



Diagnóstico de Sepsis Neonatal: una deuda pendiente

Dra. Ana María Santos



Sir William Osler on sepsis:
"Except on few occasions, the patient appears to die from the body's response to infection rather than from it".

Syndrome of infection complicated by acute organ dysfunction.

Sepsis and septic shock will no longer need to be defined as a syndrome but rather as a group of identifiable diseases, each characterized by specific cellular alterations and linked biomarkers.



Hippocrates uses the term sepsis meaning the process of decay or decomposition of organic matter adding "when continuing fever is present, it is dangerous if the outer parts are cold, but the inner parts are burning hot."

Sepsis defined as a Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to infection.

Sepsis defined as Life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Septic shock is a subset of sepsis in which underlying circulatory and cellular/metabolic abnormalities are profound enough to substantially increase mortality.

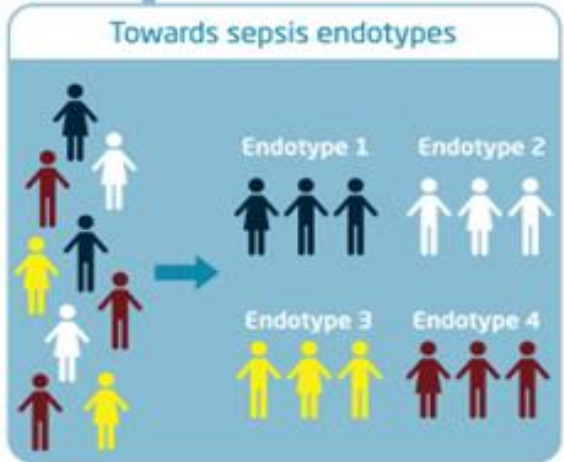
Specific clinical criteria used to identify sepsis include a change in Sepsis-related (Sequential) Organ Failure Assessment Score (SOFA) ≥ 2 above baseline values, and for septic shock vasopressor requirement to maintain a mean arterial pressure ≥ 65 mmHg and a serum lactate > 2 mmol/l in the absence of hypovolaemia.

Temperature	> 38 or $< 36^{\circ}\text{C}$
White blood cell count	> 12000 , or $< 4000/\text{mm}^3$ or $\geq 10\%$ bands
Heart rate	> 90 beats/min
Respiratory rate	> 20 breaths/min or $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg

SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) criteria

System	SOFA Score				
	0	1	2	3	4
Respiration: PaO ₂ /FiO ₂ mmHg (kPa)	≥ 400 (53.3)	< 400 (53.3)	< 300 (40)	< 200 (26.7) with respiratory support	< 100 (13.3) with respiratory support
Coagulation: Platelets, x 10 ⁶ /mL	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Liver: Bilirubin, mg/dL ($\mu\text{mol/L}$)	< 1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	> 12.0 (204)
Cardiovascular: (doses in $\mu\text{g/kg/min}$)	MAP > 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	dopamine < 5 or dobutamine (any dose)	dopamine 5.1-15 or epinephrine < 0.1 or norepinephrine < 0.1	dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1
Central nervous system: Glasgow Coma Score	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal: Creatinine, mg/dL ($\mu\text{mol/L}$) Or Urine output, ml/day	< 1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440) < 500	> 5.0 (440) < 200

Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score (SOFA)



Definiciones. Sepsis 3

Sepsis: disfunción orgánica grave potencialmente mortal causada por una respuesta mal regulada a una infección

Shock Séptico: Subconjunto de la sepsis, que incluye trastornos circulatorios, celular/metabólica asociada con un mayor riesgo de mortalidad.

Vasopresores: PAM > 65mmHg

Estos criterios no se desarrollaron con datos pediátricos ni se validaron ni se adaptaron ampliamente para niños

SEPSIS_{3.0} & QSOFA_{quick}

Criterio: INFECCIÓN
+
presencia de 2 o más
puntos de la escala QSOFA

1 Alteración del nivel de consciencia
Escala Glasgow ≤ 13 puntos

2 Tensión arterial sistólica
≤ 100 mmHg

3 Frecuencia respiratoria
≥ 22 rpm



Claves en la nueva definición

JAMA | **Original Investigation** | **CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT**

International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock

- El nuevo Phoenix Sepsis Score es un modelo compuesto de 4 sistemas de órganos que incluye criterios para la disfunción cardiovascular, respiratoria, neurológica y de la coagulación.
- El shock séptico es un subconjunto de sepsis en pacientes con disfunción cardiovascular manifestada, que se asocia con una mayor mortalidad.



Score Phoenix

Variables	0 Points	1 Point	2 Points	3 Points
Respiratory, 0-3 points				
	$\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 \geq 400$ or $\text{SpO}_2:\text{FiO}_2 \geq 292^{\text{b}}$	$\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 < 400$ on any respiratory support or $\text{SpO}_2:\text{FiO}_2 < 292$ on any respiratory support ^{b,c}	$\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ 100-200 and IMV or $\text{SpO}_2:\text{FiO}_2$ 148-220 and IMV ^b	$\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 < 100$ and IMV or $\text{SpO}_2:\text{FiO}_2 < 148$ and IMV ^b
Cardiovascular, 0-6 points				
		1 Point each (up to 3)	2 Points each (up to 6)	
	No vasoactive medications ^d	1 Vasoactive medication ^d	≥ 2 Vasoactive medications ^d	
	Lactate < 5 mmol/L ^e	Lactate 5-10.9 mmol/L ^e	Lactate ≥ 11 mmol/L ^e	
Age based^f				
	Mean arterial pressure, mm Hg ^g			
<1 mo	>30	17-30	<17	
1 to 11 mo	>38	25-38	<25	
1 to <2 y	>43	31-43	<31	
2 to <5 y	>44	32-44	<32	
5 to <12 y	>48	36-48	<36	
12 to 17 y	>51	38-51	<38	
Coagulation (0-2 points)^h				
		1 Point each (maximum 2 points)		
	Platelets $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$	Platelets $< 100 \times 10^3/\mu\text{L}$		
	International normalized ratio ≤ 1.3	International normalized ratio > 1.3		
	D-dimer ≤ 2 mg/L FEU	D-dimer > 2 mg/L FEU		
	Fibrinogen ≥ 100 mg/dL	Fibrinogen < 100 mg/dL		
Neurological (0-2 points)ⁱ				
	Glasgow Coma Scale score > 10 ; pupils reactive ^j	Glasgow Coma Scale score $\leq 10^j$	Fixed pupils bilaterally	

Sepsis ≥ 2 puntos

Shock Séptico ≥ 1 en el CV

Score Phoenix

Variables	0 Points	1 Point	2 Points	3 Points
Respiratory, 0-3 points				
	$\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 \geq 400$ or $\text{SpO}_2:\text{FiO}_2 \geq 292^{\text{b}}$	$\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 < 400$ on any respiratory support or $\text{SpO}_2:\text{FiO}_2 < 292$ on any respiratory support ^{b,c}	$\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ 100-200 and IMV or $\text{SpO}_2:\text{FiO}_2$ 148-220 and IMV ^b	$\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 < 100$ and IMV or $\text{SpO}_2:\text{FiO}_2 < 148$ and IMV ^b
Cardiovascular, 0-6 points				
		1 Point each (up to 3)	2 Points each (up to 6)	
	No vasoactive medications ^d	1 Vasoactive medication ^d	≥ 2 Vasoactive medications ^d	
	Lactate < 5 mmol/L ^e	Lactate 5-10.9 mmol/L ^e	Lactate ≥ 11 mmol/L ^e	
Age based ^f				
	Mean arterial pressure (mm Hg) ^g			
<1 mo	> 30	17-30	< 17	
1 to 11 mo	> 38	25-38	< 25	
1 to <2 y	> 43	31-43	< 31	
2 to <5 y	> 44	32-44	< 32	
5 to <12 y	> 48	31-48	< 31	
12 to 17 y	> 51	38-51	< 38	
Coagulation (0-2 points)^h				
		1 Point each (maximum 2 points)		
	Platelets $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$	Platelets $< 100 \times 10^3/\mu\text{L}$		
	International normalized ratio ≤ 1.3	International normalized ratio > 1.3		
	D-dimer ≤ 2 mg/L FEU	D-dimer > 2 mg/L FEU		
	Fibrinogen ≥ 100 mg/dL	Fibrinogen < 100 mg/dL		
Neurological (0-2 points)ⁱ				
	Glasgow Coma Scale score > 10 ; pupils reactive ^j	Glasgow Coma Scale score $\leq 10^j$	Fixed pupils bilaterally	

NO aplica a la sepsis neonatal






Sepsis Neonatal

- Las deudas no son sólo en el diagnóstico, sino también en la definición

Sepsis Neonatal

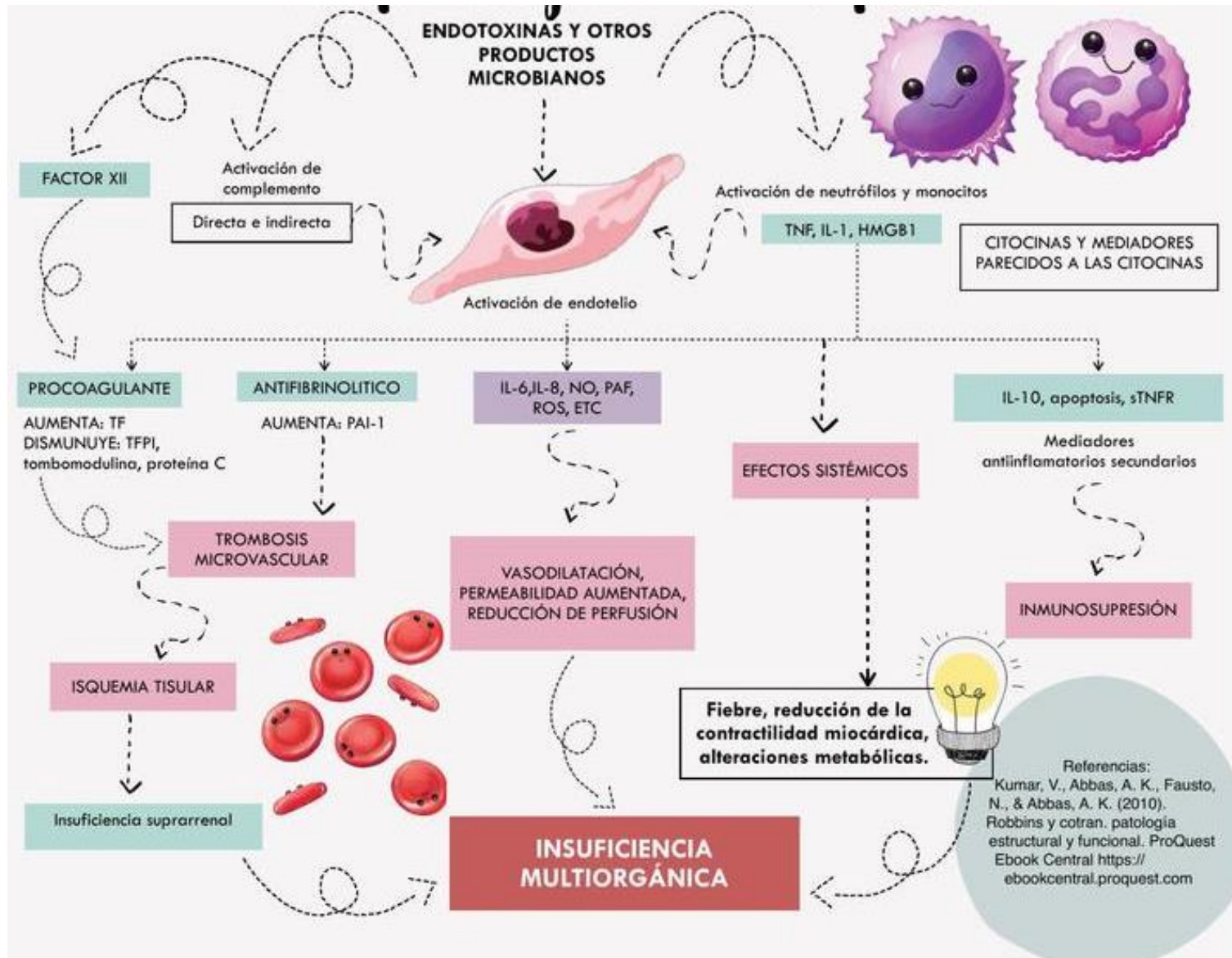
Síndrome clínico con cambios hemodinámicos y otras manifestaciones clínicas sistémicas derivadas de la presencia de microorganismos patógenos (bacterias, virus u hongos) en líquidos normalmente estériles en el primer mes de vida



La sepsis neonatal es una causa importante de secuelas neurocognitivas y mortalidad neonatal



La incidencia varía de 1 a 4 casos por 1000 nacidos vivos en los países de ingresos altos, pero de 49 a 170 casos en los países de ingresos bajos y medianos, con una tasa de letalidad de hasta el 24%



Clasificación

Sepsis neonatal temprana

- Primeras 72 h de vida
- Mayor mortalidad
- Factores relacionados a la madre: Corioamnionitis, RPM, ITU materna, colonización por SBHB
- Cuadro inespecífico: neumonías
- Agentes: *E coli*, SBHB, *L. monocytogenes*

Sepsis neonatal tardía

- A partir de las 72 horas
- Menor mortalidad
- Factores relacionados al entorno, personal de salud (IAAS)
- Cuadro clínico más específico: Meningitis
- Agentes: *S. aureus*, SCN, enterobacterias, *Candida* spp, virus...

Factores de riesgo para sepsis neonatal

Neonatales

- Prematuridad y bajo peso
- Sexo masculino
- Procedimientos invasivos
- Apgar bajo
- Malformaciones con solución de continuidad

Maternos

- RPM prolongado
- Fiebre materna
- ITU IIIT
- Corioamnionitis
- Madreo colonizada con SBHGB
- Madre con tto ATB
- Antecedentes de partos prematuros
- Adolescente
- Otras infecciones

Parto

- Parto domiciliario
- Parto instrumentado
- Parto séptico
- Explusión prolongada

El riesgo de sepsis en el recién nacido



Susceptibilidad inmunológica

Barreras débiles

Invasión materno fetal

Periodos largos de hospitalización y de ATB

Métodos invasivos: VM, CVC

Prematuridad

Ayuno prolongado

Retos diagnósticos

- Sepsis neonatal tiene presentación inespecífica.
- Examen físico normal no excluye sepsis.
- No existen paraclínicos con sensibilidad suficiente que puedan descartar infección.
- Umbral diagnóstico muy corto para obtener cultivos e iniciar manejo antibiótico en pacientes sintomáticos
- Sepsis con cultivos negativos
- Pretérminos tienen signos clínicos propios de su inmadurez que son indistinguibles de sepsis.
- Antecedente de antibióticos profiláctico en la madre



Diagnósticos diferenciales

Asfixia perinatal

SDR

Hipertensión pulmonar

Malformaciones cardíacas

Anomalías congénitas intestinales

Errores innatos del metabolismo

Hipoglicemia sintomática, hipocalcemia y otros

Deshidratación y desequilibrios hidroelectrolíticos

Otras infecciones congénitas (TORCHES)



Díagnóstico





Diagnóstico

- Cultivos microbiológicos
- Indices hematológicos
- Biomarcadores
- Diagnóstico molecular

Cultivos microbiológicos

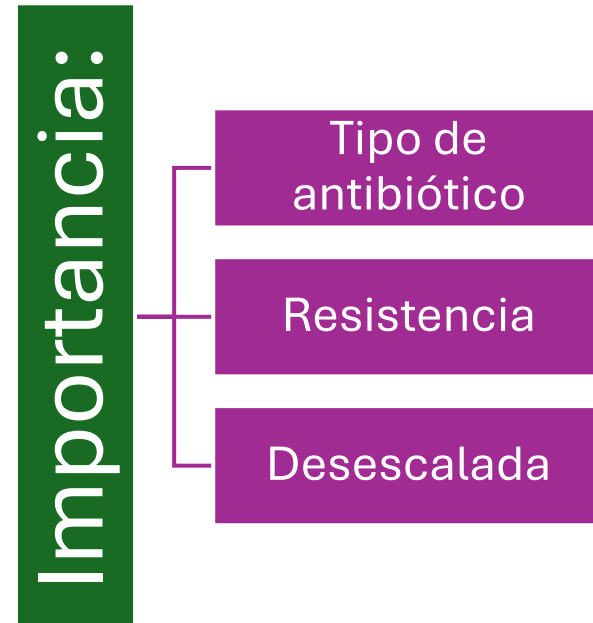


- “Estándar de oro” para confirmar el diagnóstico de sepsis neonatal.
- Los factores que pueden influir en la recuperación de patógenos de la sangre incluyen la cantidad de volumen de sangre obtenido, el momento de la recolección y el número de muestras recolectadas.
- En los recién nacidos, la presencia de bacteriemia baja o intermitente y la exposición materna a los antimicrobianos durante el parto pueden disminuir la sensibilidad de los hemocultivos.
- El retraso en la identificación de patógenos y las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos aumenta la exposición a antibióticos de amplio espectro, lo que puede provocar resistencia bacteriana a los antibióticos y retraso en la terapia antimicrobiana dirigida
- El volumen de sangre muestreada para los cultivos es el factor más importante que influye en la recuperación de patógenos de los hemocultivos: (1ml)
- Urocultivo: mayores de 72 horas
- Cultivo de LCR: no se considera una prueba de rutina de acuerdo con cierta literatura, sin embargo, debe realizarse en pacientes con sospecha clínica de meningitis y con hemocultivos positivos.

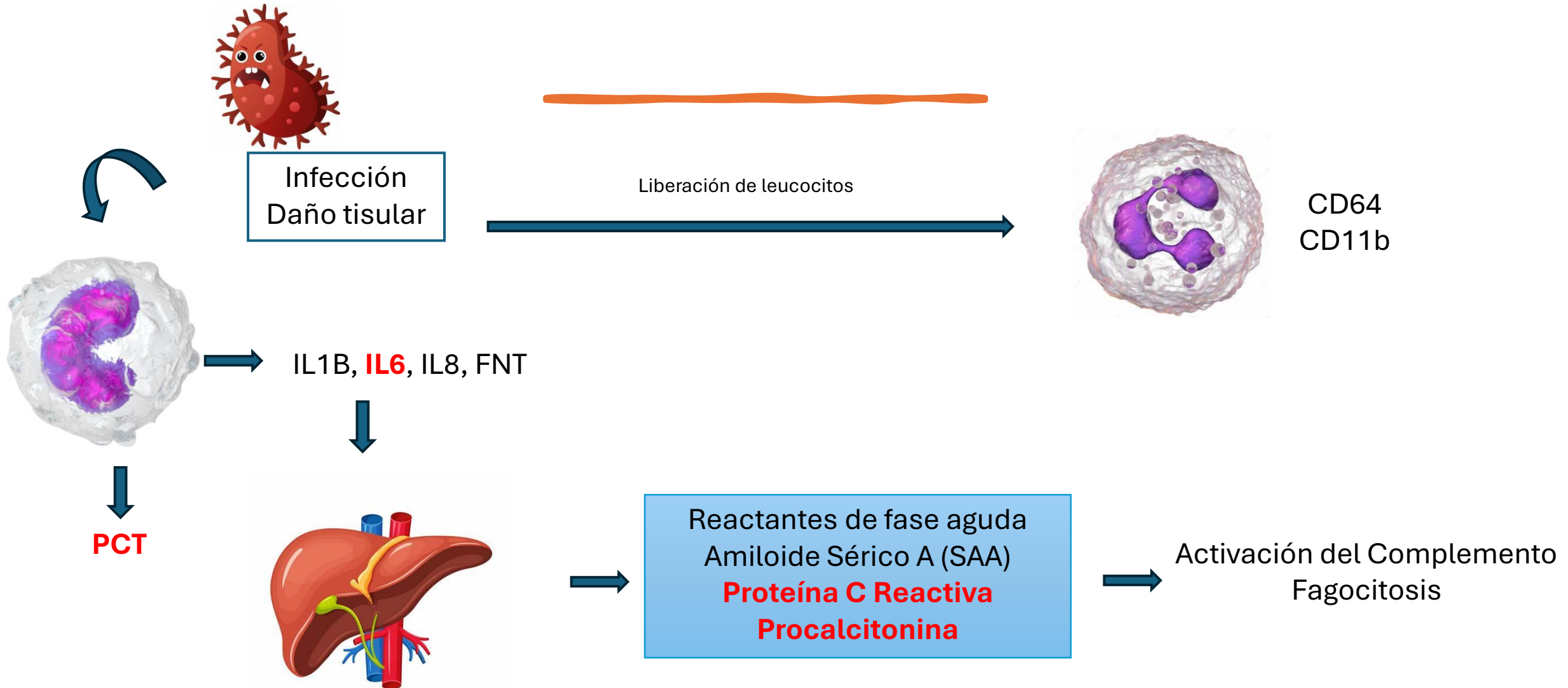
Cultivos microbiológicos



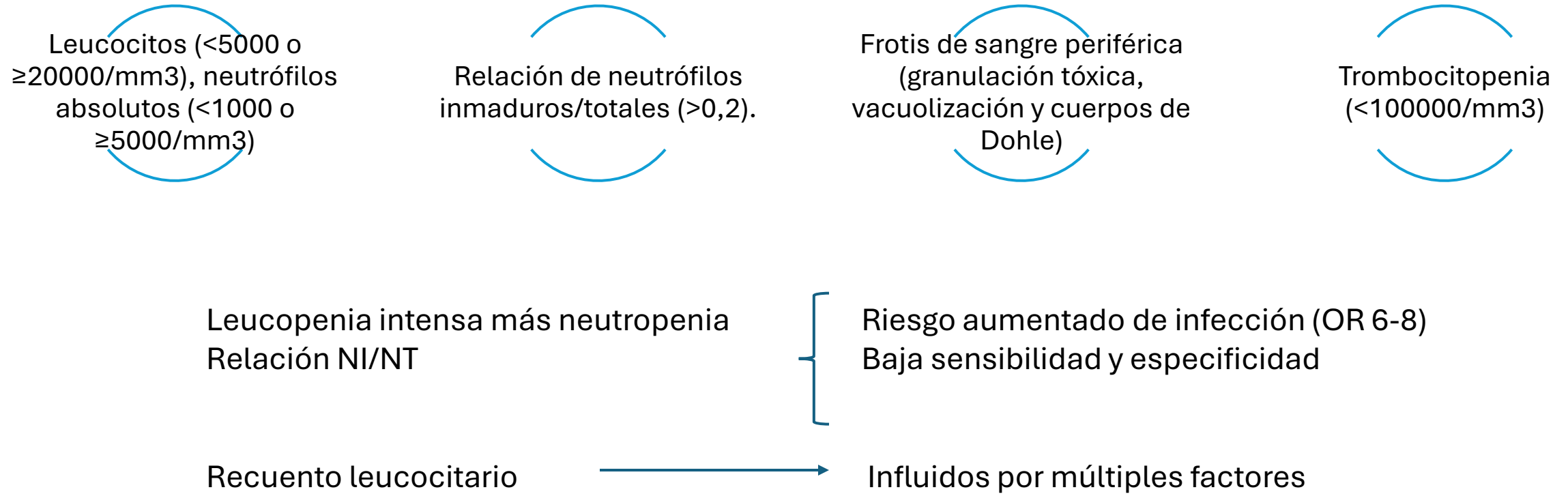
- Se recomienda la obtención de hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano en situaciones en las que esto no retrase sustancialmente la administración de antimicrobianos
- De preferencia en la primera hora



Biomarcadores e infección



Indices hematológicos



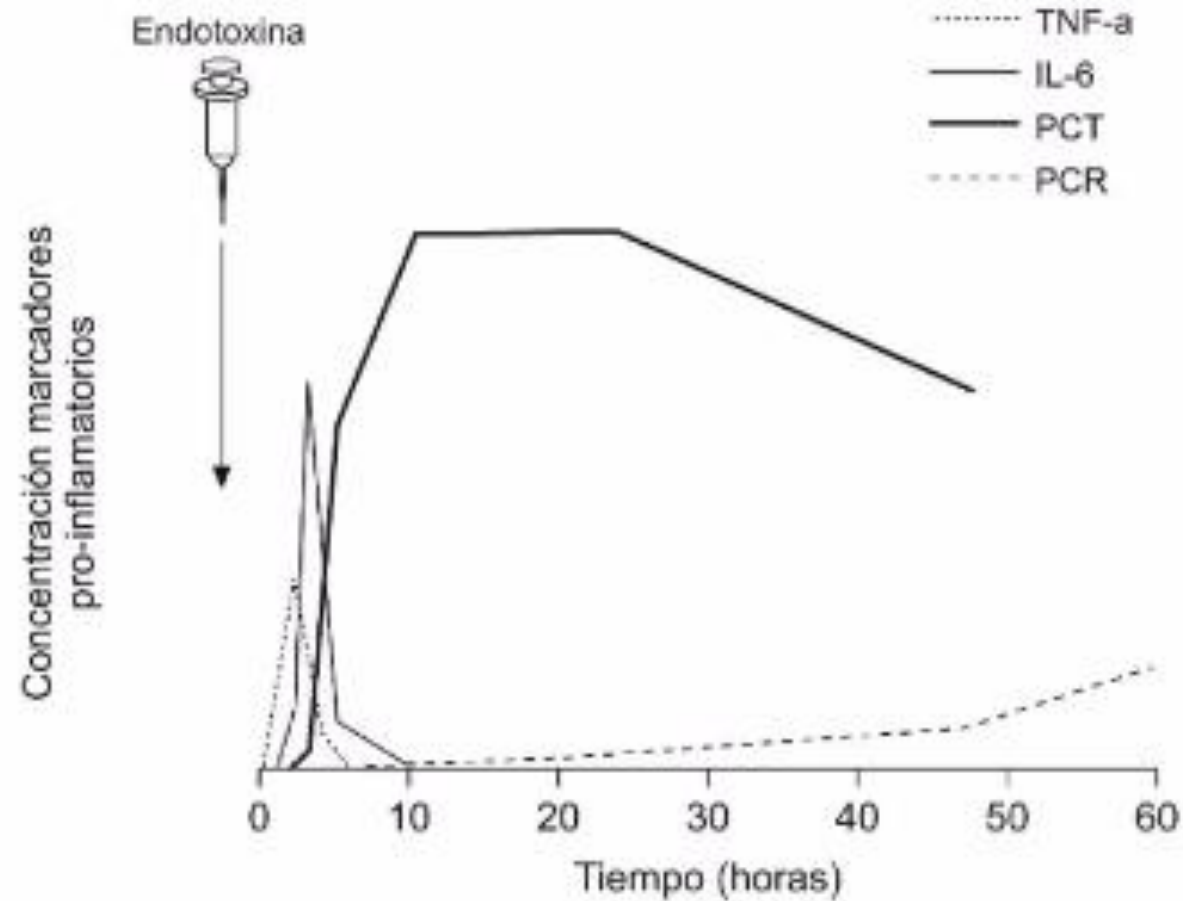
Biomarcadores en sepsis neonatal

Tabla 1. Biomarcadores de sepsis neonatal

Reactantes de fase aguda	Citoquinas
Proteína C reactiva (PCR) Procalcitonina (PCT) Amiloide sérico A (ASA) Hecpidina Lipopolisacárido de unión a proteína (LUP) Lectina de unión a manosa (LUM)	Interlequina-6 (IL-6) Interlequina-8 (IL-8) Interlequina-10 (IL-10) Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) CCL5 (RANTES) CXCR-4
Antígenos de superficie celular	Otros biomarcadores
CD11 β Presepsina o CD14 subtipo soluble (CD14ss) CD32 E-selectina (CD62) L-selectina (CD62L) CD64 CD69 CD163 soluble Receptor del activador del plasminógeno tipo uroquinasa soluble (suPAR) Receptor de activación expresado en células mielomonocíticas soluble-1 (sTREM-1) Moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) Moléculas de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1)	Resistina Fibronectina Haptoglobulina Neopterina Pentraxina 3 (PTX3) Lipoproteína Apo-A Calprotectina Proadrenomedulina Marcadores genómicos Marcadores proteómicos

Biomarcadores en la infección

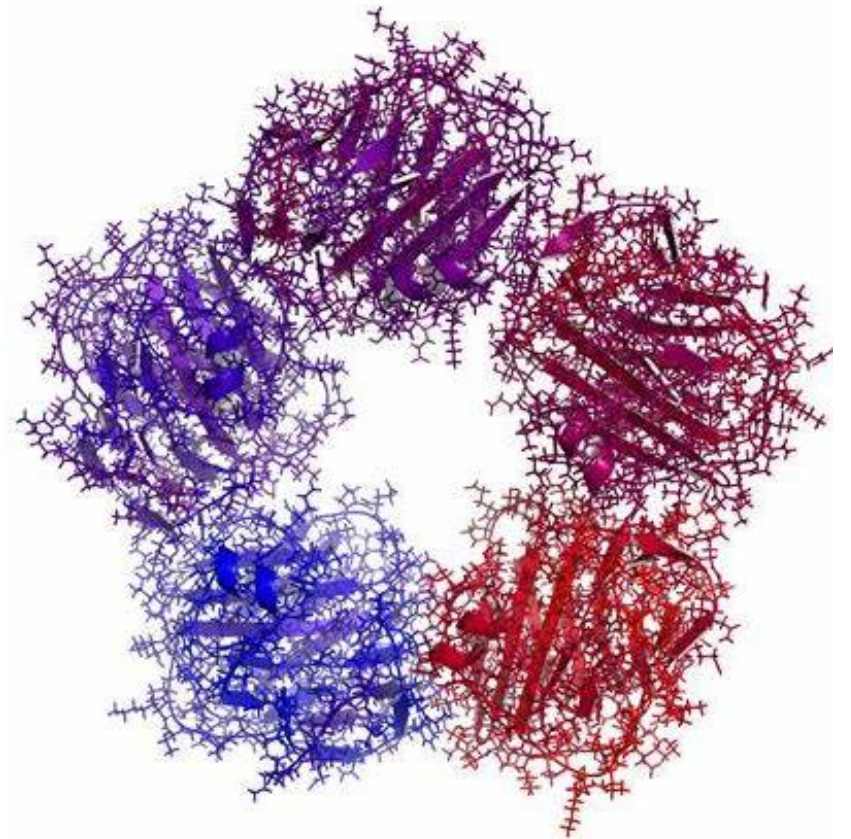
Cernada M et al. 2010



Biomarcadores

- **Proteína C reactiva**

- Producida por el hígado en respuesta a la IL6/IL1B
- Activa el complemento e influye en los fagocitos: primera línea de defensa
- Respuesta en 10 a 12 horas de las infecciones bacterianas y alcanzan su punto máximo después de 36 a 48 horas.
- Debido al retraso en la elevación, no es fiable para el diagnóstico precoz de la sepsis neonatal (baja sensibilidad)
- PCR puede ser más útil para descartar la infección y suspender los antibióticos cuando se obtienen mediciones seriadas.
- Determinaciones seriadas: aumenta especificidad y evalúan respuesta al tratamiento.
- Limitaciones: respuesta tardía, ascensos fisiológicos, no es específica



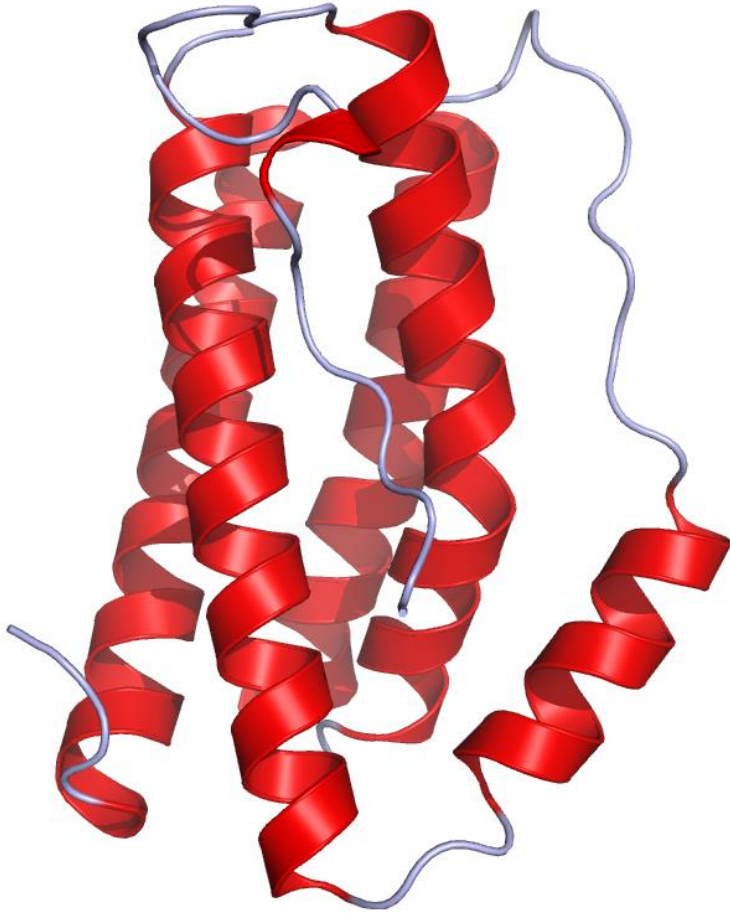


Biomarcadores

- **Procalcitonina**

- Se sintetiza en monocitos y hepatocitos en respuesta a la estimulación de citocinas.
- Está regulada a la baja por el interferón- γ , una citocina comúnmente producida en las infecciones virales por lo tanto, se ha convertido en un biomarcador prometedor para el diagnóstico de infecciones bacterianas que puede ser útil para discriminar entre etiologías bacterianas y virales.
- Ventajas: permite detectar sepsis precoz, no se ve influida por virus, SAM, hipoxemia, permite evaluar respuesta al ATB, mayor sensibilidad y especificidad
- Limitaciones: reanimación, RPM, ATB

Biomarcadores



IL-6

- Aumenta inmediatamente después de la exposición a patógenos y se normaliza en 24 horas (vida media muy corta)
- Muy sensible
- Apoyo diagnóstico rápido y precoz de sepsis vertical

Idealmente: combinación de IL6 precoz más PCR a las 48 horas.

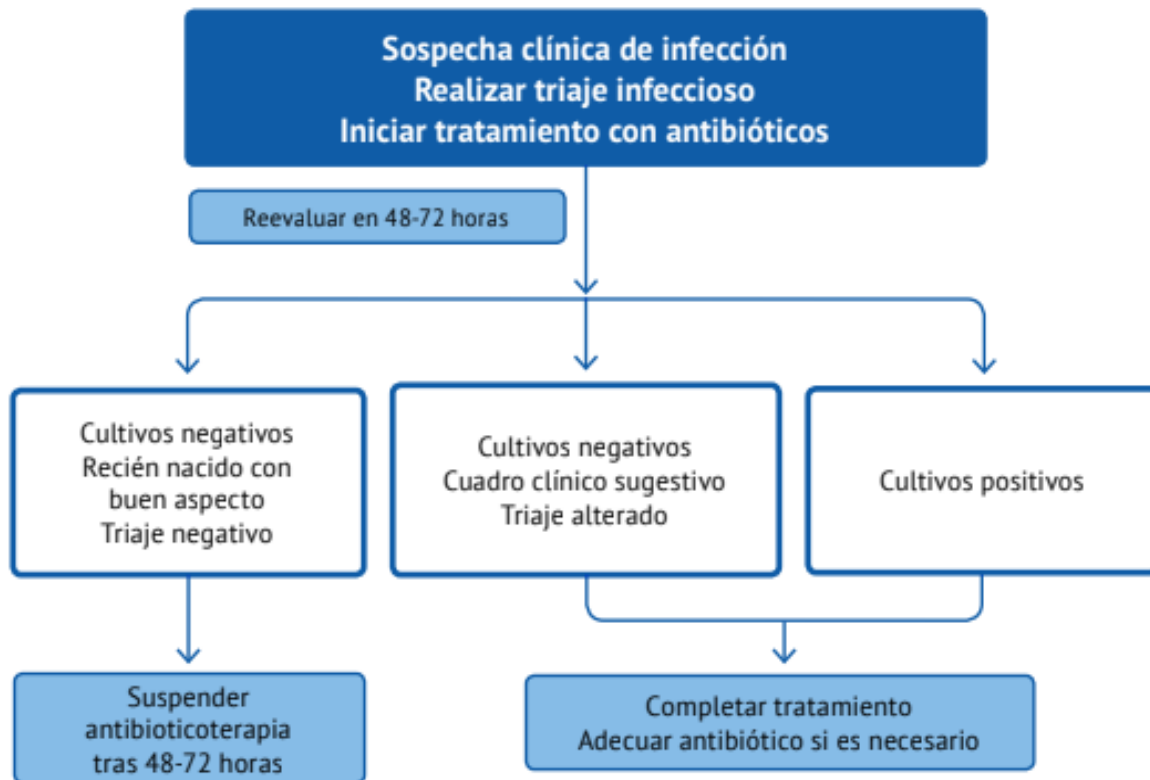
A gloved hand holding a pipette tip over a DNA double helix background. The background is a dark teal color with a faint, glowing DNA double helix structure. The hand is wearing a white glove and is holding a pipette tip with a yellow cap. The pipette tip is positioned over a DNA double helix structure. The overall image has a scientific and futuristic feel.

El futuro

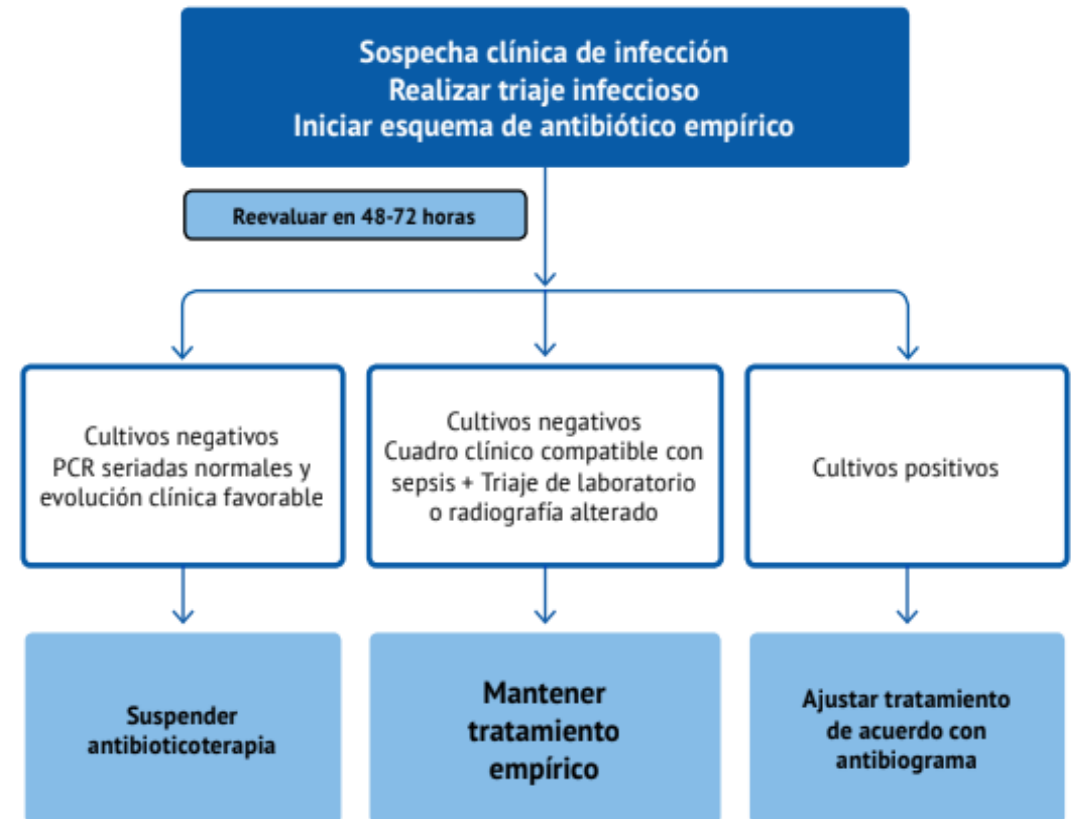
Diagnóstico molecular

Manejo clínico

Manejo del recién nacido con sospecha de sepsis temprana ¹⁰



Manejo del recién nacido con sospecha de infección neonatal tardía:



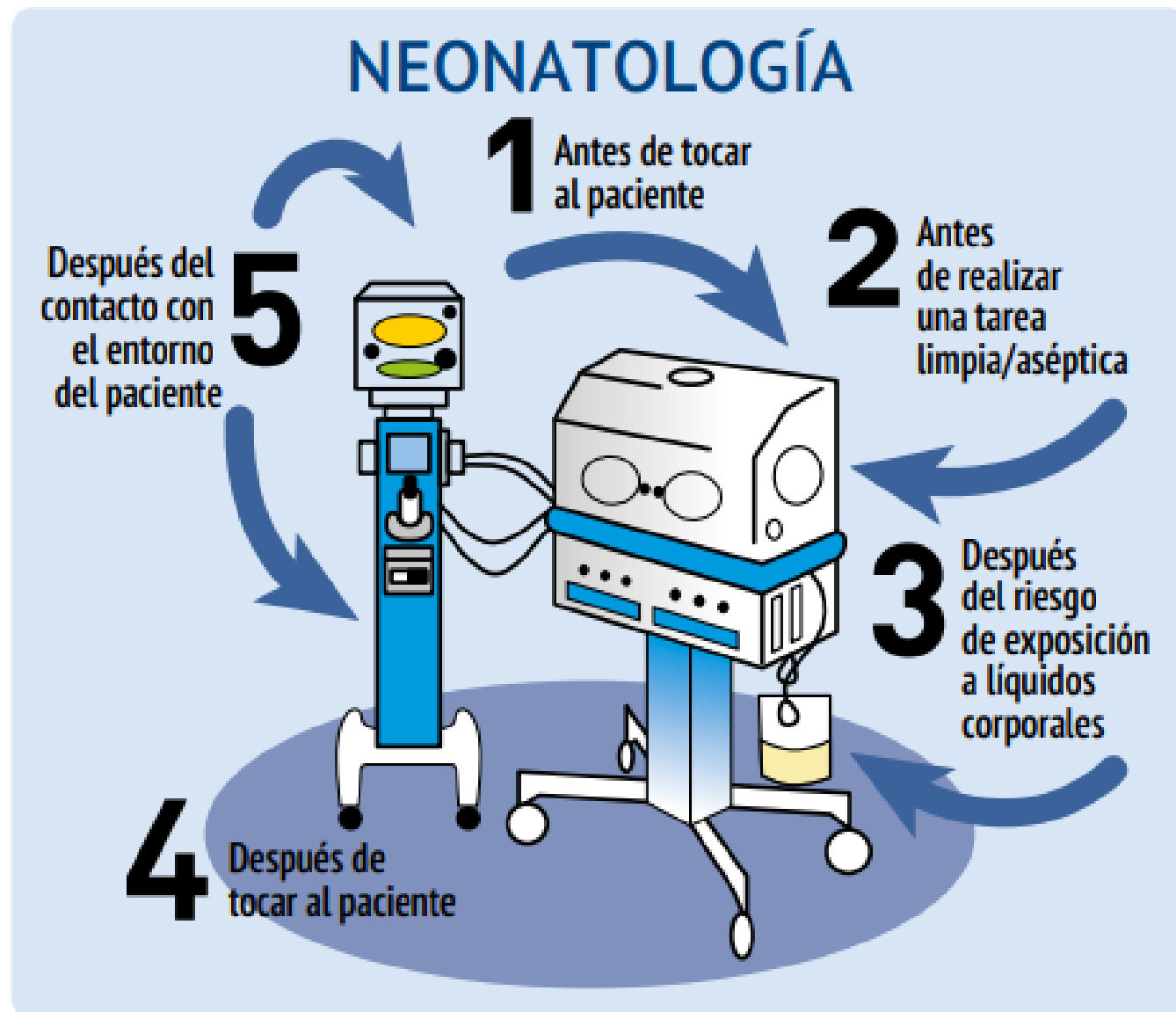
Prevención de infecciones asociadas a la atención neonatológica



Creando un ambiente seguro para el recién nacido

Higiene de manos

EL USO DE GUANTES NO SUSTITUYE EL LAVADO DE LAS MANOS. LA FALTA DE HIGIENIZACIÓN DE LAS MANOS Y DE CAMBIO DE GUANTES ENTRE UN PACIENTE Y OTRO PUEDE DISEMINAR MICROORGANISMOS EN LOS SERVICIOS DE SALUD.



Artículo	Uso	Frecuencia de limpieza o cambio	Proceso de limpieza/desinfección/esterilización	
Incubadoras y cunas	Individual	Limpieza de rutina	Diaria	Diariamente con agua y jabón líquido; no usar desinfectante con el recién nacido dentro de la incubadora o cuna
		Limpieza terminal	Entre pacientes	Solución a base de cuaternario de amonio u otro desinfectante recomendado por el fabricante y validado por el CCIH
			Mismo paciente: suciedad visible o cada 7 días (ver párrafos anteriores)	
Estetoscopio	Individual o común	Antes y después del uso	Desinfección con alcohol al 70%	
Termómetro	Individual o común	Antes y después del uso	Desinfección con alcohol al 70%	
Bañeras	Individual o común	Antes y después del uso	Agua y jabón seguido de desinfección con alcohol al 70%	
Manguito de presión no invasivo	Individual o común	Suciedad visible o cada 7 días	Lavar con agua y jabón	
Juguetes	Individual o común	Suciedad visible o cada 7 días	Agua y jabón seguido de desinfección con alcohol al 70%	
Chupetes	Individual	Entre pacientes o mismo paciente cada 24 horas	Limpieza y desinfección de alto nivel o esterilización en autoclave	
Biberones, tetinas, vasitos de leche	Individual	Con cada uso	Limpieza y desinfección de alto nivel o esterilización en autoclave	

Ciclo del medicamento



Mensaje final

- La sepsis neonatal es una condición grave que requiere un diagnóstico temprano y preciso para mejorar los resultados clínicos. La identificación de factores de riesgo, como el bajo peso al nacer y las infecciones maternas, es crucial para la prevención.
- El diagnóstico se basa en la observación clínica y en pruebas de laboratorio, como hemocultivos y biomarcadores específicos.
- La implementación de guías basadas en la evidencia mejora el pronóstico y la supervivencia
- La combinación de prevención efectiva, diagnóstico temprano y tratamiento adecuado es esencial para combatir la sepsis neonatal y mejorar la supervivencia y calidad de vida de los recién nacidos afectados

