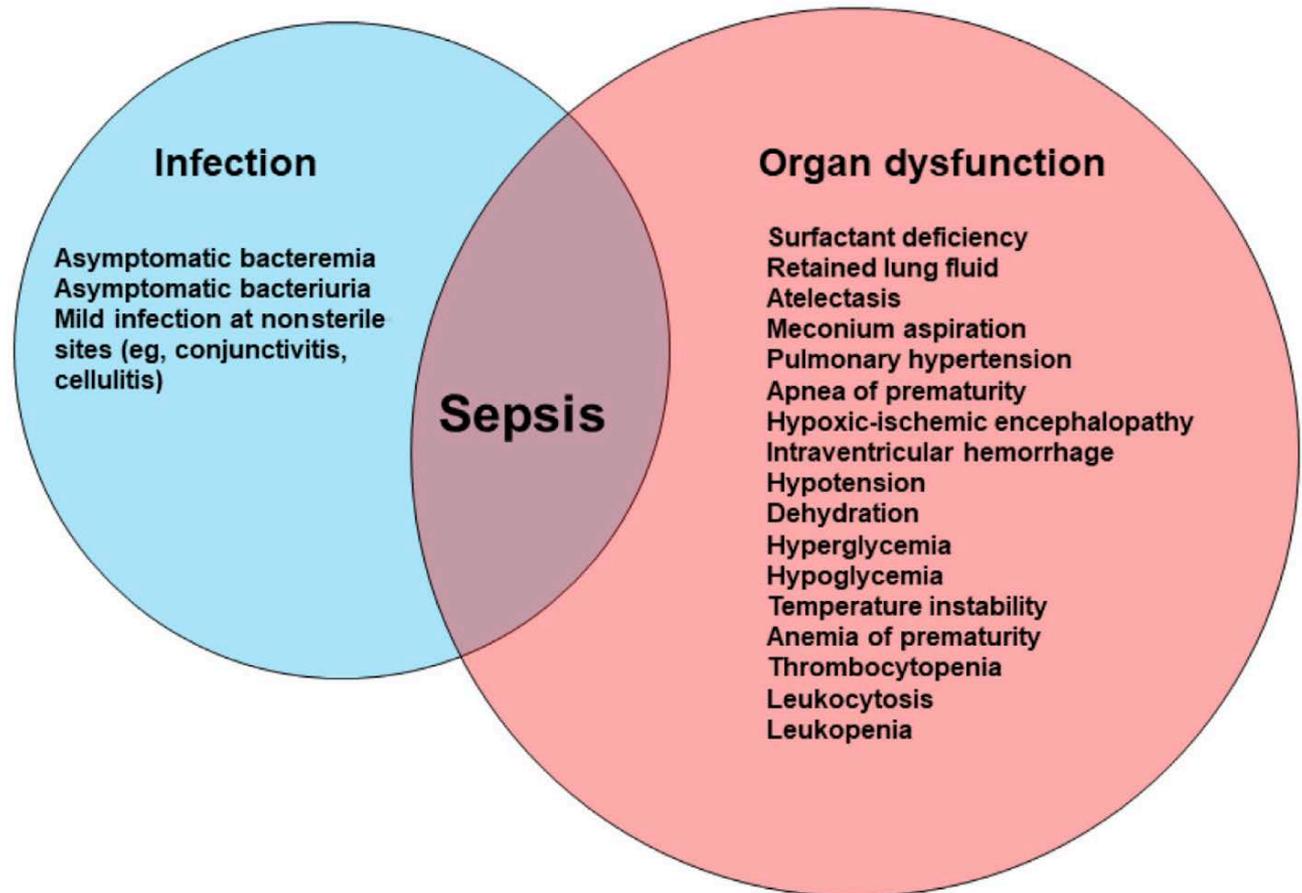
# FISIOPATOLOGÍA



**Figure 2. The relationship between host immunity and biomarkers**

# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Signos y síntomas **inespecíficos**.
- Examen físico normal y asintomático: **buen valor predictivo negativo de sepsis**.
- Bacteriemia en ausencia de signos clínicos: **infrecuente**.



**Fig. 1.** Although a formal consensus definition of neonatal sepsis has not been developed, it is generally defined as an infection causing organ dysfunction because of a dysregulated response. As shown, there are many causes of organ dysfunction in infants, particularly those who are premature. Therefore, a careful evaluation for infection and organ dysfunction is indicated before assigning sepsis as the cause of these clinical signs.

# CLÍNICA

## Sepsis clínica?...

### CUADRO 2. Escaso valor predictivo positivo de signos clínicos sugerentes de sepsis neonatal

SIGNO CLÍNICO	PREVALENCIA (%)	VPP# (%)
Apneas/ Bradicardia	54,8	14,5
Síntomas digestivos *	46,3	13,9
Requerimientos de O <sub>2</sub>	36,6	16,8
GB: Inmaduro/Totales > 0,2	33,1	16,7
Aumento en apoyo de VM	29,2	17,4
Intolerancia alimentaria	25,4	15,4
Letargia/ Hipotonía	22,7	19,6
G. Blancos > 20.000	22,0	15,1
Inestabilidad Térmica	10,8	10,2
Acidosis metabólica	8,6	22,4
Hiperglicemia	8,3	18,2
Neutropenia (<1500 )	8,0	20,7
Hipotensión	4,6	31,3

#VPP: Valor Predictivo Positivo.

\*Incluye: distensión abdominal, intolerancia gástrica, residuo gástrico o sangre en deposiciones. (30)

TABLE 92.4 Clinical Signs of Bacterial Infections in the Newborn

Clinical Sign	Frequency of Sign	
	Septicemia	Meningitis
Hyperthermia	+++	+++
Hypothermia	++	++
Respiratory distress	++	++
Apnea	+	+
Jaundice	++	++
Lethargy	++	+++
Anorexia or vomiting	++	++
Irritability	+	++
Convulsions	–	++
Bulging or full fontanel	–	++
Diarrhea or abdominal distention	+	+
Hypotension	++	+

+++ , encountered in  $\geq 50\%$ ; ++ , frequently associated (25%–49%); + , occasionally observed (15%–24%); – , rarely associated (<15%).

Adapted from Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, et al., eds. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016:217–271.

# CLÍNICA: FIEBRE

*En los primeros días de vida hay 2 causas frecuentes de hipertermia, sin requerimiento uso ATB:*

## CUADRO 10. Origen infeccioso y no infeccioso de la fiebre

INFECCIOSO	NO INFECCIOSO
Color pálido, lívido reticularis	Color rubicundo
Rechazo al alimento	Avidez por los líquidos
Hipoactivo, hipotónico	Hiperactivo, irritable
Disociación de temperatura tronco-extremidades	No disociación de temperatura tronco-extremidades
Antecedentes perinatales de factores de riesgo para infección o medio epidemiológico familiar positivo.	Antecedentes de bajo ingreso de líquidos, sobre arropamiento, medio ambiente caluroso.
Ictericia prolongada; diarrea	Ictericia por amamantamiento, pocas deposiciones.
Persistencia de hipertermia con la administración de líquidos	Desaparición de la hipertermia con administración de líquidos
No disminuye hipertermia después de desnudar al niño y tomar nuevamente la temperatura a los 15-30 minutos sin realizar otras medidas antitérmicas	Disminuye hipertermia después de desnudar al niño y tomar nuevamente la temperatura a los 15-30 minutos sin tomar otras medidas antitérmicas
En la primera semana de vida: pérdida de < 10% o menos del peso de nacimiento.	En la primera semana de vida: pérdida de un 15% o más del peso de nacimiento.

# DIAGNÓSTICO:

*Dificultades para el clínico...*

Diagnóstico temprano y preciso de sepsis neonatal mejora el pronóstico y el tiempo de exposición a antibióticos en RN infectados.



## Problemas en el diagnóstico

Múltiples hallazgos clínicos que imitan sepsis

Criterios SIRS: baja sensibilidad (42%) y especificidad (74%)

Biomarcadores existentes pero no eficaces

Tabla 1. Score SOFA pediátrico

	0	1	2	3	4
<b>Respiratorio</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	≥400	300-399	200-299	100-199 con soporte respiratorio	>100 con soporte respiratorio
SatO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	≥292	264-291	221-264	148-220 con soporte respiratorio	<148 con soporte respiratorio
<b>Coagulación</b>					
Plaquetas (cél./mm <sup>3</sup> )	≥150 000	100 000-149 000	50 000-99 000	20 000-49 000	<20 000
<b>Hepático</b>					
Bilirrubina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
<b>Cardiovascular</b>					
PAM (mmHg) o necesidad de drogas vasoactivas (µg/kg/min)	PAM <1 mes: ≥46 1-11 m: ≥55 12-23 m: ≥60 24-59 m: ≥62 60-143 m: ≥65 144-216 m: ≥67 >216 m: ≥70	PAM <1 mes: <46 1-11 m: <55 12-23 m: <60 24-59 m: <62 60-143 m: <65 144-216 m: <67 >216 m: <70	Necesidad de drogas vasoactivas: dopamina ≤5 o dobutamina (cualquier dosis)	Necesidad de drogas vasoactivas: dopamina 5-15 o adrenalina ≤0,1 o noradrenalina ≤0,1	Necesidad de drogas vasoactivas: dopamina >15 o adrenalina >0,1 o noradrenalina >0,1
<b>Neurológico</b>					
Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b>					
Creatinina (mg/dl)	<0,8	0,8-0,9	1,0-1,1	1,2-1,5	≥1,6
<1 mes	<0,8	0,8-0,9	1,0-1,1	1,2-1,5	≥1,6
1-11 m	<0,3	0,3-0,4	0,5-0,7	0,8-1,1	≥1,2
12-23 m	<0,4	0,4-0,5	0,6-1,0	1,1-1,4	≥1,5
24-59 m	<0,6	0,6-0,8	0,9-1,5	1,6-2,2	≥2,3
60-143 m	<0,7	0,7-1,0	1,1-1,7	1,8-2,5	≥2,6
144-216 m	<1,0	1,0-1,6	1,7-2,8	2,9-4,1	≥4,2
>216 m	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	≥5

# ESTUDIO DIAGNÓSTICO:

*No existen pruebas de laboratorio confirmatorias de sepsis.*

Leucopenia y leucocitosis: baja sensibilidad para predecir sepsis (GB hasta 40.000 en RN sanos 1° 24-72 hrs)

Leucopenia < 5.000: > valor en RN sintomáticos en 1° 24-48 h, aunque sensibilidad no supera el 50%.

CUADRO 6. **Valores predictivos, sensibilidad, y especificidad del hemograma**

VARIABLE	SENSIBILIDAD %	ESPECIFICIDAD %	VPP %	VPN# %
Leucopenia < 5.000	13 	90 	50	58
Leucocitosis > 15.000	30	75	50	60
Neutropenia < 1.500	13	87 	44	57
Neutrofilia > 7.500	43	80	44	58
Plaquetopenia	36	92	78	66

Trombocitopenia en el 50% RN con sepsis bacteriana, pero es un signo tardío...

**Cociente inmaduros/totales  $\neq$  0,2:** *sensibilidad 80-85% en sepsis temprana y 60% en sepsis tardía. VPN 95% a 99% en sepsis temprana y de 50% a 55% en sepsis tardía.*

# ESTUDIO DIAGNÓSTICO:

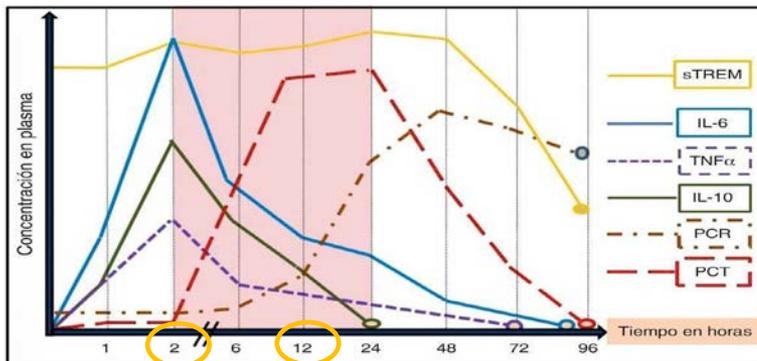
## 2. Reactantes fase aguda

### PCR

- VPN 99% DG sepsis precoz → PCR normal= RN sin sepsis precoz 100%.
- Valor ↑ difícil interpretar → multicausal.

### PCT

- Tampoco útil en sepsis neonatal precoz ni tardía → ↑ fisiológicamente post nacimiento.



Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32:177-90

<b>C-reactive protein (mg/dL)</b>	>1		Sensitivity 50%–90% at onset of clinical signs
<b>Interleukin-6 (pg/mL)</b>	>15	✓	Sensitivity >80%; cutoff points vary; serial determinations may be required
<b>Interleukin-8 (pg/mL)</b>	>18	✓	High sensitivity and negative predictive value
<b>Procalcitonin (ng/mL)</b>	>0.5		Promising for early and late-onset infection
<b>Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)</b>	>5 (first 24 hr) > Infant's age in days + 3 (through age 14 days) >20 (>2 wk of age)		Individual laboratories must establish normal values; normal value varies inversely with hematocrit
<b>Fibronectin (µg/mL)</b>	<120–145		Sensitivity 30%–70%
<b>Serum amyloid A (mg/dL)</b>	>0.8–1.0	✓	High sensitivity and negative predictive value; commercial kit available

# Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns)

*Martin Stocker\*, Wendy van Herk\*, Salhab el Helou, Sourabh Dutta, Matteo S Fontana, Frank A B A Schuerman, Rita K van den Tooren-de Groot, Jantien W Wieringa, Jan Janota, Laura H van der Meer-Kappelle, Rob Moonen, Sintha D Sie, Esther de Vries, Albertine E Donker, Urs Zimmerman, Luregn J Schlapbach, Amerik C de Mol, Angeliqne Hoffman-Haringsma, Madan Roy, Maren Tomaske, René F Kornelisse, Juliette van Gijssel, Eline G Visser, Sten P Willemsen, Annemarie M C van Rossum, and the NeoPIns Study Group†*

## Métodos

- ECA hospitalares: Holanda (n° 11), Suiza (4), Canadá (2) y Checoslovaquia (1).
- RN >34 semanas, con sospecha de sepsis precoz → N° 1710.
- Resultado 1°: no inferioridad para reinfección o muerte en 1° mes vida y superioridad en duración ATB.

## Conclusiones:

- La toma de decisiones guiada por la procalcitonina fue superior a la atención estándar en ↓ ATB, asociado a una baja en estancia hospitalaria.
- No se pudo demostrar la no inferioridad para la reinfección o muerte debido a la baja incidencia reinfecciones y ausencia de muerte.

# Reduction of Duration of Antibiotic Therapy for Suspected Early-Onset Sepsis in Late-Preterm and Term Newborns After Implementation of a Procalcitonin-Guided Algorithm: A Population-Based Study in Central Switzerland

Jennifer Zihlmann-Ji<sup>1,2</sup>, Christian Braun<sup>2</sup>, Michael Buettcher<sup>1</sup>, Markus Hodel<sup>2</sup>, Dirk Lehnick<sup>3</sup> and Martin Stocker<sup>1\*</sup>

## Métodos:

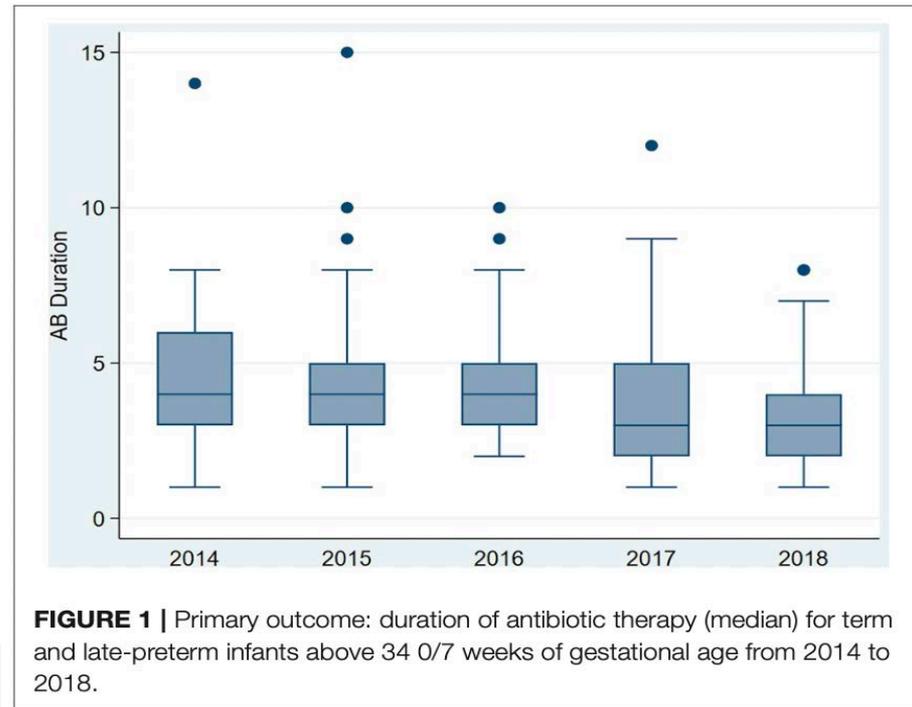
- E° retrospectivo 2014-2018, Suiza → N°: 35.642 RNV.
- RN > 34 sem, con inicio ATB 1° 3 días por sospecha INC precoz.

## Resultados:

- ↓ estadísticamente significativa de 4 a 3 días.
- Duración ATB es independiente EG/FR, pero dependiente ex. anormales (PCR >10 mg/l o GB < 5000) ( $p < 0,01$ ).

## Conclusiones:

- Terapia guiada por PCT (algoritmo NeoPInS) es factible y conduce a una duración < ATB en sospecha de ICN.



## Ending the Culture of Culture-Negative Sepsis in the Neonatal ICU

Joseph B. Cantey, MD,<sup>a,b</sup> Stephen D. Baird, DO<sup>a,c</sup>

El Goldstandar del diagnóstico de sepsis son los HCT con muestra de 1 ml.

- Excelente sensibilidad incluso en niveles bajos de bacteriemia.
- **Volumen mínimo: 1 ml** → si volumen 0,5 ml, sensibilidad baja de 10-40% en comparación con 1 ml.
- Sensibilidad 100% cuando la muestra es de 1 ml y la concentración de bacteriemia es 4 UFC/ml.

Tratamiento ATB innecesarios asociados a: obesidad, atopia y en RNPT: NEC, sepsis, DBP y muerte.

Cantey JB, Baird SD. *Pediatrics*. 2017;140(4):e20170044

Cantey J., Lee H. *Clin Perinatol* 48 (2021) 215–227

Fleiss N, Schwabenbauer K, Randis TM, et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2023;108:F10– F14.

# ESTUDIO DIAGNÓSTICO:

## Ácido láctico

- Hiperlactacidemia = RN Shock séptico → ↑ morbimortalidad.

## Ex orina/URC

- ITU confirmada: >50.000 UFC/ml catéter → sensibilidad > 91% y VPP > 96%.

## LCR

- Rangos variables en RNPT /RNT

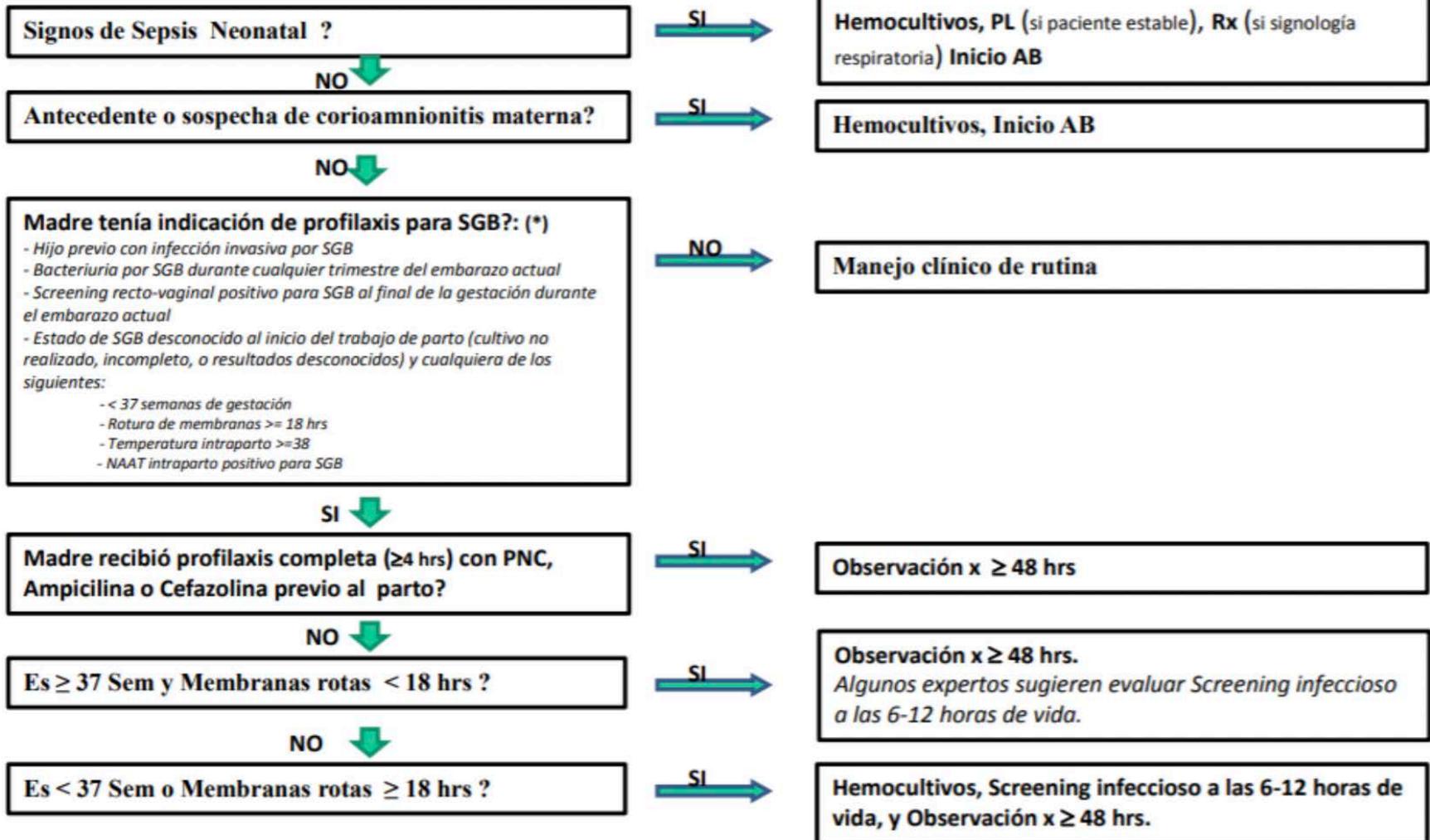
### CUADRO 5. Valores normales del líquido cefalorraquídeo (LCR) en la etapa neonatal

PARÁMETROS	RN PRETÉRMINO	RN TERMINO
Leucocitos/mm <sup>3</sup>	< 40	< 30
Neutrófilos %	< 70	< 60
Proteínas mg/dl	< 250	< 170
Glucosa mg/dl	> 30	> 40
Glucosa LCR/sangre %	> 50	> 50

Tomado y modificado de: Fernández-Colomer B y col. (92)

# CONDUCTA: SGB

## Streptococo Grupo B : Recomendaciones CDC 2010



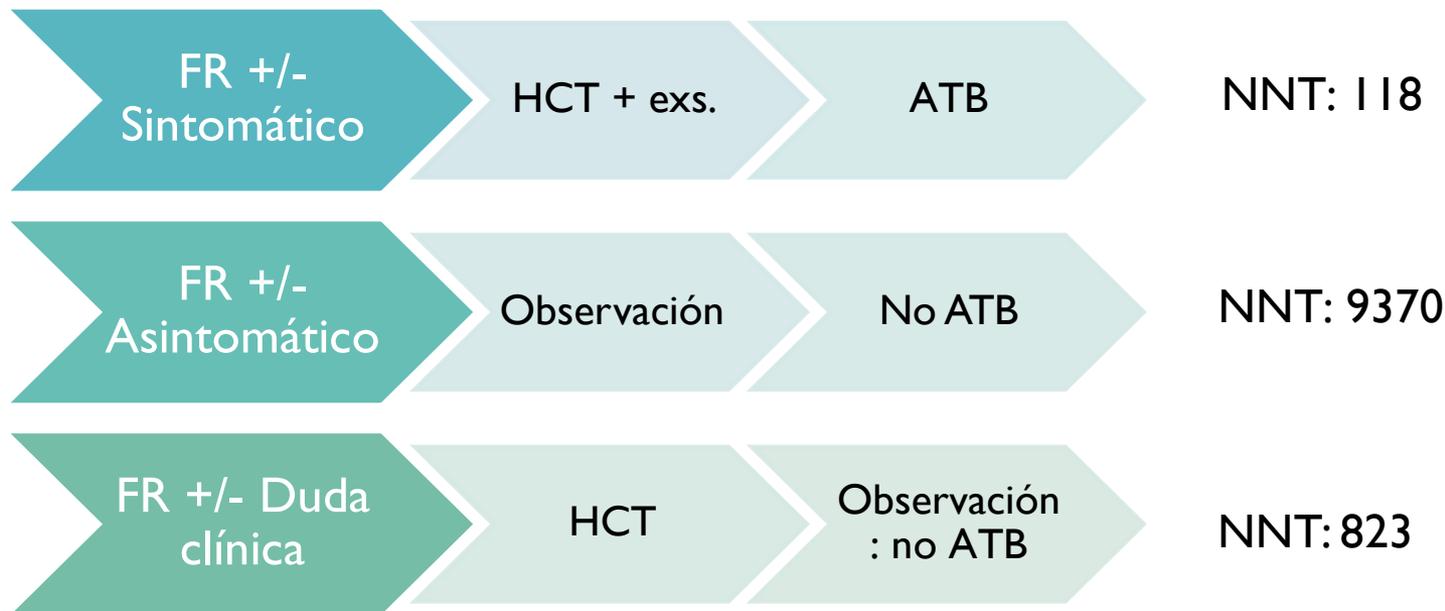
# PREDICTORES DE SEPSIS: KAISER

Predictor	Scenario
Incidence of Early-Onset Sepsis <sup>?</sup>	1/1000 live births <span>▼</span>
Gestational age <sup>?</sup>	37 <input type="text"/> weeks
	2 <input type="text"/> days
Highest maternal antepartum temperature <sup>?</sup>	39 <input type="text"/> Celsius <span>▼</span>
ROM (Hours) <sup>?</sup>	20 <input type="text"/>
Maternal GBS status <sup>?</sup>	<input type="radio"/> Negative <input checked="" type="radio"/> Positive <input type="radio"/> Unknown
Type of intrapartum antibiotics <sup>?</sup>	<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 checked="" type="radio"/> No antibiotics or any antibiotics < 2 hrs prior to birth

Risk per 1000/births			
EOS Risk @ Birth		<b>22.32</b>	
EOS Risk after Clinical Exam	Risk per 1000/births	Clinical Recommendation	Vitals
Well Appearing	<b>9.27</b>	Empiric antibiotics	Vitals per NICU
Equivocal	<b>102.46</b>	Empiric antibiotics	Vitals per NICU
Clinical Illness	<b>326.14</b>	Empiric antibiotics	Vitals per NICU

Classification of Infant's Clinical Presentation [Clinical Illness](#) [Equivocal](#) [Well Appearing](#)

# CONDUCTA



CUADRO 4. Ejemplo de “score” calculado global bajo (0,23 ‰), y de su variabilidad según el examen clínico al pasar las horas

EXAMEN CLÍNICO (12 - 24 HORAS)	RIESGO	RECOMENDACIÓN CLÍNICA	CONTROLES - EVALUACIÓN
RN NORMAL	0,10‰	Dejar con su madre, no interferir con vínculo madre-hijo, no hacer estudios y dar de alta cuando corresponda	Rutina
¿DUDA?	1,16‰	CULTIVAR	c/2-4 horas por 24 horas
RN ANORMAL	>10 ‰	Cultivo + ATB SIN DEMORAR	UCIN

# CONDUCTA...

¿Hay que tratar empíricamente a todos los RN con SDRA?

- NO → muchos RNPT tienen dificultad respiratoria y no tienen ni sepsis ni neumonía.

¿Hay que tratar empíricamente a todos los RN con corioamnionitis?

- NO → si la madre recibe adecuado ATB, la posibilidad sepsis neonatal es muy baja.
- RN > 35 sem expuestos a corioamnionitis → 0,47%-1,24% tienen cultivos (+).
- RN <35 sem → 4,8% a 16,9% cultivo (+).

¿Tratar empíricamente a todos RN con RPM? **NO**

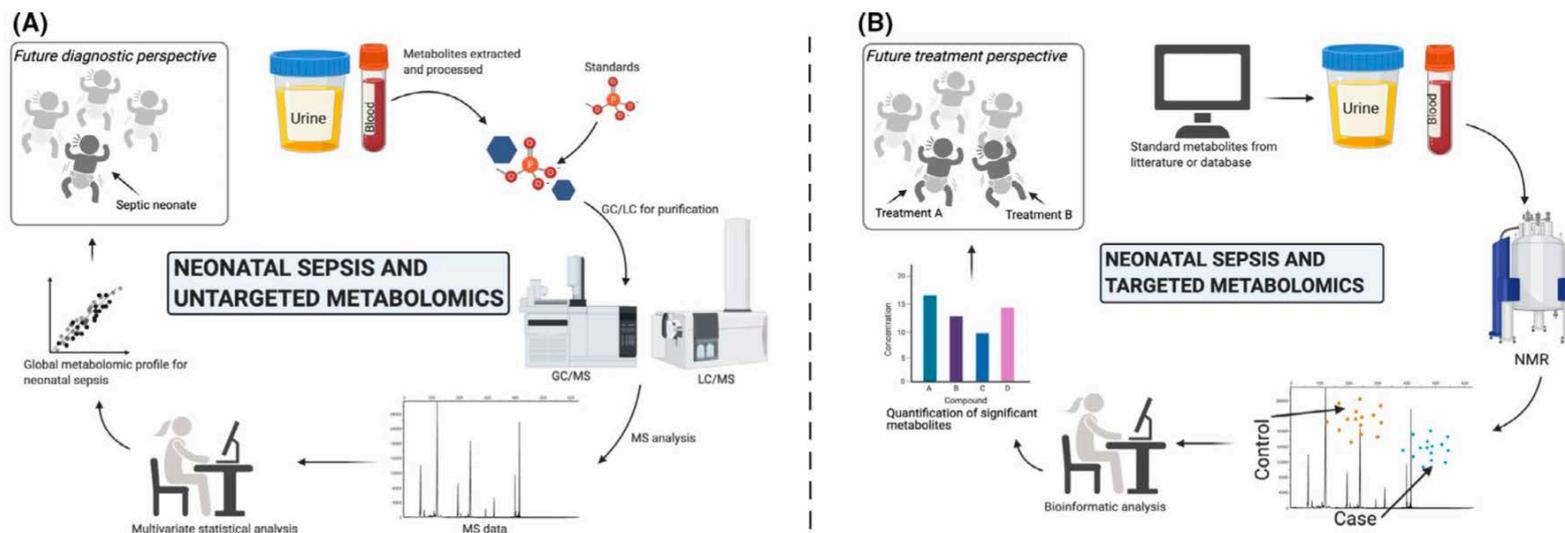
*¿Qué hay que hacer si la clínica, los cultivos, el hemograma, y la PCR son negativos?*



**NO INICIAR ANTIBIÓTICOS O  
SUSPENDER EL TRATAMIENTO INICIADO,  
AÚN CON PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO Y EN RNT...**

# Metabolic responses in neonatal sepsis—A systematic review of human metabolomic studies

Aline U. Bjerkaug<sup>1</sup> | Hildegunn Norbakken Granslo<sup>1,2</sup> | Claus Klingenberg<sup>1,2</sup> 



Métodos: Revisión sistemática MEDLINE, EMBASE y Cochrane hasta el 1/1/2021.

## Resultados:

- N° 762 artículos → final: 4 estudios, N° 78 RN.
- Todos los estudios con sepsis bacteriana encontraron alteraciones en el **metabolismo de glucosa y lactato** → refleja una posible redistribución del consumo de glucosa desde la fosforilación oxidativa mitocondrial a la **vía del lactato y las pentosas fosfato**.
- Signos de **aumento del estrés oxidativo** y oxidación de ácidos grasos en casos de sepsis.

# NUEVOS BIOMARCADORES DE LABORATORIO

TABLE 3 Trend of significant metabolites in the included studies

	Mickiewicz 2013	Dessi 2014	Fanos 2014	Sarafidis 2017
	Sepsis <sup>a</sup> vs. Healthy (infants)	Sepsis (fungal) vs Healthy	Sepsis <sup>a</sup> vs Healthy	Sepsis <sup>a</sup> vs Healthy (day 0)
2-hydroxybutyrate	↑			
2-hydroxyisovalerate	↑			
2-ketogluconic acid			↓	
Acetate	↓		↑	
Acetone			↑	
Adipate	↓			
Biotin				↑
Citrate			↓	
Citric acid		↓		
Creatine				↑
Creatinine	↑		↓	
D-glucose		↑		↑
D-serine		↑		
Fumaric acid				↓
G-aminobutyric acid				↑
Glucose	↑		↑	↑
Glutamic acid				↑
Glycine			↑	
Lactate	↑		↑	
Lactic acid				↑
Lysine			↑	
L-threonine		↑		
Maltose		↑	↑	↑

REVIEW

# Vital signs as physiomarkers of neonatal sepsis

Brynne A. Sullivan<sup>1</sup>✉ and Karen D. Fairchild<sup>1</sup>

Check for updates

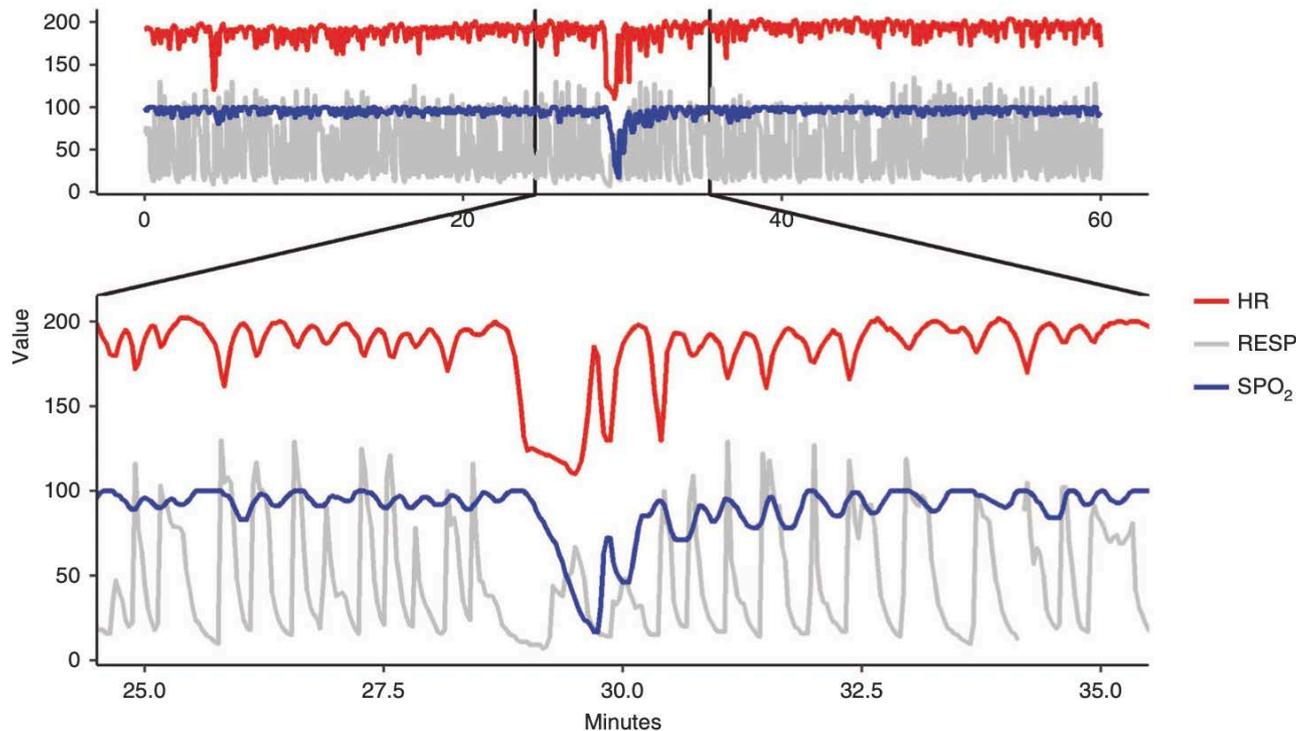


Fig. 1 Heart rate (HR) and oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) before sepsis diagnosis.

Variabilidad: edad, factores genéticos, MO.

Taquicardia: infecciosas no infecciosas (agitación, sobrecalentamiento, medicamentos).

Bradycardias: 2° apnea del RNPT, estimulación vagal 2° reflejo Valsalva o RGE.

Respiración periódica: sanos durante el sueño (<10% en 24 hrs).

# NUEVOS BIOMARCADORES DE LABORATORIO

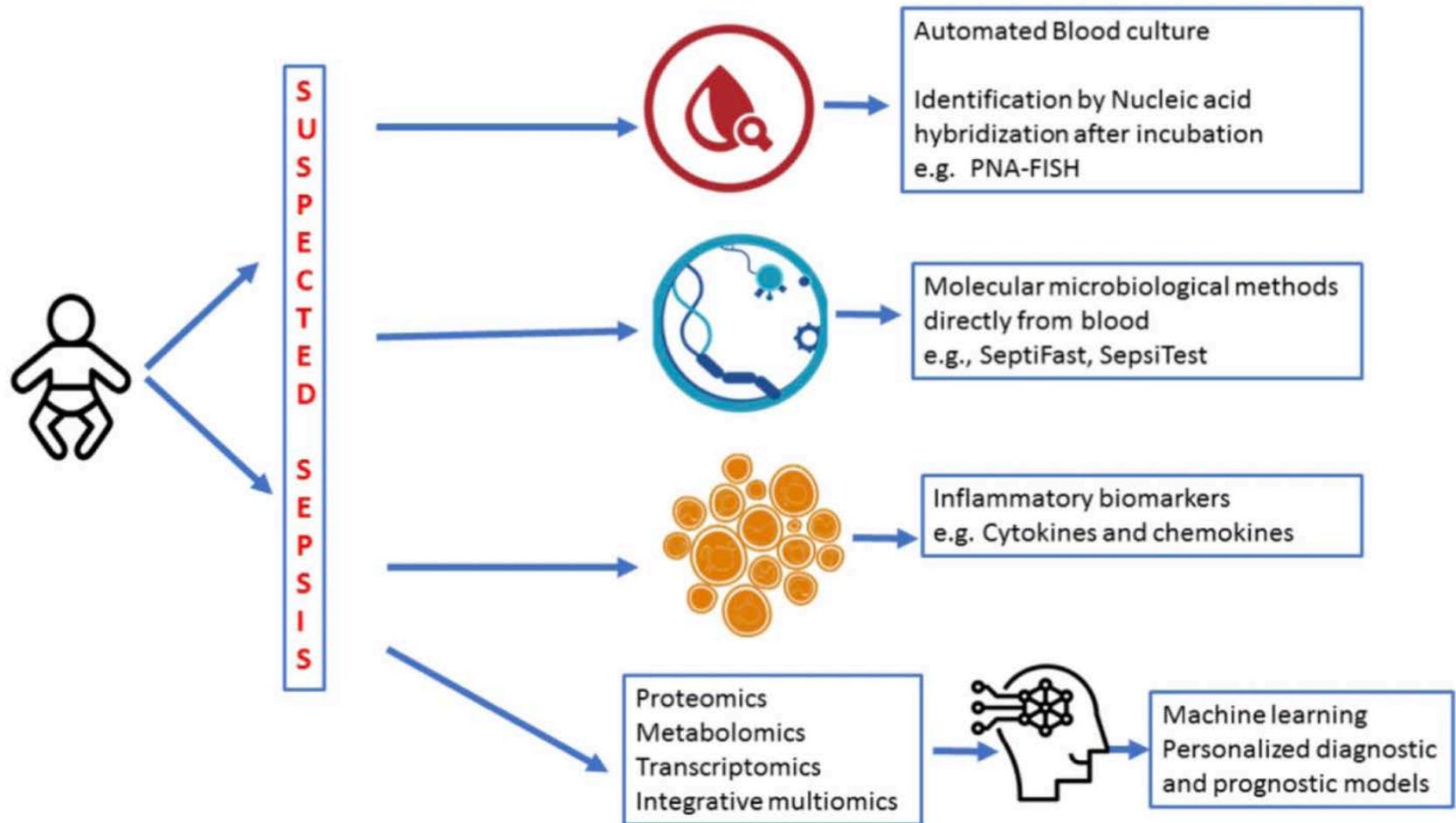


Figure 1: A Schematic on the categories of diagnostic tests available for neonatal sepsis

# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL SEPSIS NEONATAL

Cardiopatías  
congénitas/shock  
cardiogénico

Ductus arterioso  
permeable

Metaboloopatías -  
Errores innatos  
del metabolismo

Shock  
(hemorragia,  
insuficiencia  
adrenal)

SDRA y  
Atelectasias

Estenosis pilórica

Apneas de  
múltiples causas  
no infecciosas

Hipertermia o  
fiebre "no  
infecciosa"

**Table 2.** Adjunctive and Preventive Immunomodulatory Therapies Evaluated in LOS

Intervention	Mechanism	Meta-analyses/RCTs	Overall Results	Recommendation
<b>Adjunctive Therapies</b>				
Pentoxifylline	Nonspecific phosphodiesterase inhibitor with immunomodulatory and anti-inflammatory properties.	(79)	Pentoxifylline used as adjunct to antibiotics decreased mortality without adverse effects, however, overall quality low.	No recommendation for routine use. Future studies needed.
IVIG	Low Ig levels in preterm infants and reduced Ig levels in severe sepsis.	(74)(78)	No effect on in-hospital mortality and death/major disability at age 2 y in preterm infants with suspected/proven LOS	Routine administration not recommended.
Granulocyte transfusion	Quantitative and qualitative deficits in neonatal granulocyte function have been described.	(75)	No significant difference in all-cause mortality. Pulmonary complications.	Not recommended due to inconclusive evidence of safety and efficacy.
G-CSF/GM-CSF	Reversion of sepsis-induced neutropenia to promote phagocytosis and granulocyte-driven mechanisms of resolution of inflammation.	(71)	No survival advantage at 14 days of G-CSF/GM-CSF treatment. One study: prophylactic GM-CSF may protect against infection in infants with neutropenia/high risk of neutropenia.	Insufficient evidence for both prophylactic administration and treatment.
Antioxidants (selenium, vitamin A, melatonin)	Reduced blood levels of antioxidants in preterm infants and increased risk of oxidative stress. Melatonin has additional anti-inflammatory and antiapoptotic properties.	(72)(77)(80)(86)	Routine selenium supplementation reduced number of sepsis episodes. No effect on overall mortality or major neonatal morbidities. Adjunctive melatonin improved condition. No effect of routine	Not yet recommended.
Antibiotics with anti-inflammatory activity (azithromycin)	Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of macrolide antibiotics by inhibition of IL-1 $\beta$ response.	(88)	Promising results in adult sepsis. No existing trial in neonatal sepsis. Ongoing study on the effect of early IV azithromycin as anti-inflammatory therapy on survival without BPD.	Research ongoing.

# NUEVAS TERAPIAS EN ESTUDIO

Intervention	Mechanism	Meta-analyses/RCTs	Overall Results	Recommendation
Probiotics and prebiotics	Dysbiosis of skin and gut microbiome has been associated with increased risk of infection.	(83)	Beneficial effect of probiotic supplementation on LOS risk. However, optimal composition remains to be determined. No evidence of efficacy of prebiotics.	AAP does not recommend routine and universal use in preterm infants (conflicting data on safety, efficacy, and potential harm).
Lactoferrin	Iron-binding protein, present in high concentrations in human milk. Wide range of antimicrobial/immunomodulatory/anti-inflammatory properties.	(85)(87)	Low quality/no evidence that routine enteral lactoferrin reduces the incidence of infection. No effect on mortality or morbidity in preterm infants.	Not recommended. Future studies needed.
Glutamine	Insufficiently synthesized in conditions of metabolic stress.	(82)	No effect of preventive supplementation on mortality or major neonatal morbidities.	No evidence for supplementation apart from clinical trials.
Zinc	Vital trace element for growth, cell differentiation, and immune function (oxidative stress↓ and proinflammatory↓). Low zinc stores in preterm infants.	(89)	Enteral zinc moderately decreased mortality, while no effect on LOS incidence and common morbidities in preterm infants.	No recommendation for use. Future studies needed.
<b>Potential future therapies</b>				
Inflammasome inhibitors (eg, anakinra, MCC950)	Specific blocking of proinflammatory IL-1 cytokine cascades initiated by multiprotein complexes of the innate immune system acknowledged as the inflammasome.	(70)	Evidence from animal models. Promising results in adult inflammatory diseases.	<u>Research is ongoing.</u>
Antimicrobial proteins and peptides ( $\alpha/\beta$ defensins, cathelicidins, BPI protein)	Antimicrobial peptides and proteins released by innate immune cells and mucosal surfaces contribute to mucosal immunity. Low levels in early life.	(81)	Evidence of potential benefits in pediatric sepsis.	Research is ongoing.

# TRATAMIENTO: SOPORTE + ATB

Sepsis precoz	• Gentamicina + Ampicilina
Meningitis Precoz	• Cefotaxima + Ampicilina
Sepsis tardía nosocomial	• Cloxacilina + Amikacina
Sepsis tardía adquirida en la comunidad	• Ampicilina + Gentamicina
Meningitis tardía	• Cefotaxima + Cloxacilina

**Cefotaxima:** rápida resistencia y ↑ riesgo candidiasis sistémica, NEC y muerte prealta v/s uso ampi/genta.

**Linezolid:** en bacteriemia persistente.

**Carbapenémicos (Meropenem):** MO MR (Klebsiella pneu BLEE).

**Colistín + aminoglucósidos:** BGN MR, con carbapenemasas.

**Vancomicina \***

**TABLE 1** Recommended Intravenous Antibiotic Treatment Regimens for Confirmed Early- and Late-Onset GBS Bacteremia and Meningitis

	GA ≤34 wk		GA >34 wk	
	PNA ≤7 d	PNA >7 d	PNA ≤7 d	PNA >7 d
<b>Bacteremia</b>				
Ampicillin	50 mg/kg every 12 h	75 mg/kg every 12 h	50 mg/kg every 8 h	50 mg/kg every 8 h
Penicillin G	50 000 U/kg every 12 h	50 000 U/kg every 8 h	50 000 U/kg every 12 h	50 000 U/kg every 8 h
<b>Meningitis</b>				
Ampicillin	100 mg/kg every 8 h	75 mg/kg every 6 h	100 mg/kg every 8 h	75 mg/kg q 6 h
Penicillin G	150 000 U/kg every 8 h	125 000 U/kg every 6 h	150 000 U/kg every 8 h	125 U/kg every 6 h

Adapted from Table 4.2. Antibacterial Drugs for Neonates (<28 Postnatal Days of Age). In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:915-919. GA, gestational age; PNA, postnatal age.

# TRATAMIENTO ATB: *Qué ATB, cual dosis y por cuanto tiempo?...*

CUADRO 8: **Antibióticos recomendados según microorganismo aislado en hemocultivos**

PATÓGENOS	ANTIBIÓTICO RECOMENDADO	DURACIÓN (DÍAS)
E. Coli	Ampicilina + aminoglucósido EV	7-10
Estreptococo Grupo B	Penicilina G 400 000 UI/kg/día EV c/4-6 hs	7-10
<i>S. pneumoniae</i> sensible a penicilina (CIM < 0,06 $\mu$ g/ml)	Penicilina G: 300 000 UI/kg/día endovenosa c/4-6 hs	10
<i>S. pneumoniae</i> (CIM a penicilina entre 0,1 y 4 $\mu$ g/ml)*	Penicilina G: 400 000 UI/kg/día EV c/4-6 hs	10
<i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina (CIM > 4 $\mu$ g/ml)*	Cefotaxima: 150 mg/kg/día EV c/8 hs o Ceftriaxona:** 50 mg/kg/día EV c/24 hs	10
<i>N. meningitidis</i>	Penicilina G, ampicilina, Ceftriaxona**, cefotaxima*	7
<i>H. influenzae</i> BL (-)	Ampicilina 100-200 mg/kg/día EV c/6 hs	7-10
<i>H. influenzae</i> BL (+)	Ceftriaxona** o cefotaxima	7-10
Salmonella	Ceftriaxona**, cefotaxima o ampicilina	10-14
<i>S. aureus</i> MS	Cefalotina: 100 mg/kg/día EV c/4-6 hs	10-14
<i>S. aureus</i> MR	Vancomicina: 60 mg/kg/día EV c/6 hs	10-14
<i>S. piógeno</i>	Penicilina G: 300 000 UI/kg/día EV c/4-6 hs	10

\*Puntos de corte para focos no meníngeos.

\*\*No es aconsejable su uso.

BL=Beta Lactamasa CIM=concentración inhibitoria mínima, MS=Meticilina sensible, MR=Meticilina resistente.

# TRATAMIENTO ATB:

si lo inicio, realizarlo de forma correcta...

CUADRO 9. Niveles Valle y Máximo (pico) de algunos antibióticos

ANTIBIÓTICO	VALLE ( $\mu\text{G}/\text{ML}$ )	NIVEL MÁXIMO ( $\mu\text{G}/\text{ML}$ )	MARGEN TERAPÉUTICO	SEGUIMIENTO
Amikacina	<5-8	20-30	<i>Pico: 24-30 <math>\mu\text{g}/\text{ml}</math> Valle: 2-4 <math>\mu\text{g}/\text{ml}</math> (&lt; 8 <math>\mu\text{g}/\text{ml}</math>)</i>	Con más de 1 dosis/día: Medir en la 3ª dosis. Dosis c/24 h o más: Medir en la 2ª dosis. <i>Si niveles normales: medir nuevamente a los 4 días.</i> <i>Si cambios en dosificación: medir 48 h después</i>
Gentamicina	<2	10-15	<i>Pico: &gt;10 <math>\mu\text{g}/\text{ml}</math> Valle: &lt;2 <math>\mu\text{g}/\text{ml}</math> (Si es posible &lt;1)</i>	Igual a Amikacina
Vancomicina	>8-10	25-40 (en general no necesario)	<i>Valle: antes de la 4ª dosis: 10-15 <math>\mu\text{g}/\text{ml}</math>.</i>  <i>En infecciones severas: (Endocarditis bacteriana, osteomielitis, meningitis y neumonía por S. aureus): valle 15-20 <math>\mu\text{g}/\text{ml}</math> y pico 30-40 <math>\mu\text{g}/\text{ml}</math>.</i> Con infusión continua es "concentración en estado estacionario" ( <b>Css</b> ): Extraer muestra a cualquier hora (no de la extremidad de la infusión)	<i>Si niveles normales: monitorizar nuevamente a los 7 días o antes en caso de cambios significativos en situación clínica.</i> <i>Si cambios en dosificación: monitorizar en las 48 h posteriores.</i> <b>Css:</b> 15-20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ . En infecciones complicadas se recomiendan 20-25 $\mu\text{g}/\text{ml}$

# TRATAMIENTO ATB:

*Ningún ATB es inocuo...*

## CUADRO 11. Efectos adversos de la exposición a antibióticos en perinatología

MORTALIDAD Y MORBILIDADES AGUDAS	ALTERACIONES DE MICROBIOTA Y MICROBIOMA INTESTINAL	RESISTENCIA MICROBIANA
✓ aumento de la mortalidad	o menor diversidad del microbioma y >colonización por Enterobacter	• microorganismos multi resistentes
✓ candidiasis sistémica	o infecciones durante la infancia y más hospitalizaciones	• bacilos Gram negativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos (>50%)
✓ infecciones por Estafilococo coagulasa negativo	o desarrollo cerebral anormal	
✓ enterocolitis necrosante	o asma infantil y otras alergias	• bacterias productoras de beta-lactamasas
✓ sepsis de inicio tardío	o trastornos autoinmunes	
✓ displasia broncopulmonar	o obesidad	• aumento de morbilidad y mortalidad
✓ retinopatía del prematuro	o diabetes tipo 1	
✓ nefrotoxicidad	o artritis idiopática juvenil	• infecciones resistentes matan a 700,000 personas en todo el mundo
✓ ototoxicidad	o enfermedad celíaca	
	o enfermedad de Crohn	
	o enfermedad inflamatoria intestinal	• cargas sobre los sistemas de atención médica, gastos innecesarios, economía de las naciones
	o tal vez, cáncer intestinal	

# PREVENCIÓN: a) *Sepsis Neonatal Precoz*

## PROFILAXIS SGB

Toda embarazada con hijo previo con enfermedad por SGB o URC (+) SGB, no requiere screening y debe recibir profilaxis.

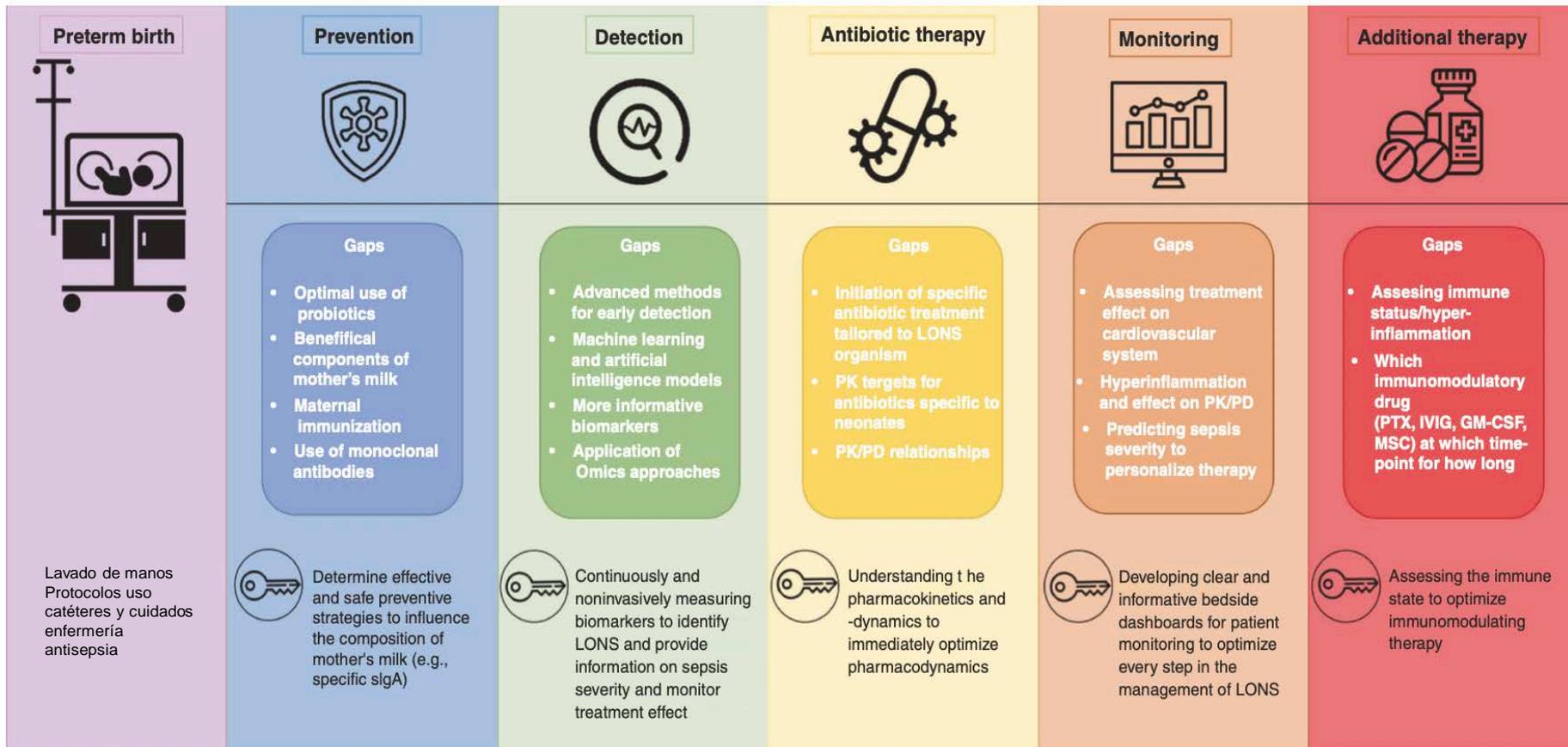
Cultivo vaginal y anal a las 35 - 37 semanas de gestación.

Deben recibir profilaxis intraparto:

- Bacteriuria con SGB durante el embarazo.
- Cultivo + SGB durante el embarazo.
- Cultivo desconocido + cualquiera de las siguientes:
  - Parto < 37 semanas.
  - RPM > 18 h.
  - T° intraparto > 38°C.

- **Penicilina** 5mil U → luego 2,5 ml U c/4 horas hasta el parto...
- **Ampicilina** 2 gr → luego 1 gr c/4 horas hasta el parto...
- Si alergia: **Clindamicina** 900 mg cada 8 hrs hasta el parto...

# PREVENCIÓN *b) Sepsis Neonatal Tardía*



**Fig. 1 Conceptual framework for preterm neonates at risk for LONS—knowledge gaps.**

# CONCLUSIONES

- La sepsis neonatal se clasifica en **precoz y tardía**: con FR, mecanismo de transmisión, MO diferentes y tratamiento específico.
- Existen grandes **limitaciones de las pruebas diagnósticas** en combinación con la sutil, ambigua e inespecífica presentación clínica de la sepsis neonatal.
- El **enfoque clínico debe ser metódico y juicioso** para permitir hacer diagnósticos oportunos y a su vez, evitar estudio y tratamiento innecesarios en RN con baja probabilidad de sepsis.
- Considerar el **trabajo en equipo** en el manejo y sospecha de sepsis...un buen signo de sepsis neonatal es cuando una enfermera experimentada dice que “no ve bien”.



# BIBLIOGRAFÍA

- Sola A., et al. NeoReviews, 21(8), e505-e534.
- Puopolo K., et al. Pediatrics Volume 144, number 2, August 2019:e20191881
- Mohan Pammia y Prakesh S. Shahb. Neonatology 2020;117:767–770
- Cantey JB, Baird SD. Pediatrics. 2017;140(4):e20170044
- Cantey J., Lee H. Clin Perinatol 48 (2021) 215–227
- B.A. Sullivan, K.D. Fairchild. Pediatr Res. 2022 Jan;91(2):273-282.
- Stocker M., et al. Lancet. 2017 Aug 26;390(10097):871-881.
- Zihlmann-Ji J, et al. Front. Pediatr. 9:702133.
- S. Kurul et al. Pediatr Res. 2022 Jan;91(2):368-379.
- Fleiss N, Schwabenbauer K, Randis TM, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2023;108:F10– F14.
- Bjerkhaug AU., Granslo HN., Klingenberg C. Acta Paediatrica. 2021;110:2316–2325.
- Shane AL, Sánchez PJ., Stoll BJ. Lancet. 2017 Oct 14;390(10104):1770-1780.
- Coggins SA, Glaser K. Neoreviews. 2022 Nov 1;23:738-755.
- Morven S. Edwards and Carol J. Baker. Cap 92. Bacterial Infections in the Neonate.
- Celik et al. Pediatr Res. 2022 January ; 91(2): 337–350.
- Mantovani A., Garlanda C. N Engl J Med 2023;388:439-52.
- Morven S. et al. Cap 2. Bacterial Infections in the Neonate. In Principles and practice of pediatric infectious disease (5).(2018). Sarah S. Long. Ed. Elsevier
- Flannery D., Puopolo K. Neoreviews (2022) 23 (11): 756–770.