



**Universidad**  
Zaragoza



Facultad de Medicina  
**Universidad Zaragoza**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

# **Sepsis Neonatal Precoz**

**A propósito de un caso**

**Early Onset Neonatal Sepsis**

**About a case**

**Autor:** David Díaz Pérez

**Director:** Dr. Gerardo Rodríguez

**Departamento de Pediatría, Radiología Y Medicina Física**

**ÁREA DE PEDIATRÍA**

**Facultad de Medicina**

**Zaragoza 2017**

# ÍNDICE

RESUMEN/ ABSTRACT.....	2
1.-INTRODUCCIÓN SEPSIS.....	3-4
2.-EPIDEMIOLOGÍA.....	5
3.-GENERALIDADES INFECCIONES DEL RECIÉN NACIDO .....	6
4.-ETIOPATOGENIA.....	6-7
5- IMUNIDAD.....	8
6.- ETIOLOGÍA.....	9
7.-CLÍNICA.....	9-10
8.-SHOCK SÉPTICO.....	10-12
9.-DIAGNÓSTICO.....	12
9.1 HEMOGRAMA.....	13
9.2 CULTIVO SANGRE.....	14
9.3 CULTIVO ORINA.....	14
9.4 REACTANTES FASE AGUDA.....	14-15
9.5 OTROS MARCADORES.....	15-17
9.6 EXAMEN MOLECULAR.....	18-19
9.7 PUNCIÓN LUMBAR.....	19
9.8 PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA.....	19-20
10.-TRATAMIENTO.....	20-21
10.1 ESTREPTOCOCCO GRUPO B.....	21
10.2 ESCHERICHIA COLI.....	22
10.3 USO INAPROPIADO DE ANTIBIÓTICOS.....	22
11.- PREVENCIÓN.....	23
11.1 ANTIBIÓTICOS INTRAPARTO.....	23
11.2 VACUNACIÓN MATERNA.....	23-24
12.- BIBLIOGRAFÍA.....	24-29
13.- CASO CLÍNICO.....	30-35

# SEPSIS NEONATAL PRECOZ

## RESUMEN

La sepsis neonatal representa una importante causa de mortalidad y morbilidad infantil especialmente en niños pretérmino de muy bajo peso al nacimiento. En función del comienzo de presentación se puede distinguir la sepsis precoz aquella en la que la clínica se acompaña de cultivos positivos durante las primeras 72 horas de vida, generalmente debido a transmisión materna; y la sepsis tardía cuando los cultivos resultan positivos en neonatos después de las primeras 72 horas tras el nacimiento. El estreptococo del grupo B sigue siendo el agente etiológico más común, sin embargo, E.coli, constituye actualmente la causa más frecuente de mortalidad. Otros agentes implicados son los virus, en particular, enterovirus y herpes virus. La profilaxis materna intraparto ha supuesto una reducción considerable de la infección por estreptococo del grupo B, sin embargo, se ha asociado a un aumento de la incidencia de infecciones por gram negativos sobre todo en neonatos prematuros de muy bajo peso. El diagnóstico de sepsis neonatal se basa en la combinación de clínica, hemocultivos, marcadores: proteína C reactiva y procalcitonina, así como nuevas técnicas de PCR para diagnóstico molecular. Actualmente se está investigando el papel que juegan diversas citocinas inflamatorias como marcadores precoces de sepsis, entre las que destacan IL-8, IL-6, TNF $\alpha$ , CD64 entre otras. El tratamiento se basa en antibioterapia empírica generalmente ampicilina asociada a gentamicina o a cefotaxima, en caso de alta sospecha de meningitis, hasta que se haya identificado el agente etiológico.

**Palabras clave:** sepsis neonatal precoz, infección recién nacido, shock séptico, estreptococo grupo B, e.coli, reactantes fase aguda, biomacador, profilaxis intraparto.

## ABSTRACT

Neonatal sepsis represents a serious problem as an important cause of mortality and morbidity among neonates, especially preterm infants. According to the onset, we can distinguish early onset sepsis when microbiological cultures positive for external pathogens come from newborns during the first 72 h of life due to maternal intrapartum transmission; and late onset sepsis when microbiological cultures positive for external pathogens come from newborns after the first 72h from delivery. Group B streptococcus (GBS) is the most common etiologic agent, while Escherichia coli represents the most common cause of mortality. Another etiological agent are viruses: enteroviruses and herpes virus.

Intrapartum antimicrobial prophylaxis has lowered the incidence of early-onset GBS disease but has been associated with increased rates of Gram-negative infections, especially among very-low-birth-weight infants. The diagnosis of neonatal sepsis is based on clinical presentation, blood cultures, biomarkers: C-reactive protein and procalcitonin and new molecular methods based on PCR. New investigations are in progress to determinate the importance of diverse cytokines IL-8, IL-6, TNF $\alpha$ , CD64 as nonspecific biomarkers for neonatal sepsis. Empirical treatment consists of the use of ampicillin and gentamicin, or ampicillin and cefotaxime if meningitis is suspected until the etiologic agent has been identified.

**Key words:** early-onset neonatal sepsis, new born disease, septic shock, group B streptococcus, e.coli, acute phase reactants, biomarker, intrapartum prophylaxis.

# 1.-SEPSIS NEONATAL

La sepsis neonatal se define como aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida, actualmente se tiende a incluir las sepsis diagnosticadas después de esta edad, en recién nacidos de muy bajo peso.<sup>1</sup>

Se caracteriza por un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica a consecuencia de una infección sospechada o confirmada. Bacterias y virus constituyen la etiología más frecuente de sepsis neonatal. En función del momento de la infección se puede distinguir entre **sepsis de comienzo precoz** causada por transmisión vertical de la madre al feto durante el parto y que se caracteriza por la presencia de cultivos positivos acompañados de clínica en los primeros 7 días de vida o durante las primeras 72h con mayor frecuencia en niños prematuros de muy bajo peso al nacimiento; y **sepsis tardía** definida como la presencia de microorganismos en sangre y líquido cefalorraquídeo después de 7 días del nacimiento debido a una infección nosocomial o adquirida en la comunidad<sup>2</sup>. La sepsis tardía constituye una complicación frecuente en niños prematuros que permanecen hospitalizados mucho tiempo en la UCI neonatal<sup>3</sup>. Sin embargo, este criterio cronológico para diferenciar ambos tipos de sepsis, no está exento de errores, ya que hay sepsis de transmisión vertical de inicio tardío que con este criterio no serían consideradas como tales y sepsis nosocomiales de inicio precoz que serían erróneamente clasificadas como verticales.<sup>4</sup>

El agente etiológico más frecuente es el estreptococo del grupo B (SBG), sin embargo la E.coli es el agente más común de mortalidad<sup>5</sup>. El uso precoz de profilaxis antibiótica intraparto frente al estreptococo beta han reducido significativamente la incidencia de infección por SBG lo que ha provocado un aumento de la incidencia de infecciones por bacterias gram negativas, especialmente en aquellos niños con muy bajo peso al nacimiento.<sup>6-7-8</sup>

La sepsis neonatal representa una importante casusa de mortalidad y morbilidad entre los recién nacidos, con especial afectación en aquellos niños prematuros con muy bajo peso al nacimiento (peso <1500g)<sup>8</sup>.

## INFECCIÓN:

- Infección sospechada o probada (por cultivo positivo o reacción cadena polimerasa) causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección. Evidencia de infección incluye hallazgos en el examen clínico, imagen, o pruebas de laboratorio (como presencia de leucocitos en líquido normalmente estéril, perforación visceral, radiografía compatible con neumonía, exantema petequeial o purpúrico o púrpura fulminante)<sup>2</sup>

## BACTERIEMIA:

- Presencia de bacterias viables en sangre. No se debe considerar sinónimo de sepsis porque la bacteriemia puede ser transitoria y asintomática. Además, bacterias viables en sangre solo se encuentran en el 50% de los casos de sepsis graves y shock séptico.<sup>2</sup>

**SIRS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica)<sup>2</sup>:** La presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, uno de los cuales debe ser alteración de la temperatura o recuento leucocitario:

1. Temperatura corporal central  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$  (rectal, vesical, oral o sonda central)
2. Taquicardia, definida como una elevación  $>2$  DE (desviaciones estándar) de la media para su edad en ausencia de estímulos externos, medicación o estímulo doloroso; o elevación persistente inexplicable durante 0,5-4 horas; o Por debajo del año de edad, bradicardia  $<$  percentil 10 para su edad en ausencia de estímulo vagal, medicación beta-bloqueante o cardiopatía congénita o disminución de la frecuencia inexplicable durante más de 0,5 horas
3. Taquipnea: frecuencia respiratoria  $> 2$  DE sobre la media para la edad, o ventilación mecánica para un proceso agudo no relacionado con enfermedad neuromuscular o anestesia general.
4. Recuento leucocitario elevado o disminuido para su edad (no secundario a quimioterapia) ó  $>10\%$  de neutrófilos inmaduros.

**SEPSIS:**

- SIRS en presencia, o como resultado, de infección sospechada o confirmada. Los hallazgos de SIRS no deben ser explicados por otras causas<sup>2</sup>.

**SEPSIS GRAVE:**

- SEPSIS y uno de: disfunción cardiovascular o síndrome de distrés respiratorio agudo ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ , infiltrado bilateral agudo, no evidencia de fallo cardíaco izquierdo) O dos o más disfunciones del resto de órganos<sup>2</sup>.

**SHOCK SÉPTICO:**

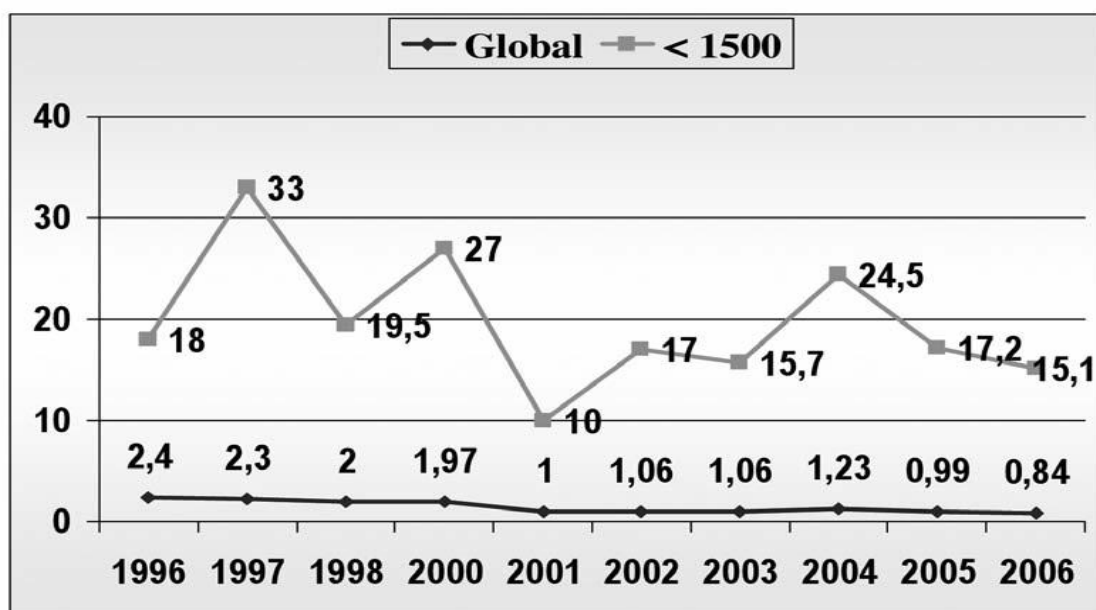
- Sepsis y disfunción orgánica cardiovascular. La definición de shock séptico sigue siendo hoy en día un término problemático para llegar a una definición precisa. Anteriormente se definía como “hipotensión arterial ( $\text{PA} \leq 2$  DE para la edad) y/o hipoperfusión periférica, manifestada por relleno capilar lento”. No obstante, actualmente se define por la presencia de disfunción cardiovascular. Esto es debido a que una de las principales diferencias en el shock séptico entre adultos y niños es que los niños pueden estar gravemente enfermos y mantener al mismo tiempo cifras de tensión arterial normales hasta fases muy avanzadas<sup>2</sup>.

## 2.-EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología de las sepsis de transmisión vertical en nuestro país ha sido estudiada por el Grupo de Hospitales Castrillo desde el año 1996 hasta el año 2006. En este estudio se incluye un registro de más de 800.000 recién nacidos. La incidencia global de sepsis precoz ha experimentado una reducción significativa a lo largo de los años en los que ha consistido el estudio, pasando del 2,4‰ el año 1996 al 0,34‰ en el año 2006 lo que se ha relacionado con la aparición y difusión de las recomendaciones profilácticas para la prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B.<sup>9</sup>

La incidencia muestra variaciones significativas en función del peso al nacimiento, los neonatos con peso inferior a 1500gr muestran un aumento de la frecuencia de sepsis frente aquellos de peso superior.

Por otro lado, la tasa de infecciones en niños mayores de 1500 gr. ha disminuido de forma significativa, sin embargo, en menores de 1500 gr. permanece estable, lo que pone de manifiesto la estrecha relación entre prematuridad e infección.<sup>1-10</sup>



**Figura 1.** Incidencia evolutiva de las sepsis de transmisión vertical en el Grupo de Hospitales Castrillo 1996-2006. López Sastre JB, Coto Cotallo J, Fernández Colomer B. Neonatal sepsis of vertical transmission: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". J Perinat Med 2000; 28(4):309-315.

La incidencia de sepsis bacteriana neonatal varía de 1 a 4 casos por cada 1000 nacidos vivos en los países desarrollados. Los varones a término tienen una incidencia de sepsis que llega a alcanzar el doble que la incidencia en el sexo femenino, siendo menos evidente en aquellos recién nacidos con muy bajo peso al nacimiento.<sup>2-7</sup>

La etiología ha experimentado cambios en los últimos años en relación a las medidas profilácticas frente a estreptococo grupo B. La prevalencia de infecciones por gram positivos alcanzaba un 75% si bien con estas medidas se ha reducido hasta un 50%. En concreto, el principal germen responsable de estas infecciones, el SGB, ha pasado en nuestro país de una incidencia del 1,25‰ en 1996 al 0,24‰ en 2006 en la serie del "Grupo de Hospitales Castrillo".<sup>1</sup>

### **3.-GENERALIDADES INFECCIONES DEL RECIÉN NACIDO**

Las infecciones son una causa frecuente e importante de mortalidad y morbilidad en la población infantil. Hasta un 2% de los fetos tienen una infección en el útero y hasta un 10% de los neonatos sufren una infección a lo largo de su primer mes de vida.<sup>2</sup> Las infecciones neonatales tienen una serie de características particulares entre las que destacan: los agentes infecciosos son transmitidos de la madre al feto (transmisión vertical) , los recién nacidos tienen menor capacidad para responder a la infección debido a una o varias deficiencias inmunitarias<sup>11</sup>, diversos trastornos coexistentes suelen complicar el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones neonatales. Su cuadro clínico puede variar desde un proceso subclínico hasta manifestaciones graves de infección local o sistémica, llegando incluso a producir síndromes congénitos por una infección intrauterina durante el primer trimestre de gestación.

Muchas veces no se diagnostica la infección materna que constituye la fuente de infección transplacentaria para el feto, debido a que la madre se encontraba asintomática o por la presencia de síntomas y signos inespecíficos en el momento de la infección aguda. Otro factor a tener en cuenta en las infecciones del recién nacido es la gran cantidad de agentes patógenos que pueden provocar una infección en este grupo de pacientes: bacterias, virus, protozoos y micoplasmas.<sup>2</sup>

Con mayor frecuencia sobreviven recién nacidos más inmaduros, el factor más importante de predisposición a la infección en un recién nacido es la prematuridad o el bajo peso al nacer. La infección del aparato genital femenino materno asociado a un parto pretérmino constituye un factor de riesgo importante de infección vertical para el recién nacido. La frecuencia de infección amniótica es inversamente proporcional a la edad gestacional. Otro factor a considerar es la disfunción inmunitaria del niño prematuro y la mayor probabilidad de que estos niños sean sometidos a intubación endotraqueal, accesos endovenosos, etc. lo que favorece y perturba los mecanismos de barrera del recién nacido.<sup>2-12</sup>

En mujeres gestantes la detección de gérmenes patógenos en la vagina tiene una prevalencia que oscila entre el 10-18% en España. La mejor manera para predecir el estado de colonización vaginal en el momento del parto es el análisis del exudado vagino-rectal en las 5 semanas previas al mismo (35-37 semanas de gestación).<sup>1</sup>

### **4.-ETIOPATOGENIA**

Durante el proceso del parto, o antes si se rompen las cubiertas ovulares, el feto queda expuesto a una gran variedad de agentes microbianos presentes en el canal del parto que son potencialmente patógenos. A pesar de la relativa inmadurez de sus mecanismos inmunitarios, en los recién nacidos, por lo general, los microorganismos no suelen atravesar la barrera cutaneomucosa (piel, mucosa del tracto digestivo, mucosa del tracto respiratorio superior).<sup>13</sup> A pesar de ello y de las nuevas técnicas para su diagnóstico y de los avances experimentados en cuanto al tratamiento y profilaxis, la patología infecciosa neonatal continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad en este período de la vida (sobre todo en el recién nacido prematuro). Aun reconociendo que la incidencia de infección bacteriana demostrada es

baja (0,5-5/1.000 RN vivos), un porcentaje elevado de todos los recién nacidos (4-10%) es ingresado en una unidad neonatal para descartar un posible proceso infeccioso. Además, en el caso de infección cierta, si no se inicia el tratamiento en los primeros estadios de la enfermedad infecciosa, ésta puede progresar rápidamente provocando incluso la muerte del neonato. Por ello, en la mayoría de los casos de riesgo y/o sospecha de infección perinatal, los recién nacidos suelen acabar recibiendo tratamiento antibiótico empírico.<sup>13</sup>

A partir del canal del parto se pueden transmitir infecciones mediadas por virus (citomegalovirus, VIH, virus de la hepatitis B, papovavirus, virus del herpes simple) y sobre todo por bacterias (*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* y enterococos).<sup>2</sup> La trascendencia de la colonización radica no sólo porque son capaces de transmitirse verticalmente al feto, sino porque también son capaces de provocar complicaciones infecciosas en la madre (endometritis y sepsis posparto) y complicaciones evolutivas durante el embarazo (corioamnionitis, rotura de las membranas ovulares y amenaza de parto prematuro).<sup>14-15</sup>

En cuanto a la epidemiología de la infección bacteriana perinatal de transmisión vertical cabe destacar la importancia que en ella desempeñan los factores obstétricos de riesgo, sin embargo hay que remarcar un hecho de vital importancia y es que en más de la mitad de los recién nacidos afectados de un cuadro de infección sistémica, sea cual fuere su edad gestacional, no existen antecedentes obstétricos que favorezcan y anuncien el desarrollo del proceso séptico.<sup>15</sup> Deben entenderse como factores obstétricos de riesgo de infección perinatal las circunstancias obstétricas que se asocian a una incidencia significativa de infección bacteriana en la madre, el feto o recién nacido. Los factores fundamentales que implican riesgo obstétrico de infección, y que deben ser buscados durante la realización de la anamnesis, son:

- La presencia en el canal del parto de gérmenes transmisibles verticalmente y con capacidad patógena para madre, feto o recién nacido.
- La amenaza de parto prematuro.
- La rotura prematura de membranas: el riesgo de sepsis neonatal precoz aumenta un 1% cuando se produce la RPM > 18h del parto.<sup>5-16-17</sup>
- La sospecha clínica de corioamnionitis aumenta un 1 – 4% el riesgo de EOS.<sup>5-16</sup>

Es importante resaltar que la colonización bacteriana no siempre implica una enfermedad infecciosa.<sup>15</sup>

Así mismo también existen una serie de factores neonatales asociados a un mayor riesgo de sepsis precoz entre los que se encuentran prematuridad, bajo peso al nacimiento, anomalías congénitas, parto instrumental, y una baja puntuación APGAR (6 a los 5 minutos), así como factores asociados al sistema inmune del neonato entre los que destaca niveles bajos de inmunoglobulinas debido a un déficit de transferencia materna transplacentaria IgG.<sup>5-18</sup>

El bajo nivel socioeconómico de la madre, poor maternal nutrition, abuso materno de sustancias, sexo masculino, e hijos de madre afroamericano son factores que se asocian a un aumento del riesgo de sepsis neonatal.<sup>5</sup>



## 5.- INMUNIDAD

Los nacidos pretérmino y a término presentan un descenso en el funcionamiento de los neutrófilos y otras células del sistema inmune, así como defectos cuantitativos y cualitativos del sistema de complemento y una concentración baja de inmunoglobulinas sobre todo en aquellos recién nacidos pretérmino.<sup>2</sup>

La defensa celular innata temprana más importante contra la invasión bacteriana en recién nacidos es el neutrófilo o leucocito polimorfonuclear (PMN).<sup>20</sup> Esta respuesta innata constituye una defensa subdesarrollada frente a la infección en aquellos nacidos pretérmino, así mismo se pueden incluir otros factores que aumentan el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas, fúngicas y virales como la disminución de la producción de citocinas y la reducción de neutrófilos y la función de las células dendríticas en comparación con los adultos, haciendo que el recién nacido prematuro tenga un mayor riesgo de desarrollar sepsis.<sup>21-22</sup>

Los PMN neonatales presentan déficits cuantitativos y cualitativos en comparación con las células adultas.<sup>16</sup> Tres aspectos de la función de los polimorfonucleares son de especial relevancia para la sepsis severa neonatal y el shock séptico: neutropenia, disminución de la deformabilidad y retraso en la apoptosis<sup>20</sup>. El agotamiento rápido de las reservas de PMN de médula neonatal durante la infección puede conducir a neutropenia provocando una disminución de las defensas contra las bacterias patógenas y aumentar significativamente el riesgo de muerte<sup>20</sup>.

La neutropenia es particularmente común en la sepsis gram negativos en neonatos. La liberación de formas de neutrófilos inmaduros que tienen una disfunción aún mayor que los neutrófilos neonatales maduros puede predisponer además a resultados adversos<sup>20</sup>.

Los PMN de los neonatos presentan una alteración de la deformabilidad en comparación con los PMN de los adultos, lo que, combinado con la baja presión sanguínea / estado de flujo asociado con el shock séptico, aumenta el riesgo de oclusión microvascular<sup>24</sup>. La agregación irreversible de PMNs recién nacidos en el espacio vascular conduce a disminución de la diapédesis.

El agotamiento rápido de las reservas de médula ósea, el hacinamiento vascular y la mayor probabilidad de que la perfusión de tejidos se vea comprometida son causas que conducen al desarrollo de disfunción orgánica.<sup>20</sup>

Los pretérmino presentan también una concentración baja de inmunoglobulinas. Cabe destacar que los anticuerpos específicos bactericidas y opsonizantes que actúan contra las bacterias gram negativas son fundamentalmente de clase IgM de manera que los recién nacidos carecen de este tipo de protección<sup>2</sup>.

## 6.- ETIOLOGÍA

Los organismos más frecuentemente implicados en una sepsis precoz tanto en niños a término como pretérmino son el GBS y e.coli, causando el 70% de las infecciones.<sup>5</sup>

En pretérminos y aquellos con muy bajo peso al nacimiento la incidencia de infecciones atribuidas a e.coli y a otros gram negativos se incrementa, haciendo que sean los gram negativos la causa más frecuente en este grupo de pacientes.<sup>25-26</sup>

Es importante destacar que la detección de estos patógenos se lleva a cabo mediante la positividad en medios de cultivo, sin embargo, hay otros muchos episodios de sepsis clínica a los cuales se administra de forma empírica tratamiento antibiótico sin haber conseguido aislar a ningún patógeno.

El uso de la profilaxis materna intraparto para GBS ha reducido la incidencia de sepsis precoz por GBS al menos un 80%, esta profilaxis no reduce los índices de enfermedad de comienzo tardío para esta bacteria<sup>5-27</sup>. Esto ha provocado el aumento de las cifras de patógenos gram negativos sobre los positivos en neonatos con muy bajo peso al nacimiento. Sin embargo continua siendo una de las primeras causas de EOS la infección por GBS.<sup>27</sup>

Sin embargo, diversos estudios afirman que no existe una evidencia suficiente que confirme el aumento de la incidencia de sepsis por gram negativos (e.coli) debido a las pautas profilácticas de prevención contra el SBG.<sup>7-28</sup>

Otros agentes implicados en sepsis neonatal precoz son los virus destacando: el virus herpes simplex, enterovirus y parechovirus. Otros agentes como el virus de la rubéola, el citomegalovirus, el virus de la coriomeningitis linfocítica y el virus de la inmunodeficiencia humana también se relacionan con infecciones congénitas aunque su relación con sepsis precoz neonatal es menor.<sup>5</sup>

Las infecciones fúngicas asociadas a sepsis neonatal precoz no son muy relevantes en nuestro medio, *Candida spp* es el agente más implicado sobre todo en niños de muy bajo peso al nacimiento. También puede manifestarse como una candidiasis congénita en niños tanto a término como prematuros con síntomas desde el nacimiento o en las primeras 24 horas.<sup>5-29</sup>

## 7.- CLÍNICA

Los signos clínicos y los síntomas de la sepsis en los recién nacidos varían según la edad gestacional y gravedad de la infección. El diagnóstico resulta particularmente complicado en recién nacidos pretérmino y con bajo peso al nacer debido a la inmadurez del sistema inmune que provoca que los signos y síntomas sean insidiosos.<sup>12</sup>

Es poco común la presencia de fiebre a menos que nazcan de una madre febril y tengan fiebre inmediatamente después del parto. Tan solo el 50% de los recién nacidos infectados tienen una temperatura axilar superior a 37,8°. Así mismo la presencia de fiebre en los neonatos no es siempre indicativa de infección; puede ser provocada por un aumento del calor ambiental,

deshidratación, trastornos del SNC, hipertiroidismo o a un mal funcionamiento de la incubadora.<sup>2-30</sup>

Es más frecuente la hipotermia después del parto en un recién nacido que presente sepsis precoz.<sup>5-33</sup>

Los síntomas generales incluyen letargo, hipotermia y mala alimentación. Signos inespecíficos pueden incluir anuria y acidosis. Como la neumonía es a menudo la infección de presentación, los síntomas respiratorios son comunes y pueden incluir apnea, taquipnea, gruñido, y retracciones intercostales. Los síntomas cardíacos pueden incluir cianosis, desaturación, bradicardia, mala perfusión, recarga capilar reducida e hipotensión. Cianosis, apnea, taquicardia, bradicardia e hipotensión pueden ser considerados como precursores clínicos de evolución a formas de shock con alteraciones de la coagulación.<sup>12</sup>

Los síntomas digestivos más frecuentes incluyen anorexia, regurgitación, distensión abdominal, vómitos diarrea y enterocolitis necrotizante.<sup>12</sup>

Las lesiones en la piel son frecuentes entre las que se incluyen petequias cutáneas y en mucosas, impétigo, celulitis y abscesos.

Es importante darse cuenta de los cambios sutiles en el estado respiratorio de los recién nacidos, la inestabilidad de la temperatura, o problemas de alimentación pueden ser los primeros signos de una infección potencialmente mortal.<sup>5</sup>

En los niños prematuros los síntomas más comunes son como primer signo de infección apnea, bradicardia y cianosis presentes hasta en un 65,8% de los casos. También puede debutar en un 48,7% con mala actividad: letargia, disminución de la actividad espontánea.<sup>32</sup>

Los síntomas son más graves en las infecciones por gram negativos y por hongos que por gram positivos.<sup>5</sup>

La sepsis bacteriana puede progresar con rapidez por lo que el médico ha de estar alerta frente a los posibles signos y síntomas de infección e iniciar un estudio diagnóstico y tratamiento.<sup>5</sup>

## **8.- SHOCK SÉPTICO**

Se define shock séptico como una sepsis asociada a disfunción orgánica cardiovascular. Se trata de un cuadro en el contexto de una sepsis que resulta de vital importancia dado su alta tasa de mortalidad que oscila en un 71%, (especialmente en niños prematuros de muy bajo peso) y cuya prevalencia en diversos estudios realizados en UCI neonatales es aproximadamente de un 1,3%.<sup>33</sup>

Los factores postnatales que se han asociado con un aumento del riesgo de shock séptico incluyen el sexo masculino, el peso al nacer <1000 gramos, la hipogammaglobulinemia, la alimentación intravenosa, los catéteres venosos centrales, el uso de esteroides o fármacos que disminuyen la acidez gástrica y ventilación mecánica prolongada. El desarrollo de enterocolitis necrotizante severa también se asocia con sepsis severa, shock, fallo del sistema multiorgánico y muerte.<sup>20</sup>

Los agentes etiológicos más relacionados con el desarrollo de shock séptico son las bacterias gram negativas con una tasa del 38% y una mortalidad del 62,5%. Otros estudios han mostrado que las infecciones por gram negativos están asociadas a un 69% de los casos a un shock séptico fulminante (muerte en 48h).<sup>20-33</sup>

Cabe destacar las infecciones de bacterias gram positivas por estafilococos coagulasa negativo que tiene una mortalidad extremadamente baja y el desarrollo hacia shock séptico resulta muy infrecuente.<sup>20</sup>

En ausencia de métodos ampliamente disponibles para cuantificar el compromiso hemodinámico en el shock séptico en neonatos, las decisiones sobre la terapia se basan en signos vitales y en el examen físico. Aunque la presión arterial media puede no reflejar el flujo sanguíneo sistémico, la monitorización de la presión arterial y otras medidas como el tiempo de relleno capilar y la producción de orina proporcionan información indirecta sobre el flujo sanguíneo de los diferentes órganos. Sin embargo, la evaluación de la presión arterial media, la producción de orina y el relleno capilar pueden no ser particularmente útiles para determinar el flujo sanguíneo sistémico en los neonatos con muy bajo peso al nacimiento, particularmente en las primeras 72 horas de vida.<sup>34</sup>

En el futuro, nuevas técnicas como la ecocardiografía funcional (FE) y la espectroscopia de infrarrojo cercano pueden proporcionar datos fisiológicos para optimizar el manejo del shock séptico.<sup>20</sup>

En cuanto al tratamiento se recomienda un terapia escalonada en el shock séptico, debe evaluarse y estabilizarse el ABCD, donde la D se refiere a dextrosa ya que los lactantes y recién nacidos pueden presentar una fuerte hipoglucemia asociada al shock.<sup>2</sup>

En los recién nacidos prematuros hipotensos, se recomienda administrar un solo bolo de solución salina (10-20ml / kg durante 30-60 minutos) y si es necesaria una intervención adicional para iniciar los fármacos vasoactivos. Los niños con shock séptico grave pueden necesitar dosis adicionales 60-80mL/kg en las primeras horas de presentación.

El tratamiento con líquidos debe ajustarse hasta que se observen mejoras en la frecuencia cardíaca, tiempo de relleno capilar <2 segundos, pulsos normales sin diferencial entre pulsos periféricos y centrales, extremidades calientes, salida de orina superior a 1ml / kg / hr, lactato sérico bajo y saturación venosa mixta de > 70%.<sup>35</sup>

Si después de una reposición hídrica adecuada el paciente continúa presentando alteraciones de la perfusión y shock es necesario administrar fármacos vasoactivos.

La dopamina es generalmente el fármaco vasoactivo de primera línea, con una dosis inicial de 5-10 µg / kg / minuto y la escalada de la dosis según sea necesario. Para los recién nacidos con shock, que no está resuelto con la reanimación por volumen y la dopamina, existen varias posibilidades para terapia adicional, incluyendo glucocorticoides, otras catecolaminas e inotrópicos / vasodilatadores. El uso de infusiones de epinefrina o norepinefrina para shock refractario en neonatos se ha estudiado de forma muy limitada, si bien se sabe que los neonatos con shock vasodilatador pueden tener una respuesta positiva al efecto vasoconstrictor alfa-adrenérgico de estos agentes.<sup>20</sup> Un informe reciente en neonatos a término ha mostrado que la adición de noradrenalina a la terapia existente (después de la

carga de fluidos y la infusión de dopamina o dobutamina) resultó en aumento de la presión arterial y disminución del lactato tisular.<sup>36</sup> En otro estudio, la dosis baja de adrenalina fue tan eficaz como la dosis baja o moderada de dopamina para aumentar la presión sanguínea, el volumen sanguíneo cerebral y el suministro cerebral de oxígeno en los niños con muy bajo peso al nacimiento.<sup>37</sup>

Los pacientes con función miocárdica deprimida pueden beneficiarse de la infusión de dobutamina tanto por su función inotrópica como por su efecto vasodilatador. Como precaución, la dobutamina, en altas dosis, puede aumentar la demanda de oxígeno miocárdico debido a la estimulación  $\beta_1$  adrenérgica. La dobutamina también tiene acciones cronotrópicas y puede provocar una taquicardia severa que conduce a una disminución del gasto cardíaco que se puede corregir disminuyendo la dosis<sup>38</sup>.

Milrinona, un inhibidor de la fosfodiesterasa e inodilatador, no se ha estudiado en el shock séptico neonatal, pero se ha utilizado en pacientes pediátricos con shock séptico. En pacientes con resistencia vascular sistémica elevada y gasto cardíaco bajo resistente a catecolaminas, el uso de milrinona ha demostrado resultar útil por provocar un aumento del índice cardíaco, volumen sistólico y suministro de oxígeno y disminución de la resistencia vascular sistémica sin aumento de la frecuencia cardíaca ni de la presión arterial<sup>39</sup>.

Otro agente alternativo para tratar el choque séptico es el vasoconstrictor arginina-vasopresina (AVP) o análogo terlipresina. En un informe de seis lactantes, AVP mejoró la presión arterial media y la producción de orina en pacientes con shock séptico, pero no en aquellos con shock no séptico. Resulta especialmente útil en el shock resistente a norepinefrina<sup>40</sup>.

El objetivo de la reanimación incluye la normalización de la frecuencia cardíaca, tiempo de relleno capilar <2 segundos, pulsos normales sin diferencial entre pulsos periféricos y centrales, extremidades calientes, salida de orina superior a 1ml / kg / hr, lactato sérico bajo y saturación venosa mixta de > 70%.

## 9.- DIAGNÓSTICO

El protocolo diagnóstico de sepsis neonatal consiste en el recuento diferencial de glóbulos blancos, una muestra de sangre, cultivos de orina y una punción lumbar para posterior recuento celular y cultivo. En aquellos neonatos que hayan sido intubados a las pocas horas del nacimiento está indicado llevar a cabo un cultivo y tinción Gram de aspirados traqueales.

Los reactantes de fase aguda como PCR, procalcitonina así como diversos marcadores hematológicos resultan útiles en el diagnóstico de neonatos con sospecha de sepsis.

Si la clínica se acompaña de síntomas respiratorios estaría indicado realizar una radiografía de tórax.

Aquellos con sospecha de causa viral necesitarán marcadores de la respuesta inmunológica, recuentos de anticuerpos así como estudios específicos que determinen la presencia del virus<sup>5</sup>.

## 9.1. HEMOGRAMA

### 9.1.1. Examen Diferencial Sanguíneo

El recuento absoluto de neutrófilos, examen diferencial y la proporción de neutrófilos Inmaduros con respecto a los totales son ampliamente utilizados como pruebas de detección de la sepsis neonatal. Desafortunadamente, ninguno de estos parámetros ha sido particularmente útil para identificar la mayoría de los bebés sépticos<sup>5</sup>.

Los valores normales de neutrófilos dependen de la edad con un pico durante las primeras 12 a 14 h de edad (rango, 7,800 células / mm<sup>3</sup> a 14.500 células / mm<sup>3</sup>). Durante las 72 h a 240 h, el rango de valores desciende a 2.700 células / mm<sup>3</sup> a 13.000 células /mm<sup>3</sup> en lactantes a término<sup>5</sup>.

El recuento total de glóbulos blancos tiene un pobre valor predictivo positivo para la sepsis. La neutropenia tiene mayor especificidad para la sepsis neonatal debido a que son pocas las condiciones, además de la sepsis, que provocan una disminución en el recuento de glóbulos blancos, entre las que se incluyen: hipertensión inducida por el embarazo materno, asfisia y enfermedad hemolítica.

La definición de neutropenia varia con la edad gestacional, el tipo de parto (lactantes nacidos por cesárea sin trabajo de parto presentan cifras más bajas que aquellos nacidos por parto vaginal) del tipo de muestra (sangre arterial tiene recuentos más bajos) y la altitud (los nacidos en altitudes elevadas presentan mayor cantidad de neutrófilos). En los lactantes a término, la definición para la neutropenia más comúnmente utilizada es (<1800 / mm<sup>3</sup> al nacer y <7800 / mm<sup>3</sup> A las 12-14 horas de edad)<sup>5-16</sup>.

El recuento total de neutrófilos inmaduros alcanza un valor máximo a las 12 horas de edad con una cifra aproximada de 1100 a 1500 células / mm<sup>3</sup>. La relación normal entre glóbulos blancos inmaduros con respecto a los totales es de 0,16 al nacimiento y desciende a 0,12 a medida que avanza la edad postnatal. Un valor de I:T >0,3 tiene un valor predictivo negativo muy alto del 99% pero un valor predictivo positivo muy escaso 25% para la sepsis neonatal<sup>16-41</sup>.

Dos proporciones normales I:T junto con un cultivo de sangre negativo a las 24h del nacimiento permite descartar una sepsis neonatal<sup>42</sup>.

Aquellos neonatos infectados por virus como el HSV, enterovirus y HPeV tienen un recuento de leucocitos normal o leucopenia muy leve.

En conclusión se podría afirmar que los estudios de neutrófilos y recuento diferencial de células blancas tienen como finalidad descartar una infección séptica más que identificar un neonato infectado<sup>5</sup>.

### 9.1.2. Recuento Plaquetario

A pesar de la frecuencia de bajos recuentos de plaquetas en los lactantes infectados, resulta un indicador inespecífico, insensible y tardío para sepsis. Además, el recuento de plaquetas no es útil para el seguimiento de la respuesta clínica a los agentes antimicrobianos, ya que a menudo permanecen deprimidos durante días o semanas después de un episodio de sepsis<sup>16</sup>.

## 9.2. CULTIVO SANGRE

Constituye el gold estándar para el diagnóstico de sepsis; a todo neonato con sospecha de sepsis debe realizarse un cultivo de sangre. A menudo puede tener un resultado negativo debido a los bajos volúmenes de sangre obtenidos así como por la administración prenatal de antibióticos a la madre en pacientes de riesgo<sup>43</sup>.

Estudios sugieren que el volumen de sangre necesario para los cultivos debe de ser 1 mL. Esto es debido a que un cuarto de los recién nacidos con sepsis tienen bacteriemia con bajo recuento de colonias  $\leq 4$ CFU y dos tercios de los que tienen menos de dos meses de edad tienen recuentos de colonias  $\leq 10$ CFU. Por ello, se ha demostrado que un volumen de 0,5 ml de sangre es insuficiente para detectar la mayoría de los lactantes con estos niveles de bacteriemia, mientras que 1,0 ml duplica la probabilidad de un rendimiento positivo<sup>44</sup>. Por estas razones, varios expertos ahora recomiendan que 1,0 ml de sangre sea el volumen mínimo que se debe obtener para llevar a cabo un cultivo de sangre óptimo<sup>16</sup>. La toma repetida de muestras de sangre para cultivo puede provocar anemia en los niños prematuros<sup>43</sup>.

La sangre se extrae más frecuentemente de una vena periférica, pero las muestras obtenidas de un catéter de la arteria umbilical son también aceptables. La sangre extraída de la vena umbilical tiene un riesgo mucho mayor de estar contaminada. Existen, sin embargo, datos que sugieren que un hemocultivo extraído de la vena umbilical en el momento del parto con una preparación adecuada del cordón es una alternativa fiable a un cultivo obtenido periféricamente<sup>16</sup>.

## 9.3. CULTIVO DE ORINA

Los neonatos con sospecha de sepsis en los primeros días de vida <72h no necesitan una muestra de orina para análisis químico y microscópico debido a que la mayor parte de las infecciones del tracto urinario en estos niños son secundarias a la bacteriemia que presentan.

Posteriores controles deben incluir un análisis y cultivo de orina sobre todo en pacientes sintomáticos. Sólo las muestras obtenidas por aspiración suprapúbica o cateterización uretral son apropiados para cultivos de orina debido al riesgo de contaminación bacteriana.

El análisis de orina puede ser útil para proporcionar información adyuvante para apoyar o descartar el diagnóstico de infección urinaria. Se usan rutinariamente tanto las pruebas de "tira reactiva" como el examen microscópico para leucocitos y bacterias<sup>5-16-45</sup>.

## 9.4. REACTANTES DE FASE AGUDA

Una gran variedad de reactantes de fase aguda han sido estudiados en neonatos con sospecha de sepsis bacteriana. Sin embargo, Proteína C Reactiva (PCR) y procalcitonina son los dos marcadores de fase aguda mejor estudiados para identificar una sepsis neonatal.

**PCR:** Es una proteína sintetizada por los hepatocitos en respuesta a estímulos inflamatorios y ante una infección. También se eleva ante un traumatismo, isquemia tisular, aspiración de meconio.

Los valores de **PCR** ascienden 6 - 8 horas después de la infección alcanzando el pico máximo a las 24h. La sensibilidad de la PCR es baja al nacimiento debido a que se requiere de una respuesta inflamatoria que provoque la liberación de IL-6 que eleve la concentración de PCR. La sensibilidad de una PCR normal en la evaluación inicial no es suficiente para justificar la suspensión de la terapia con antibióticos<sup>46-47</sup>.

Las infecciones virales no suelen estar asociadas con un nivel elevado de PCR, y si el nivel de PCR está elevado, usualmente es de 5 mg / litro<sup>5</sup>.

El mayor valor predictivo para la PCR se obtiene en las primeras 24-48h del comienzo de la infección. Un aumento del valor de la PCR es más fiable que las manifestaciones clínicas individuales. Sin embargo, los niveles de PCR se elevan en un 35% - 65% de los neonatos con infección bacteriana al comienzo de la enfermedad<sup>47</sup>.

Dos mediciones normales en las primeras 24-48h del nacimiento tienen un valor predictivo negativo de un 99,7%. Por lo tanto, los valores de PCR repetidamente normales son una fuerte evidencia contra la sepsis bacteriana y pueden resultar de utilidad de cara a un manejo adecuado en el uso de antibióticos<sup>5</sup>.

**Procalcitonina** es un propeptido de calcitonina producido principalmente por los monocitos y hepatocitos encontrándose elevado durante las infecciones tanto en neonatos, niños y adultos a partir de las dos horas del comienzo de la infección alcanzando un pico a las 12h<sup>16</sup>. Tiene una vida media de 24 horas en sangre periférica. Un valor normal de referencia en neonatos a las 72h de vida es 0.1ng/mL. Es un parámetro más sensible que la PCR para la detección de sepsis precoz<sup>48</sup>.

Los niveles de procalcitonina aparecen frecuentemente más elevados en infecciones bacterianas que en las infecciones virales y sus valores decrecen rápidamente con un adecuado tratamiento<sup>46</sup>. Sin embargo, durante las primeras 24h de vida se produce un incremento de los niveles de procalcitonina de forma fisiológica, así mismo valores elevados pueden aparecer en procesos no infecciosos como el síndrome de distres respiratorio, inestabilidad hemodinámica etc.<sup>16-46</sup>

También es de gran utilidad en el diagnóstico de sepsis de origen nosocomial. Niveles de PCT superiores a 0,5 ng/mL sugieren una alta probabilidad de infección nosocomial en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacimiento<sup>49</sup>.

## 9.5. OTROS MARCADORES

Citoquinas, interferón  $\gamma$ , y factor de necrosis tumoral alfa, así como antígenos de superficie celular, moléculas de adhesión y CD64 han sido estudiados como marcadores para detección de sepsis neonatal; pero actualmente ninguno de ellos se utiliza en la práctica clínica diaria.

- **IL-6:** Se trata de una citoquina que tiene una actividad tanto pro-inflamatoria como anti-inflamatoria. Es secretada por las células T y macrófagos e interviene en la activación de la respuesta inmune.

Su importancia radica en la rapidez de aparición durante la sepsis y dado su vida media corta resultaría útil como marcador para monitorizar la respuesta al tratamiento. Las



concentraciones de IL-6 aumentan antes que las de PCR alcanzando sus niveles más altos en las primeras 48h, antes que las primeras manifestaciones clínicas<sup>8</sup>.

Se encontró que la sensibilidad de la IL-6 de la sangre del cordón umbilical en la predicción de la sepsis neonatal era del 87-100%, con el valor predictivo negativo de 93-100%. Sin embargo, la vida media de la IL-6 es muy corta y los niveles caen a valores indetectables rápidamente con el tratamiento<sup>5-46</sup>.

Así mismo los valores varían entre un recién nacido pretérmino a un recién nacido a término, por lo que se puede decir que sus valores están íntimamente relacionados con la edad gestacional sobre todo durante las primeras 48h de vida. Actualmente se utiliza un valor de referencia de 30pg/mL<sup>5</sup>.

- **IL-8:** citoquina pro-inflamatoria que ayuda en la activación y quimiotaxis de los neutrófilos. La IL-8 no sólo sirve como marcador para la sepsis, sino que también se asocia con la gravedad de la infección. Se produce como resultado de la infección por monocitos, macrófagos y células endoteliales

Cuenta con una sensibilidad y especificidad que oscila entre el 80 y el 91% y el 76 y el 100% respectivamente. La combinación de IL-8 y PCR resulta de gran utilidad para el diagnóstico precoz de la sepsis neonatal, con una sensibilidad y especificidad de 91% y 73%, respectivamente. Así, la combinación de PCR e IL-8 puede reducir el uso excesivo de antibióticos<sup>8-46</sup>.

Aunque la IL-6 y la IL-8 aumentan muy rápidamente con la invasión bacteriana, sus niveles se normalizan rápidamente en suero (dentro de las primeras 24 h), limitando su capacidad para ser usados como marcadores ideales.

Por lo tanto, las dificultades operacionales en la detección de citoquinas, la elevación de citocinas en entornos no específicos y la falta de disponibilidad en muchos centros son limitaciones para su uso en la práctica diaria<sup>50</sup>.

- **Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$**

Las concentraciones de TNF- $\alpha$  resultan ser significativamente más altas en los recién nacidos infectados en comparación con los recién nacidos no infectados. Estudios realizados observaron que la precisión diagnóstica del TNF- $\alpha$  era equivalente a PCT<sup>51</sup>. La sensibilidad y la especificidad aumentan al 60% y al 100% respectivamente cuando se combinan los niveles de TNF- $\alpha$  e IL-6 para el diagnóstico de sepsis neonatal<sup>5-8</sup>.

- **Moléculas de Adhesión: CD11  $\beta$**

CD11  $\beta$  es la subunidad  $\alpha$  de la molécula de adhesión  $\beta$ 2-integrina implicada en la adhesión de neutrófilos, diapedesis y fagocitosis. Es detectable en 5 minutos en respuesta a la infección bacteriana. La sensibilidad y especificidad son altas 96-100% y 100%. Tiene mejor precisión diagnóstica para sepsis neonatal temprana que tardía<sup>8</sup>.

- **CD 64:** El receptor de anticuerpos de alta afinidad CD64 se expresa a un nivel muy bajo en la superficie de neutrófilos en ausencia de una infección, aumentando notablemente después de un episodio de infección bacteriana.

CD64 tiene un Sensibilidad del 95-97% y un valor predictivo negativo del 97-99%. La adición de proteína IL-6 o C-reactiva a CD64 aumenta su sensibilidad y valor predictivo negativo al 100%, con la especificidad y con un valor predictivo positivo superior al 88% y al 80% respectivamente.

Con el uso de CD64 es posible que se pueda suspender los antibióticos en 24 h en recién nacidos no infectados. En un estudio prospectivo realizado por Streimish et al. En la Universidad de Yale, utilizando un valor de índice de corte CD64 de 2,38 para EOS, la prueba tenía una sensibilidad del 100%, una especificidad del 68% y un valor predictivo negativo del 100%. Sin embargo, el coste, la necesidad de equipo sofisticado y el tiempo de procesamiento son barreras al uso de estos marcadores en la práctica clínica.<sup>5-8-46</sup>

Revisiones sistemáticas sobre los marcadores diagnósticos en la sepsis clasifican estos biomarcadores en tres categorías.

1. Fase precoz: IL-6, IL-8, CD64, sICAM, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$ .
2. Fase media: PCT.
3. Fase tardía: PCR.

IFN- $\gamma$  es de especial utilidad en la respuesta temprana a infecciones virales<sup>5-46</sup>.

La importancia de identificar correctamente a un recién nacido con sepsis basándonos en el aumento de reactantes de fase aguda radica en la reducción del uso de antibióticos innecesarios a neonatos que no van a desarrollar la infección.

Así mismo nuevas investigaciones aseguran que la **IL-27** elevada se correlaciona fuertemente con EOS y puede proporcionar valor diagnóstico adicional junto con PCT<sup>53</sup>.

**IL-35:** citocina que pertenece a la familia de la IL-12, junto con IL- 23 y IL-27. Se trata de una citoquina inmunosupresora principalmente expresada por células T reguladoras, células dendríticas, macrófagos y monocitos, células que intervienen en la respuesta inmune durante la sepsis.<sup>54</sup>

La IL – 35 se eleva considerablemente durante las primeras 6h tras la infección y alcanza su pico máximo a las 12h. Si establecemos un punto de corte en 31,7 pg/mL obtenemos una sensibilidad del 78,5% y una especificidad del 67%. Los niveles de IL- 35 permaneces estables durante los primeros 3 días de vida, lo que quiere decir que no es necesario llevar a cabo posteriores ajustes en el punto de corte, haciendo que este método sea bastante conveniente en la práctica clínica. De manera que IL-35 se presenta como un prometedor biomarcador para predecir una sepsis de inicio precoz, sin embargo se necesitan más estudios para poder considerar esta citocina como un marcador de progresión de la enfermedad<sup>54</sup>.

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

**Table 2.** Diagnostic performance of adjunctive tests of neonatal sepsis. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. Virulence. 2014 Jan 1;5(1):170-8

## 9.6. EXAMEN MOLECULAR

El examen molecular para detectar sepsis de inicio precoz en neonatos incluye métodos basados en microarrays de ADN y PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa).

Estas nuevas técnicas prometen detectar de forma precoz directamente desde la sangre sin necesidad de un cultivo previo dado su alta especificidad y sensibilidad. El método más utilizado es la PCR<sup>5-55</sup>.

Las técnicas de PCR se utilizan cada vez más para el diagnóstico de la sepsis neonatal en la investigación y en algunos laboratorios clínicos. Tienen una alta sensibilidad en comparación con el cultivo, constituyendo el gold estándar mediante la detección de ADN bacteriano, así mismo los patógenos pueden ser detectados a concentraciones mucho más bajas<sup>5-56</sup>.

Además con el uso de real-time PCR podemos llegar a un diagnóstico mucho más rápido y comenzar con la terapia correcta en un plazo de 30min<sup>5-57</sup>.

El principal desafío que presentan estas técnicas es que los métodos de PCR individuales no logran detectar la mayoría de las causas de infecciones neonatales. Como resultado, varios investigadores y laboratorios han descrito la PCR multiplex en la que los ADN de varios patógenos bacterianos y fúngicos se amplifican en paralelo.

El uso de métodos de amplificación por PCR de amplio espectro para detectar ARN 16Sr conservado o ARNr 23S permite la distinción de la sepsis neonatal de otras condiciones que pueden imitarla, incluyendo el síndrome de dificultad respiratoria. Estas pruebas se basan en el hecho de que mientras que todas las bacterias tienen estos genes 16S o 23S rRNA, las diferentes especies bacterianas poseen, así mismo, diferentes números de copias, vinculadas a su tasa de crecimiento. Después de la amplificación, los amplicones se identifican mediante diversos métodos, incluyendo hibridación con sondas específicas, análisis de secuenciación capilar o pirosecuenciación<sup>5</sup>.

Real-time 16S rRNA gen de PCR se comparó con el cultivo de sangre en un gran estudio con 1.233 neonatos. En comparación con el cultivo, la PCR del ARNr 16S produjo alta especificidad (97,5%) y valores predictivos negativos (99,2%) pero baja sensibilidad (hasta 60%)<sup>58</sup>.

Actualmente se pueden realizar técnicas de PCR de pirosecuencia multiplex que identifica hasta 40 patógenos bacterianos y fúngicos directamente de la sangre. Estas pruebas aún no están disponibles y aún no están aprobadas como pruebas rutinarias. Otros laboratorios están empleando una combinación de PCR en tiempo real y 23S rRNA pirosecuenciación. El uso de cualquier forma de PCR en tiempo real para el diagnóstico de la sepsis neonatal se complica por la necesidad de recoger muestras utilizando técnicas estériles vía venopunción<sup>5-59</sup>.

Existe un mayor riesgo de contaminación en la obtención de sangre capilar del talón por lo que puede conducir a una menor especificidad y debe evitarse. Además, la competencia con el ADN humano en la sangre puede conducir a una menor sensibilidad.<sup>5</sup>

**PCR-RFLP** (Restriction Fragment Length Polymorphism): PCR-RFLP sería una herramienta de diagnóstico específica y rápida para la sepsis neonatal y podría ofrecer resultados en el plazo de 24h.<sup>60</sup>

Diversos estudios sugirieron que la PCR tiene el potencial de detectar bacterias en muestras de cultivo negativo incluso después de la iniciación de los antibióticos intravenosos, ya que la PCR detecta tanto DNA tanto de organismos vivos como de organismos muertos.<sup>60</sup>

No sucediendo lo mismo mediante los cultivos de sangre que requieren formas vivas del microorganismo para su crecimiento. La ventaja de PCR-RFLP se encuentra en la rápida identificación del patógeno, incluso en casos de cultivo negativo. Esto facilita el tratamiento selectivo que debe administrarse temprano en lugar de esperar el retraso de aproximadamente 30-35 h para el informe de cultivo.<sup>60</sup>

## 9.7. PUNCIÓN LUMBAR

Realizar una punción lumbar a un neonato con sospecha de sepsis de comienzo precoz resulta controvertido<sup>5</sup>. En un niño de alto riesgo con aspecto saludable los datos sugieren que la probabilidad de meningitis es muy baja. Sin embargo, en los lactantes con bacteriemia, la incidencia de meningitis puede llegar a alcanzar el 23%.

El cultivo de sangre por sí solo no puede usarse para decidir quién necesita una punción lumbar, porque los hemocultivos pueden ser negativos en hasta el 38% de los niños con meningitis<sup>61</sup>

La punción lumbar se debe realizar en cualquier lactante con hemocultivo positivo, lactantes cuyo curso clínico o datos de laboratorio sugieren fuertemente sepsis bacteriana, y lactantes que inicialmente empeoran con la terapia antimicrobiana, así como, para cualquier bebé que esté gravemente enfermo y que tenga un compromiso cardiovascular o respiratorio

La punción lumbar puede ser aplazada hasta que el infante se encuentre más estable<sup>16</sup>.

## 9.8. PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA

Diversos estudios han identificado parámetros específicos en neonatos prematuros con sepsis de origen precoz utilizando un perfil de expresión génica a través de muestras de la arteria umbilical. Se han encontrado diferencias en la expresión de 292 genes en pretérminos con sepsis precoz en comparación con recién nacidos sanos<sup>62</sup>.

Comparando los perfiles de expresión génica en recién nacidos con sepsis precoz con aquellos recién nacidos sanos, se pudo comprobar una disminución en la activación de las células natural killer (NK) en aquellos neonatos con sepsis precoz. Estas células participan activamente en la respuesta del huésped ante cualquier tipo de infección, lo que conduce a importantes infecciones sistémicas, frecuentes en los bebés prematuros<sup>62</sup>.

Este deterioro de la función de estas células se debe a una pobre expresión de sus marcadores de superficie, así como de sus factores de transcripción GATA3 y CREBBP. Sin embargo, el número de células natural killer se mantiene constante en los pacientes con o sin sepsis<sup>62</sup>.

La insuficiente eliminación de los patógenos debido a la alteración de la actividad de las células NK también podría explicar la respuesta excesiva de neutrófilos en pacientes con sepsis precoz, en consonancia con los resultados de los estudios en lactantes con síndrome de respuesta inflamatoria fetal<sup>63</sup>.

De manera que se puede concluir que los patrones de transcripción derivados de la sangre arterial umbilical pueden llegar a discriminar a los recién nacidos prematuros con sepsis neonatal de aquellos no infectados.

Y dentro del grupo de recién nacidos con sepsis se puede hacer una división en aquellos que muestran una activación de neutrófilos, proliferación de células T, señalizaciones inducidas por hipoxia y metabolismo de hidratos de carbono, los cuales muestran menos complicaciones que aquellos que no desarrollan estas respuestas adaptativas<sup>62</sup>.

## 10.- TRATAMIENTO

Los antimicrobianos utilizados para tratar la sepsis en neonatos incluyen usualmente beta-lactamasas tales como ampicilina, oxacilina y cefotaxima; Beta-lactamasas de espectro extendido tales como piperacilina-tazobactam; y carbapenem meropenem. Otras clases de antibióticos utilizados para el tratamiento de la sepsis neonatal incluyen vancomicina y los aminoglucósidos.<sup>64</sup> Ampicilina y los aminoglucósidos, generalmente gentamicina, son el tratamiento de elección para una sepsis de origen precoz. Vancomicina y aminoglucósidos se recomiendan para la sepsis de origen tardío.

Tanto los fármacos glicopeptídicos como los aminoglucósidos requieren una monitorización terapéutica del fármaco para lograr la dosis correcta y limitar la toxicidad, principalmente ototoxicidad y nefrotoxicidad

Ante la presencia de signos y síntomas sugestivos de sepsis neonatal se debe realizar un tratamiento antibiótico empírico hasta la identificación concreta del agente causal, a partir de la cual, se llevará a cabo una terapia específica.

Si se sospecha un germen gram negativo o meningitis asociada se debe pautar un tratamiento con cefalosporinas como la cefotaxima que también representa una alternativa aceptable al aminoglucósido.<sup>12</sup>

Un tratamiento empírico inicial igualmente válido es una combinación de ampicilina y cefotaxima. Sin embargo, existe evidencia de que en la sepsis neonatal temprana, esta combinación conlleva un aumento en la aparición de organismos Gram negativos más resistentes en unidades de cuidados intensivos neonatales y puede haber un aumento de complicaciones graves como enterocolitis necrotizante y muerte. Por otra parte, algunos estudios han observado un aumento en la prevalencia de la candidiasis invasiva en las UCIs donde cefotaxima se utiliza ampliamente como un tratamiento empírico inicial en la sepsis neonatal temprana<sup>16</sup>. Una característica propia de la cefotaxima es la gran capacidad que tiene para atravesar la membrana hematoencefálica, de manera que su uso debería quedar restringido a aquellos casos en los que se sospeche una meningitis provocada por gram negativos.<sup>33</sup> Por lo tanto, a menos que haya evidencias epidemiológicas basadas en la susceptibilidad del organismo aislado en cultivos, el tratamiento empírico recomendado para la sepsis neonatal sigue siendo ampicilina y gentamicina.<sup>5</sup>

La Ceftriaxona está contraindicada en neonatos porque está altamente ligada a proteínas y puede desplazar la bilirrubina, lo que lleva a un riesgo de kernicterus.<sup>16</sup> También se ha asociado raramente con pseudolitiasis biliar, nefrolitiasis y daño pulmonar debido a la precipitación con iones de calcio en neonatos con nivel de calcio sérico elevado y normal.<sup>5-65</sup>

En general, la mayoría de los casos de sepsis neonatal responden adecuadamente al tratamiento en las primeras 24h-48h de tratamiento efectivo. A las 72h se normalizan los parámetros y los niveles de proteína C reactiva vuelven a la normalidad. El tratamiento para una sepsis confirmada con cultivo positivo es alrededor de 14 días, en el caso de que un recién nacido desarrolle una meningitis se amplía el tratamiento a 21 días.<sup>5</sup>

La duración del tratamiento antimicrobiano en neonatos con cultivos negativos resulta controvertido debido a que muchas mujeres reciben tratamiento antibiótico durante el parto como profilaxis para prevenir una sepsis precoz, ya sea por que sean portadoras del SBG, por sospecha de corioamniotitis, o tras una rotura prematura de membranas prolongada. Esto provoca que los cultivos del recién nacido puedan ser estériles: falso negativo.<sup>16</sup>

La duración del tratamiento en estos casos depende de la evolución clínica así como del riesgo asociado a la administración prolongada de antibióticos. A menudo, se lleva a cabo un tratamiento empírico de 10 días de terapia antimicrobiana<sup>16</sup>. Algunos estudios han relacionado el uso prolongado de antibióticos >5 días en recién nacidos con sospecha de sepsis precoz y cultivos negativos con el desarrollo de enterocolitis necrotizante<sup>66</sup>. La medición de las células de la serie blanca y los niveles de PCR pueden ayudar a evaluar la gravedad clínica y la respuesta al tratamiento empírico.<sup>5</sup>

Actualmente se ha experimentado un aumento de la prevalencia de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).<sup>5</sup> Encontradas principalmente en las infecciones nosocomiales por *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*, se trata de bacterias que poseen enzimas que confieren resistencia a los antibióticos beta-lactámicos, incluyendo penicilinas, cefalosporinas y monobactam aztreonam.<sup>67</sup> Además, la mayoría de los productores de betalactamasas de espectro extendido demuestran resistencia a los aminoglucósidos.<sup>67</sup> En estas infecciones por *E. coli* productoras de ESBL, el meropenem se ha utilizado con éxito en recién nacidos<sup>5</sup>.

La aparición en curso de organismos productores de BLEE en la comunidad requiere vigilancia en la monitorización de los patrones locales de susceptibilidad a la gentamicina, ya que esto puede hacer que este aminoglucósido sea menos útil en terapia empírica para EOS.<sup>68</sup>

## **10.1. STREPTOCOCCO B**

El GBS resulta esencialmente susceptible a la penicilina. Estudios llevados a cabo en Japón describieron cepas de GBS con una susceptibilidad reducida a la penicilina y, posteriormente, informaron de un grupo de cepas resistentes a múltiples fármacos incluida la penicilina. Se cree que el mecanismo de resistencia se debe a mutaciones en los aminoácidos de la proteína de unión a la penicilina.<sup>69</sup>

Si el tratamiento con ampicilina y gentamicina comienza empíricamente, la gentamicina puede interrumpirse una vez que los cultivos confirman la infección por GBS y el tratamiento puede completarse con ampicilina sola.

El tratamiento para una bacteriemia no complicada es durante 10 días, mientras que la meningitis sin complicaciones de GBS se suele tratar durante 14 días.

Sin embargo, algunos expertos recomiendan un mínimo de 21 días, especialmente para neonatos gravemente enfermos.<sup>5</sup>

## 10.2. ESCHERICHIA COLI

La bacteriemia no complicada debida a E. coli sensible a la ampicilina debe tratarse durante 14 días a partir del primer cultivo negativo, mientras que la meningitis debe tratarse durante un mínimo de 21 días.<sup>16</sup>

Para la sepsis neonatal de inicio precoz por E.coli el tratamiento empírico consiste en la combinación de ampicilina y gentamicina.<sup>12</sup>

La resistencia de E. coli a la ampicilina está mediada principalmente por  $\beta$ -lactamasas. En estos casos, se puede utilizar cefotaxima.<sup>16</sup>

En casos de meningitis, la gentamicina puede continuar hasta que el LCR es estéril o durante los primeros 7 a 14 días de un tratamiento de meningitis de 21 días.

Las complicaciones de meningitis como ventriculitis, derrames subdurales o abscesos cerebrales justifican una mayor duración del tratamiento. Con el aumento de la prevalencia de infecciones por E. coli productoras de ESBL adquiridas en la comunidad, las penicilinas, cefalosporinas y aminoglucósidos se han convertido en opciones terapéuticas empíricas menos útiles. En estas infecciones por E. coli productoras de ESBL, el meropenem ha mostrado resultados exitosos en neonatos. Para otros organismos gram negativos, la duración del tratamiento es similar a la de E. coli.<sup>70-71</sup>

El seguimiento se lleva a cabo mediante la repetición de cultivos de sangre generalmente en las primeras 24h desde el inicio del tratamiento, así como la monitorización del recuento de glóbulos blancos, los niveles de PCR y las proporciones I: T. Cultivos positivos persistentes pueden significar fracaso del tratamiento antimicrobiano.<sup>5-16</sup>

## 10.3. USO INAPROPIADO DE ANTIBIÓTICOS.

La incidencia de sepsis probada en los casos clínicamente sospechosos es baja, oscilando entre el 2,7% y el 5,6%.<sup>72-73</sup> El valor predictivo positivo de las pruebas de infección neonatal es bajo y, como resultado, los clínicos a menudo tratan a los bebés sanos durante períodos prolongados de tiempo, incluso en el contexto de cultivos negativos.

La profilaxis materna intraparto ha reducido considerablemente la incidencia de sepsis precoz por GBS, pero a su vez ha provocado un aumento de la prevalencia de otros patógenos tales como bacterias gram negativas en concreto la E.coli.<sup>5</sup>

Se ha demostrado un aumento de la resistencia de organismos gram negativos a la ampicilina y gentamicina tanto en madres con historia de profilaxis intraparto como en casos en los que no se ha llevado a cabo la profilaxis por lo que debemos tener en cuenta más factores que ayuden a explicar el incremento a la resistencia a antibióticos por estas bacterias.<sup>5</sup>

El uso inapropiado de antibióticos está asociado con la resistencia antimicrobiana; aumento de la carga de trabajo, hospitalización y ansiedad de los padres. Y en los recién nacidos prematuros, un mayor riesgo de enterocolitis necrotizante, sepsis tardía y aumento de la mortalidad.<sup>66</sup>

## 11. - PREVENCIÓN

### 11.1. ANTIOTERAPIA INTRAPARTO

La infección de GBS de comienzo precoz tiene una letalidad de 5 a 20%; la infección neonatal puede ocurrir debido a la transmisión vertical de madre a hijo en mujeres con colonización recto-vaginal positiva para GBS que asciende de la vagina al líquido amniótico después del inicio del trabajo de parto o por a una ruptura prolongada de las membranas, constituyendo un 10-30% de las mujeres embarazadas.<sup>8-17</sup>

La única intervención probada para disminuir la incidencia de sepsis neonatal precoz de GBS es el tratamiento materno con antibióticos intravenosos intraparto. La profilaxis adecuada consiste en la administración de penicilina (de elección), ampicilina o cefazolina administrada durante > 4 h antes del parto.<sup>74</sup>

La eritromicina ya no se recomienda para la profilaxis debido a las altas tasas de resistencia. En las mujeres con una alergia a la penicilina no grave, la cefazolina es el fármaco de elección. Para una madre con antecedentes de alergia a la penicilina (anafilaxia, erupción cutánea, angioedema, síntomas respiratorios), la clindamicina es el sustituto de la penicilina, pero sólo debe utilizarse si se prueba el aislamiento de GBS rectovaginal y se detecta que es susceptible. Si la sensibilidad a la clindamicina es desconocida o el aislamiento de GBS es resistente a la clindamicina, la vancomicina es el sustituto para la profilaxis.<sup>5-8</sup>

Los antibióticos intraparto se indican en las siguientes situaciones: cultivos prenatales positivos o pruebas moleculares al ingreso, desconocido estado de colonización materna con gestación <37 semanas, rotura de membranas > 18 h, o temperatura > 100.4 ° F (> 38 ° C), en el caso de GBS (excepto para mujeres que tienen una cesárea sin rotura de membrana), bacteriuria de GBS durante el embarazo actual, recién nacido anterior con enfermedad invasiva de GBS.<sup>74</sup>

### 11.2. VACUNA

Un 10 a un 26% de mujeres obtiene un resultado positivo durante las pruebas de screening para el EGB durante el embarazo, por lo que el desarrollo de una vacuna dirigida a mujeres embarazadas puede permitir una reducción efectiva de la infección al recién nacido. Si bien una vacuna multivalente será capaz de prevenir un gran porcentaje de enfermedad, pero no toda la enfermedad invasiva provocada por GSB, de igual modo que la vacuna no va a ser efectiva en todas las mujeres, dejando un papel continuo pero reducido a la profilaxis intraparto mediante antibióticos.<sup>5</sup>

Cinco tipos de polisacáridos capsulares GBS, tipos III, Ia, V, Ib y II, representan el 95% de los serotipos más frecuentes en la enfermedad neonatal por estreptococo del grupo B. La susceptibilidad neonatal a la infección se debe a una baja concentración de anticuerpos específicos frente a los polisacáridos capsulares de EGB.<sup>5-12</sup>



Los beneficios de la vacunación sobre la profilaxis antibiótica intraparto incluyen la reducción del riesgo de desarrollo de cepas de GBS resistentes, la disminución del aumento de EOS por E. coli y otras infecciones gram negativas que han aumentado desde la introducción de la profilaxis intraparto y la capacidad de llegar a un amplio grupo de mujeres durante el embarazo.

A nivel mundial, los serotipos de GBS difieren radicalmente de unas regiones a otras, haciendo que una vacuna específica para unos serotipos concretos sea aplicable a una población pero que tenga pocas probabilidades de tener un impacto global. Una posible solución sería basar una vacuna GBS en antígenos, en cuyo caso la vacuna no dependería de un serotipo GBS específico. Actualmente una vacuna conjugada de polisacárido-proteína GBS trivalente (epítomos capsulares de los serotipos Ia, Ib y III) ha completado ensayos de Fase II.<sup>5-12</sup>

## 12.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- López Sastre JB, Coto Cotallo , Fernández Colomer B. Neonatal sepsis of vertical transmission: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". J Perinat Med 2000; 28(4):309-315.
- 2.- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson tratado de pediatría. Vol 1. 11ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009.
- 3.- Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB, Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Cohen-Wolkowicz M. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. Early Hum Dev. 2012 May;88 Suppl 2:S69-74.
- 4.- López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Fernández Colomer B. Reflexiones en torno a la infección en el recién nacido. An Esp Pediatr 2002; 56(6):493-496.
- 5.- Simonsen KA<sup>1</sup>, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD . Clin Microbiol Rev. 2014 Jan;27(1):21-47.
- 6.- Moore MR, Schrag SJ, Schuchat. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group B streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. Lancet Infect Dis. 2003; 3:201–213.
- 7.- Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, Daily P, Apostol M, Petit S, Farley M, Lynfield R, Reingold A, Hansen NI, Stoll BJ, Shane AL, Zell E, Schrag SJ. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. Pediatr Infect Dis J. 2011 Nov;30(11):937-41.
- 8.- Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. Virulence. 2014 Jan 1;5(1):170-8.
- 9.- López Sastre JB, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio y "Grupo de hospitales Castrillo" A. Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. Acta Paediatr 2005;94:451-457

- 10.- Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gramnegative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002e2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:635e9
- 11.- Wynn JL, Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010 Jun;37(2):307-37.
- 12- Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, Laforgia N, Ciccone MM. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol*. 2016 Aug;57(4):265-73.
- 13.- Fernández Díaz NC, Duque de Estrada J, Díaz Cuéllar FE. Sepsis neonatal. Actualización de los criterios diagnósticos. *Rev méd electrón[Seriada en línea]* 2008; 30(2). Disponible en URL:<http://www.cpimtz.sld.cu/revista%20medica/ano%202008/vol2%202008/tema10.htm>[consulta:5-05-2017]
- 14.- Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2013 Aug;10(8):e1001502.
- 15.- Abizanda SS. Epidemiología y fisiopatología de la infección perinatal de transmisión vertical. In: Ponencia mixta: Sepsis de transmisión vertical XVIII Congreso Español de Medicina Perinatal [Internet]. 2001 [cited 2017 May 05]. Available from: <http://se-neonatal.es/Portals/0/01-07ponencias.pdf>
- 16.- Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):1006-15.
- 17.- Herbst A, Källén K. Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates. *Obstet Gynecol*. 2007 Sep;110(3):612 8.
- 18.- Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics*. 1999 Jun;103(6):e77.
- 19.- Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Reichman B, Lerner-Geva L; Israel Neonatal Network.. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jul;201(1):38.e1-6.
- 20.- Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol*. 2010 Jun;37(2):439-79.
- 21.- Kollmann TR, Crabtree J, Rein-Weston A, Blimkie D, Thommai F, Wang XY, et al. Neonatal innate TLR-mediated responses are distinct from those of adults. *J Immunol* (2009) 183:7150–60.
- 22.- Raymond SL, Stortz JA, Mira JC, Larson SD, Wynn JL, Moldawer LL. Immunological Defects in Neonatal Sepsis and Potential Therapeutic Approaches. *Front Pediatr*. 2017 Feb 7;5:14.
- 23.- Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:985646. doi: 10.1155/2012/985646.

- 24.- Urlichs FSC. Neutrophil function in preterm and term infants. *NeoReviews* 2004;5:e417–e430
- 25.- Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, Hudson Jain J, Lynfield R. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016 Dec;138(6).
- 26.- Bizzarro MJ, Shabanova V, Baltimore RS, Dembry LM, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. Neonatal sepsis 2004–2013: the rise and fall of coagulase-negative staphylococci. *J Pediatr*. 2015 May;166(5):1193-9.
- 27.- Bauserman MS, Laughon MM, Hornik CP, Smith PB, Benjamin DK Jr, Clark RH, Engmann C, Cohen-Wolkowicz M. Group B Streptococcus and Escherichia coli infections in the intensive care nursery in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Mar;32(3):208-12.
- 28.- Ornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB, Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Cohen-Wolkowicz M. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev*. 2012 May;88 Suppl 2:S69-74.
- 29.- Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, Duara S, Poole K, Laptook A, Goldberg R; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006 Jan;117(1):84-92.
- 30.- Bekhof J, Reitsma JB, Kok JH, Van Straaten IH. Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2013 Apr;172(4):501-8.
- 31.- Wynn J, Cornell TT, Wong HR, Shanley TP, Wheeler DS. The host response to sepsis and developmental impact. *Pediatrics*. 2010 May;125(5):1031-41.
- 32.- Lim WH, Lien R, Huang YC, Chiang MC, Fu RH, Chu SM, Hsu JF, Yang PH. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol*. 2012 Aug;53(4):228-34.
- 33.- Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud M, Lapillonne A, Claris O. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2008 Mar;9(2):186-91.
- 34.- Dempsey EM, Al Hazzani F, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009 Jul;94(4):F241-4.
- 35.- Parker MM, Hazelzet JA, Carcillo JA. Pediatric considerations. *Crit Care Med*. 2004 Nov;32(11 Suppl):S591-4.
- 36.- Tourneux P, Rakza T, Abazine A, Krim G, Storme L. Noradrenaline for management of septic shock refractory to fluid loading and dopamine or dobutamine in full-term newborn infants. *Acta Paediatr*. 2008 Feb;97(2):177-80.
- 37.- Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, Madero R, Gayá F, Quero J, Cabañas F. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics*. 2005 Jun;115(6):1501-12.

- 38.- Osborn DA, Paradisis M, Evans N. The effect of inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic or organ blood flow. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1)
- 39.- Barton P, Garcia J, Kouatli A, Kitchen L, Zorka A, Lindsay C, Lawless S, Giroir B. Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest.* 1996 May;109(5):1302-12.
- 40.- Meyer S, Gottschling S, Baghai A, Wurm D, Gortner L. Arginine-vasopressin in catecholaminerefractory septic versus non-septic shock in extremely low birth weight infants with acute renal injury. *Crit Care* 2006;10(3):R71.
- 41.- Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol.* 2008 Apr;28(4):275-81.
- 42.- Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Jan;31(1):16-9.
- 43.- Su H, Chang SS, Han CM, Wu KY, Li MC, Huang CY, Lee CL, Wu JY, Lee CC. Inflammatory markers in cord blood or maternal serum for early detection of neonatal sepsis-a systemic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2014 Apr;34(4):268-74.
- 44.- Connell TG, Rele M, Cowley D, Buttery JP, Curtis N. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics.* 2007 May;119(5):891-6.
- 45.- Tamim MM, Alesseh H, Aziz H. Analysis of the efficacy of urine culture as part of sepsis evaluation in the premature infant. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Sep;22(9):805-8.
- 46.- Meem M, Modak JK, Mortuza R, Morshed M, Islam MS, Saha SK. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *J Glob Health.* 2011 Dec;1(2):201-9.
- 47.- Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics.* 1998 Oct;102(4):E41.
- 48.- Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 2010 Jun;37(2):421-38.
- 49.- Auriti C, Fiscarelli E, Ronchetti MP, Argentieri M, Marrocco G, Quondamcarlo A, Seganti G, Bagnoli F, Buonocore G, Serra G, Bacolla G, Mastropasqua S, Mari A, Corchia C, Prencipe G, Piersigilli F, Ravà L, Di Ciommo V. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012 Sep;97(5):F368-70.
- 50.- Mehr S, Doyle LW. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Sep;19(9):879-87.
- 51.- Silveira RC, Procianoy RS. Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr.* 1999 Jun;88(6):647-50.

- 52.- Streimish I, Bizzarro M, Northrup V, Wang C, Renna S, Koval N, Li FY, Ehrenkranz R, Rinder HM, Bhandari V. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jul;31(7):777-81.
- 53.- He Y, Du WX, Jiang HY, Ai Q, Feng J, Liu Z, Yu JL. Multiplex Cytokine Profiling Identifies Interleukin-27 as a Novel Biomarker For Neonatal Early Onset Sepsis. *Shock*. 2017 Feb;47(2):140-147.
- 54.- Du WX, He Y, Jiang HY, Ai Q, Yu JL. Interleukin 35: A novel candidate biomarker to diagnose early onset sepsis in neonates. *Clin Chim Acta*. 2016 Nov 1;462:90-95.
- 55.- Venkatesh M, Flores A, Luna RA, Versalovic J. Molecular microbiological methods in the diagnosis of neonatal sepsis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010 Sep;8(9):1037-48.
- 56.- Peters RP, van Agtmael MA, Danner SA, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. *Lancet Infect Dis*. 2004 Dec;4(12):751-60.
- 57.- Lucignano B, Ranno S, Liesenfeld O, Pizzorno B, Putignani L, Bernaschi P, Menichella D. Multiplex PCR allows rapid and accurate diagnosis of bloodstream infections in newborns and children with suspected sepsis. *J Clin Microbiol*. 2011 Jun;49(6):2252-8.
- 58.- Jordan JA, Durso MB, Butchko AR, Jones JG, Brozanski BS. Evaluating the near-term infant for early onset sepsis: progress and challenges to consider with 16S rDNA polymerase chain reaction testing. *J Mol Diagn*. 2006 Jul;8(3):357-63.
- 59.- Jordan JA, Jones-Laughner J, Durso MB. Utility of pyrosequencing in identifying bacteria directly from positive blood culture bottles. *J Clin Microbiol*. 2009 Feb;47(2):368-72.
- 60.- Rohit A, Maiti B, Shenoy S, Karunasagar I. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) for rapid diagnosis of neonatal sepsis. *Indian J Med Res*. 2016 Jan;143(1):72-8.
- 61.- Garges HP, Moody MA, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, Li JS, Fowler VG Jr, Benjamin DK Jr. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics*. 2006 Apr;117(4):1094-100.
- 62.- Hilgendorff A, Windhorst A, Klein M, et al. Gene expression profiling at birth characterizing the preterm infant with early onset infection. *J Mol Med (Berl)*. 2017; 95(2): 169–180. doi:10.1007/s00109-016-1466-4.
- 63.- Madsen-Bouterse SA, Romero R, Tarca AL, Kusanovic JP, Espinoza J, Kim CJ, Kim JS, Edwin SS, Gomez R, Draghici S. The transcriptome of the fetal inflammatory response syndrome. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Jan;63(1):73-92.
- 64.- Jacqz-Aigrain E, Zhao W, Sharland M, van den Anker JN. Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013 Feb;18(1):28-34.
- 65.- Bradley JS, Wassel RT, Lee L, Nambiar S. Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events. *Pediatrics*. 2009 Apr;123(4):e609-13.

- 66.- Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, Ambalavanan N, Benjamin DK Jr; NICHD Neonatal Research Network.. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):58-66.
- 67.-Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008 Mar;8(3):159-66.
- 68.- Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2008 Apr;121(4):689-96.
- 69.- Nagano N, Nagano Y, Toyama M, Kimura K, Tamura T, Shibayama K, Arakawa Y. Nosocomial spread of multidrug-resistant group B streptococci with reduced penicillin susceptibility belonging to clonal complex 1. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Apr;67(4):849-56.
- 70.- Van den Anker JN, Pokorna P, Kinzig-Schippers M, Martinkova J, de Groot R, Drusano GL, et al. Meropenem pharmacokinetics in the newborn. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:3871–9
- 71.- Villegas MV, Kattan JN, Quinteros MG, Casellas JM. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamases in South America. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Jan;14 Suppl 1:154-8.
- 72.- Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. *J Pediatr*. 2015;166(4):1070–4
- 73.- Grant CH, Arnott A, Brook T, Horne A, Hurst W, Kelly S, Lang C, Payne M, Pert H, Sparrow S, Dokubo PA, Bee N, Gibbs R, Becher JC. Reducing Antibiotic Exposure in Suspected Neonatal Sepsis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017 Jan 1:9922816689673. doi: 10.1177/0009922816689673.
- 74.- Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010 Nov 19;59: 1-36.

## 13. - CASO CLÍNICO

Recién nacido es ingresado en la UCI neonatal del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa procedente de nidos por prematuridad: 33<sup>+5</sup> semanas, peso al nacimiento 2430g y un APGAR de 9/10. Al ingreso mantiene una adecuada función cardiorrespiratoria sin soporte, hemodinámicamente estable sin inotrópicos.

### ANTECEDENTES PERINATALES

Recién nacido de 33<sup>+5</sup> semanas mediante cesárea urgente en presentación podálica, con una bolsa rota de 22 días (528h), cultivo recto-vaginal negativo y líquido amniótico claro. Test de Apgar con un adecuada adaptación respiratoria (9/10).

### ANTECEDENTES FAMILIARES

Hermanos con bronquitis de repetición y madre asmática

### INGRESO EN UCI NEONATAL

**Exploración física:** recién nacido de 2430g de peso (P75-P90), longitud: 45cm (P50-P75), perímetro cefálico: 32cm (P50-P75), adecuada función cardiorrespiratoria y resto de la exploración física en la normalidad.

A las **dos horas de vida** presenta una hipoglucemia, glucosa: 17mg/dL instaurándose perfusión endovenosa con glucosa y aporte electrolítico adecuado, restaurándose el perfil glucémico.

**Pruebas complementarias:** Se realizan dos determinaciones de PCR y hemograma al ser un recién nacido con riesgo de desarrollar una infección de transmisión vertical por presentar una rotura prematura de membranas superior a 72h. Las dos determinaciones de PCR una a las 8 – 12h de vida y la otra a las 12h de la primera resultaron negativas. Resto de parámetros bioquímicos en la normalidad.

A las **40 horas de vida** presenta disminución de la actividad espontánea, hipotermia, llanto débil, taquipnea e hipotensión.

**Exploración física:** Presenta hipotonía generalizada, palidez cutánea, mala perfusión periférica, equimosis en extremidades inferiores. La auscultación cardiopulmonar es normal, sin ruidos añadidos. Exploración abdominal: normal sin presentar distensión abdominal.

**Pruebas Complementarias:** se solicita un hemograma+PCR y coagulación urgente, destacando una PCR elevada: 3,76 mg/dL y alteraciones de la coagulación con trombopenia y aumento de los tiempos de coagulación y dímero D que sugieren una coagulación intravascular diseminada.

Se inicia tratamiento urgente con dos bolos de suero fisiológico y posteriormente glucosado con aporte electrolítico adecuado, ante la sospecha clínica de shock séptico. Así mismo, se procede a la normalización de los parámetros de la coagulación mediante la administración de plasma y vitamina K normalizándose a las 72h.

Ante la sospecha clínica de un proceso infeccioso: sepsis neonatal precoz, se instaura tratamiento antibiótico empírico con cefotaxima + ampicilina endovenoso y se procede a la realización de un hemocultivo siendo positivo para *Klebsiella Pneumoniae*.

Una vez normalizada la coagulación y las plaquetas se lleva a cabo una punción lumbar sin mostrar alteraciones bioquímicas del LCR. Microbiología y virus neurotropos negativos.

En hemocultivos realizados de control a los 8 días continúa aislándose el mismo germen *Klebsiella Pneumoniae* de manera que se procede a la modificación de la pauta antibiótica, según antibiograma: cambiando a gentamicina; siendo los controles posteriores negativos.

Se realizan controles seriados de hemograma y reactantes de fase aguda hasta su normalización. En su última analítica presentó una PCR de 0,48 mg/dL, plaquetas 318mil/mm<sup>3</sup> con normalidad en el resto de parámetros.

**Exploración Física:** clínicamente asintomático, la ictericia de piel y mucosas regresa con fototerapia en 3 días. Buena tolerancia oral progresiva y curva de peso ascendente.

**Pruebas Complementarias:** Control de hemocultivos posteriores negativos. Previo al alta, se realiza una ECO transfontanelar y un fondo de ojo que resultan normales.

Se procede al alta a los 22 días de vida, exploración física al alta acorde a su edad.

## DIAGNÓSTICOS AL ALTA

- |  |                  |
|--|------------------|
| 1. PREMATURIDAD                                  | 4. SHOCK SÉPTICO |
| 2. HIPOGLUCEMIA                                  | 5. CID           |
| 3. SEPSIS PRECOZ: + <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> | 6. TROMBOPENIA   |

Al mes de vida es ingresado en el Hospital Infantil Miguel Servet por un cuadro de gastroenteritis y colitis infecciosa, con alta a los 4 días.

A los 38 días vuelve a acudir al Hospital Infantil Miguel Servet siendo ingresado en la UCI pediátrica por un cuadro de bronquilitis por una tos ferina maligna, produciéndole una parada cardiorrespiratoria a los 12 días del ingreso.

## CONSIDERACIONES FINALES

1. La sepsis neonatal precoz continúa siendo una causa importante de morbi-mortalidad infantil con una incidencia de 1 a 4 casos por cada 1000 nacidos vivos en los países desarrollados.
2. Resulta de vital importancia la actuación inmediata ante la sospecha de infección mediante la administración de tratamiento antibiótico empírico y monitorización.
3. En nuestro caso, debido a la rapidez con la que evolucionó la clínica, la gravedad del cuadro, la persistencia de 3 hemocultivos positivos con antibióticos adecuados, hacen pensar la posibilidad de que este paciente tuviese una inmunodeficiencia de base, que en ninguno de los ingresos se estudio.



# TRABAJO FIN DE GRADO

## Sepsis Neonatal Precoz A propósito de un caso

Autor: David Díaz Pérez

Director: Dr. Gerardo Rodríguez

Departamento de Pediatría, Radiología Y Medicina Física  
Facultad de Medicina  
Zaragoza 2017



Facultad de Medicina  
Universidad Zaragoza

# SEPSIS NEONATAL



# CASO CLÍNICO

### MOTIVO DE INGRESO

• Varón de 33+5 semanas procedente de nidos es ingresado en la UCI neonatal por prematuridad y 2430g de peso.

### ANTECEDENTES PERINATALES

- Cesárea urgente: podálica y dilatación completa
- Rotura prematura de membrana: 22 días =528h.
- Líquido amniótico: claro
- Cultivo vagino-rectal: negativo

### ANTECEDENTES FAMILIARES

- No antecedentes familiares de interés

APGAR 9/10

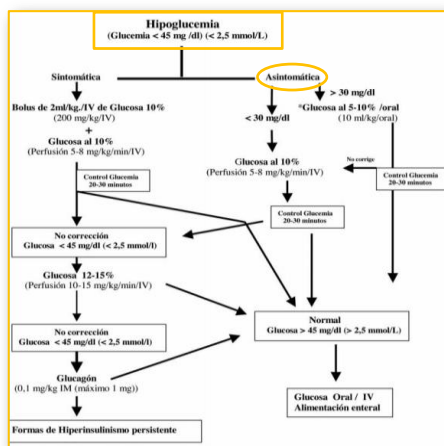
# UCI NEONATAL - 40h de Vida

### INGRESO UCI

- Adecuada función respiratoria sin soporte ventilatorio, hemodinámicamente estable sin inotrópicos.
- Hipoglucemia a las 2 horas de vida (17mg/dl): aporte intravenoso → Estabilización.

### EXAMENES COMPLEMENTARIOS: EAB

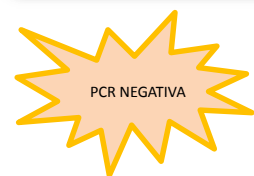
pH:	7,3	Ca:	1,37 mmol/L
pCO2:	49,4 mmHg	HCO3:	24,6 mmol/L
Hto:	61,1%	EB:	-2,3 mmol/L



# UCI NEONATAL

### EXAMENES COMPLEMENTARIOS:

ANÁLISIS SANGUÍNEO 8-12h DE VIDA	
PCR:	0,05 mg/dL
Htco:	61,1%
Hb:	20,4 g/dL
Leucocitos:	10,5mil/mm3
Neutrófilos:	24,3%
Plaquetas:	132mil/mm3



## UCI NEONATAL - 40h de Vida

### EXPLORACIÓN

- Mal estado general, **hipoactivo**, llanto débil
- Mala perfusión periférica, **livideces en EEII**  
+ **equimosis** → SEPSIS
- ACP: ventilación simétrica, taquipnea.
- Abdomen: no distendido.
- Hipotermia, hipotensión, taquicardia** → SHOCK
- Resto de constantes normales



..... un llanto débil....



..... un niño llora....

## SEPSIS NEONATAL

### SEPSIS PRECOZ

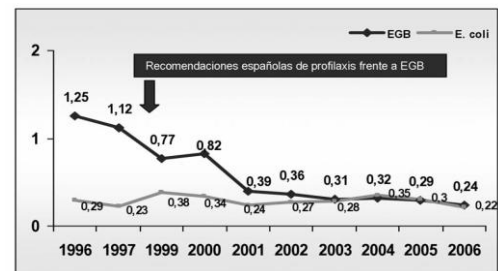
Causada por **transmisión vertical** de la madre al feto durante el parto y que se caracteriza por la presencia de cultivos positivos acompañados de clínica durante las primeras 72h causadas por gérmenes localizados en el tracto genital materno que contaminan al feto **vía ascendente** o por **contacto directo** del feto con secreciones contaminadas al pasar por el canal del parto.

### SEPSIS TARDÍA

Presencia de microorganismos en sangre y líquido cefalorraquídeo después de 72h horas tras el nacimiento debido a una **infección nosocomial** o adquirida en la comunidad. Causada por microorganismos localizados en los Servicios de Neonatología; en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y que colonizan al niño **a través del personal sanitario** (manos contaminadas) y/o por **material de diagnóstico y/o terapéutico** contaminado.

## SEPSIS NEONATAL

### EPIDEMIOLOGÍA - SEPSIS PRECOZ



## SEPSIS NEONATAL

### ETIOLOGÍA- SEPSIS PRECOZ

Tabla II. Etiología de las sepsis de transmisión vertical en el Grupo de Hospitales Castriño.

PATOGENO	Bienio 96-97 (N = 367)		Bienio 01-02 (N = 211)		Año 2006 (N = 97)	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
<b>GRAM-POSITIVOS</b>	293	79,8	134	63,5	58	59,8
EGB (S. agalactiae)	180	36,7	70	37,0	30	30,9
E. faecalis	33	9,0	21	9,9	11	11,3
Otros estreptococos	32	8,7	13	6,1	6	6,2
L. monocitogenes	5	1,3	7	3,3	7	7,2
Otros	37	10,1	15	7,1	4	4,1
<b>GRAM-NEGATIVOS</b>	74	20,1	73	34,6	36	26,8
E. coli	41	11,2	55	26,1	20	20,8
Klebsiella	10	2,7	7	3,3	4	4,1
H. influenzae	3	0,82	4	1,9	-	-
Enterobacter	3	0,82	3	1,4	3	3,1
Otros	17	4,6	4	1,9	3	3,1
Candida sp	-	-	3	1,4	3	3,1
Ureaplasma U.	-	-	1	0,5	-	-

> frecuencia

> mortalidad

## CLÍNICA SEPSIS PRECOZ

**INICAL:** Mala regulación de la temperatura (fiebre/hipotermia). Dificultades para la alimentación. Apatía. Taquicardia inexplicable. Letargo. **"No va bien"**

### F. ESTADO:

**SÍNTOMAS DIGESTIVOS:**

- Rechazo de tomas
- Hepatomegalia
- Distensión abdominal
- Ictericia
- Vómitos/diarrea
- E. Necrotizante

**SÍNTOMAS RESPIRATORIOS:**

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

**SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS:**

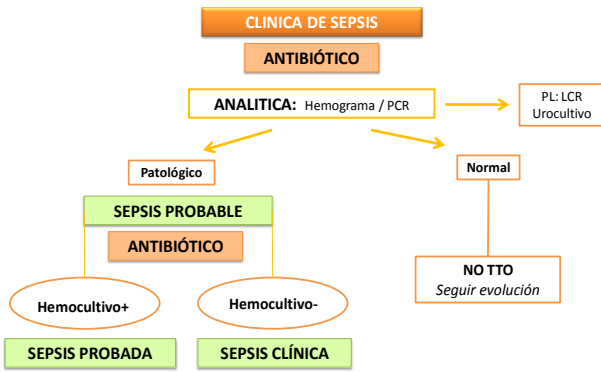
- Apatía/Irritabilidad
- Fontanela tensa
- Temblores/convulsiones
- Hipotonía/hipertonía

### F. TARDÍA

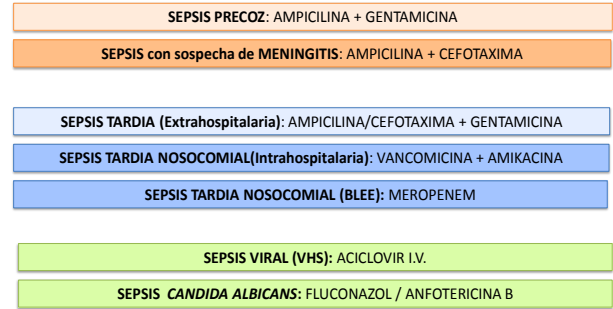
**S. CARDIOCIRCULATORIOS:**

- Relleno capilar lento
- Palidez
- "Aspecto séptico"
- Púrpura
- Hipotensión
- Hemorragias

## ACTUACIÓN SEPSIS



## TRATAMIENTO SEPSIS



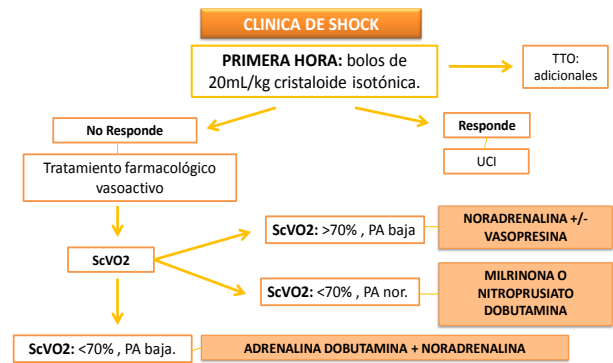
## UCI NEONATAL - 40h de Vida

### • ACTUACIÓN

- Analítica urgente: **PCR y coagulación.**
- Pruebas cruzadas.
- 2 bolos suero fisiológico → Suero glucosado.
- **Hemocultivo**
- Tratamiento antibiótico **cefotaxima + ampicilina**

## SHOCK SÉPTICO

## SHOCK SÉPTICO



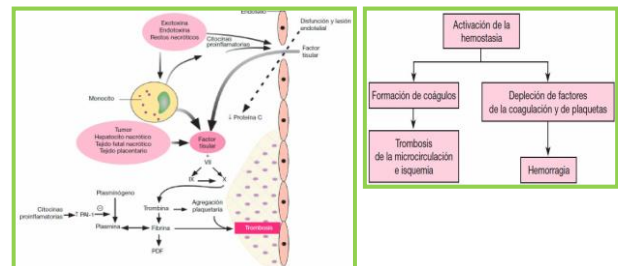
## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

HEMOGRAMA		COAGULACIÓN	
Hemates	3,89 mil/m <sup>3</sup>	<b>Dímero D</b>	<b>1579</b>
Htco:	44,4%	<b>Antitromb</b>	<b>75%</b>
Hb:	14,8 g/dL	<b>TPT</b>	
Leucocitos:	3,9 mil/mm <sup>3</sup>	<b>Act. De Pro</b>	
Neutrófilos:	68,7 %	<b>INR</b>	<b>105,2 s</b>
<b>Plaquetas:</b>	<b>15 mil/mm<sup>3</sup></b>	<b>TTPa</b>	
		<b>Fibrinógeno</b>	217

**CID**

**Administración de plasma y vit. K N en 72h**

## COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISeminada



La sepsis grave se complica con CID en el 35% de los casos

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

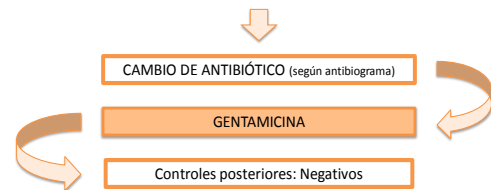
- **RESULTADOS**
- **Punción Lumbar**
- **HEMOCULTIVO: + → *Klebsiella pneumoniae***



PUNCION LUMBAR	
Aspecto	amarillento/claro
Leucocitos	25/mm <sup>3</sup>
Linfocitos	60%
Segmentados	40%
Proteínas totales	1,48g/L
Glucosa	52mg/dL
Bacterias/virus	-

## UCI NEONATAL – 8 Días de Vida

- **CONTROL 8Días de vida**
- **Hemograma de control**
- **HEMOCULTIVO: + → *Klebsiella pneumoniae***



## UCI NEONATAL – 12 días de vida

- **EXPLORACIÓN**
- Tolerancia oral progresiva.
- Clínicamente se encuentra **asintomático**.
- Ictericia de piel y mucosas que regresa con fototerapia continua durante 3 días.
- Hemograma y reactantes de fase aguda.
- ECO transfontanelar y FO normal.
- Hemocultivos posteriores negativos.



## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **CONTROL 12 DÍA DE VIDA**
- **Hemograma y reactantes de fase aguda.**

ANÁLISIS SANGUÍNEO 12 DÍAS DE VIDA		INMUNOLOGÍA	
Hematíes	2.84 mil/mm <sup>3</sup>	PCR	0,48mg/dL
Htco:	29%	IgM	59,8 mg/dL
Hb:	9,7 g/dL		
Leucocitos:	17mil/mm <sup>3</sup>		
Neutrófilos:	29,3%		
Plaquetas:	318mil/mm <sup>3</sup>		

ALTA A LOS 22 DÍAS DE VIDA

## DIAGNÓSTICOS AL ALTA

1. **HIPOGLUCEMIA**
2. **SEPSIS PRECOZ: + *KLEBSIELLA PNEUMONIAE***
3. **SHOCK SÉPTICO**
4. **COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA**
5. **TROMBOPENIA**

ALTA A LOS 22 DÍAS DE VIDA

## Y el fin de la historia...

- INGRESO HIMs: **Gastroenteritis y colitis infecciosa.**  
Al mes de vida  
Alta en 4 días
- INGRESO UCIP: **Bronquiolitis**  
A los 38 días de vida  
Parada cardiorrespiratoria al 12 día del ingreso  
**EXITUS**  
Causa inicial: tos ferina maligna

