

Actualización en Prevención de Sepsis Neonatal Precoz

Dra Johanne Jahnsen Kozlik

Servicio de Neonatología HPM

Septiembre de 2021

Prevención de Sepsis Neonatal Precoz

- Introducción
- Cómo podemos identificar Sepsis Neonatal Precoz (EOS):
 - Categorización de Riesgo
 - Riesgo Multivariado (Calculadora de riesgo de sepsis)
 - Approach conservador "Watch and wait"

Introducción

- Sepsis Neonatal Precoz (EOS):
 - Infección neonatal bacteriana que ocurre dentro de las primeras 72hrs de vida. En caso de SGB hasta 6 días.
 - A menor edad gestacional, mayor riesgo de EOS (0,5-1:1000nv v/s 10/1000nv)
- La sepsis neonatal continua siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad tanto en niños de término como en los de pre término.
- Se considera una emergencia clínica con amenaza de vida que necesita diagnóstico y tratamiento urgente.

EOS por SGB

- Infección ocasionada por el aislamiento de Streptococcus de hemocultivo, LCF o cualquier otro fluido estéril del RN, dentro de los primeros 6ddv
- CDC reporta de 2006 a 2015 incidencia de 0,37/1000 2006 a 0,26/1000 en 2015.
- Meningitis se presenta en 9,1% de EOS por SGB
- 9,1% positividad de LCF en ausencia de bacteremia! (incidencia 2.5casos por 1M nv)
- 28% de las EOS por SGB son <37sem, 15% MBPN (<1500g)
- Chile 1/1000nv

EOS por SGB

- Clínica:
 - Síntomas principalmente se inician entre 12-24hrs de vida
 - Incidencia de casos post alta y reingresados dentro de los 6ddv 0.3/100.000 nv según ABCs (Antibiótic Core Surveillance), 0.5/100000 según Kaiser Permanente.

Patógenos Frecuentes

Table 1. Microbial pathogens and risk factors associated with neonatal sepsis

Neonatal sepsis	Microbial pathogens	Risk factors
Early-onset	<ul style="list-style-type: none">• Group B streptococci<ul style="list-style-type: none">• <i>Escherichia coli</i>• <i>Streptococcus viridans</i>• Enterococci• <i>Staphylococcus aureus</i>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>• Other gram-negative bacilli	<ul style="list-style-type: none">• Maternal Group B streptococcal colonization<ul style="list-style-type: none">• Chorioamnionitis• Premature rupture of membranes• Prolonged rupture of membranes (> 18 h)<ul style="list-style-type: none">• Preterm birth (< 37 weeks)• Multiple gestation
Late-onset	<ul style="list-style-type: none">• Coagulase-negative Staphylococci<ul style="list-style-type: none">• <i>Staphylococcus aureus</i>• <i>Candida albicans</i>• <i>Escherichia coli</i>• <i>Klebsiella pneumoniae</i><ul style="list-style-type: none">• Enterococci• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>• Group B streptococci	<ul style="list-style-type: none">• Prematurity• Low birth weight• Prolonged indwelling catheter use<ul style="list-style-type: none">• Invasive procedures• Ventilator associated pneumonia<ul style="list-style-type: none">• Prolonged antibiotics

Patógenos Frecuentes

- Streptococcus grupo B (Streptococcus agalactiae): Gram positivo encapsulado sigue siendo la causa principal de sepsis neonatal y meningitis.
- Escherichia coli: ha emergido como el principal patógeno de sepsis neonatal en pre términos y el 2° mas común en niños de término. Se asocia con infecciones severas y meningitis y es la causa principal de muerte por sepsis entre los RNMBP (24.5%)
- SGB y E. coli en conjunto dan cuenta del 70% de los casos de sepsis neonatal precoz.
- Aunque menos comunes Listeria monocitogenes se asocia con enfermedad invasora, aborto espontaneo y muerte fetal si adquirido durante el embarazo.

Diagnóstico de Sepsis neonatal

- Realizar un rápido diagnóstico de la sepsis neonatal precoz constituye un desafío ya que las características clínicas de los pacientes son no específicas y es difícil diferenciarlos de los que presentan etiologías no infecciosas.
- Para evitar complicaciones como meningitis, absceso cerebral y muerte neonatal se inicia tratamiento en muchos RN con signos clínicos de sepsis sin una infección probada.
- La sepsis es una respuesta inflamatoria sistémica a una infección, por lo que el aislar una bacteria en un cultivo constituye el gold standard para el dg de sepsis.

Diagnóstico de Sepsis

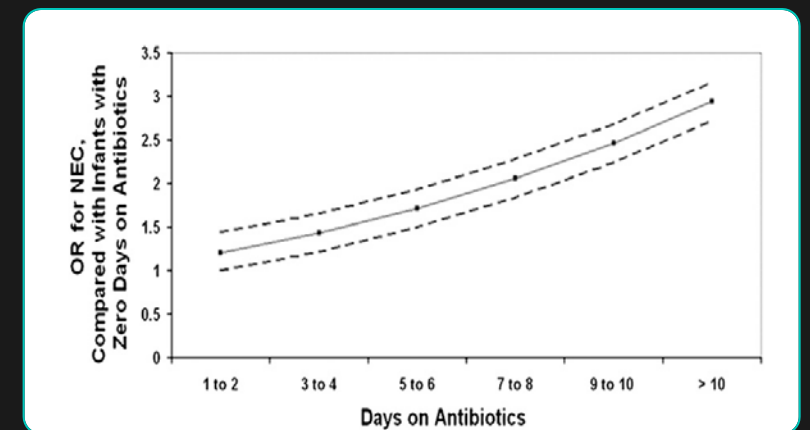
- Varios estudios demuestran la utilidad de conteo sanguíneo completo, conteo diferencial y la razón entre los inmmaduros y los leucocitos totales (I/T).
- Dos conteos seriados normales de leucocitos totales, realizados con 8 a 12 horas de separación y hemocultivos negativos a las 24 horas; mejoran el poder predictivo para descartar una sepsis neonatal precoz en las primeras 24 horas después de nacer. (VPN:100% VPP y E bajos)
- I/T mayor de 0,2 es sugerente de sepsis.

Por qué iniciamos o prolongamos el uso de ATB en Neonatología?

- **Los RN y lactantes poseen inmunodeficiencia funcional comparado a niños más grandes:**
 - >en RNPT
 - Neutrófilos: disponibilidad, movilidad y efectividad reducidas
 - Reducida disponibilidad y actividad de complemento
 - Disponibilidad de inmunoglobulinas limitada y dependiente de la madre
- **El período perinatal implica la exposición a bacterias desde un ambiente estéril (o casi)**
 - Colonización intraparto-transmisión vertical
 - Disbiosis, mayor en prematuros y PEG: reinicios/cambios de esquema
- **Sepsis neonatal con presentación sutil, insidiosa, con signología inconsistente:**
 - Riesgo que se confunda con cambios clínicos de transición a la vida extrauterina

Complicaciones del uso de ATB

- Inmediatos:
 - Ototoxicidad/nefrotoxicidad (Vancomicina/gentamicina)
 - Hiperbilirrubinemia (cefalosporinas de 3era generación)
 - Disbiosis-aumento de infección fúngica invasiva
 - Terapia ATB agresiva: predictor independiente de morbimortalidad neonatal
 - Exposición total a ATB: >NEC y muerte (J Pediatr 2011; 159)
 - Exposición inicial prolongada y DBP (J Pediatr 2017 Feb)



Complicaciones del uso de ATB

- Tardías:
 - Teoría de la disrupción de la microbioma en desarrollo, que cambia rutas inflamatorias e inmunológicas, que aumentan el riesgo de presentar otras enfermedades: asma/obesidad
- "ANTIBIOTIC STEWARDSHIP" equipos multidisciplinarios

The microbiome in early life for health outcomes

Table 1 Summary of studies linking factors disrupting microbial homeostasis during early life and development or protection against diseases

Disruptive factor	Study	Cohort characteristics	Outcomes
Antibiotic treatment	Risnes <i>et al.</i> ⁴³	1,401 US children, ages 0–6 months	Asthma and allergy
	Hoskin-Parr <i>et al.</i> ⁴⁴	5,780 UK children, ages 0–2 years	Asthma and eczema
	Saari <i>et al.</i> ¹⁵⁰	12,062 Finnish children, ages 0–2 years	Overweight and obesity
	Schwartz <i>et al.</i> ¹⁵¹	163,820 US children ages 2–18 years	Weight gain
	Kronman <i>et al.</i> ⁴⁸	9 million UK children	IBD development

Como evaluar presencia de EOS?

- En la era de la profilaxis intraparto para prevenir SGB, el approach clínico de riesgo de EOS x SGB debe ser igual para cualquier tipo de EOS.
- Como recomienda la AAP la categorización de riesgo debe hacerse en forma separada entre los > o igual a 35sem y los menores de 35sem (hasta 34+6sem EG)
- Considerar que EOS x SGB puede ocurrir en hijos de madres con cultivo para SGB negativo: técnica incorrecta/cambio del estatus de colonización (7-8% de mujeres con cultivo(-) anteparto fueron (+) intraparto)
- Puede presentarse en RN sin factores de riesgo!!!

Cómo evaluar presencia de EOS

Updated Guidance: Prevention and Management of Perinatal Group B *Streptococcus* Infection

Miren B. Dhudasia, MBBS, MPH,^{*†} Dustin D. Flannery, DO, MSCE,^{*†‡} Madeline R. Pfeifer, BS,^{*}
Karen M. Puopolo, MD, PhD^{*†‡}

**Division of Neonatology and †Center for Pediatric Clinical Effectiveness, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA*

‡Department of Pediatrics, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA

TABLE 2. Comparison of CDC 2010 and ACOG 2020/AAP 2019 GBS Prevention Guidance

CDC 2010	ACOG 2020
Differences	
Recommended timing for antenatal GBS screening culture at 35 0/7–37 6/7 weeks' gestation	Recommended timing for antenatal GBS screening culture changed to 36 0/7–37 6/7 weeks' gestation
No recommendation regarding confirmation of reported penicillin allergy	Pregnant women with any history of allergy to penicillin may undergo skin testing to confirm or refute penicillin allergy
For pregnant women with history of penicillin allergy: Request antibiotic susceptibility testing on laboratory requisitions for antenatal GBS screening cultures	For pregnant women with history of penicillin allergy: Clearly state the penicillin allergy on laboratory requisitions for antenatal GBS screening cultures to ensure antibiotic susceptibility testing
If a pregnant woman presents in labor at ≥ 37 0/7 weeks' gestation with unknown GBS status, IAP should be administered if intrapartum risk factors are present	If a pregnant woman presents in labor at ≥ 37 0/7 weeks' gestation with unknown GBS status, IAP should be administered if intrapartum risk factors are present; IAP may also be considered if the woman was GBS positive in a prior pregnancy
When indicated, 1 g of vancomycin should be administered intravenously every 12 hours	When indicated, vancomycin should be administered over 1–2 hours, based on weight and baseline renal function (20 mg/kg intravenously every 8 hours; maximum of 2 g per single dose)

CDC 2010	ACOG 2019
Differences	
<p><i>Full</i> newborn diagnostic evaluation includes (a) blood culture; (b) CBC with WBC differential and platelets at birth, and/or at 6–12 hours of age; (c) lumbar puncture; and (d) chest radiograph (if indicated)</p> <p><i>Limited</i> newborn diagnostic evaluation includes (a) blood culture and (b) CBC with WBC differential and platelets at birth, and/or at 6–12 hours of age</p>	<p>CBC with WBC differential and platelets are no longer routinely recommended as part of the newborn diagnostic evaluation for GBS EOD, because of poor sensitivity and modest likelihood ratios for predicting early-onset infection</p>
<p>Full or limited newborn diagnostic evaluation for GBS disease should be performed and newborn empiric antibiotics administered if:</p> <p>(a) newborn has signs of sepsis (full)</p> <p>(b) maternal chorioamnionitis is present (limited)</p> <p>(c) inadequate GBS IAP was given and infant is born <37 0/7 weeks' gestation (limited) or ROM ≥18 hours (limited)</p>	<p>Separate risk stratification strategies should be used for infants based on gestational age:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Infants born ≥35 weeks' gestation</i>: 1 of 3 possible approaches are recommended—categorical risk assessment, multivariate risk assessment, or risk assessment based on enhanced observation • <i>Infants born <35 weeks' gestation</i>: Management should be based on circumstances of preterm delivery
<p>Maternal chorioamnionitis diagnosis is made based on obstetric clinical judgment</p>	<p>Among infants born ≥35 weeks' gestation, the obstetric clinical diagnosis of maternal chorioamnionitis is replaced by consideration of highest maternal intrapartum temperature</p>
<p>No detailed discussion of GBS late-onset disease epidemiology, risk assessment, or empiric therapy</p>	<p>Includes discussion of GBS late-onset disease epidemiology and risk assessment</p>

Categorización de riesgo de EOS



1. CATEGORIZAR SEGÚN
FACTORES DE RIESGO



2. CALCULADORA EOS



3. OBSERVACIÓN
CLÍNICA SERIADA

1. Categorizar según factores de riesgo



- Se utilizan umbrales de los factores de riesgo para identificar a los RN de mayor riesgo.
- Los factores de riesgo incluyen:
 - Signos de enfermedad neonatal (sin guía, determinar localmente)
 - Temperatura materna intraparto $>38^{\circ}\text{C}$
 - Profilaxis Intraparto inadecuada en madre SGB(+)
- Hemocultivos e inicio de ATB empírico en caso de niño sintomático o T° materna $>38^{\circ}\text{C}$.
- Observación clínica por 36-48hrs si profilaxis inadecuada sin otros fact de riesgo.

2. Calculadora EOS neonatal



Combina tanto los factores de riesgo maternos con la clínica y datos objetivos del RN.

Desde su creación ha sido implementada en numerosos centros

Provee al usuario de un algoritmo para ayudar a decidir el inicio de tratamiento empírico.

Reduce el uso de antibiótico y la cantidad de exs de laboratorio.

Algunas limitaciones en la sensibilidad del modelo de regresión:

- Dudas cuando se ocupa en subpoblaciones que no encajan con la cohorte original
- Ej UK, incidencias altas de corioamnionitis y por ende EOS

Calculadora EOS Neonatal

<http://newbornsepsiscalculator.org/calculator>


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
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 hrs prior to birth <input type="radio"/> GBS specific antibiotics > 2 hrs prior to birth <input type="radio"/> No antibiotics or any antibiotics < 2 hrs prior to birth

[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](#)

Sepsis calculator for neonatal early onset sepsis – a systematic review and meta-analysis*

Mangesh Deshmukh^{a†} , Shailender Mehta^{a§} and Sanjay Patole^b

^aDepartment of Neonatology, Fiona Stanley Hospital, Murdoch, Australia; ^bDepartment of Neonatal Paediatrics, King Edward Memorial Hospital, Perth, Australia

- La implementación de la calculadora de sepsis neonatal precoz se asoció a menor uso de ATB, menos exámenes de lab y menos ingresos a la unidad neonatal, sin aumentar eventos adversos, en mayores a 34sem EG.
- No hubo aumento de mortalidad ni de reingresos.

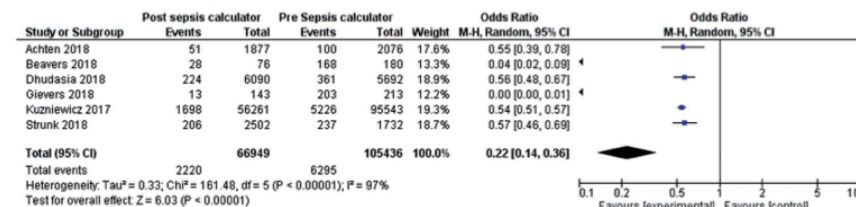


Figure 1. Effect of sepsis calculator on antibiotics usage.

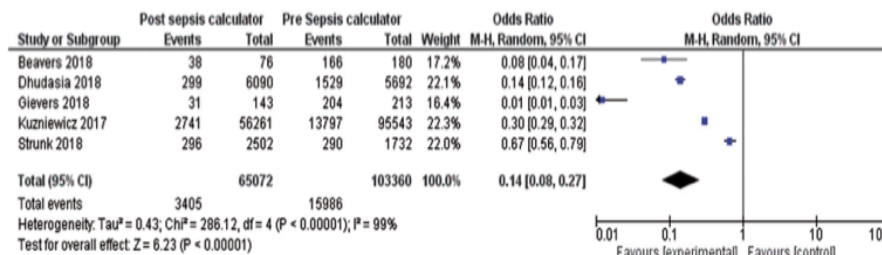


Figure 2. Effect of sepsis calculator on laboratory tests for evaluation of EOS.



3. Observación Clínica Seriada

Observación clínica seriada de RNT asintomáticos con factores de riesgo:

- Todos los profesionales de puericultura educados respecto a los signos de sepsis y la importancia del control clínico seriado
- En la atención inmediata control cada 30min en las primeras 2h, luego c/4hrs las 1eras 24h (post c/8h)
- Rn de riesgo alto >34sem en BCG quedan en apego supervisado

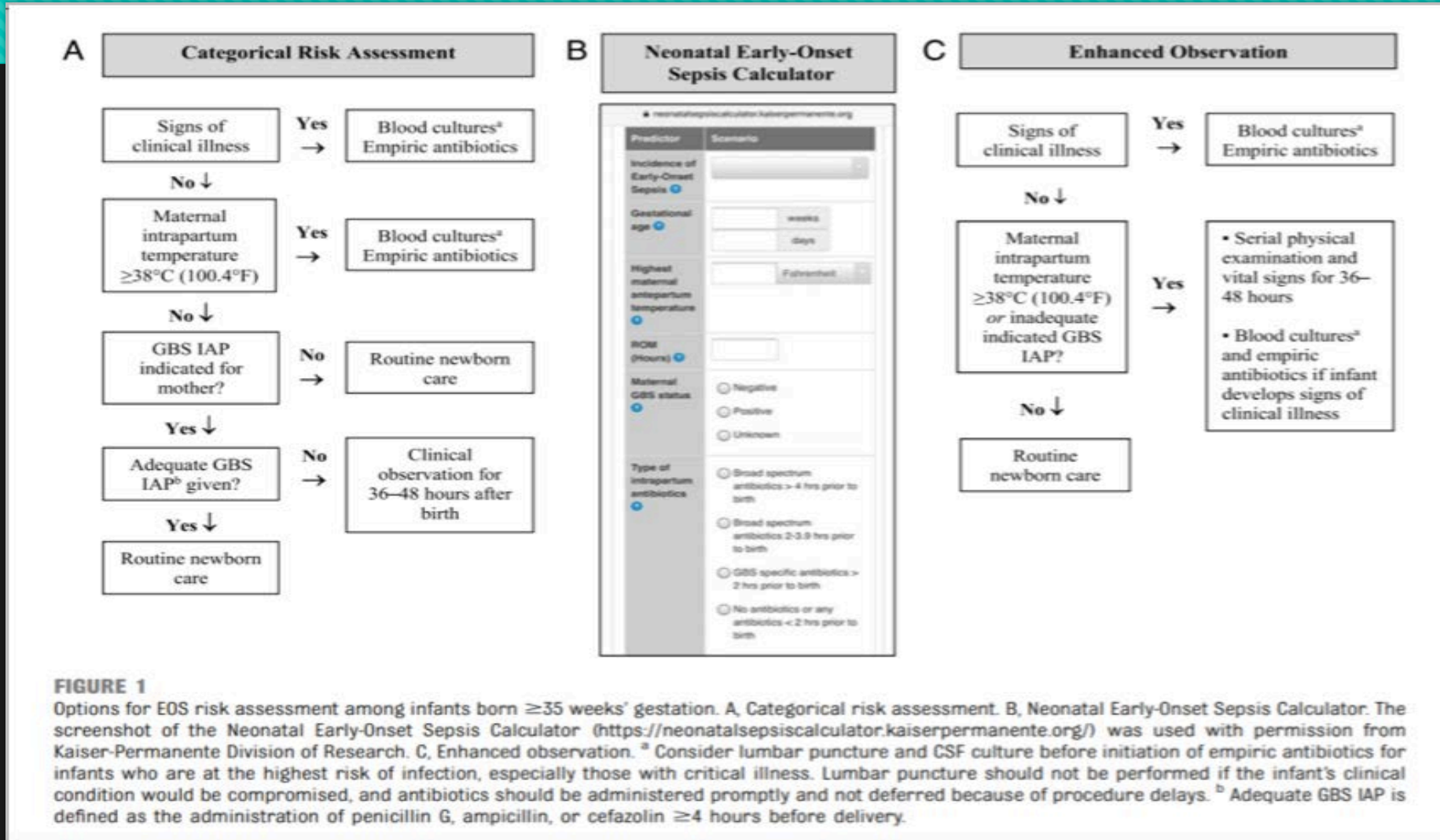




Observación clínica seriada

- Dificultades en la implementación:
 1. Requiere personal entrenado que pueda evaluar al RN en intervalos recomendados
 2. Sistemas que permitan documentar la evaluación en la ficha clínica
 3. Las observaciones deberían incluir CSV (temperatura, FC, FR), actividad, alimentación.
 4. Notificación al pediatra en caso de sospecha sepsis para inicio de tratamiento ASAP.

Categorización Riesgo de EOS



Manejo de los RNPT <35sem

- Los RNPT <35sem son considerados de **alto riesgo** de presentar EOS si nace en los sgtes escenarios:
 - Parto Prematuro, parto vaginal, parto cesárea post inducción
 - Sospecha Infección Intramniótica
 - Insuficiencia cervical
 - Inexplicable y agudo estado fetal "no tranquilizador"
 - Inestabilidad cardiovascular al nacer
 - Profilaxis Intraparto incompleta

Manejo de los RNPT <35sem

- Los RNPT <35sem EG son considerados de bajo riesgo de presentar EOS si:
 - Interrupción del embarazo por causa materna o fetal no infecciosa
 - Vía cesárea
 - Sin trabajo de parto o intento de inducción de éste
 - RAM intraparto
- Los RNPT catalogados como de bajo riesgo pueden ser observados sin terapia empírica ni hemocultivos, a discreción del equipo tratante.

Recomendaciones Tratamiento

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

	GA \leq 34 wk		GA $>$ 34 wk	
	PNA \leq 7 d	PNA $>$ 7 d	PNA \leq 7 d	PNA $>$ 7 d
Bacteremia				
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
Meningitis				
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.

Sepsis Neonatal Precoz

- A pesar de los esfuerzos realizados en diagnóstico precoz, tratamiento y prevención, la sepsis neonatal sigue siendo un enigma para los neonatólogos, debido a cambios en la epidemiología y a la falta de un marcador diagnóstico ideal.

Futuro prometedor....

- Biomarcadores
- Vacuna anti SGB

Biomarcadores

- **Marcadores de Superficie:**
 - Citometría de flujo ha permitido detectar antígenos de superficie en células sanguíneas.
 - Estos test se pueden realizar con un volumen muy pequeño de sangre (0,05 ml).
 - CD11 β y CD64 son marcadores confiables en detectar la sepsis precoz (CD11 β) y tardía (CD64) con alta S y E.
 - Su expresión aumenta minutos después de exposición a productos bacterianos.
 - La adición de IL-6 o PCR a CD64 mejora la S y el VPN a valores de 100%, con E y VPP con valores que exceden el 88% y el 80% respectivamente.
 - Permite a los clínicos discontinuar el tratamiento antibiótico en 24 horas en RN no infectados.

Biomarcadores

Table 2. Diagnostic performance of adjunctive tests of neonatal sepsis

Diagnostic test	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV ^a (%)	NPV ^b (%)	Likelihood ratio (+)	Likelihood ratio (-)
WBC ^c	44	92	36	94	5.5	0.60
I:T ratio ^d	54.6	73.7	2.5	99.2	2.07	0.61
Platelets ^e	22	99	60	93	2.72	0.78
CRP ^f	70–93	78–94	7–43	97–99.5	3.18–15.5	0.07
PCT ^g	83.3	88.6	83.33	88.57	6.9	0.188
IL-6 ^h	87	93	76	97	12.42	0.14
IL-8 ⁱ	91	93	91	97	13	0.10
TNF- α ^j	75	88	67	51	6.25	0.28
IAIP ^k	89.5	99	95	98	89.5	0.106

^aPPV, positive predictive value; ^bNPV, negative predictive value; ^cwhite blood cell (WBC) counts ≤ 5000 or $\geq 25\,000$, $30\,000$, or $21\,000$ per mm^3 at birth, 12–24 h and day 2 or after, respectively⁵⁷; ^dI:T ratio (ratio of immature to absolute neutrophil count) >0.2 ⁴⁴; ^eplatelets $<150\,000$ cells/ mm^3 ⁵⁷; ^fC-reactive protein (CRP) >1 mg/dl⁴; ^gprocalcitonin (PCT) >5.38 ng/ml at 24 h of life⁶²; ^hinterleukin-6 (IL-6) >100 pg/ml⁷⁰; ⁱinterleukin-8 (IL-8) >300 pg/ml⁷⁰; ^jtumor necrosis factor α (TNF- α) >13 pg/ml⁷⁰; ^kinter α inhibitor proteins (IAIP) ≤ 177 mg/L⁹⁸

Consideraciones

- Cuando se toma la decisión de iniciar antibióticos, el tratamiento debe suspenderse en la mayoría de los casos, salvo:
 - Hemocultivo positivo
 - RN críticamente enfermo, que no mejora
- Terapia de elección según microorganismos más frecuentes y su resistencia
- Limitar el uso estandarizado de ATB, entendiendo el riesgo a la exposición a estos, para evitar consecuencias no intencionadas.

Consideraciones AAP-COFN

- No existe método capaz de identificar con precisión todas las EOS.
- Cada estrategia tiene sus méritos y limitaciones
- Cada estrategia debe incluir medidas que incluyan la monitorización del paciente y la mínima duración de ATB
- Cada centro debe escoger la estrategia que más adecuada según su realidad local

