

Visión Actual de **SEPSIS NEONATAL**

Dr. Adrián Serrano
**PEDIATRA-
NEONATOLOGO**



**EL NUEVO
ECUADOR
RESUELVE**

PROBLEMATICA

Rápida y fulminante progresión

Signos clínicos no específicos

Laboratorios?

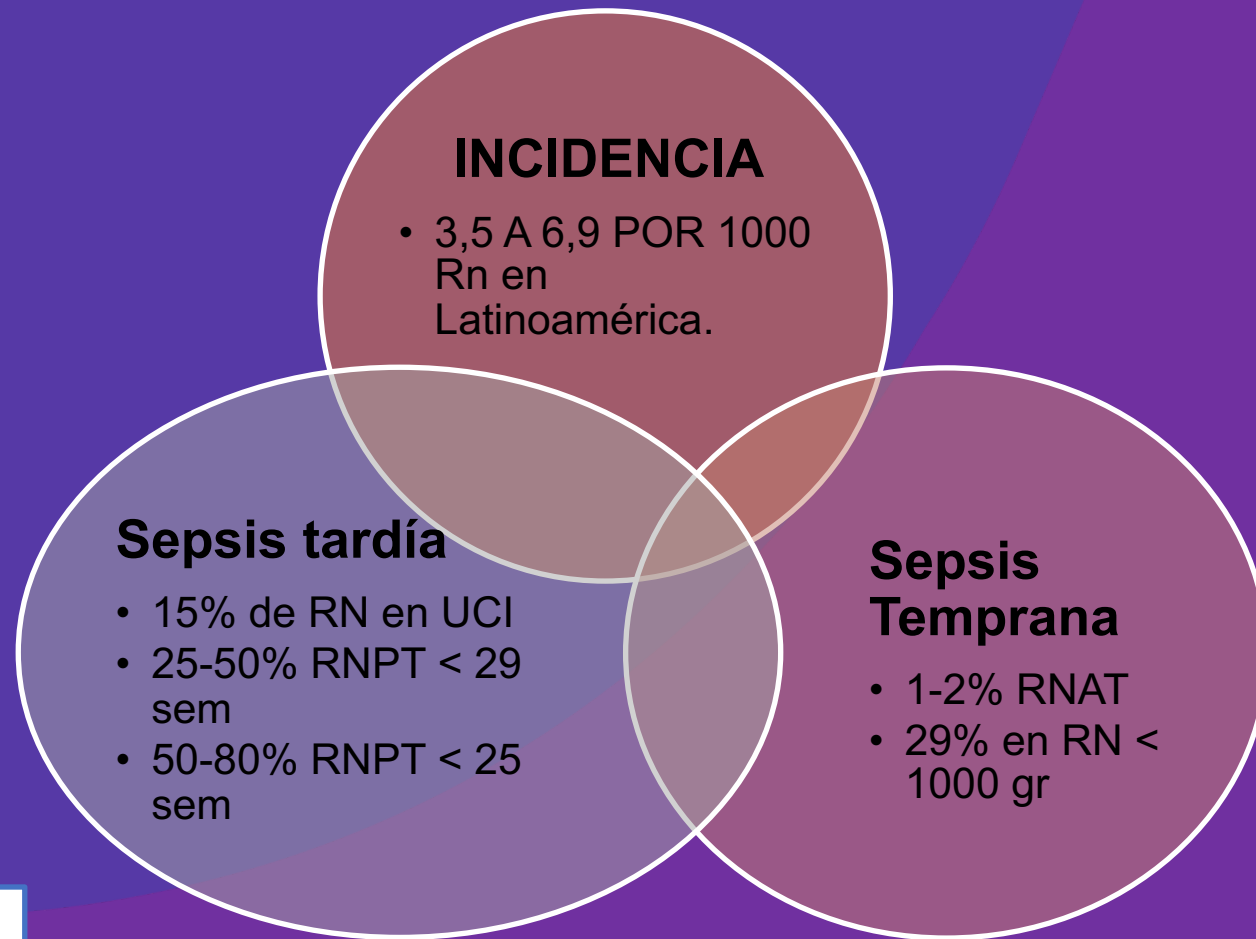
Baja proporción de aislamiento en cultivos





EL NUEVO
ECUADOR
RESUELVE

EPIDEMIOLOGIA



Fuente: INEC



EL NUEVO
ECUADOR
RESUELVE



Título de la diapositiva

INEC 2010

Sexta causa de morbilidad infantil y la quinta causa de mortalidad.

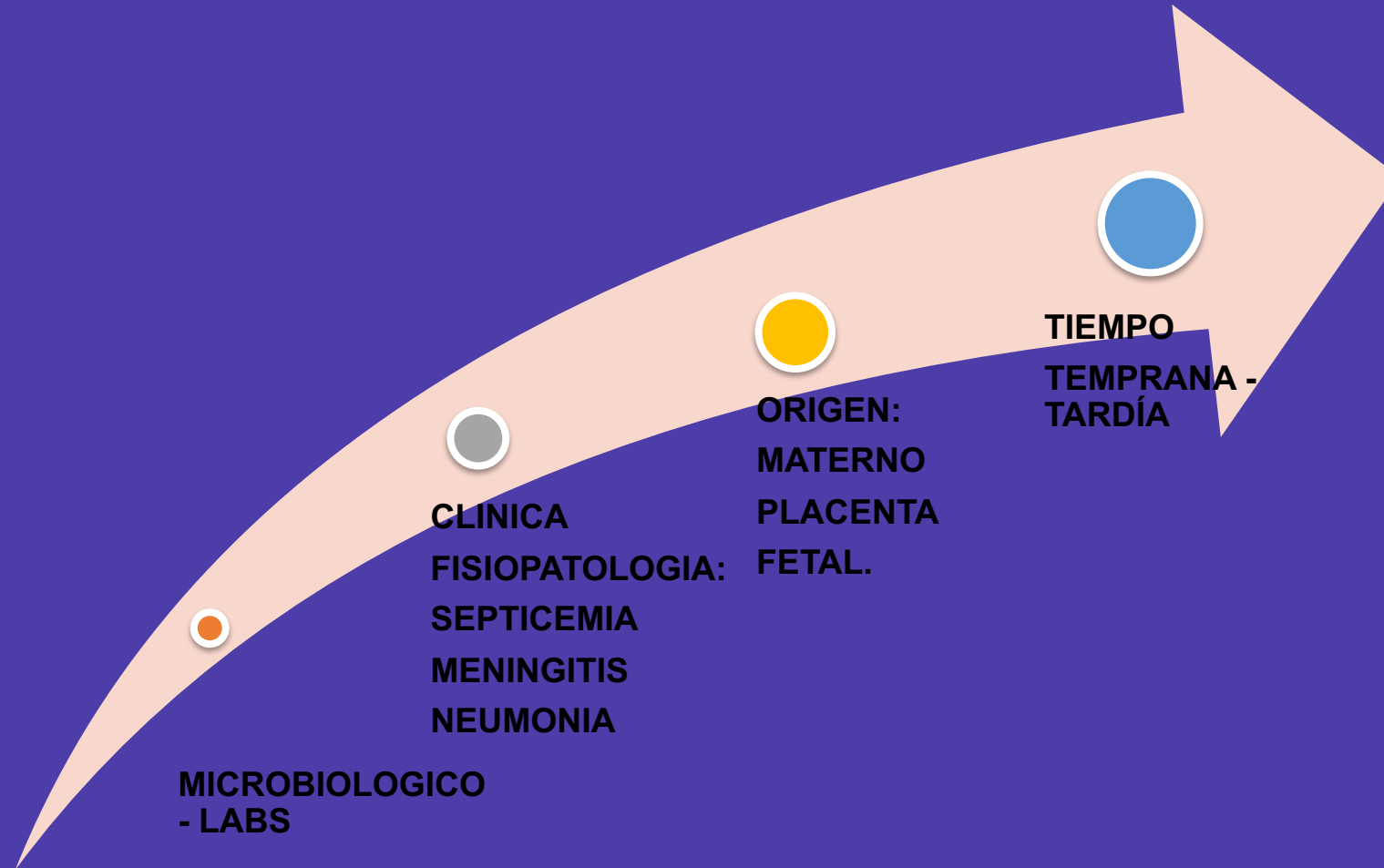
INEC DIC-2023: la sepsis en recién nacidos es la 4ta causa de muerte en niños y la 2da causa de muerte neonatal (5,64 %), siendo la primera causa la dificultad respiratoria del recién nacido, 14,68% (12 dic 2023)

Fuente: INEC



EL NUEVO
ECUADOR
RESUELVE

DEFINICION: PUNTOS DE VISTA



Early-onset sepsis

- **Group B Streptococcus**
- ***Escherichia coli***
- ***Listeria monocytogenes***
- ***Staphylococcus aureus***

Others :

- *Streptococcus viridans*
- Enterococci
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Other Gram-negative bacteria

RISK FACTORS

- Maternal GBS colonization
- Chorioamnionitis
- Premature rupture of membranes or prolonged rupture of membranes (>18h)
- Preterm birth (<37 weeks)
- Multiple gestation



Late-onset sepsis



Hospital-acquired LOS

- ***Staphylococcus aureus***
- **Coagulase-negative Staphylococci (CoNS)**
- ***Enterococcus spp.***
- ***Escherichia coli***
- ***Klebsiella spp.***
- ***Enterobacter spp.***
- ***Citrobacter spp.***
- ***Pseudomonas aeruginosa***
- ***Serratia spp.***
- **Fungi (*Candida spp.*)**



Community-acquired LOS

- ***Escherichia coli***
- **Group B Streptococcus**

RISK FACTORS

- Prematurity
- Low birth weight
- Prolonged indwelling catheter use
- Invasive procedures
- Ventilator-associated pneumonia
- Prolonged antibiotics

Figure 1. Main pathogens involved in early-onset and late-onset sepsis.

PRUEBAS DIAGNOSTICAS

Estudio multicéntrico (67623 RN mayores de 34 SG):

- conteo de leucocitos menor a 10000/ μ mL
- neutropenia (1000 neutrófilos/ μ mL)
- I/T mayor a 0,3

Asociados a hemocultivos positivos.



DATOS: HEMOGRAMA

Estudio de 166092 pts (a término y prematuros, edad gestacional media de 34,6 semanas):

la posibilidad de encontrar un hemocultivo positivo fue mayor en:

- **leucocitos menores a 5000/umL** (OR: 5,38).
- **neutropenia** (OR: 6,84)
- **Valor de I/T elevado** (OR: 7,94).

Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 31:799.

El mismo grupo de invest:
Leucocitos mayores de 25000/umL
conteo de neutrófilos mayor a 17670/umL,
I/T mayor a 0,2,
plaquetas menores a 100 000/umL
estuvieron asociados a la presencia de sepsis neonatal tardía.

Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al. Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2023; 15:596.



EL NUEVO
**ECUADOR
RESUELVE**

BIOMARCADORES, CUAL ES EL MEJOR ?

Biomarcador ideal:

- una alta sensibilidad, especificidad y factores predictivos negativos.
- dosificarse en un pequeño volumen sanguíneo
- Resultado inmediato

NINGUNO se ajusta a todas o a la mayoría de estas características o aún no se ha descubierto





PCR

Aumenta a las 6 horas, pico a las 24 horas.

- Sensibilidad 84% y Especificidad 96%

PCR normal - VPNeg alto

PCR influye condiciones no infecciosas: SALAM, HIV, asfixia perinatal entre otras.

IL-6 / IL-8

Pico mejor a las 6 a 8 horas.

Alta sensibilidad en S.TEMPRANA.

Niveles en cordón umbilical - buen predictor de ST con una sensibilidad del 78%, especificidad del 91%, VPP del 100% y VPN del 84%.

vanLeeuwen, L.M.; Fourie, E.; van den Brink, G.; Bekker, V.; van Houten, M.A. Diagnostic Value of Maternal, Cord Blood and Neonatal Biomarkers for Early-Onset Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin. Microbiol. Infect. 2024, 30, 850–857

Santana C, Guindeo MC, González G, García-Muñoz F, Saavedra P, Doménech E. Cord blood levels of cytokines as predictors of early neonatal sepsis.

Acta Paediatr. 2020;90(10):1176–1181



EL NUEVO
ECUADOR
RESUELVE

TNF

Citocina proinflamatoria muy temprana que estimula la producción de IL-6.

TNF- α : sensibilidad 66%, especificidad 76% EN TEMPRANA
sensibilidad 68%, especificidad 89% TARDIA

Procalcitonina y sepsis neonatal: aspectos clínicos y del laboratorio
Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2021 63 (3): 148-154

Glaser, M.A.; Hughes, L.M.; Jnah, A.; Newberry, D.; Harris-Haman, P.A.
Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. Adv. Neonatal Care 2021, 21, 49–60.

PCT

Vouloumanou, et al, metaanálisis (16 estudios), mostró una sensibilidad de 88% y una especificidad de 94%. en ST.

No menos de 48 horas

??



EL NUEVO
ECUADOR
RESUELVE



P-SEP (PRESPTINA)

Se encuentra sobre las paredes celulares de monocitos y macrófagos (receptor CD14 (sCD14)).

Recepta el complejo lipopolisacáridos-proteínas de la pared de bacterias Gram-negativas.

Pico: 2-4 horas / plasma y sangre

Los valores, la especificidad y la sensibilidad variaron significativamente entre la investigación (ST – Stardía), antibiótico y corticoide materno previo.



GOLD ESTÁNDAR: CULTIVOS

“Culture-negative sepsis”: RN con curso sugestivo de SEPSIS, termina su tto atb. Recordar que puede ser falso positivo; gran mayoría. Inseguridad???

Medios de cultivo: Botellas aeróbicas – anaeróbicas.

Madre con atb previos??



The FilmArray Blood Culture Identification (BCID) panel.

Incluye: 15 Gram-negative bacteria

11 Gram-positive bacteria

7 yeast species

10 antimicrobial resistance genes.



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

The tool below is intended for the use of clinicians trained and experienced in the care of newborn infants. Using this tool, the risk of early-onset sepsis can be calculated in an infant born ≥ 34 weeks gestation. The interactive calculator produces the probability of early onset sepsis per 1000 babies by entering values for the specified maternal risk factors along with the infant's clinical presentation.



Please enter details below.

Predictor	Scenario
Incidence of Early-Onset Sepsis [?]	<input type="text"/>
Gestational age [?]	<input type="text"/> weeks
	<input type="text"/> days
Highest maternal antepartum temperature [?]	<input type="text"/> Fahrenheit <input type="button" value="v"/>
ROM (Hours) [?]	<input type="text"/>
Maternal GBS status [?]	<input type="radio"/> Negative
	<input type="radio"/> Positive
	<input type="radio"/> Unknown
Type of intrapartum antibiotics [?]	<input type="radio"/> Broad spectrum antibiotics > 4 hrs prior to birth
	<input type="radio"/> Broad spectrum antibiotics 2-3.9

[Calculate »](#) [Clear](#)

Risk per 1000/births

EOS Risk @ Birth

EOS Risk after Clinical Exam	Risk per 1000/births	Clinical Recommendation	Vitals
Well Appearing			
Equivocal			
Clinical Illness			

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



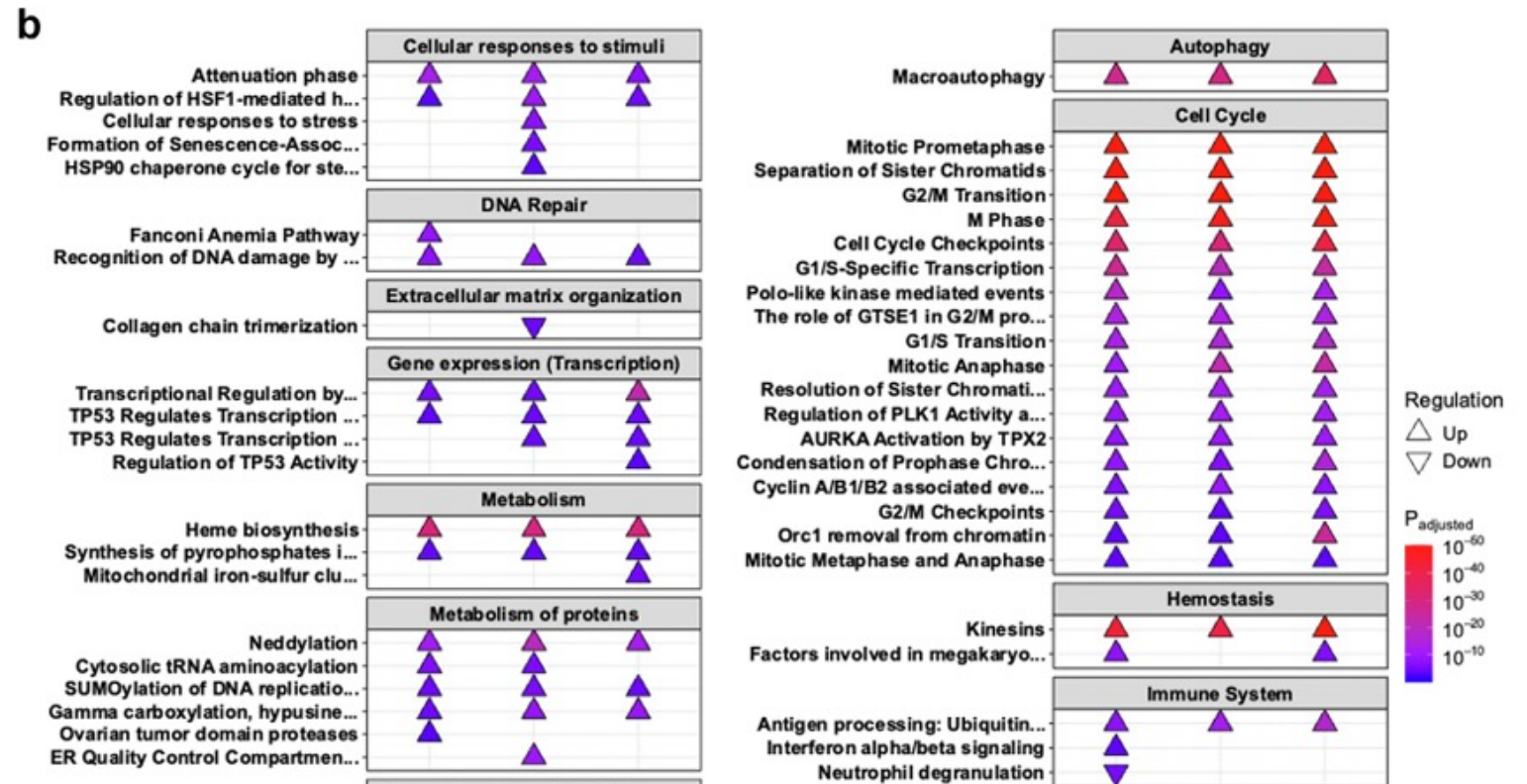
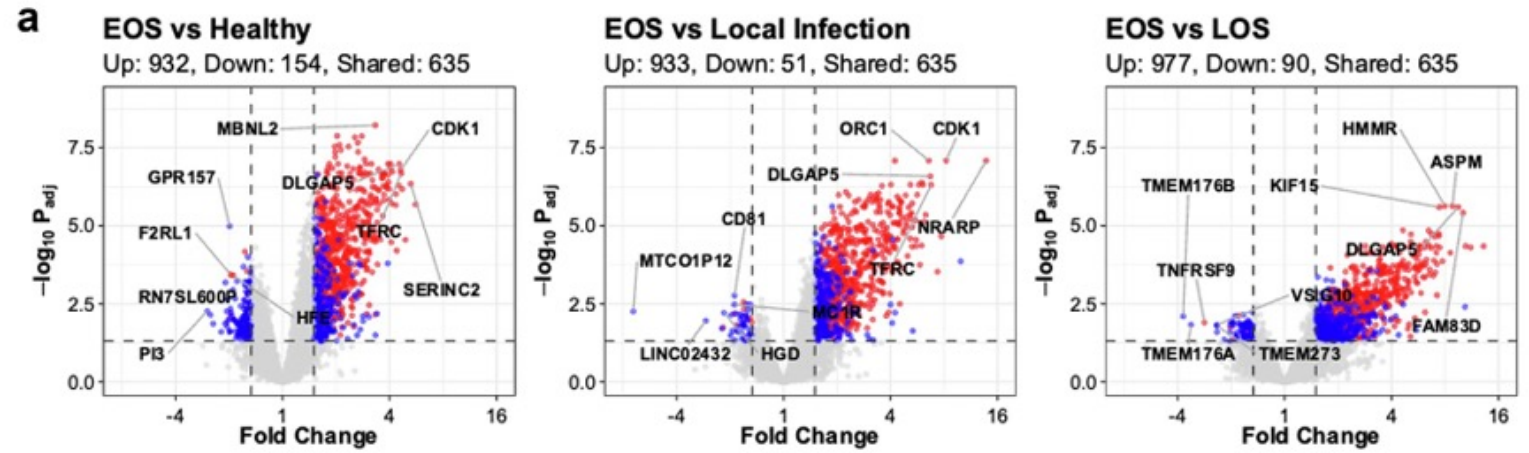
**The interactive NSC: available at
<https://neonatalespsiscalculator.kaiserpermanente.org/>**



Table 1. Main diagnostic tools available in the literature. *FiO₂*: fraction of inspired oxygen; *NA*: not applicable; *SpO₂*: oxygen saturation measured by pulse oximetry.

Diagnostic Tools	Criteria	Range
Tollner sepsis score	<ul style="list-style-type: none"> - Skin coloration (0–4): normal, moderate change, considerable change; - Microcirculation (0–3): normal, impaired, considerably impaired; - Metabolic acidosis (0–2): normal, pH > 7.2, pH < 7.2; - Muscular hypotonic (0–2): no, hypotonic, floppy; - Bradycardias (0–1): no, yes; - Apneic spells (0–1): no, yes; - Respiratory distress (0–2): no, yes; - Liver enlargement (0–1): 0–2 cm, 2–4 cm, >4 cm; - Gastrointestinal symptoms (0–1): no, yes; - White blood cell count (0–2): normal, leukocytosis, leukocytopenia; - Shift to the left (0–3): no, moderate, considerable; - Trombocytopenia (0–2): no, yes. 	0 (best)–24 (worst)
Hematologic Scoring System	<ul style="list-style-type: none"> - Total WBC count (0–1): ≤5000/μL or ≥25,000 at birth, ≥30,000 at 12–24 h, ≥21,000 day 2 onwards; - Total PMN count (1–2): increased/decreased, no mature PMN seen; - Immature PMN count (1) if increased; - Immature: Total PMN ratio (1) if increased or ≥0.3; - Degenerative changes in PMN (1): toxic granules/cytoplasmic vacuoles; - Platelet count (1): ≤150,000/μL. 	0 (best)–7 (worst)

ESTUDIOS PREDICTIVOS GENETICOS DE SEPSIS



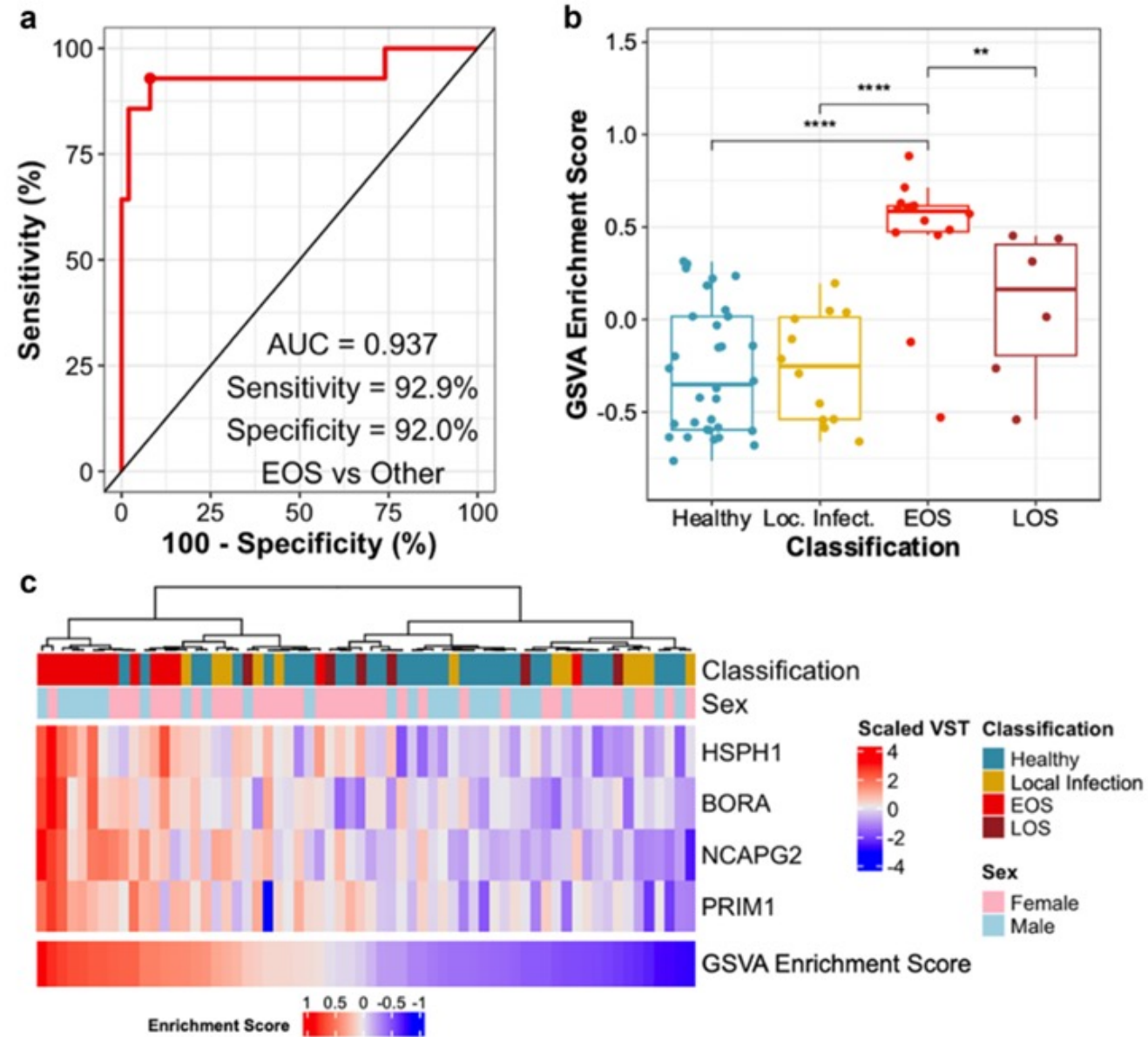


Fig. 3: A 4-gene signature involving *HSPH1* distinguished early onset sepsis neonates from other neonates at birth. **a:** Receiver operating characteristic curve of the cross-validated LASSO 4-gene signature (*HSPH1*, *BORA*, *NCAPG2*, *PRIM1*) model to discriminate early-onset sepsis (EOS) neonates from healthy, localized infection only (Loc. Infect.), and late-onset sepsis (LOS) neonates, using all DOLO samples. Maximum sensitivity and specificity are calculated at Youden's Index (indicated by the point on the curve). Monte Carlo cross-validation average training and testing AUCs were 0.98 and 0.78, respectively (Figure S12). **b:** GSVA enrichment scores of all DOLO samples using the 4-gene signature. Wilcoxon ranked-sum test was performed for comparisons. ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$, **** = $p < 0.0001$. **c:** Heatmap of scaled variance-stabilized-transformed counts of the 4-gene signature (top) and GSVA enrichment score (bottom).



CONCLUSIONES

Mostraron diferencias en la expresión génica al nacer.

4 genes sensible, específica y robusta evidencia Sepsis Temp.
(HSPH1, PRIM1, BORA, NCAPG2) (valor predictivo positivo)

Diferencia a los Sepsis tardía.

Demostraron que la sepsis neonatal interrumpió Procesos inmunológicos y metabólicos relacionados en cadena con esos genes.

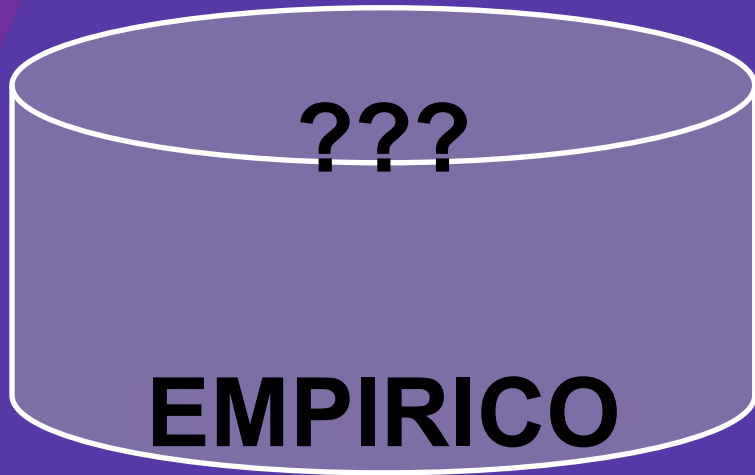
Estos resultados tienen implicaciones importantes en lo que respecta a la detección, prevención y manejo oportuno de la sepsis neonatal Temprana.





EL NUEVO
ECUADOR
RESUELVE

TRATAMIENTO



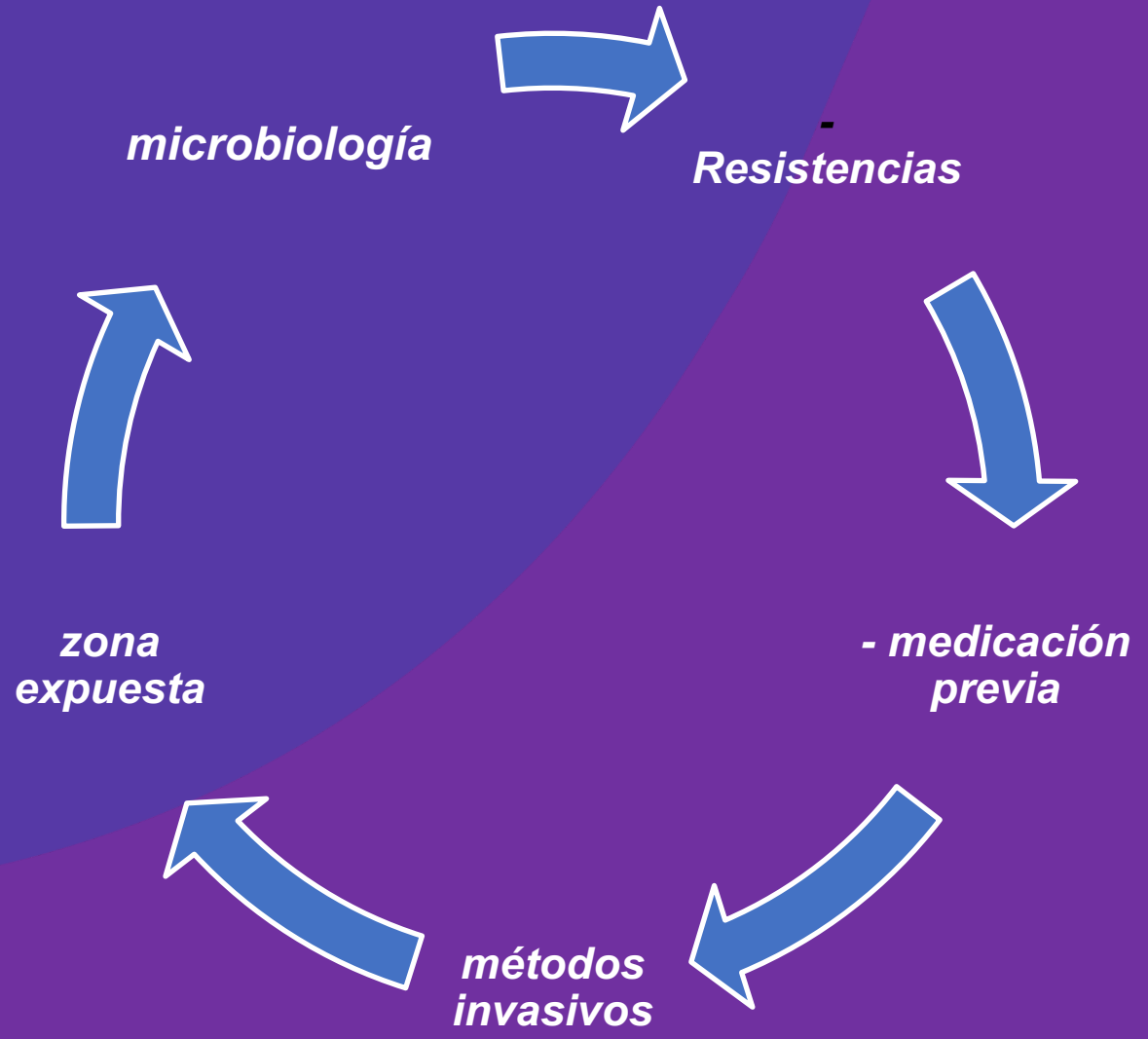
Según la reciente investigación multicéntrica NO-MAS-R, el 80% de los neonatos que reciben tratamiento antibiótico.

Duración media de 7 días

Boscarino, G.; Migliorino, R.; Carbone, G.; Davino, G.; Dell'Orto, V.G.; Perrone, S.; Principi, N.; Esposito, S. Biomarkers of Neonatal Sepsis: Where We Are and Where We Are Going. *Antibiotics* 2023, 12, 1233



EL NUEVO
ECUADOR
RESUELVE



	Common Pathogens	Suggested Empiric Antibiotic Therapy
Early-onset sepsis		
Term and late pre-term infants (GA \geq 34 weeks)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Group B Streptococcus</i> • <i>Escherichia coli</i> 	<p>Penicillin (i.e., Ampicillin)</p> <p>+</p> <p>Aminoglycoside (i.e., Netilmicin, Gentamicin, or Amikacin upon local antibiotic resistance patterns)</p>
Pre-term infants (GA < 34 weeks)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Group B Streptococcus</i> 	
Late-onset sepsis		
Term and late pre-term infants (GA \geq 34 weeks)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Group B Streptococcus</i> • Additional pathogens related to intensive care (<i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Coagulase-negative Staphylococci</i>, <i>Enterobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.) 	<p><i>For infants admitted from the community:</i></p> <p>Penicillin (i.e., Ampicillin)</p> <p>+</p> <p>Aminoglycoside (i.e., Netilmicin, Gentamicin, or Amikacin upon local antibiotic susceptibility patterns)</p> <p>[Alternative: Penicillin + Expanded-spectrum cephalosporin (i.e., Cefotaxime, Ceftazidime, or Cefepime upon local antibiotic susceptibility patterns)]</p>
Pre-term infants (GA < 34 weeks)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Coagulase-negative Staphylococci</i>, • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Klebsiella</i> spp. • <i>Enterococcus</i> spp. • <i>Group B Streptococcus</i> 	<p><i>For infants hospitalized since birth:</i></p> <p>Oxacillin or Vancomycin (if the neonate is MRSA-colonized and/or critically ill at presentation)</p> <p>+</p> <p>Aminoglycoside (typically Gentamicin, or Amikacin, upon local antibiotic susceptibility patterns)</p> <p>or Carbapenem (i.e., Meropenem, if there is concern for meningitis caused by a multidrug-resistant, gram-negative organism)</p>

Table 3. Suggested pathogen-specific antibiotic regimens.

Pathogen-Specific Therapy	
Group B <i>Streptococcus</i>	Penicillin G or Ampicillin
<i>Escherichia coli</i>	Ampicillin (if Ampicillin-sensitive) Expanded-spectrum cephalosporin (i.e., cefotaxime, ceftazidime, or cefepime)
Multidrug-resistant gram-negative bacilli (including ESBL-producing organisms)	Meropenem
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin and Gentamicin
<i>Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	Ampicillin or Oxacillin
<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Vancomycin or Teicoplanin
<i>Vancomycin resistant Enterococci</i>	Linezolid or Daptomycin
<i>Carbapenem-resistant Gram-negative organisms</i> (CROs)	Colistin

- Garrido, F.; Allegaert, K.; Arribas, C.; Villamor, E.; Raffaelli, G.; Paniagua, M.; Cavallaro, G. Variations in Antibiotic Use and Sepsis Management in Neonatal Intensive Care Units: A European Survey. *Antibiotics* 2021, 10, 1046.
- Adams, M.; Bassler, D. Practice Variations and Rates of Late Onset Sepsis and Necrotizing Enterocolitis in Very Pre-term Born Infants, a Review. *Transl. Pediatr.* 2021, 8, 212–226.
- Litz, J.E.; Goedicke-Fritz, S.; Härtel, C.; Zemlin, M.; Simon, A. Management of Early- and Late-Onset Sepsis: Results from a Survey in 80 German NICUs. *Infection* 2019, 47, 557–564.



XIII. Duración antibióticoterapia según patología.

Bacteria	Sitio infección	Antibiótico	Duración días
SGB	Sangre	Ampicilina Amikacina*	10-14 7
	LCR	Ampicilina Cefotaxima	14-21 3
	Osteoarticular	Ampicilina	28
E. coli	Sangre	Amikacina Ampicilina*	14
	LCR	Cefotaxima Amikacina*	21
Listeria monocytogenes	Sangre	Ampicilina Amikacina	10-14 10-14
	LCR	Ampicilina Amikacina	14-21 14-21
S. aureus ó S. coagulasa (-) sensibles	Sangre	Cloxacilina Amikacina *	14 7
	Osteoarticular	Cloxacilina	28
St. multiresistente	Sangre	Vancomicina	14
Desconocido	Sangre	Ampicilina Amikacina	10 -14
	LCR	Ampicilina Cefotaxima	14-21

INMUNOGLOBULINAS

Los anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) son los únicos anticuerpos maternos que llegan al feto a través de la placenta humana (a partir de la semana 32)

La síntesis endógena de IgG comienza después de las primeras semanas de vida.

Sin embargo, se ha registrado una mortalidad a corto plazo significativamente más baja, sobretodo infectados por *Candida spp.*

- Capasso, L.; Borrelli, A.C.; Ferrara, T.; Coppola, C.; Cerullo, J.; Izzo, F.; Caiazza, R.; Lama, S.; Raimondi, F. Immunoglobulins in Neonatal Sepsis: Has the Final Word Been Said? *Early Hum. Dev.* 2014, 90, S47–S49.

- Nassir, K.; Al-Saddi, Y.I.; Abbas, H.M.; Al Khames Aga, Q.A.; Al Khames Aga, L.A.; Oudah, A.A. Pentaglobin (Immunoglobulin M-Enriched Immunoglobulin) as Adjuvant Therapy for Premature and Very Low-Birth-Weight Neonates with Sepsis. *Indian J. Pharmacol.* 2021, 53, 364–



PLAQUETAS:

El estudio multicéntrico PlaNeT-2 (Platelets for Neonatal Transfusion—Study 2) comparó resultados clínicos en neonatos prematuros (<34 SG) y aleatorios 660 lactantes recibieron transfusiones profilácticas (valores entre 25 a 50 mil plaquetas.

Se evidenció que hubo mayor riesgo de muerte y mortalidad en aquellos que no fueron trasfundidos en comparación con los que si recibieron trasfusiones.

- O'Reilly, D.; Murphy, C.A.; Drew, R.; El-Khuffash, A.; Maguire, P.B.; Ainle, F.N.; Mc Callion, N. Platelets in Pediatric and Neonatal Sepsis: Novel Mediators of the Inflammatory Cascade. *Pediatr. Res.* 2022, 91, 359–367.

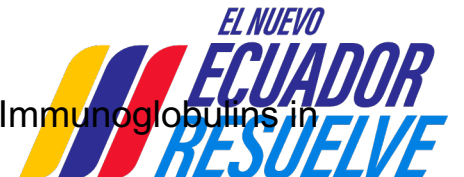
- Curley, A.; Stanworth, S.J.; Willoughby, K.; Fustolo-Gunnink, S.F.; Venkatesh, V.; Hudson, C.; Deary, A.; Hodge, R.; Hopkins, V.; Lopez Santamaria, B.; et al. Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380, 242–251.

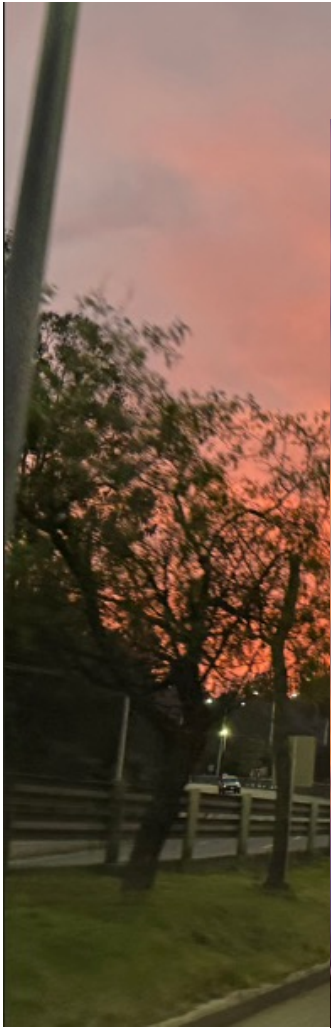


**EL NUEVO
ECUADOR
RESUELVE**

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock .- 2015. UK
- 2.- Trop. Med. Infect. Dis. 2024, 9, 199. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed9090199>
- 3.- Newman TB, Puopolo KM, Wi S, et al. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. Pediatrics 2020; 126:903.
- 4.- Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. Pediatr Infect Dis J 2022; 31:799.
- 5.- Dong, Y.; Speer, C.P. Late-Onset Neonatal Sepsis: Recent Developments. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2023, 100, F257–F263.
- 6.- vanLeeuwen, L.M.; Fourie, E.; van den Brink, G.; Bekker, V.; van Houten, M.A. Diagnostic Value of Maternal, Cord Blood and Neonatal Biomarkers for Early-Onset Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin. Microbiol. Infect. 2024, 30, 850–857
- 7.- Santana C, Guindeo MC, González G, García-Muñoz F, Saavedra P, Doménech E. Cord blood levels of cytokines as predictors of early neonatal sepsis. Acta Paediatr. 2020;90(10):1176–1181
- 8.- Procalcitonina y sepsis neonatal: aspectos clínicos y del laboratorio Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2021 63 (3): 148-154
- 9.- Glaser, M.A.; Hughes, L.M.; Jnah, A.; Newberry, D.; Harris-Haman, P.A. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. Adv. Neonatal Care 2021, 21, 49–60.
- 10.- Predictive gene expressions signature diagnoses neonatal sepsis before clinical presentation; <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105411> - www.thelancet.com Vol ■■, 2024
- 11.- Boscarino, G.; Migliorino, R.; Carbone, G.; Davino, G.; Dell’Orto, V.G.; Perrone, S.; Principi, N.; Esposito, S. Biomarkers of Neonatal Sepsis: Where We Are and Where We Are Going. Antibiotics 2023, 12, 1233.
- 12.- Garrido, F.; Allegaert, K.; Arribas, C.; Villamor, E.; Raffaeli, G.; Paniagua, M.; Cavallaro, G. Variations in Antibiotic Use and Sepsis Management in Neonatal Intensive Care Units: A European Survey. Antibiotics 2021, 10, 1046.
- 13.- Adams, M.; Bassler, D. Practice Variations and Rates of Late Onset Sepsis and Necrotizing Enterocolitis in Very Pre-term Born Infants, a Review. Transl. Pediatr. 2021, 8, 212–226.
- 14.- Litz, J.E.; Goedicke-Fritz, S.; Härtel, C.; Zemlin, M.; Simon, A. Management of Early- and Late-Onset Sepsis: Results from a Survey in 80 German NICUs. Infection 2019, 47, 557–564.
- 15.- *Guía Clínica de Neonatología, Chile, 4ta edición 2020*
- 16.- Capasso, L.; Borrelli, A.C.; Ferrara, T.; Coppola, C.; Cerullo, J.; Izzo, F.; Caiazza, R.; Lama, S.; Raimondi, F. Immunoglobulins in Neonatal Sepsis: Has the Final Word Been Said? Early Hum. Dev. 2014, 90, S47–S49.





**LEONOR
RESUELVE**



EL NUEVO
ECUADOR
RESUELVE

Ministerio de Salud Pública