



**3° Congreso Argentino de Neonatología**  
9° Jornadas Interdisciplinarias de Seguimiento del Recién Nacido de Alto Riesgo  
3° Jornada Nacional de Perinatología  
3° Jornadas Argentinas de Enfermería Neonatal  
*"Ética, seguridad y evidencia para mejorar la salud perinatal y el seguimiento de los Recién Nacidos"*  
29 y 30 de Junio y 1° de Julio de 2016



# Sepsis neonatal: valor de los nuevos marcadores

- Mesa Redonda: Infecciones Peri y Posnatales

29 de junio – 16:30 a 18:30

**Dra. M. Paula Della Latta**

Infectóloga pediatra - Comité de Infectología SAP

Hospital de Niños R. Gutiérrez- Centros Stamboulian- H. Alemán



# Sepsis neonatal: epidemiología



- Cada año ocurren en el mundo **4 millones de muertes** en el período neonatal de las cuales **36%** son por infecciones invasivas
- En países en desarrollo estas tasas son de **3 a 20 veces mayores** que en países desarrollados y la mayoría debidas a microorganismos multirresistentes
- La sepsis neonatal puede tener un comienzo insidioso pero una evolución rápidamente progresiva (shock, CID) y con consecuencias devastadoras.



# Sepsis neonatal: epidemiología



- El diagnóstico de sepsis es proteiforme y como las consecuencias son graves, la colocación de antibióticos (ATB) empíricos es la regla.
- La "sospecha de sepsis" es uno de los diagnósticos más comunes en UCIN.
- El diagnóstico precoz y preciso, es **la clave**.



# Sepsis neonatal precoz, habitualmente...



- La identificación del RN con **sepsis neonatal precoz** se basa, a menudo, en los factores de riesgo perinatales (prematurez/bajo peso, colonización materna por SβhgA, RPM >18hs, fiebre materna: corioamnionitis), que no son ni sensibles ni específicos.
- Las pruebas diagnósticas para la sepsis neonatal tienen un valor predictivo positivo bajo.
- Como resultado, los médicos suelen tratar con ATB a los neonatos en buen estado clínico, durante períodos prolongados, incluso cuando los cultivos son negativos.
- Algunos trabajos reportan que se realizan hasta **20 tratamientos empíricos** por cada bacteriemia comprobada.

# Uso de antibióticos

- Los ATB son la terapéutica más usada en la UCIN
- Algunos estudios han relacionado el uso prolongado (>5días) de ATB de amplio espectro en prematuros, con el aumento del riesgo de **enterocolitis necrotizante y con mortalidad**.
- El uso de ATB de amplio espectro aumenta el riesgo de **candidiasis invasiva**.
- Promueve la **resistencia bacteriana**.
- Aumentan los riesgos de **eventos adversos** (toxicidad, necesidad de accesos vasculares, etc)
- Prolonga la **estadía hospitalaria** = incrementa los **costos** de la atención médica.

# Abordaje Sepsis neonatal precoz Objetivos

**Uso  
adecuado  
de los ATB  
empíricos**

**Diagnóstico  
precoz y  
eficaz**

**Discontinuar  
ATB cuando  
hay baja  
probabilidad  
de sepsis**

# Diagnóstico de la sepsis neonatal precoz



## Se basa en datos

### 1- Clínicos:

- La signo-sintomatología es proteiforme
- Tiene múltiples diagnósticos diferenciales
- Factores de riesgo

### 2- Laboratorio:

- Recuentos e índices leucocitarios (neutropenia tiene > especificidad que neutrofilia, plaquetopenia es tardía)
- **Biomarcadores de infección**

# Diagnóstico de la sepsis neonatal precoz



## 3 - Microbiológicos: hemocultivos = gold standar

Dificultades:

- La cantidad de HMC es controvertida 1 o 2 (el vol de sangre **no** debe ser menor de 1ml cuando se toma 1 solo HMC)
- Sensibilidad 11-78%
- Los resultados demoran hasta 24-72hs (con métodos automatizados)
- Pueden ser negativos si recibieron ATB previos (madre o RN)

# Tener en cuenta

No toda  
"sospecha  
de sepsis"  
es  
infección

No toda  
infección  
es  
bacteriana

- Si bien las pruebas diagnósticas disponibles no permiten decidir cuál neonato requiere ATB empíricos, pueden ser útiles en la decisión de discontinuar el tratamiento

# Biomarcadores de infección



- Como la mayoría de los marcadores de infección son mediadores de la cascada inflamatoria, sus concentraciones dependen, tanto de estímulos infecciosos como no infecciosos tales como procesos tóxicos o de daño tisular.
- **Un biomarcador ideal debe tener:**
  - Sensibilidad (S) **100%** (evitar falsos negativos)
  - Valor predictivo positivo (VPP) **≥85 %** (para disminuir uso innecesario de ATB)
- Debe elevarse precozmente
- Debe diferenciar entre infección viral y bacteriana
- Debe estar disponible (costos, complejidad, volumen, fácil, etc)



**No existe en la actualidad el biomarcador ideal**

# Reactantes de fase aguda

## Proteína C Reactiva (PCR)

- Es el reactante de fase aguda más estudiado y fácil de realizar
- Síntesis hepática a partir de estímulo IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$
- Aumenta por condiciones infecciosas bacterianas y no infecciosas (cirugía, trauma, shock, parto, etc)
- Aumenta su valor a partir de las 6-8 hs de la infección, pico 24hs y desciende con el tratamiento ATB adecuado
- Tiene baja sensibilidad las primeras 6 hs del RN
- **Sensibilidad** 39-64% para sepsis probada y probable al inicio de la infección
- Rango: 0-5 mg/L (>1 mg/L)

# Reactantes de fase aguda

## Proteína C Reactiva (PCR)

### ■ Utilidad:

- Dos determinaciones normales (<1mg/dl) de PCR a las 8-24hs del nacimiento y 24hs mas tarde, tienen un valor predictivo negativo del 99,7% para sepsis neonatal.

Es útil para descartar sepsis y suspender ATB

### ■ Dificultades/desventajas:

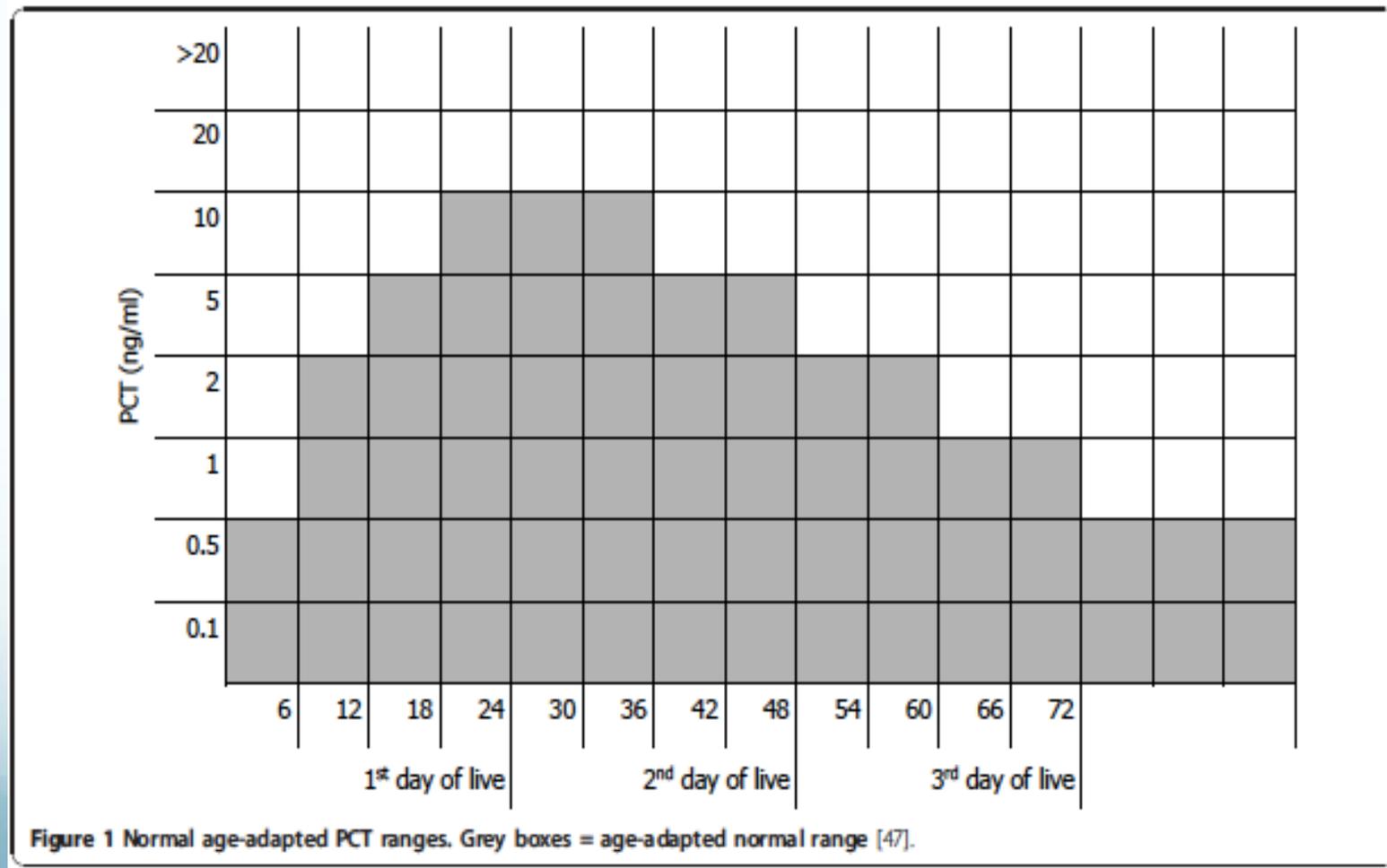
- Tiene baja sensibilidad al inicio de la infección (pico 24hs), **no es útil para decidir el inicio de ATB** (valores normales no descartan sepsis)
- Aumenta por condiciones no infecciosas (cirugía, trauma, shock, etc) **Valores elevados no permiten asegurar que se deba a infección**
- No siempre está disponible por guardia

# Reactantes de fase aguda

## Procalcitonina (PCT)

- Péptido de 116 aa precursor de la calcitonina
- Las infecciones bacterianas y fúngicas inducen su liberación desde los tejidos
- Aumenta a partir de 3-4 hs post exposición a toxinas bacterianas, pico 6-8 hs y permanece elevada hasta 24-48hs a pesar del inicio del ATB
- Aumenta fisiológicamente post parto y también en SDR, fallo hemodinámico, asfixia perinatal, hemorragia intracraneal, neumotórax, hijo de madre diabética.
- En sepsis precoz: **S 92% y E: 97%**
- Punto de corte > 0,5ng/dl (después del 3er ddv)

# Valores de Procalcitonina segun dias de vida



# Reactantes de fase aguda

## Procalcitonina (PCT)

- **Utilidad:**
- Diagnóstico **temprano** de sepsis neonatal precoz y tardía en neonatos de riesgo
- Se adelanta a la PCR unas 4 a 6 hs
- Es útil como marcador de **gravedad** de la infección, **respuesta** al tratamiento y en predecir **evolución**.
- **Dificultades/desventajas:**
- Aumenta por condiciones no infecciosas
- Falsos negativos aprox 8%
- Disponibilidad

Entonces..

Procalcitonina: temprano y  
sensible

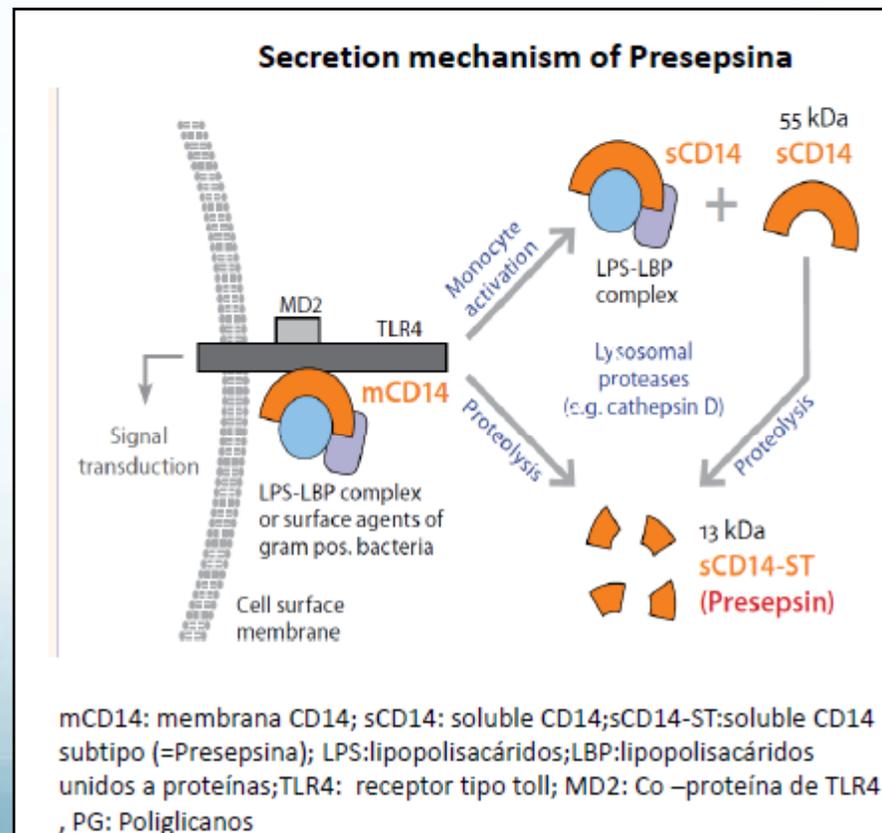
PCR: tardío y específico

# Moléculas de adhesión celular

## Presepsina (P-sep)

- Es una porción soluble del CD14 que es liberada desde diversas líneas celulares inmunológicas (macrófagos, monocitos y neutrófilos) después de su estimulación por patógenos.
- Luego es clivado: **pre-sepsina**

- Su rol en la respuesta inmune no está del todo claro
- Recientemente ha demostrado ser un marcador fidedigno de sepsis en adultos



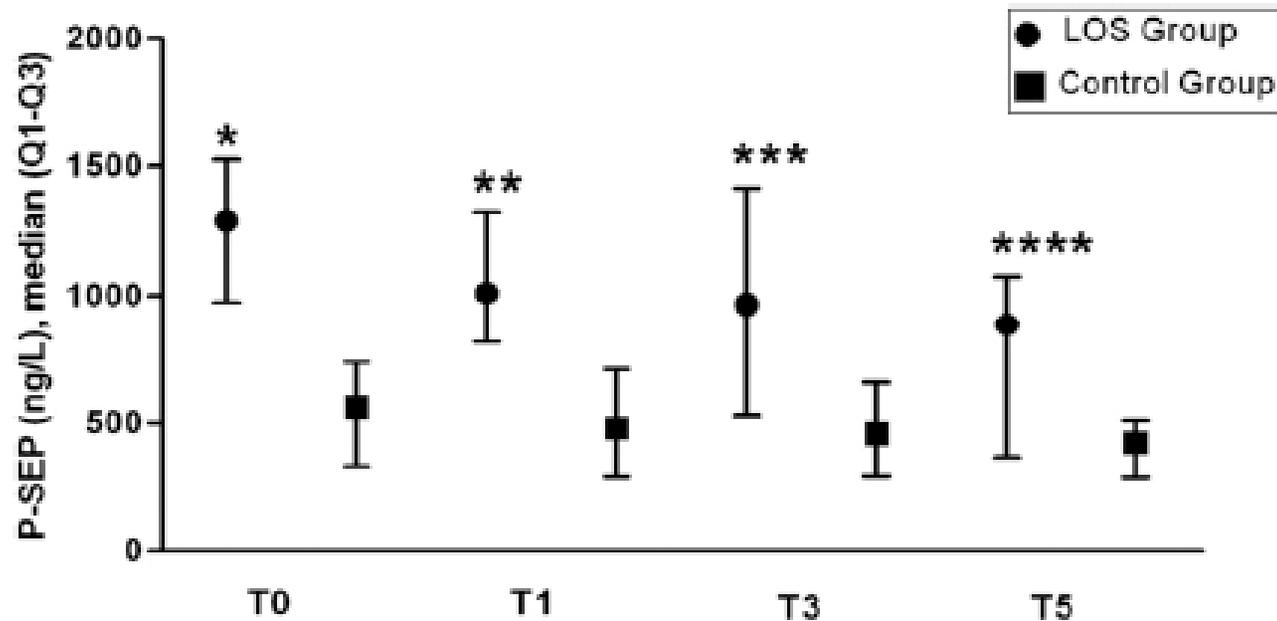
# Moléculas de adhesión celular

## Presepsina (P-sep) en neonatos

- Aumenta precozmente y desciende a las 24 hs de iniciado el ATB adecuado
- Se correlaciona con severidad y evolución
- No se modifica con la edad gestacional
- Pto de corte 800-885 ng/l (S 89-94% E 100% PP 100 **VPN 95%** AUC 0,97)
- Resultados rápidos con técnica sencilla (inmunoensayo)
- Faltan estudios en neonatos con mayor n° de pacientes

# Presepsin for the Detection of Late-Onset Sepsis in Preterms Newborns

*Poggi, C. et al. Pediatr 2015; 135:68*



**FIGURE 1**

Changes and comparison of P-SEP values in infants in the LOS and Control groups \* $P = 0.0001$ , \*\* $P = .00006$ ; \*\*\* $P = .004$ ; and \*\*\*\* $P = .01$  LOS vs control group.

# Interleuquinas (IL) - Quimioquinas (QQ)

- Aumentan en las fases muy precoces de la infección
- Alto costo y falta de automatización
- **IL-6**: Estimula liberación de PCR en el hígado.
  - Vida media muy corta (100 min) y retorna a nivel normal o baja cuando se instala el tratamiento (S 79% E 84% AUC 0.89 )= **monitoreo precoz**
  - Debe asociarse con otros marcadores para mejorar su capacidad diagnóstica (con PCT para sepsis precoz)
- **IL-8**: Similares propiedades. Rango muy amplio de puntos de corte.
- **IL-10**: Reducida producción en neonatos (S 92% E 84%).
- **IL-2 Receptor**
- **TNF- $\alpha$**

# Otros reactantes de fase aguda

- **Amiloide sérico A**  
Síntesis hepática regulada por IL-6. Aumenta mil veces en sepsis neonatal. Aparece 8-6hs después de la infección. Dificultades técnicas. S y E igual que PCR.
- **Proteína de unión a lipopolisacárido** Une y transporta endotoxinas a los TCD4
- **Proteína de unión a manosa** Reconoce los carbohidratos de los microorganismos y activa la vía de la lecitina del sistema complemento
- **Hepcidina:** Secuestra Hierro, actividad antimicrobiana

# Otros Biomarcadores

- **Calprotectin**  
Es un marcador de inflamación intestinal
- **Proadrenomodulina**
- **PAF:** Factor de activación plaquetaria
- **Proteómicos**  
Estudio del perfil proteico en determinadas enfermedades
- **Metabolómicos**  
Estudio del perfil de metabolitos de bajo peso molecular (lípidos, azúcares, aa) característicos de los RN sépticos

# Otras moléculas de adhesión celular

- **CD64**
- **CD11b/CD18**
- **STREM 1**
- **E-Selectin y L-Selectin**
- **ICAM-1, VCAM-1**

# Conclusiones

- El uso adecuado de los biomarcadores disponibles permite identificar a los neonatos de riesgo y suspender los esquemas ATB innecesarios
- Como consecuencia: menos accesos venosos, menos presión antimicrobiana, menos costos en salud
- Los nuevos biomarcadores prometen mayor precisión diagnóstica al momento de tomar decisiones en neonatología

# Derechos del niño hospitalizado

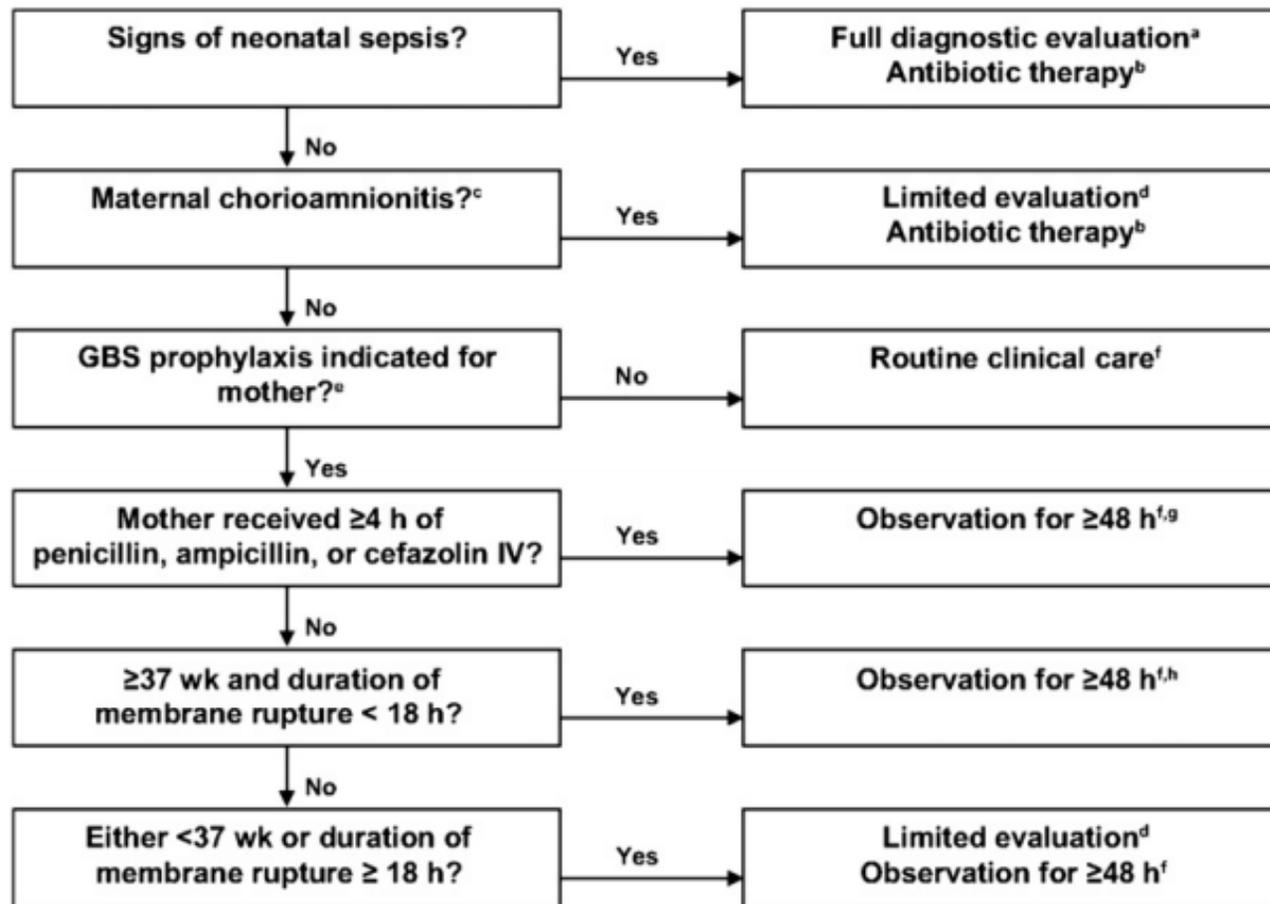
---

A recibir todos los cuidados y recursos terapéuticos disponibles que permitan su curación o rehabilitación

A no sufrir hospitalizaciones evitables o innecesariamente prolongadas

Muchas gracias!





**FIGURE 1**

Secondary prevention of GBS disease.<sup>1,2</sup> Algorithm for the prevention of early-onset GBS infection in the newborn. (Adapted with permission from Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: prevention of perinatal group B streptococcal disease from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59 [RR-10]:1–32.) IV, intravenously. <sup>a</sup>Full diagnostic

**TABLE 2** CSF WBC Counts

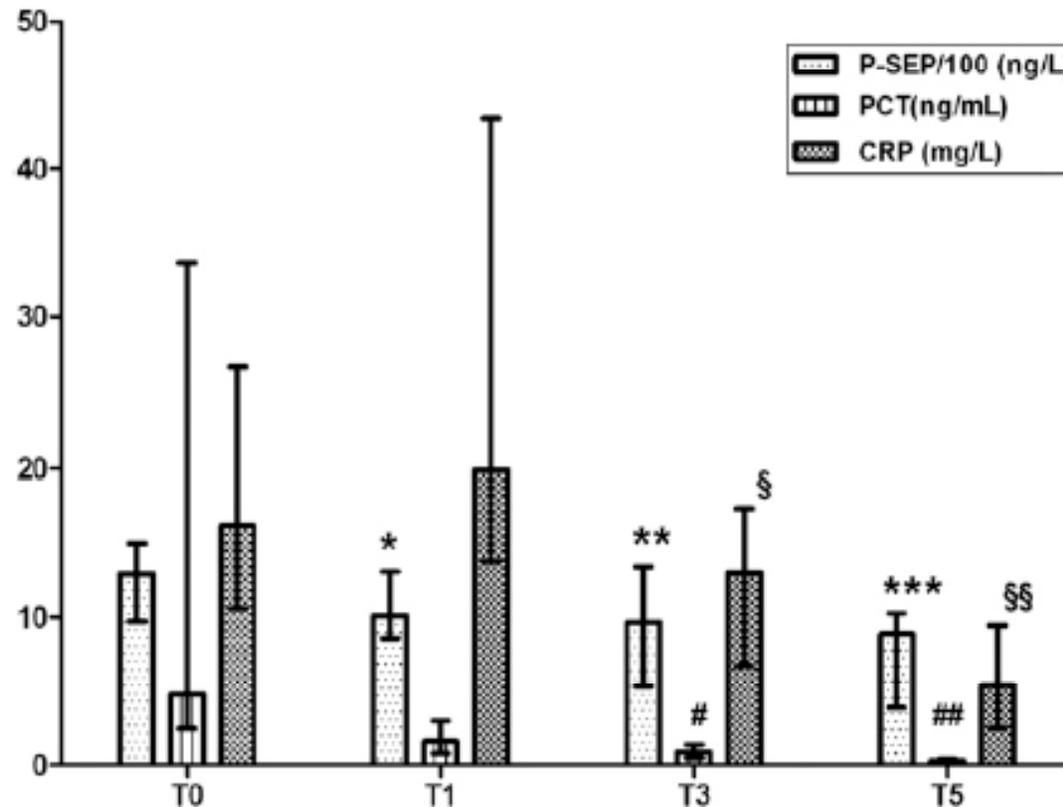
Parameter	0–28 d ( <i>n</i> = 142), / $\mu$ L	29–56 d ( <i>n</i> = 238), / $\mu$ L
Value, mean (SD)	9.2 (32.1)	3.1 (5.0)
Upper bound of 95% CI of the mean value	14.5	3.8
Median value <sup>a</sup>	3	2
90th percentile value	12	6
95th percentile value	19	9
IQR	2–6	1–3

CI indicates confidence interval; IQR, interquartile range.

<sup>a</sup> Difference in median values  $P < .001$ , Wilcoxon rank-sum test.

# Presepsin for the Detection of Late-Onset Sepsis in Preterms Newborns

Poggi, C. et al. *Pediatr* 2015; 135:68



**FIGURE 2**

Changes in P-SEP, PCT, and CRP in the LOS group. Median and interquartile range. \* $P = .05$  T1 vs T0 P-SEP; \*\* $P = .03$  T3 vs T0 P-SEP; \*\*\* $P = .02$  T5 vs T0 P-SEP; # $P = .001$  T3 vs T0 PCT; ## $P = .0001$  T5 vs T0 PCT; § $P = .04$  T3 vs T0 CRP; §§ $P = .001$  T3 vs T0 CRP.