

# Estrategias diagnósticas para sepsis neonatal

M en C Larissa María Gómez Ruiz  
Pediatra-Neonatólogo



# Objetivos

Introducción

Definiciones

Evaluación clínica

Exámenes de laboratorio

# Introducción

- Sepsis Neonatal
  - Síndrome clínico producto de la invasión de bacterias, hongos o virus comprobada en hemocultivo y/o LCR, que se manifiesta en los primeros 28 días de vida
- Afecta a menores de 28 semanas
- Causa importante de morbilidad y mortalidad en el período neonatal

## Definiciones

- Sepsis Neonatal Temprana
  - Síndrome clínico caracterizado por el crecimiento de patógenos en sangre o LCR en primeras 72 h de vida, transmisión vertical. Mortalidad del 30 al 60%
- Sepsis Neonatal Tardía
  - Síndrome clínico caracterizado por el crecimiento de patógenos en sangre o LCR después de las 72 h de vida, transmisión horizontal.



# Factores de riesgo

- Sepsis Neonatal Temprana
  - En < 34 sem parto pretérmino (incompetencia cervical, RM, corioamnionitis o infección intra-amniótica)
  - Desequilibrio termodinámico, Taquicardia, IIA (fiebre materna + leucocitosis, secreción cervical purulenta, taquicardia fetal)
- Sepsis Neonatal Tardía
  - FR: Desequilibrio termodinámico, cateterismo umbilical, control prenatal insuficiente



# Evaluación clínica



# Manifestaciones clínicas

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

SIGNO CLÍNICO	PREVALENCIA (%)	VPP <sup>a</sup> (%)	OR	IC DE 95%
Apneas/ Bradicardia	54,8	14,5	1,58	1,14–2,18
Síntomas digestivos *	46,3	13,9	1,26	0,92–1,72
Requerimientos de O <sub>2</sub>	36,6	16,8	1,78	1,29–2,45
GB: Inmaduro/Totales > 0,2	33,1	16,7	1,39	0,97–1,97
Aumento en apoyo de VM	29,2	17,4	1,8	1,31–2,47
Intolerancia alimentaria	25,4	15,4	1,4	1,0–1,96
Letargia/ Hipotonía	22,7	19,6	2,11	1,52–2,92
G. Blancos > 20.000	22,0	15,1	1,12	0,76–1,66
Inestabilidad Térmica	10,8	10,2	0,78	0,45–1,66
Acidosis metabólica	8,6	22,4	2,21	1,42–3,44
Hiperglicemia	8,3	18,2	1,63	1,0–2,66
Neutropenia (<1500 )	8,0	20,7	1,68	0,99–2,85
Hipotensión	4,6	31,3	3,49	2,09–5,82

<sup>a</sup>VPP: Valor Predictivo Positivo.

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

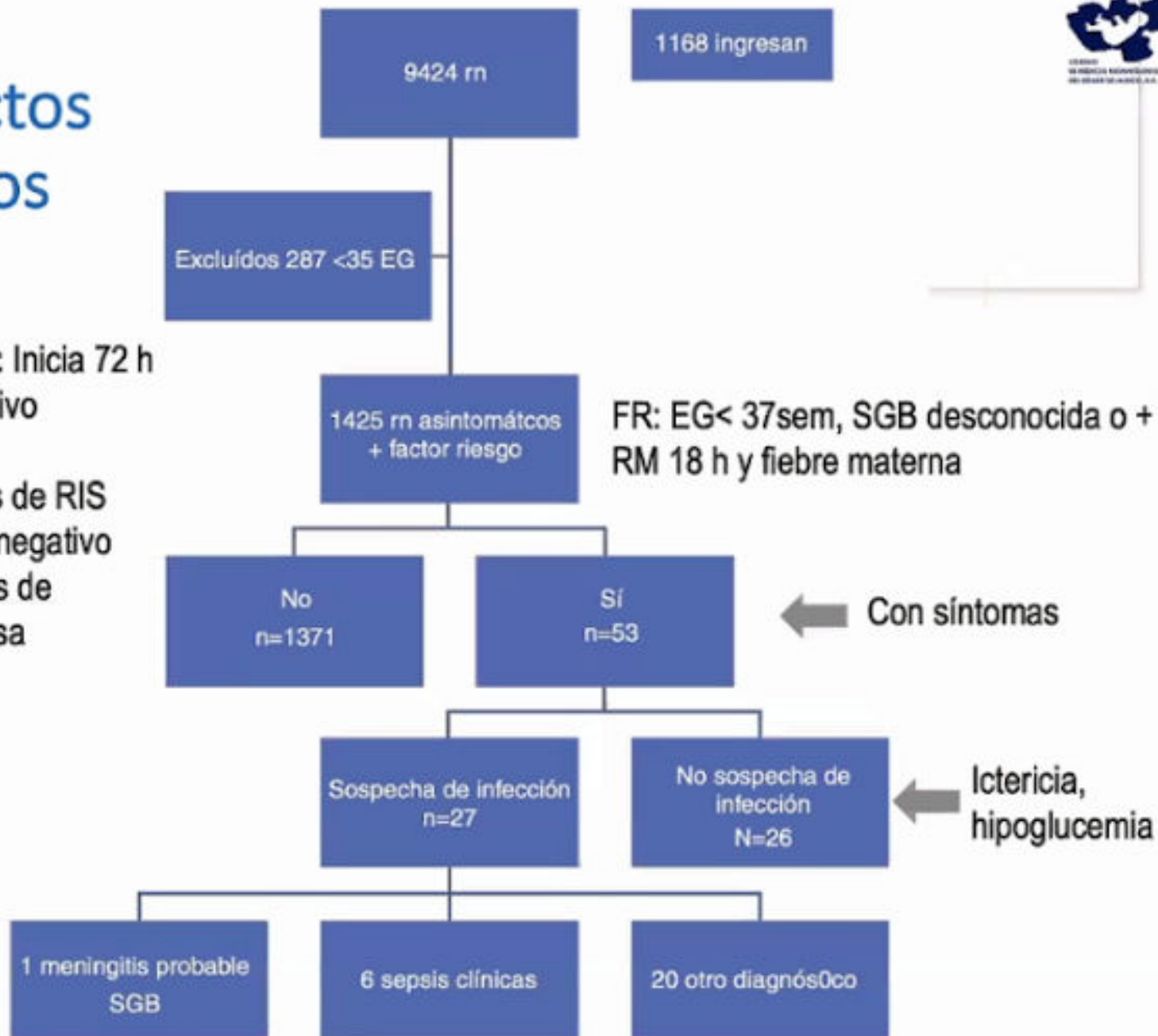


# Aspectos Clínicos



**SVComprobada:** Inicia 72 h con cultivos positivo

**SVClínica:** Datos de RIS con hemocultivo negativo aunque con datos de etiología infecciosa





# Calculadora Kaiser Permanente



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

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



Please enter details below.

Predictor	Scenario
Incidence of Early-Onset Sepsis	4/1000 live births
Gestational age	35 weeks 1 days
Highest maternal antepartum temperature	37 Celsius
ROM (Hours)	30
Maternal GBS status	<input type="radio"/> Negative <input type="radio"/> Positive <input checked="" type="radio"/> Unknown
Type of intrapartum antibiotics	<input checked="" type="radio"/> Broad spectrum antibiotics > 4 hrs prior to birth <input type="radio"/> Broad spectrum antibiotics 2-3.9 hrs prior to birth <input type="radio"/> GBS specific antibiotics > 2 hrs prior to birth <input type="radio"/> No antibiotics or any antibiotics < 2 hrs prior to birth

Calculate

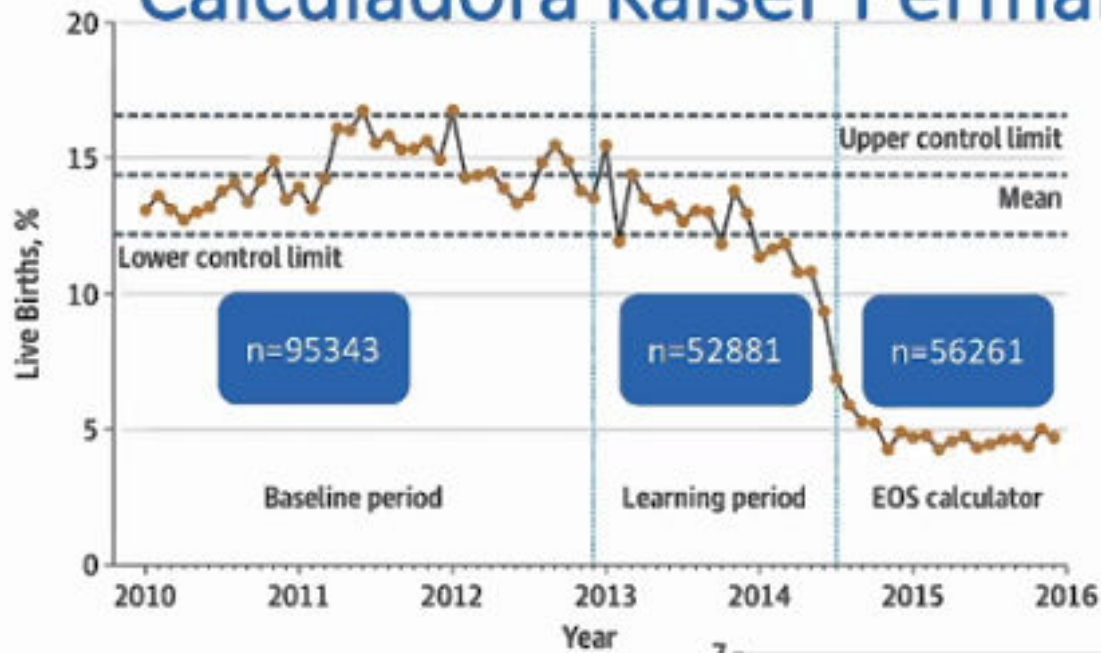
Clear

Risk per 1000 births			
EOS Risk @ Birth	3.09		
EOS Risk after Clinical Exam	Risk per 1000 births	Clinical Recommendation	Vitals
Well Appearing	1.27	Blood culture	Vitals every 4 hours for 24 hours
Equivoal	15.28	Empiric antibiotics	Vitals per NICU
Clinical Illness	61.72	Empiric antibiotics	Vitals per NICU

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



# Calculadora Kaiser Permanente



N= 204485 >35 sem  
Hemocultivo ↓ 14.5 a 4.9%

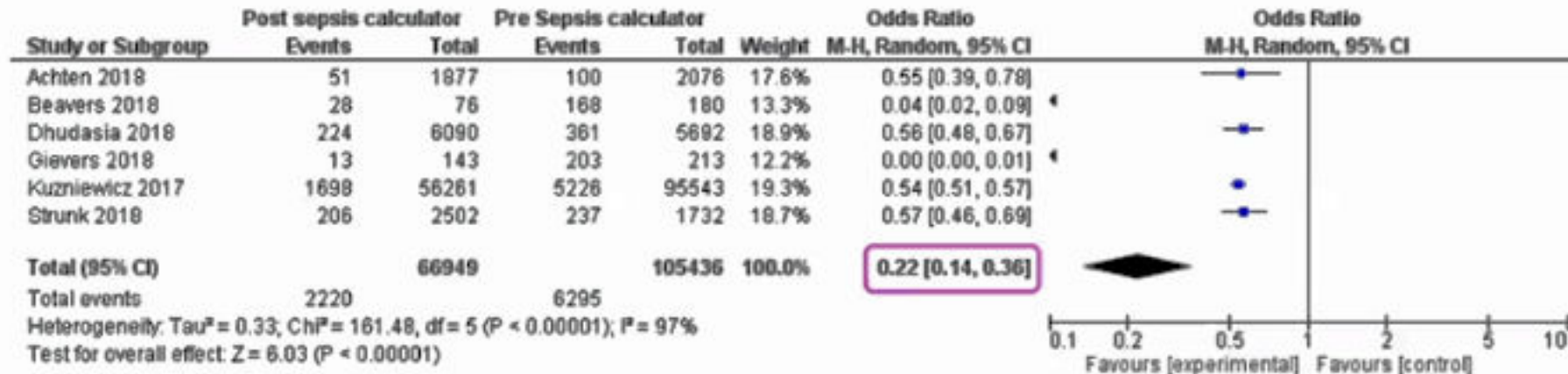
Uso de antibióticos (24-72 h)  
↓ 5 a 2.6%  
Readmisión 5.2/100,000





# Uso de antibióticos

NNT 22

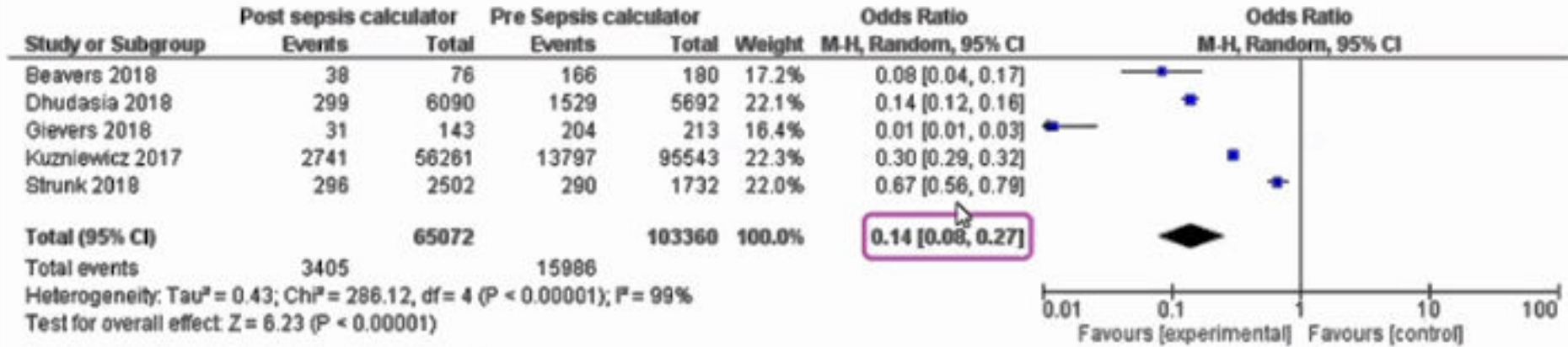


N= 172385  
 Calculadora=66949 Control 105436



# Exámenes de laboratorio

NNT 8



N= 168432  
 Calculadora=65072 Control 103360





## Beneficios y Desventajas

- ✦ • Intervención cuando el RN tiene datos sugestivos de infección
- • Evaluaciones clínicas frecuentes
- • Medición estricta de signos vitales
- ✦ • Evita la separación madre – hijo
- • > de demandas asistenciales del personal de salud
- ✦ • < pruebas de laboratorio
- ✦ • < utilización de antibióticos empíricos, que > riesgo de ECN

# Sistema de diagnóstico inteligente para SNTemprana en RN MBPN

- Disminución en la variabilidad de la FC
- Desaceleraciones transitorias repetitivas

Estimulación  
del vago

Liberación  
de citocinas



- Número y puntaje que representa el riesgo del paciente

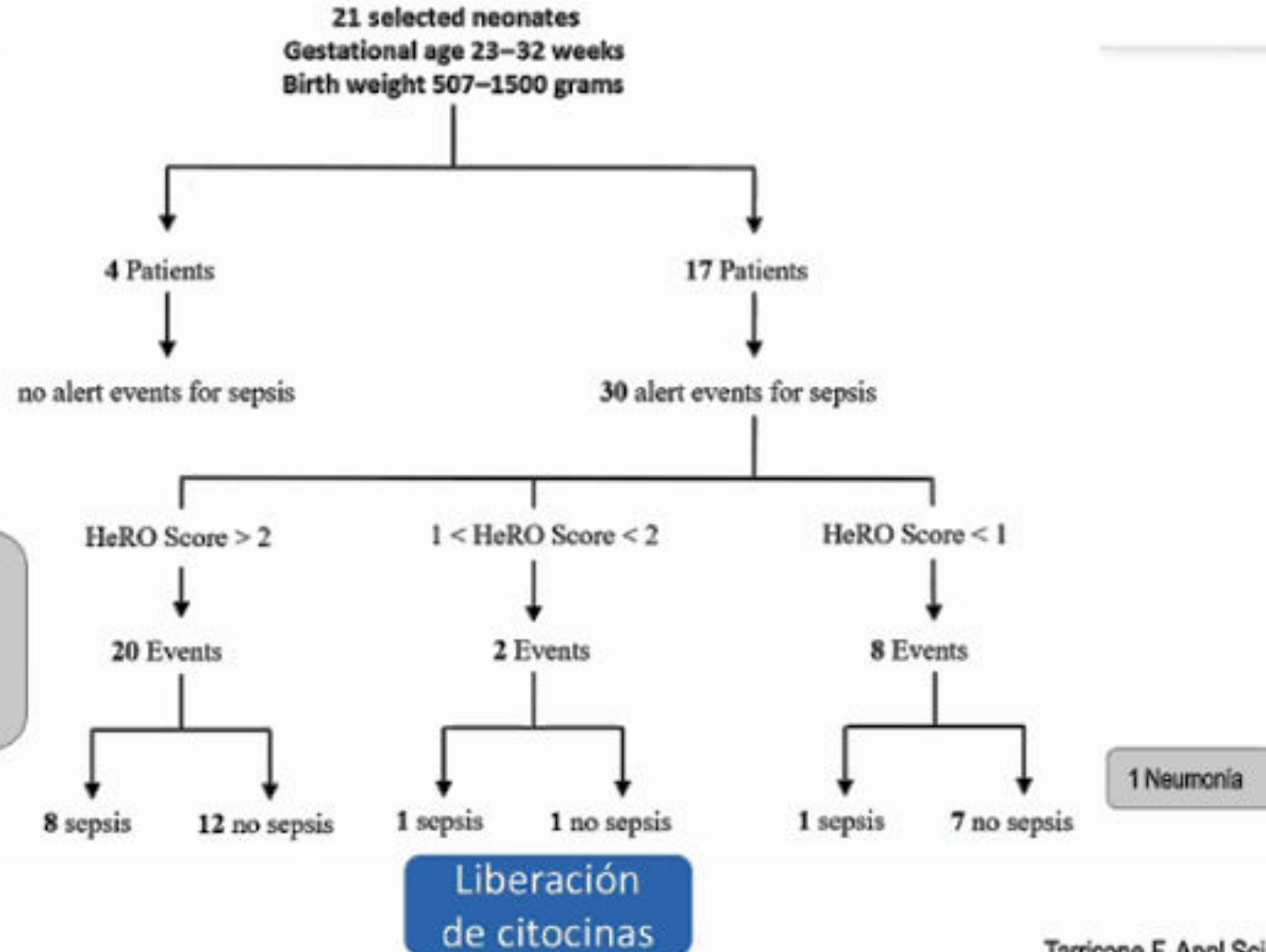
Considerar parámetros y manifestaciones clínicas (peso, EG, aspecto general, síntomas de sepsis, exámenes de laboratorio, HeRO)

1 = Bajo

Entre 1 y 2 = Intermedio

> 2 = Alto

# Sistema de diagnóstico inteligente para SNTemprana en RN MBPN



1/8 Exámenes -, HeRO + =  
Inicio tx. Exámenes + > 24h  
9/12 un síntoma o índice de  
inflamación, no sepsis, no  
antibióticos





# Exámenes de laboratorio





# Información del patógeno

**Detección**

**Identificación**

**Antibiograma**

**Hemocultivo**

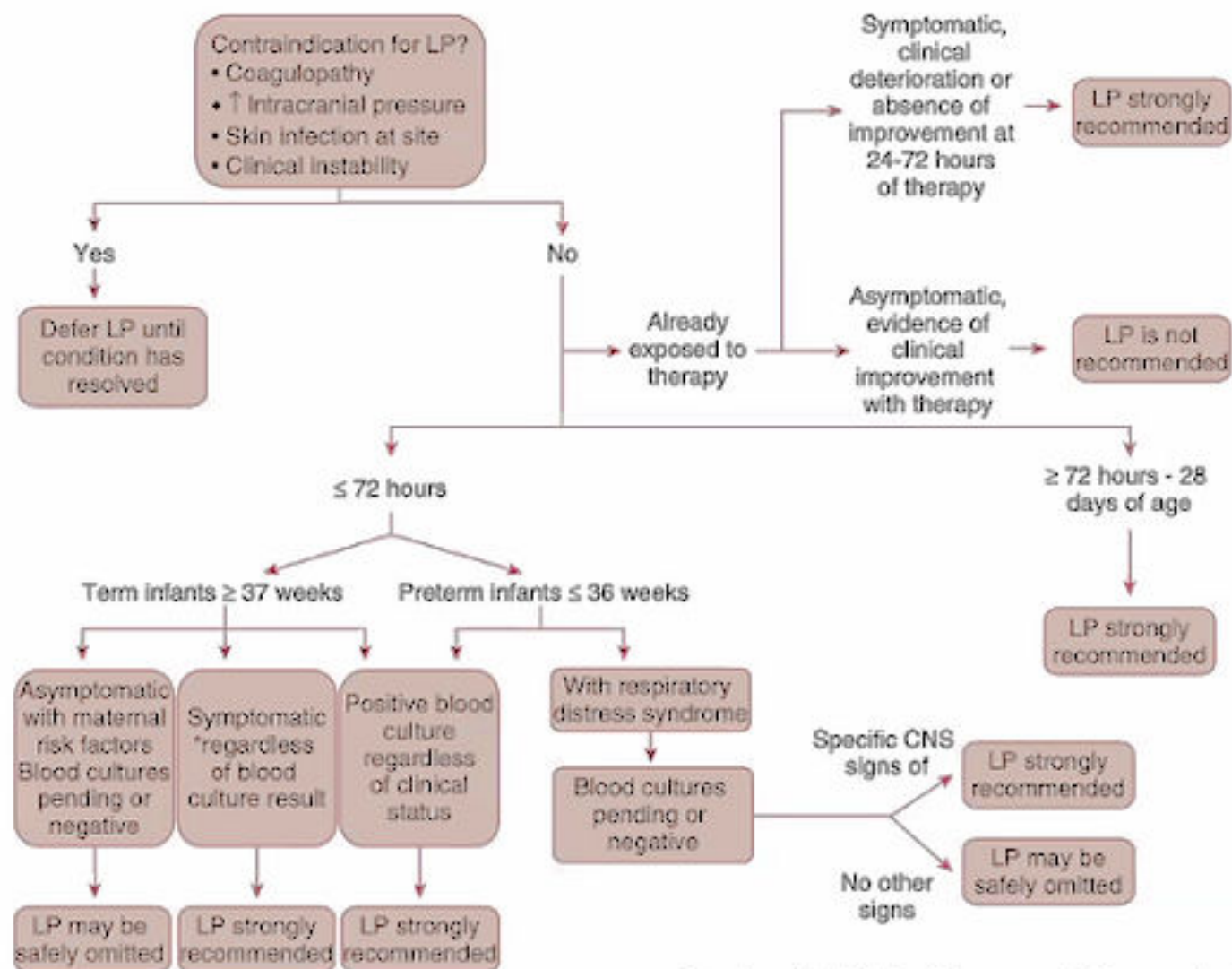
**RCP en tiempo real, RCP múltiple, Espectrometría**

**Hemocultivo RCP en tiempo real**

# Hemocultivo

- Estándar de oro
- 0.5 a 1 mL
  - 0.5 mL ↓ sensibilidad 10-40%
  - 1 mL 1-10 ufc
- Dos sitios diferentes
- Antibióticos maternos
- Antibióticos previos a hemocultivo
- Poco volumen de sangre
- Baja carga bacteriana

# Cultivo de líquido cefalorraquídeo





# Detección molecular

- Basados en la hibridación y amplificación del ADN
  - Amplificación. Reacción en cadena de la polimerasa (RCP) que amplifica regiones diana específicas.
- Tipos de métodos de amplificación
  - Ensayo de reacción en cadena de la polimerasa convencionales
  - Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
  - Seguida de procesamiento posterior
  - Multiplex- RCP
  - Ensayos específicos



## RCP

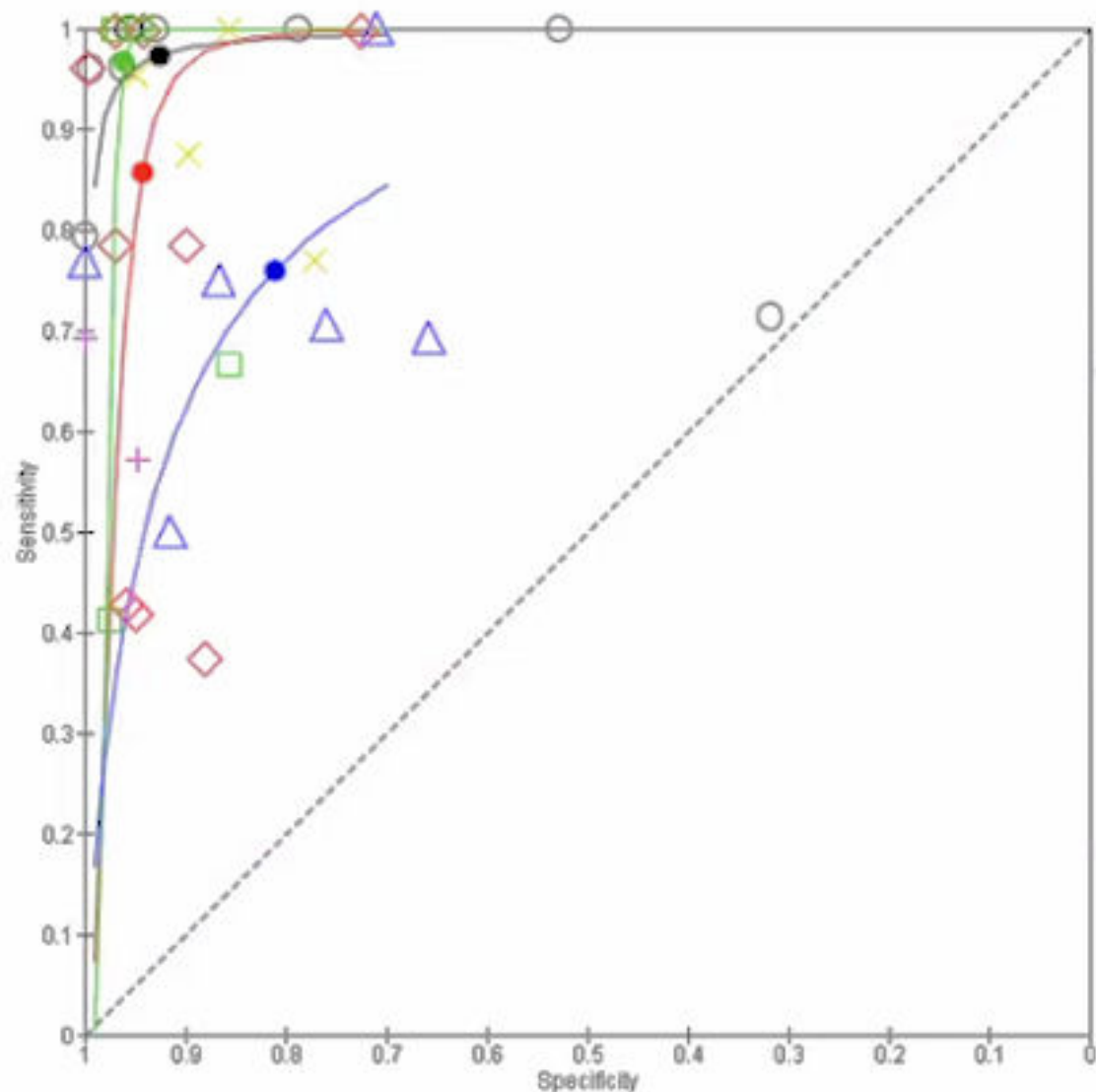
35 Pba Diagnóstica  
2 SNTemprana, 10 Tardía  
23 ambos

PCR S:0.86%(IC=0.59-0.96)  
PCR E:0.94%(IC=0.90-0.97)

PCR Convencional  
S:0.97%(IC=0.86-1.0)  
E:0.93%(IC=0.77-0.98)

PCR Procesamiento posterior  
S:0.97%(IC=0.40-1.0)  
E:0.96%(IC=0.93-0.98)

PCR Multiplex  
S:0.76%(IC=0.60-0.88)  
E:0.81%(IC=0.79-0.89)



**Legend**

- All molecular tests, Type of test: Broad range PCR
- ◇ All molecular tests, Type of test: Real-time PCR
- All molecular tests, Type of test: Post-PCR processing
- △ All molecular tests, Type of test: Multiplex PCR
- × All molecular tests, Type of test: Fungal PCR
- + All molecular tests, Type of test: Staphylococcal PCR



## Información de la respuesta del paciente

### Biometría

Leucocitos,  
Neutrófilos, Índice  
inamduros:neutrófilos

### Reactantes de fase aguda

PCR, PCT, SSA, LBP

### Antígenos de superficie celular

CD64  
CD11b

### Citocinas

IL-6  
IL-8  
FNT- $\alpha$

## Biometría hemática

- Leucocitos, relación inmaduros:neutrófilos totales, neutrófilos absolutos
- Edad gestacional, sexo, modo de nacimiento
- Preeclampsia materna o insuficiencia placentaria
- Rotura prematura de membranas



# Biometría hemática

Cultivo +,  
Cultivo -, I:T>0.2  
+ ATB

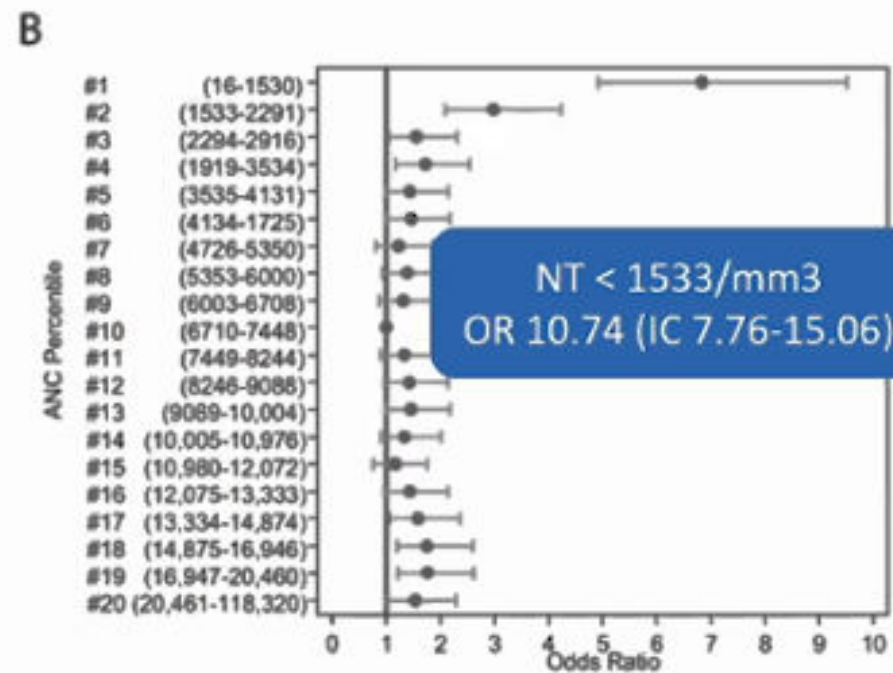
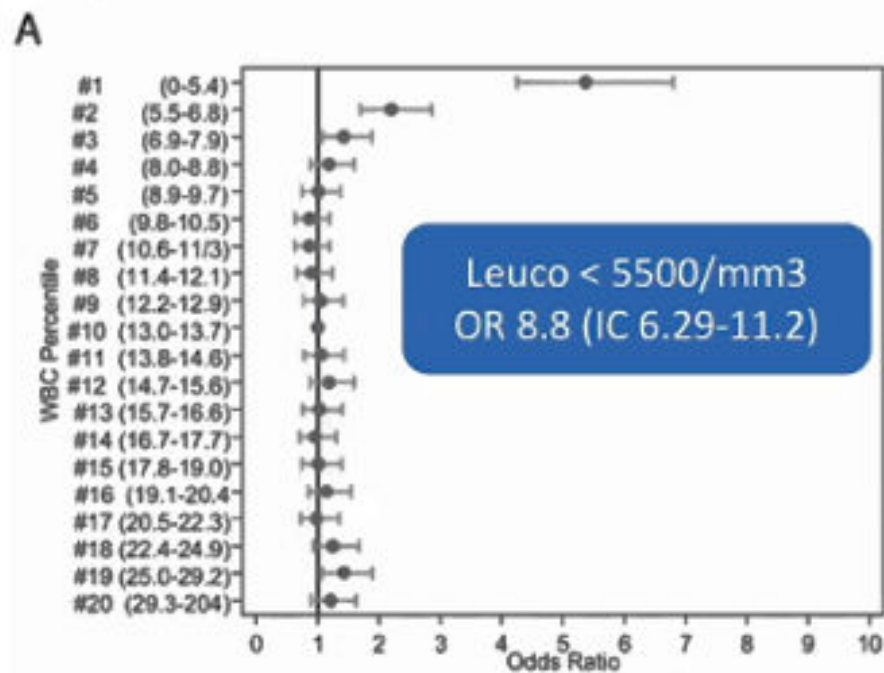
0.73% Sepsis  
Al menos 1 BH anl  
Excepto 1 (E coli)

**TABLE 2.** Sepsis Rule Out Data and Statistical Calculations

	True Infection + Presumed Sepsis	No Infection	Total	
At least 1 abnormal I/T ratio and/or (+) blood culture at 24 h	142 (23 + 119)	1473	1615	PPV = 8.8% (95% CI: 0%–8.805%)
2 normal I/T ratios and (-) blood culture at 24 h	0	1539	1539	NPV = 100% (95% CI: 99.905%–100%)
	Sensitivity = 100% (95% CI: 99.905%–100%)	Specificity = 51% (95% CI: 50.992%–51.016%)		

Cohorte: 1999 – 2008  
RN >35 sem, evaluación para sepsis y FR  
N= 3154  
BH a las 8 / 12 horas  
Hemocultivo 24 h

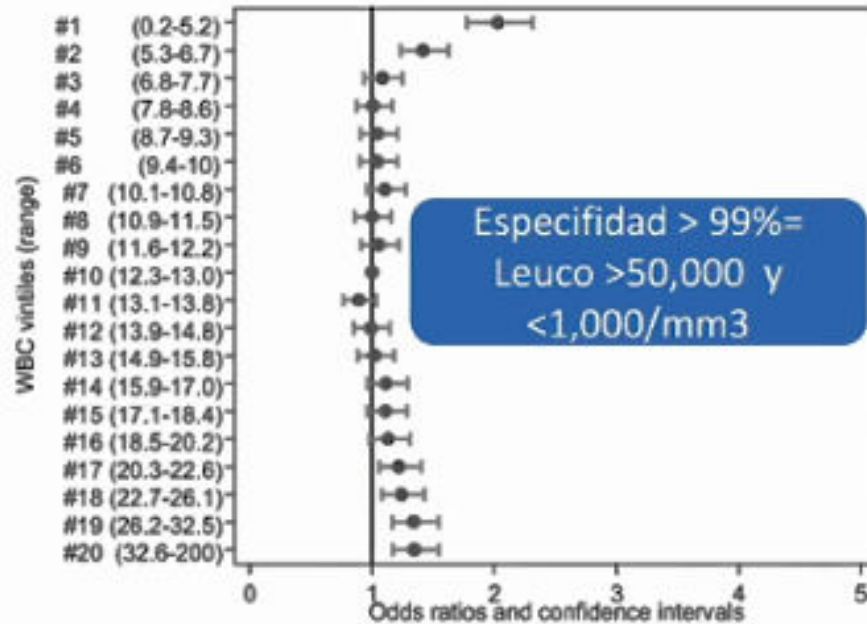
# Biometría hemática en sepsis neonatal temprana



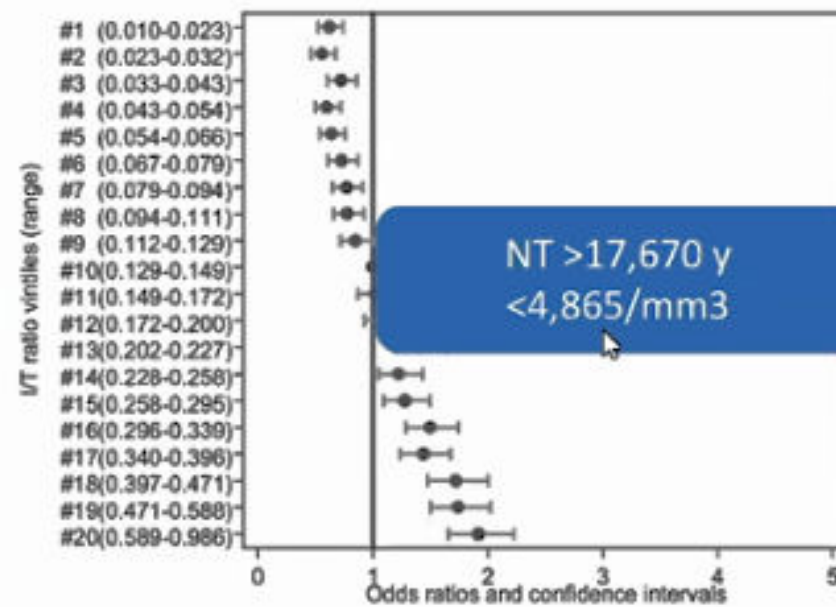
Cohorte 1996-2009. 293 UCIN  
 N= 166,092 con 171,376 cultivos  
 Peso= 2420 g, EG 34.6 semanas  
 Especificidad 73.7-99.9% VPN >99.8%  
 Sensibilidad 0.3-54.5%

# Biometría hemática en sepsis neonatal tardía

A



C



Cohorte 1996-2009. 293 UCIN  
 N= 37,826 con 68,854 cultivos  
 Peso= 1439 g, EG 29.6 semanas  
 Especificidad 73.7-99.9% VPN >99.8%  
 Sensibilidad 0.3-54.5%



## Proteína C reactiva

- Es un proteína de fase aguda, producida en hígado
- Aumenta en 8 a 10 h, con pico máximo entre 24 y 48 horas
- Activa el complemento, fagocitosis y expresa mediadores inflamatorios.
- Vida media = 19 horas
- Valor predictivo negativo del 99.7% con dos determinaciones (primera de 8 a 24 h y segunda después de 24 h)



# Proteína C reactiva

Parameter	Test of association		Test of heterogeneity			Model	Egger's test for publication bias	
	Estimates	95% CI	Q	P value	I <sup>2</sup> (%)		t	P value
Overall	–	–	12.98	<0.01	84.6	Random	–1.87	0.10
Sensitivity	0.70	0.66 to 0.75	49.47	<0.01	81.8	–	–	–
Specificity	0.89	0.87 to 0.91	43.03	<0.01	79.1	–	–	–
Positive LR	5.63	2.86 to 11.09	49.54	<0.01	81.8	Random	–	–
Negative LR	0.36	0.21 to 0.60	100.94	<0.01	91.1	Random	–	–
dOR	17.99	6.50 to 49.83	41.98	<0.01	78.6	Random	–	–

LR – likelihood ratio; dOR – diagnostic odds ratio.

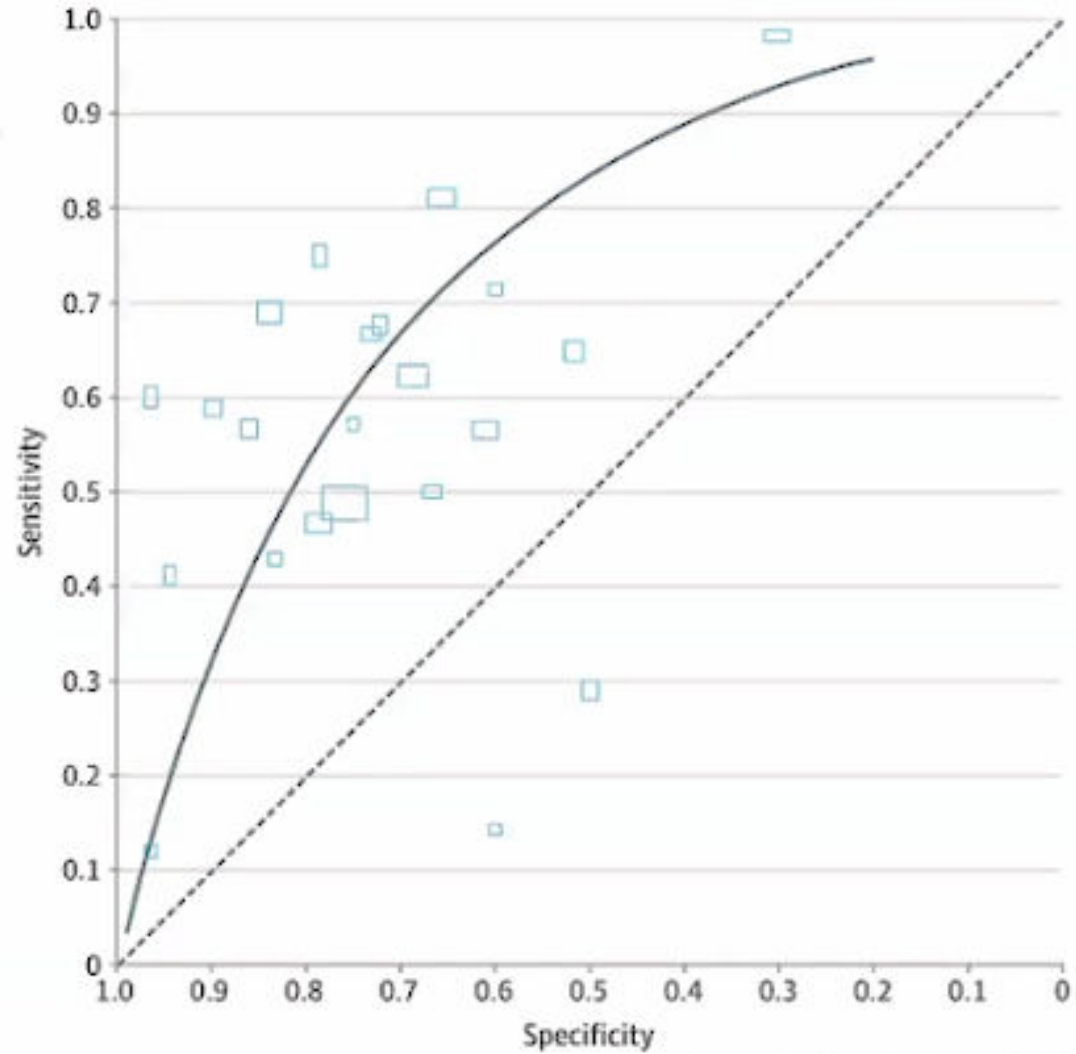
10 Estudios prueba diagnóstica  
N=1819  
Sepsis neonatal temprana y  
tardía



# Proteína C reactiva

22 Estudios prueba diagnóstica  
N=2255  
De 1990 a 2018  
17 MBPN, 2 RNT  
Sepsis neonatal tardía

S: 62% (IC95% 50-72%)  
E: 74% (IC95% 61-84%)





# Procalcitonina

- Precursor de calcitonina
- Producción estimulada por Interferon  $\alpha$  e IL-6 y en sangre periférica células mononucleares y LPS
- Incrementa de 3 a 4 horas
- Vida media = 25 a 30 horas
- Sensibilidad 76%

# Procalcitonina y STOP



N= 380  
330 ATB SNTemprana 50 ATB SNTardía

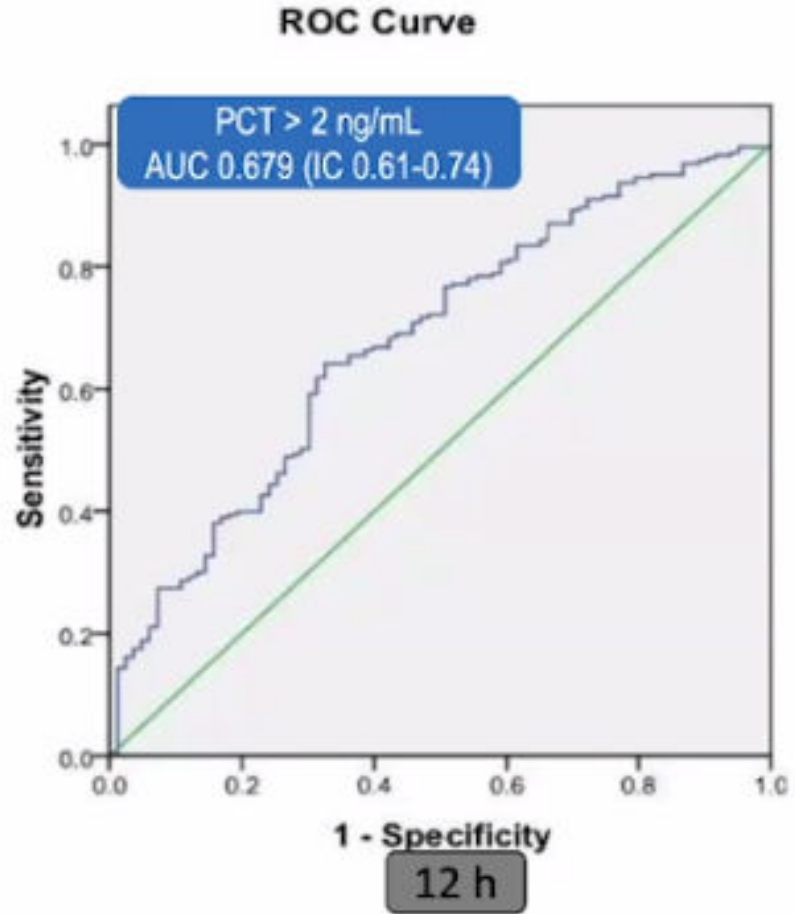
SNTemp VPP=100% RP + 9.1

SNTemp VPP=77% RP + 8.2

SNTemp VPP=100% RP + 13.5  
SNTard VPP=100% RP + 11.2

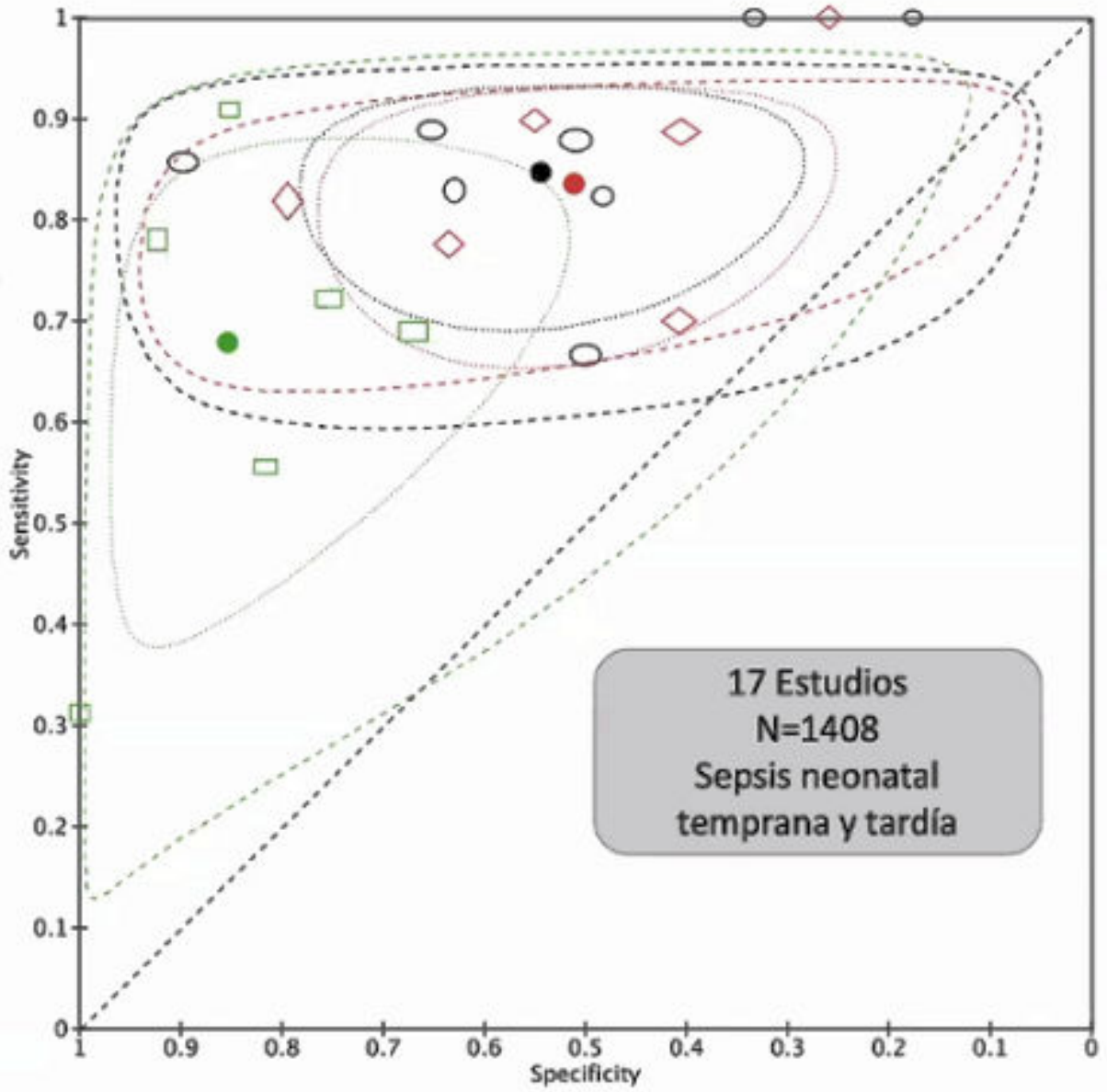
STOPS parameters
Sensorium
Temperature
Oxygenation
Perfusion
Skin color
Blood Sugar

6- 12 h



# PCT

- ◇ PCT < 2 ng/mL  
SE = 0.84; SP 0.51
- PCT > 2.5 ng/mL  
SE = 0.85; SP = 0.54
- PCT 2/2.5  
SE 0.68; SP = 0.85

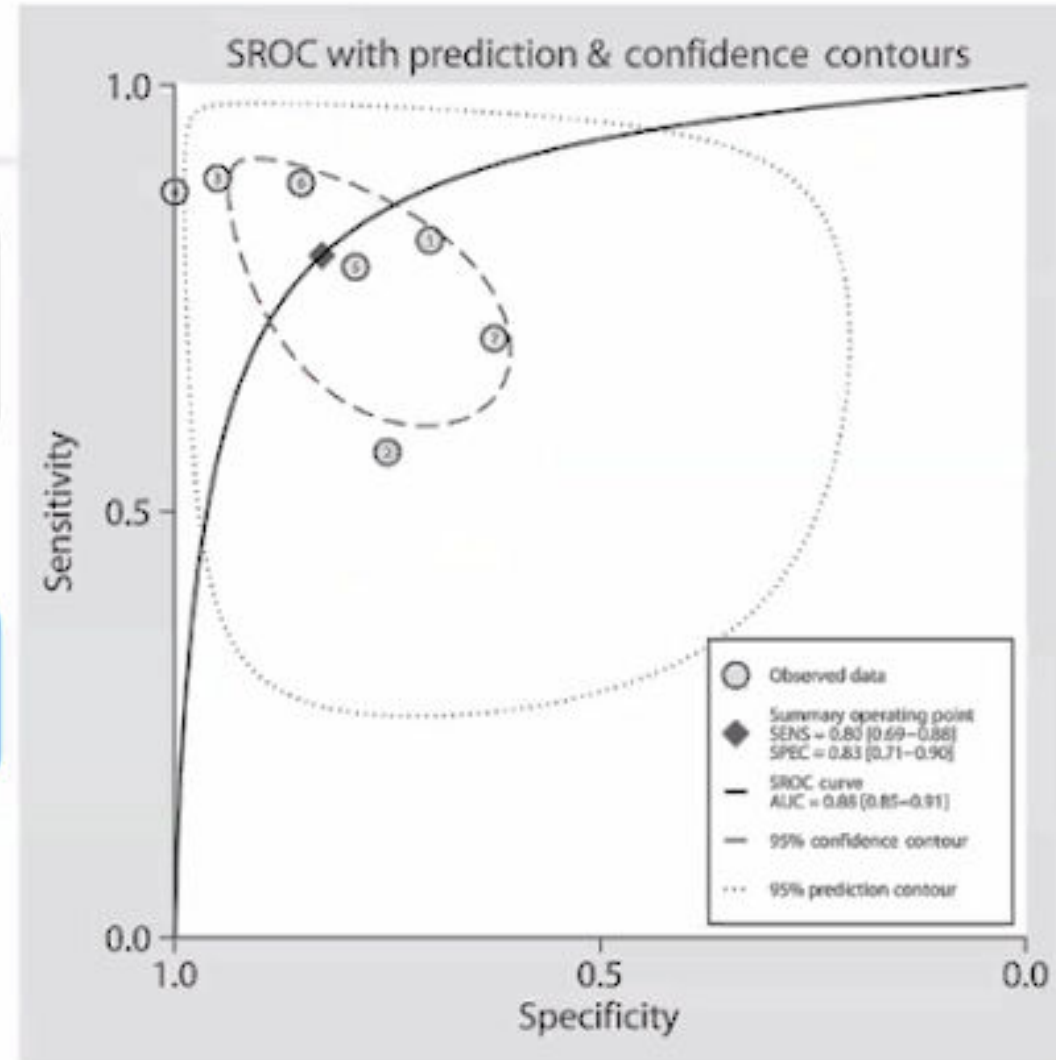




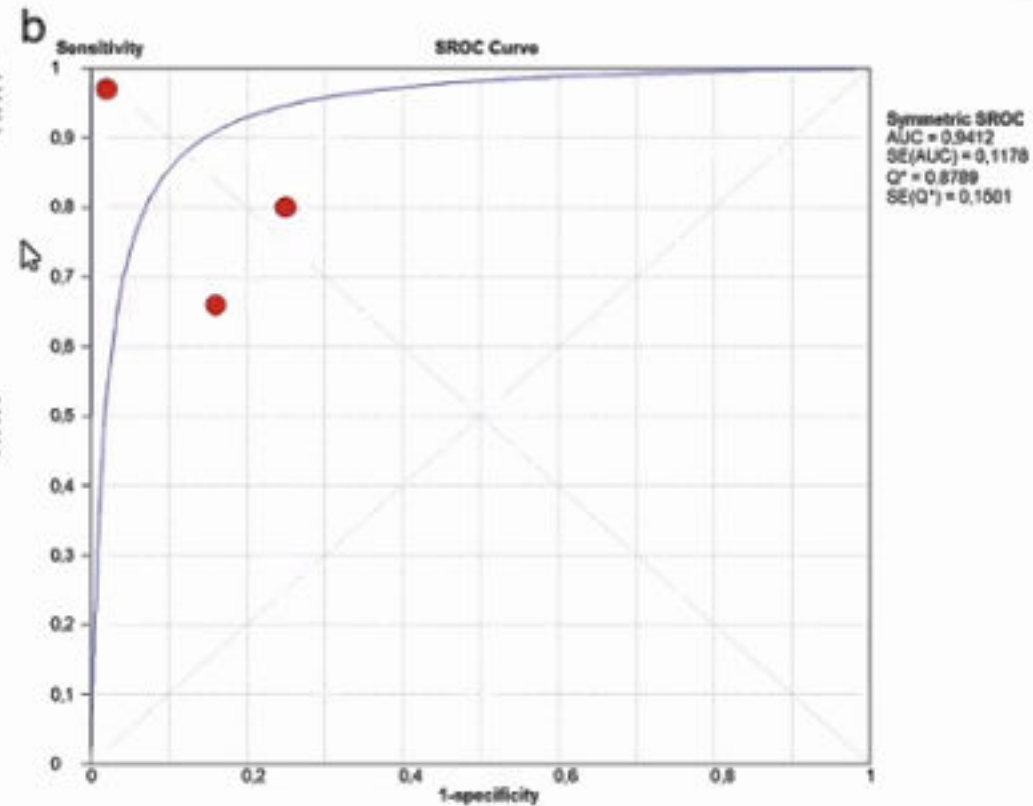
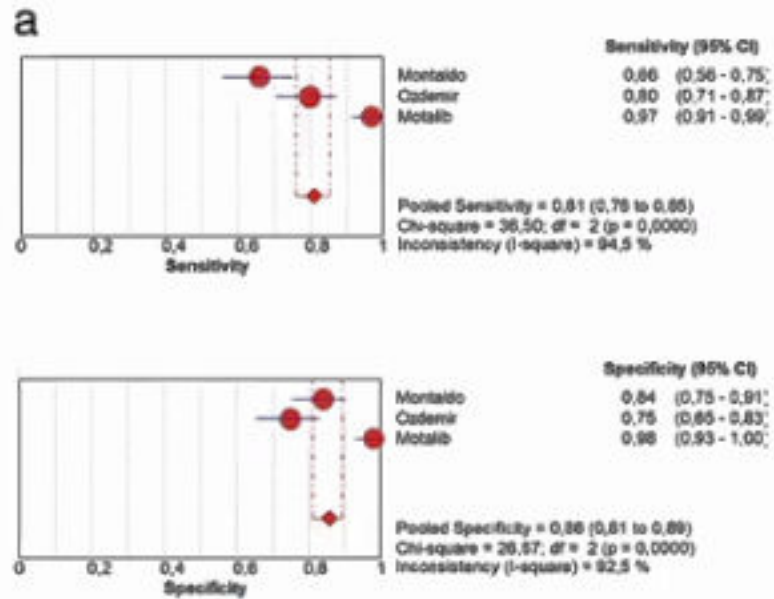
# Neutrófilo CD64

7 Estudios Prueba Diagnóstica  
N=2213  
SN temprana y tardía  
869 con SN y 1344 sin SN

S: 80% (IC95% 69-88%)  
E: 83% ( IC95% 71-90%)  
AUC: 88% (IC95% 85-91%)



# Marcador soluble CD14 (presepsina) en SN temprana

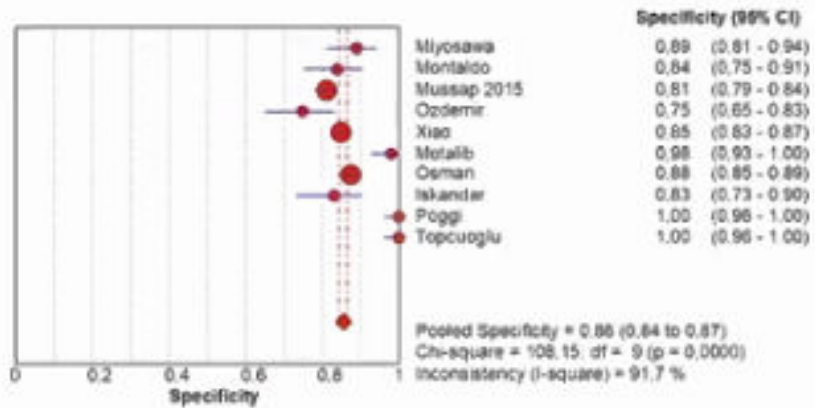
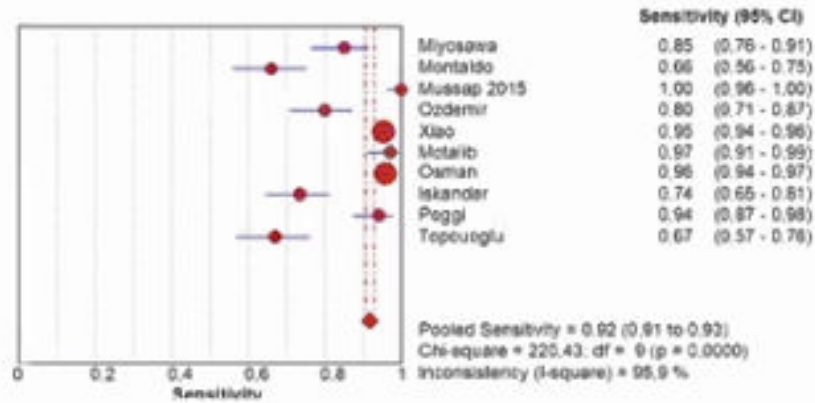


Estado pre-clínico de la  
infección

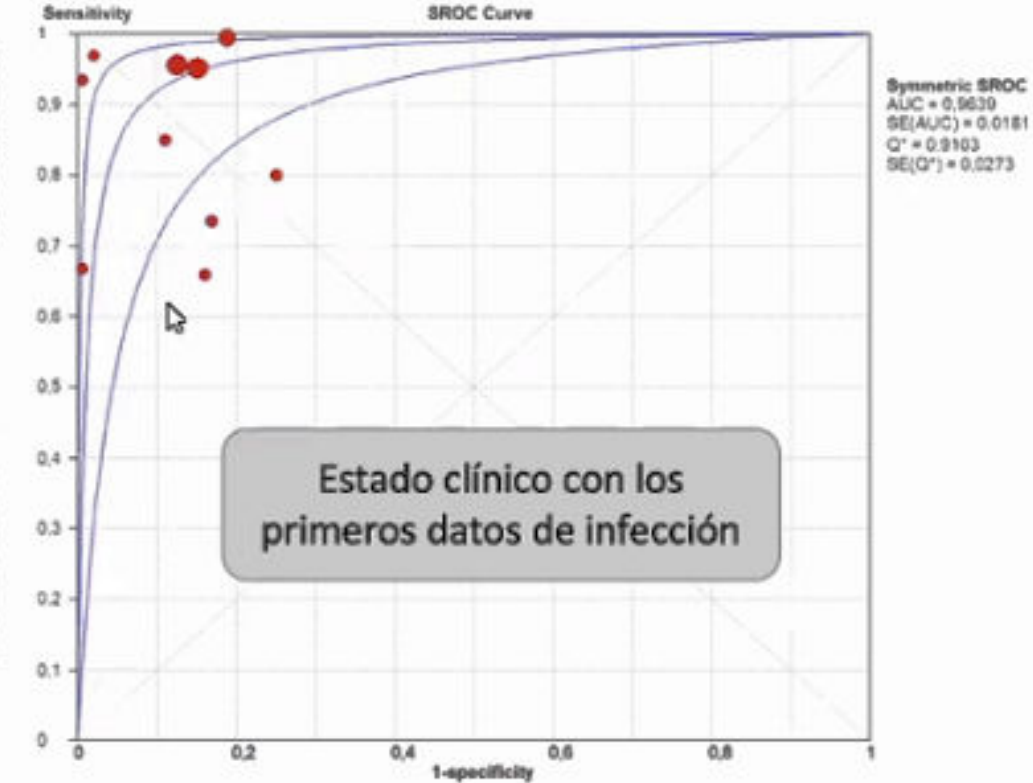


# Marcador soluble CD14 (presepsina) en sepsis tardía

a



b



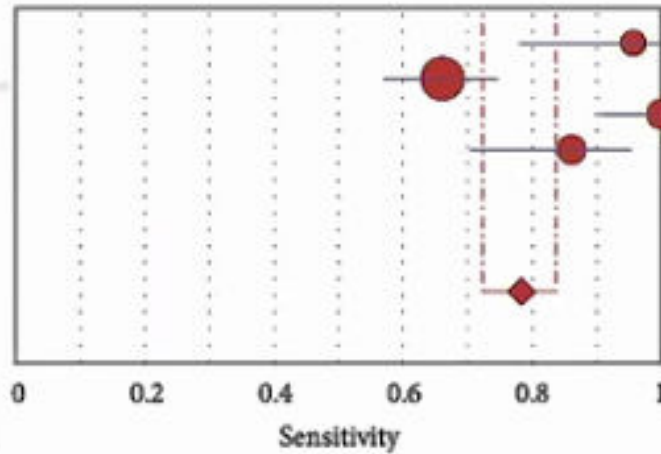


## Amiloide sérico

- Reactante de fase aguda
- Su síntesis depende de IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$
- Estimula la adhesión y quimiotaxis de fagocitos y linfocitos

# Amiloide sérico

9 Estudios  
N=823 RN



Arnon et al. 2007  
Çetinkaya et al. 2009  
Arnon et al. 2005  
Yildiz et al. 2008

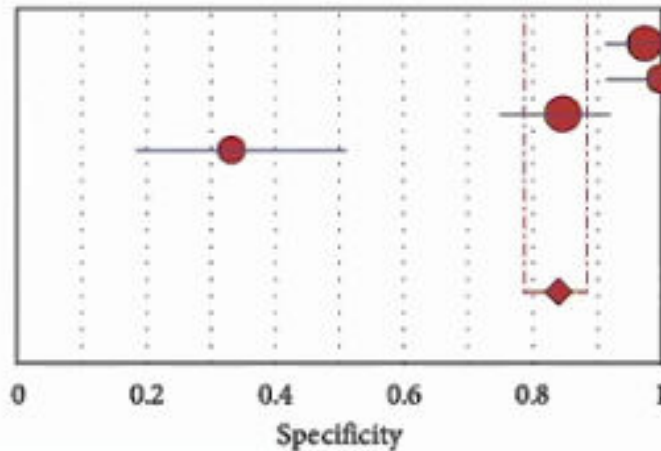
Sensitivity (95% CI)

0.96 (0.78-1.00)  
0.66 (0.57-0.74)  
1.00 (0.91-1.00)  
0.86 (0.71-0.95)

**Pooled sensitivity = 0.78 (0.72 to 0.84)**

$\chi^2 = 34.61$ ;  $df = 3$  ( $P = 0.0000$ )

Inconsistency ( $I^2$ ) = 91.3%



Arnon et al. 2007  
Çetinkaya et al. 2009  
Arnon et al. 2005  
Yildiz et al. 2008

Specificity (95% CI)

0.98 (0.91-1.00)  
1.00 (0.92-1.00)  
0.85 (0.75-0.92)  
0.33 (0.19-0.51)

**Pooled specificity = 0.84 (0.79 to 0.88)**

$\chi^2 = 77.13$ ;  $df = 3$  ( $P = 0.0000$ )

Inconsistency ( $I^2$ ) = 96.1%

## Interleucina 6

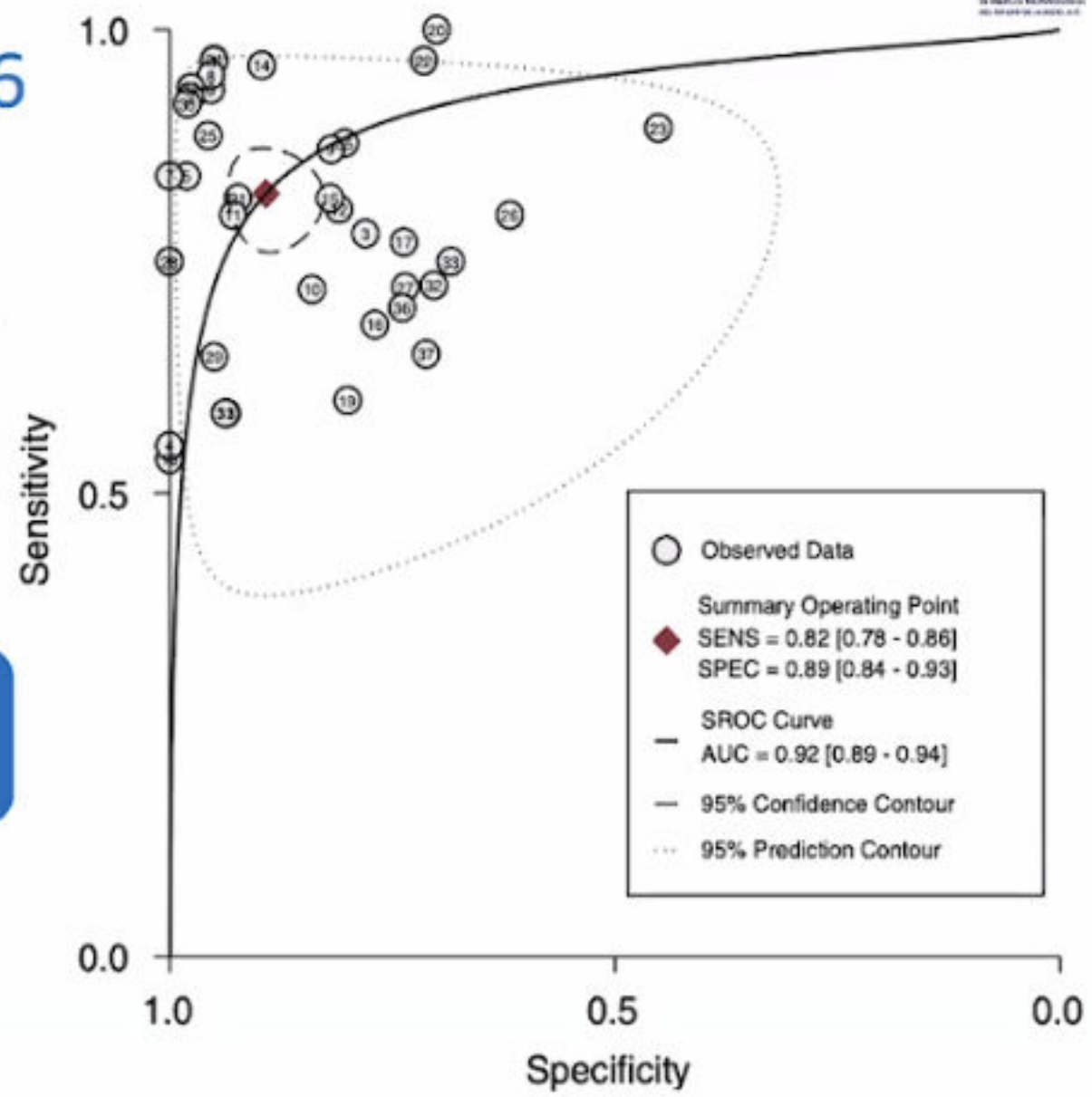
- Liberada por células inmunes en respuesta a infección estimulada por proteína C reactiva
- Vida media muy corta
- Menor sensibilidad y especificidad que proteína C reactiva y procalcitonina



# Interleucina 6

31 Estudios Prueba Diagnóstica  
N=3076  
1448 con SN 1628 sin SN

S: 88% (IC95% 83-92%)  
E: 82% ( IC95% 77-86%)  
AUC: 92% (IC95% 89-94%)



## Interleucina 8

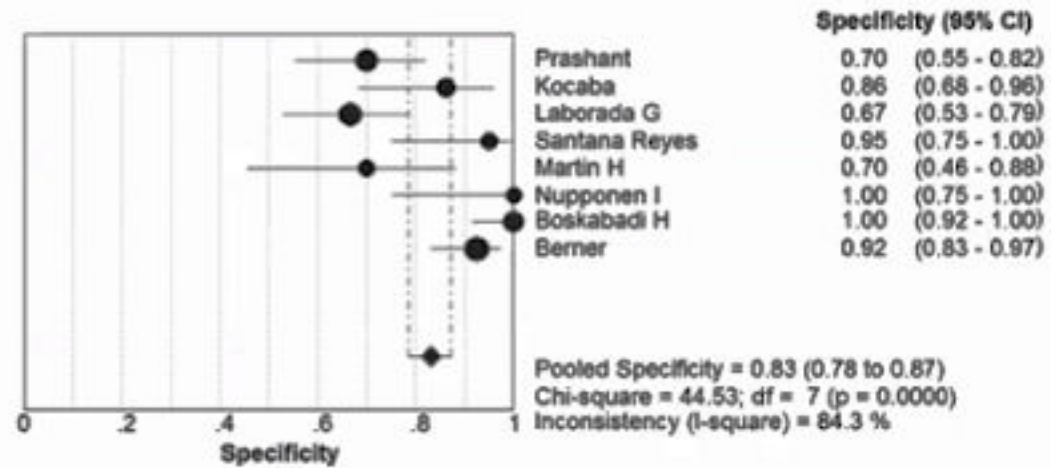
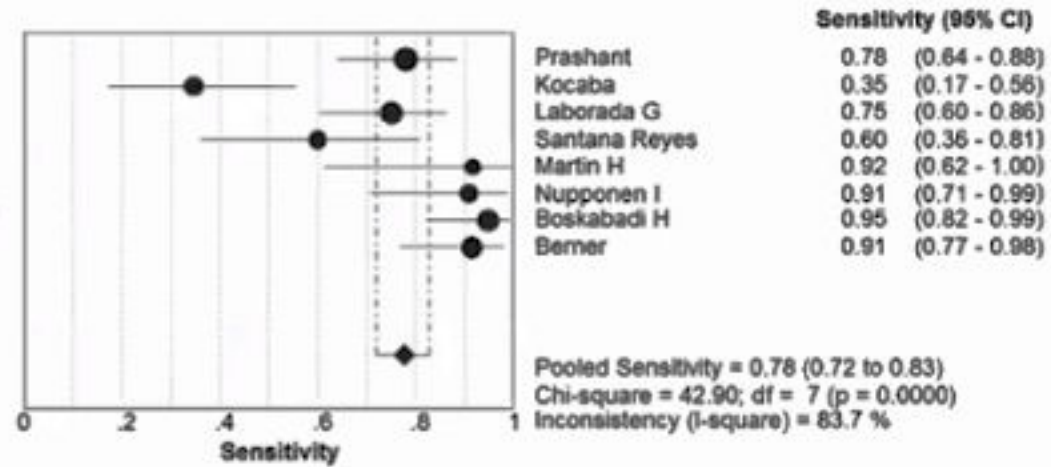
- Es una citocina pro inflamatoria y producida principalmente por monocitos, macrófagos y células endoteliales
- Regula la migración y activación de leucocitos
- Elevación 1 a 3 horas
- Vida media < 4 h



# Interleucina 8

8 Estudios Prueba Diagnóstica  
N=548  
SN temprana y tardía

S: 78% (IC95% 72-83%)  
E: 84% ( IC95% 79-88%)  
AUC = 0.890



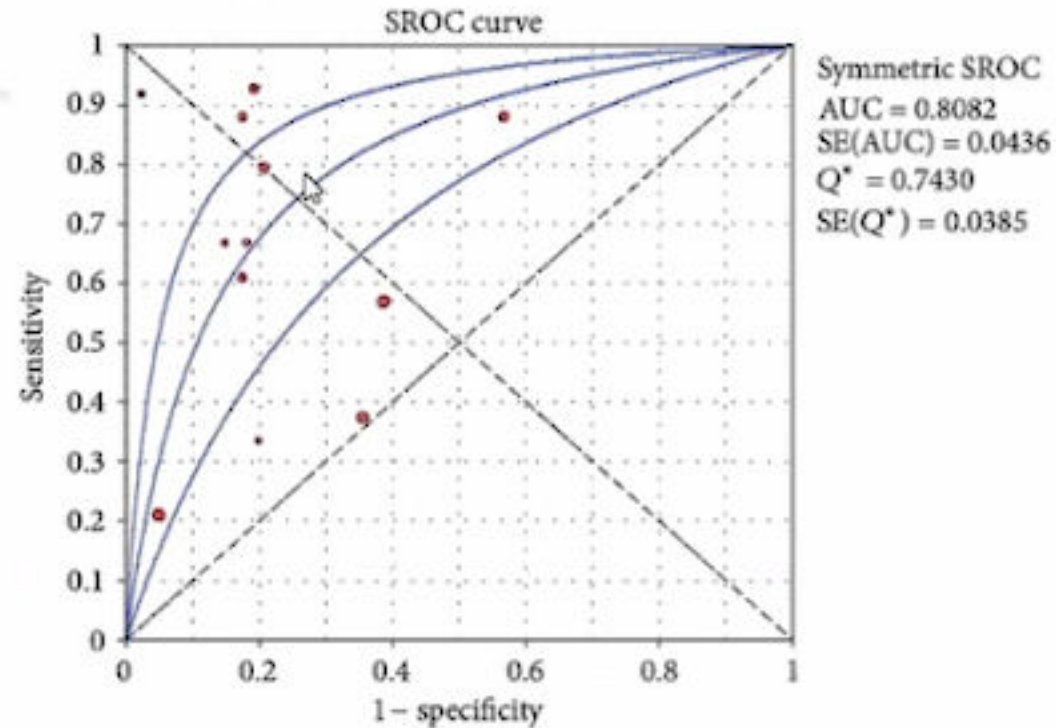




# Factor de necrosis tumoral alfa

12 Estudios Prueba Diagnóstica  
SNtemprana

S: 66.1% (IC95% 60.7-70.1%)  
E: 75.6% ( IC95% 72.2-78.9%)  
AUC = 0.81



Analysis options:  
Add 1/2 to all cells of the studies with zero  
Filter off  
Symmetric SROC curve fitted using Moses' model  
(weighted regression (inverse variance))  
Defined relevant region: all ROC spac



## Conclusiones

- Evaluación de factores de riesgo
- Evaluación clínica
- Toma de exámenes de laboratorio
  - Hemocultivo
  - Cultivo de líquido cefalorraquídeo
  - Cultivo de orina
- Marcadores
  - Reactantes de fase, antígenos de superficie celular y citocinas

FIN