

PROTOCOLO DE SEPSIS NEONATAL PRECOZ



Módulo Infecciosas

Autores:

Honorio Sánchez, Beatriz Castillo, José Luis Tarazona

Fecha de elaboración: junio de 2012

Fecha de consenso e implementación: junio de 2012

Fecha prevista de revisión: 3 años (o actualización previa relevante).

Nivel de aplicación: Todos

La sepsis precoz del RN (aquella que debuta en las primeras 72 h de vida) puede ser un proceso de consecuencias devastadoras (muerte o discapacidad) si no se diagnostica y trata a tiempo. Por ello se inician estudios y tratamientos antibióticos ante factores de riesgo o síntomas inespecíficos de infección.

Esta actitud tiene, como siempre en Medicina, sus consecuencias positivas pero también negativas, ya que:

1. Realizamos pruebas complementarias y pautamos antibióticos a un alto porcentaje de RN sin infección (en series amplias un 98% de los ingresados por sospecha de infección no tienen sepsis comprobada por cultivos)(3)

2. Los antibióticos son los fármacos más usados en las unidades neonatales (1), pero el abuso de antibióticos en las UCIN, sobre todo cefalosporinas y carbapenems, está claramente relacionado con

-la aparición de bacterias multirresistentes en la Unidad,

-el desarrollo de infecciones oportunistas, sobre todo candidiasis,

-mayor mortalidad y morbilidad (ECN y sepsis tardía) en niños pretérmino tratados precozmente con antibióticos varios días (riesgo que aumenta con cada día de antibiótico) (2, 3, 4, 5, 6, 7)

De lo anteriormente expuesto nace el actual protocolo, con los siguientes objetivos:

1. Estandarizar nuestra práctica clínica en casos de riesgo o sospecha de infección neonatal precoz

2. Seleccionar la antibioterapia más adecuada en nuestro entorno, evitando en lo posible el uso de cefalosporinas de tercera generación y carbapenems

3. Minimizar los días de tratamiento antibiótico en nuestros RN, en función de los cultivos recogidos, la clínica y los marcadores biológicos de infección

Entre la exposición de la sesión sobre política antibiótica en nuestra unidad y la presentación de este protocolo, ha sido publicado en Pediatrics un "Clinical report" firmado por Richard A. Polin, MD and the Committee on fetus and newborn, titulado "Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis" (8) que viene a confirmar la preocupación que muchos neonatólogos tenemos con el uso y abuso de antibióticos en las unidades neonatales (7,8,9,10). Dada la autoridad que representa Polin y el Comité de la AAP, consideramos dicho artículo de obligada lectura para cualquier Pediatra que atienda recién nacidos y transcribimos a continuación las principales conclusiones del informe:

"CONCLUSIONS:

The diagnosis and management of neonates with suspected early-onset sepsis are based on scientific principles modified by the "art and experience" of the practitioner. The following are well established concepts related to neonatal sepsis:

1. Neonatal sepsis is a major cause of morbidity and mortality.
2. Diagnostic tests for early-onset sepsis (other than blood or CSF cultures) are useful for identifying infants with a low probability of sepsis but not at identifying infants likely to be infected.
3. One milliliter of blood drawn before initiating antimicrobial therapy is needed to adequately detect bacteremia if a pediatric blood culture bottle is used.
4. Cultures of superficial body sites, gastric aspirates, and urine are of no value in the diagnosis of early onset sepsis.
5. Lumbar puncture is not needed in all infants with suspected sepsis (especially those who appear healthy) but should be performed for infants with signs of sepsis who can safely undergo the procedure, for infants with a positive blood culture, for infants likely to be bacteremic (on the basis of laboratory data), and infants who do not respond to antimicrobial therapy in the expected manner.
6. The optimal treatment of infants with suspected early-onset sepsis is broad-spectrum antimicrobial agents (ampicillin and an aminoglycoside). Once the pathogen is identified, antimicrobial therapy should be narrowed (unless synergism is needed).
7. Antimicrobial therapy should be discontinued at 48 hours in clinical situations in which the probability of sepsis is low.

"y 8". No lo destaca en las conclusiones, pero en el artículo Polin insiste en la importancia del diagnóstico de corioamnionitis, por sus implicaciones y por la dificultad en llegar a él: "The diagnosis of chorioamnionitis is problematic and has important implications for the management of the newborn infant. Therefore, pediatric providers are encouraged to speak with their obstetrical colleagues whenever the diagnosis is made." Insistiremos pues en la importancia del diálogo con los obstetras para intentar aclarar el grado de sospecha de corioamnionitis siempre que no dispongamos de pruebas diagnósticas de alto valor (cultivo o citoquímico de líquido amniótico extraído por amniocentesis).

RECOMENDACIONES GENERALES:

En base a la literatura analizada y con la guía del Pediatrics en la mano, las líneas generales del protocolo de infección precoz son por tanto:

1. Antes de iniciar un tratamiento antibiótico se deberá extraer por lo menos 1 ml de sangre para hemocultivo en frasco de aerobios. Si el niño tiene una vía central (umbilical, epicutáneo o de otro tipo), se debería intentar extraer un hemocultivo periférico y otro de la vía central.
2. Los análisis complementarios de infección precoz en nuestro Hospital son actualmente: Hemograma con recuento diferencial ("fórmula manual") y PCR. No es necesario que se extraigan antes de iniciar el tratamiento, si estamos ante una sospecha clínica de sepsis. Es mejor esperar 6-12 horas, pues cualquier reactante de fase aguda tarda unas horas en elevarse. Tenemos la posibilidad de solicitar Procalcitonina, aunque en el momento actual no hay suficientes datos sobre su utilidad en sepsis precoz neonatal fundamentalmente por la amplia variabilidad de los valores normales en los primeros días de vida (tiene sin embargo mayor utilidad en sepsis tardía).
3. En cualquier sospecha de infección bacteriana neonatal precoz, se iniciará tratamiento empírico con Ampicilina y Gentamicina, como se ha hecho siempre en nuestra unidad. Esta combinación es adecuada para la inmensa mayoría de las bacterias de nuestro entorno (EGB, E. coli, Listeria), incluso en caso de que exista meningitis (en las primeras 48 h de vida aproximadamente, la Gentamicina tiene una buena penetración en LCR). Además de su demostrada eficacia, es una combinación sinérgica para EGB y Listeria.
4. No es necesaria la punción lumbar de entrada en todo paciente con sospecha de infección precoz, sobre todo los niños asintomáticos ("Alto riesgo" en el algoritmo de riesgo de infección) o con signos inespecíficos-leves ("Bajo índice de sospecha de sepsis"). En los casos de "Alto índice de sospecha de sepsis", sería recomendable hacerla antes de iniciar la antibioterapia, siempre que el niño esté en condiciones para realizarla. En caso de inestabilidad, trombopenia, coagulopatía, etc. se debe postponer hasta que sea posible. Aunque el antibiótico invalide los cultivos, el análisis citoquímico del LCR nos permitirá evaluar la posibilidad de meningitis, ya que tarda bastantes días en normalizarse.
5. Dada la velocidad de crecimiento de las bacterias causantes de sepsis precoz, un hemocultivo negativo a las 36-48 horas se puede considerar definitivo. Por tanto, en situaciones de baja sospecha de sepsis se deben suspender los antibióticos si el hemocultivo es negativo a las 48 h y los reactantes no apuntan hacia infección. Se ha acordado con el Servicio de Microbiología que nos informarán por escrito todos los hemocultivos a las 48 h.

NOTA DEL AUTOR (a modo de reflexión): El desarrollo del protocolo, para facilitar su aplicación se hará en forma de algoritmos. Un algoritmo, como toda simplificación, es una visión parcial de la realidad. Se ha hecho un esfuerzo para contemplar las situaciones clínicas de infección precoz más habituales, pero estamos seguros de que se presentarán casos que no encajen perfectamente en ninguno de los "itinerarios". Dicho de otro modo, es necesaria una juiciosa interpretación del protocolo, aplicando los conocimientos médicos actualizados, la experiencia y el sentido común para decidir la mejor actitud ante cada paciente, siempre pensando en el mejor beneficio para él y su familia. Afortunadamente, sigue haciendo falta todo ello para ejercer la Medicina. De lo contrario, sería suficiente un ordenador o un "esmarfone".

ANEXO 1: FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN PRECOZ:

Es un tema controvertido, pues los numerosos factores de riesgo se consideran según el artículo o libro de mayor o menor importancia. Están algo más definidos para la infección por SGB, y menos claros para otros microorganismos.

El factor “príncipeps” es la infección intra-amniótica, también denominada corioamnionitis. Es un diagnóstico difícil, por lo que es importante hablar con Obstetricia, revisar las historias de las madres, y recoger los datos de la evolución como los análisis (de sangre o líquido amniótico). Sobre todo en niños de riesgo (sintomáticos, prematuros, fiebre materna...) no debemos conformarnos con los datos recogidos en la carpeta del niño.

MAYORES:

1. **Corioamnionitis** confirmada o muy probable. El diagnóstico de sospecha se hace en base a la combinación de:
 - Datos clínicos (fiebre materna -descartar fiebre secundaria a epidural-, irritabilidad uterina, taquicardia materna >100 y/o fetal >160, líquido amniótico maloliente, etc).
 - Datos analíticos: en sangre materna **elevación PCR**, leucocitosis >15000, neutrofilia.

El diagnóstico antenatal más fiable se hace mediante amniocentesis. En el líquido amniótico aparecen leucocitos elevados o esterase leucocitaria positiva, tinción de Gram con microorganismos, cultivo positivo.

2. **Prematuridad:** fundamentalmente es de riesgo un nacimiento prematuro de inicio espontáneo, con rotura prematura de membranas, sobre todo por debajo de las 34 semanas. Se considera rotura prematura cuando se produce **antes del inicio de la dinámica de parto**. Por un lado, la rotura puede ser un signo de infección intra-amniótica. Por otro lado, con el paso de las horas con la bolsa rota, el riesgo de que asciendan bacterias e infecten al feto se incrementa exponencialmente (sobre todo a partir de 18 h). Recordaremos en este punto, que la bacteriología de la sepsis precoz en el pretérmino es diferente, sobre todo en los menores de 32-34 semanas: son los gram negativos (sobre todo E. Coli) los principales causantes de sepsis precoz. Dada la agresividad de éstos, el índice de sospecha debe ser alto ante la mínima sintomatología, y también seremos más agresivos con el inicio de antibióticos en niños asintomáticos si asocian varios factores de riesgo.
3. Madre **portadora de SGB no tratada**
4. **Hijo anterior con Sepsis a SGB:** estas madres pueden tener un déficit de anticuerpos específicos contra SGB, de manera que puede producirse la infección del RN aún con profilaxis completa.
5. **Amniorrexis >18 horas**

La asociación de varios factores mayores, sobre todo prematuridad y RPM aumenta las probabilidades de corioamnionitis y sepsis neonatal. Es por ello que el algoritmo de Polin (8), recomienda ingresar y tratar a todos los prematuros <37 semanas con RPM. Sin embargo, en nuestro hospital hemos seguido protocolos menos agresivos con los prematuros de 35 y 36 semanas asintomáticos, y sólo tratamos a los niños con alteraciones analíticas o que

desarrollan alguna sintomatología. En el algoritmo actual, recomendamos ingresar y tratar a los pretérminos de 35-36 semanas con RPM **sólo si no han recibido profilaxis antibiótica adecuada**. Datos recientes de nuestro país (13) sobre corioamnionitis y RPM apoyan esta actitud menos agresiva en mayores de 34 semanas, ya que la probabilidad de corioamnionitis se multiplica en menores de 34 semanas con RPM (ver tabla 1). Eso sí, no olvidemos que es de un 3,6% entre 34 y 37 s, por lo que debemos extremar las medidas de observación en estos pretérminos si se quedan en maternidad.

Table 1. Frequency of CCA by groups of weeks of gestation, without or PROM.

Groups of gestational age	No PROM		PROM	
	No CA	CA	No CA	CA
< 28	63 (79,7 %)	15 (19,0 %)	8 (36,4 %)	14 (63,6 %)
28,0-< 32	111 (87,4 %)	16 (12,6 %)	42 (66,7 %)	21 (33,3 %)
32,0-< 34	123 (96,85 %)	4 (3,15 %)	47 (79,7 %)	12 (20,3 %)
34,0-37	589 (99,33 %)	6 (0,67 %)	186 (94,6 %)	7 (3,6 %)
≥ 37	9.390 (99,5 %)	40 (0,47 %)	781 (98,7 %)	10 (1,2 %)
Total	10.276 (99,1 %)	81 (0,9 %)	1.064 (94,2 %)	64 (5,7 %)

MENORES:

1. Corioamnionitis "posible": LA maloliente, leucocitosis materna, febrícula materna,...
2. Fiebre materna de origen desconocido (sin epidural) sin otros signos clínicos ni analíticos de corioamnionitis.
3. Amniorrexis >12 h
4. Portadora SGB tratada
5. ITU materna confirmada en 2 semanas previas.

OTROS FACTORES: de menos "peso" son la edad menor de 20 años, raza negra, raza hispánica,...

ANEXO 2: DOSIFICACIÓN Y NIVELES DE GENTAMICINA

Seguiremos monitorizando los niveles de Gentamicina en nuestros RN pero se modificarán los intervalos de extracción de muestras, y la dosificación. Los cambios son dos:

1. La nueva pauta de dosis, que nace del análisis realizado por la sección de Farmacocinética a partir de los datos recogidos de nuestros pacientes, pauta que nos presentaron en sesión clínica en mayo de 2012. Presenta cambios de momento en los niños mayores de 29 semanas. Están analizando actualmente los datos de niños menores de 29 semanas para valorar si se cambia también. Esta nueva pauta supone una simplificación del tratamiento al reducir los subgrupos de dosificación.
2. Los intervalos de monitorización también se modifican por tres razones:
 - a. Teniendo en cuenta que con el nuevo protocolo de infección retiraremos la gentamicina en 48-72 h a la mayoría de los niños, sólo se realizará tasa pico si se va a mantener el tratamiento pasadas esas 48-72 h.
 - b. La extracción de la tasa pico en la primera dosis suponía realizar otra maniobra dolorosa (tras haber hecho ya las extracciones previas de hemocultivo, canalizado vía, etc) a muchos niños en las primeras horas de vida, para luego suspender los antibióticos dos días después.
 - c. Se extrae una tasa intermedia a las 36 horas, no exactamente un "valle", para permitir al Farmacéutico analizar y calcular la mejor pauta y modificarla antes de que se administre la siguiente dosis.

PROPUESTA POSOLOGÍA GENTAMICINA NEONATOS (UNIDAD DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA. UNIDAD NEONATAL)

- EG \leq 29 semanas: 5 mg/kg/48 h iv
- EG 30-35 semanas: 4 mg/kg/48 h iv
- EG \geq 36 semanas: 4 mg/kg/24 h iv
- DAP o ASFIXIA: 5 mg/kg/48 h iv

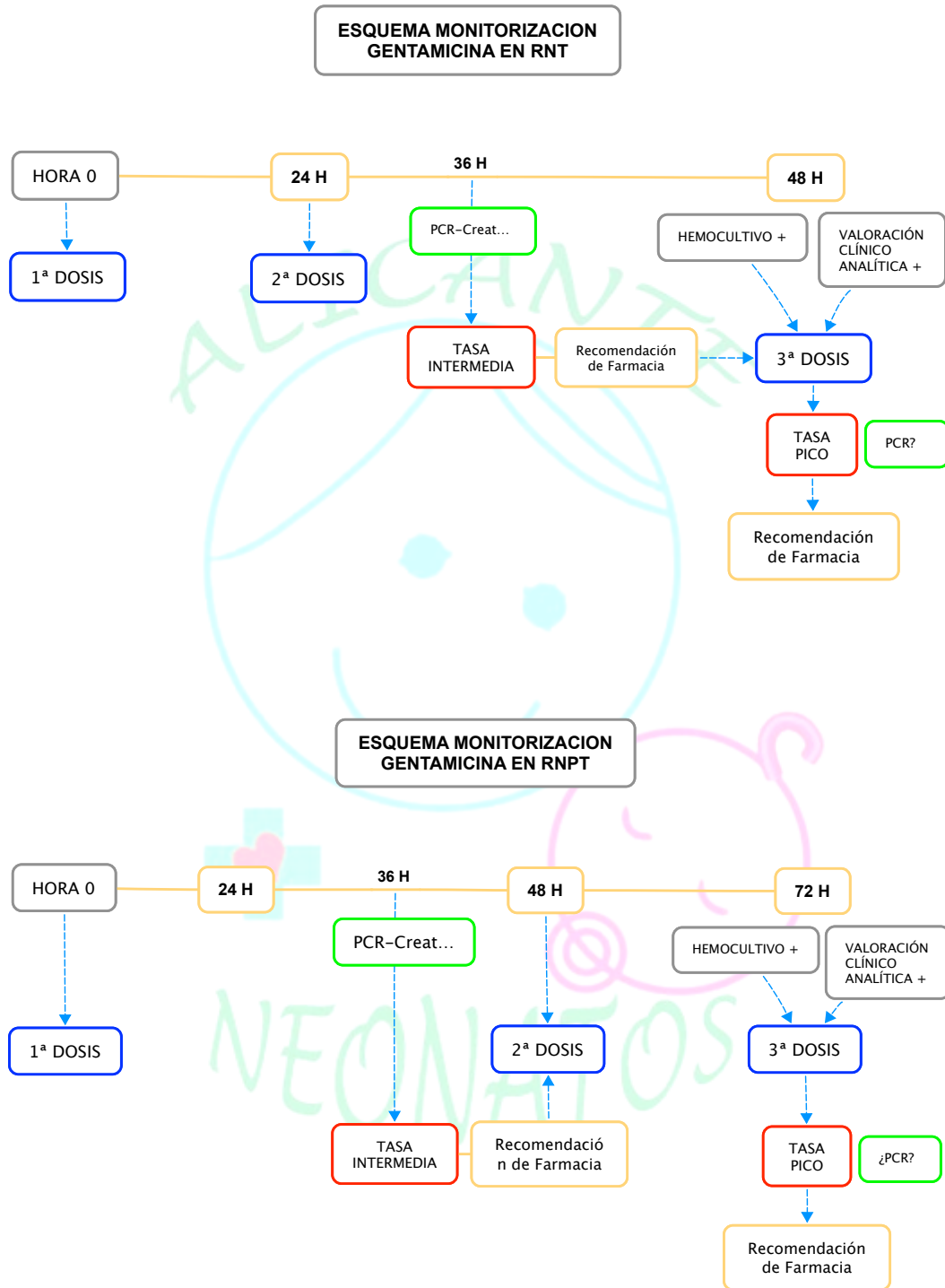
MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA

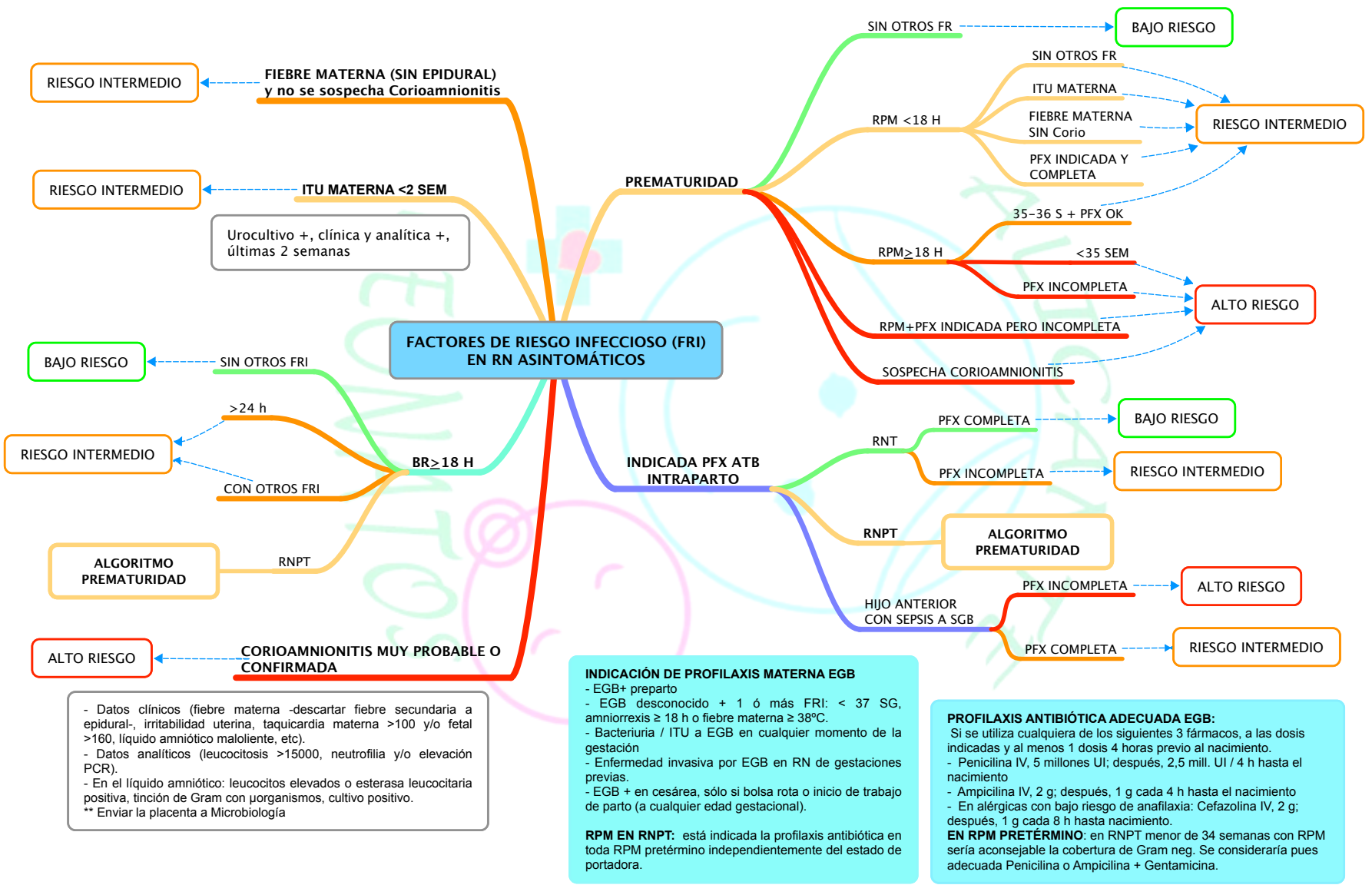
1. Extraer tasa de gentamicina **aproximadamente a las 36 horas** de iniciado el tratamiento, independientemente de la EG (se puede hacer coincidir con un control de PCR...). Lo ideal es hacerla por la mañana para que los niveles los valoren en la sección de Farmacocinética.
2. Esperar a los resultados de la tasa para administrar la segunda dosis según la recomendación de Farmacia.
3. Sólo se extraerá pico tras la **tercera** dosis si se va a mantener el tratamiento más de 48-72 horas.

Es importante, anotar en la Hoja de Monitorización de Farmacocinética:

- Edad gestacional
- Peso y talla
- Dosis (mg totales)
- Fecha y hora EXACTA de administración
- Fecha y hora EXACTA de extracción de la tasa

GRAFICOS DE MONITORIZACIÓN:

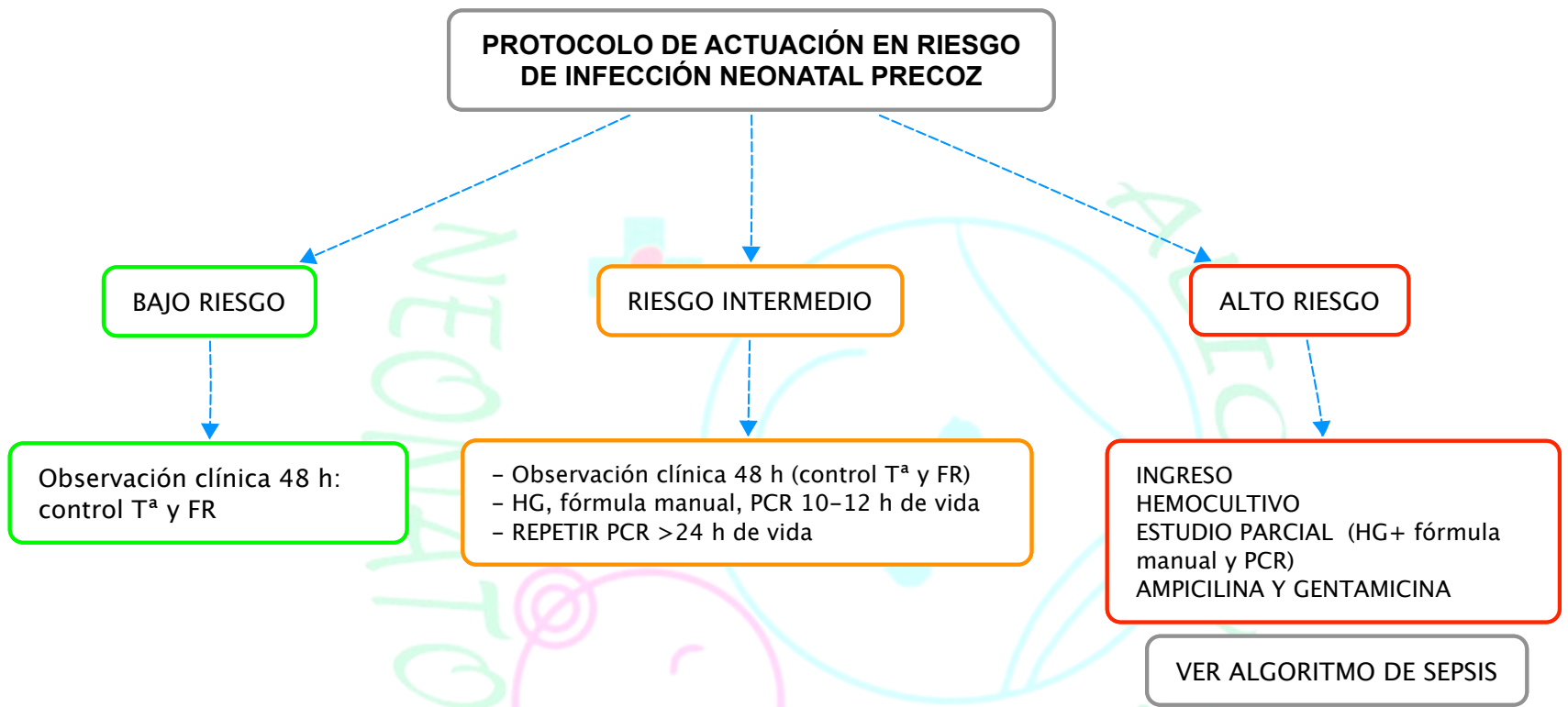




- Datos clínicos (fiebre materna -descartar fiebre secundaria a epidural-, irritabilidad uterina, taquicardia materna >100 y/o fetal >160, líquido amniótico maloliente, etc).
 - Datos analíticos (leucocitosis >15000, neutrofilia y/o elevación PCR).
 - En el líquido amniótico: leucocitos elevados o esterasa leucocitaria positiva, tinción de Gram con μorganismos, cultivo positivo.
 ** Enviar la placenta a Microbiología

INDICACIÓN DE PROFILAXIS MATERNA EGB
 - EGB+ parto
 - EGB desconocido + 1 ó más FRI: < 37 SG, amniorrhexis ≥ 18 h o fiebre materna ≥ 38°C.
 - Bacteriuria / ITU a EGB en cualquier momento de la gestación
 - Enfermedad invasiva por EGB en RN de gestaciones previas.
 - EGB + en cesárea, sólo si bolsa rota o inicio de trabajo de parto (a cualquier edad gestacional).
RPM EN RNPT: está indicada la profilaxis antibiótica en toda RPM pretérmino independientemente del estado de portadora.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA ADECUADA EGB:
 Si se utiliza cualquiera de los siguientes 3 fármacos, a las dosis indicadas y al menos 1 dosis 4 horas previo al nacimiento.
 - Penicilina IV, 5 millones UI; después, 2,5 mill. UI / 4 h hasta el nacimiento
 - Ampicilina IV, 2 g; después, 1 g cada 4 h hasta el nacimiento
 - En alérgicas con bajo riesgo de anafilaxia: Cefazolina IV, 2 g; después, 1 g cada 8 h hasta nacimiento.
EN RPM PRETÉRMINO: en RNPT menor de 34 semanas con RPM sería aconsejable la cobertura de Gram neg. Se consideraría pues adecuada Penicilina o Ampicilina + Gentamicina.



(1) ALTO INDICE DE SOSPECHA DE SEPSIS
 1.1 NIÑO GRAVE:
 -Shock
 -Aspecto séptico: afectación importante del estado general, letargia, hipotonía, mala perfusión, fiebre...
 -Distress respiratorio grave (no explicable por otra causa, p.e. EMH)
 -Encefalopatía grave: apneas, convulsiones, letargia,...
 1.2 FACTORES DE RIESGO MAYORES Y CLÍNICA COMPATIBLE

(1) ALTO INDICE DE SOSPECHA DE SEPSIS
 -HEMOCULTIVO
 -ANTIBIÓTICOS
 -LCR? SI ESTABLE
 -HEMOGRAMA, PCRs

SOSPECHA DE SEPSIS CLÍNICA

(2) BAJO INDICE DE SOSPECHA DE SEPSIS
 (3) ALTO RIESGO INFECCIOSO

-HEMOCULTIVO
 -ANTIBIÓTICOS
 -HEMOGRAMA, PCRs

(2) BAJO INDICE DE SOSPECHA DE SEPSIS:
 Riesgo de infección con signos sutiles: come mal, decaimiento leve, ictericia no precoz, ...
 Distress respiratorio con otra posible causa: EMH, cesárea programada, escape aéreo iatrogénico,...
 Encefalopatía hipóxico-isquémica leve con evento centinela que la justifique
 (3) ALTO RIESGO INFECCIOSO (ver algoritmo)

*BUENA EVOLUCIÓN: rápida mejoría clínica, normalización analítica, PCR <1 mg/dl.

HEMOCULTIVO Y LCR NEGATIVOS

SEPSIS CLÍNICA

>=32 sem y Buena evolución*
 ATB 7-10 días

<32 sem y/o Mala evolución*
 ATB 10-14 días

Hemocultivo +

SEPSIS CONFIRMADA

LCR*

Hemocultivo neg. LCR +

MENINGITIS

LCR*

ALGORITMO MENINGITIS

Hg, PCRs ALTERADOS

Hemocultivo +

SEPSIS CONFIRMADA

LCR*

BUENA EVOLUCIÓN Hemocultivo NEG 48 h

SEPSIS CLÍNICA ó SOSPECHA ANALÍTICA DE SEPSIS

ATB 5-7 días

Hg, PCRs NORMALES

Hemocultivo +

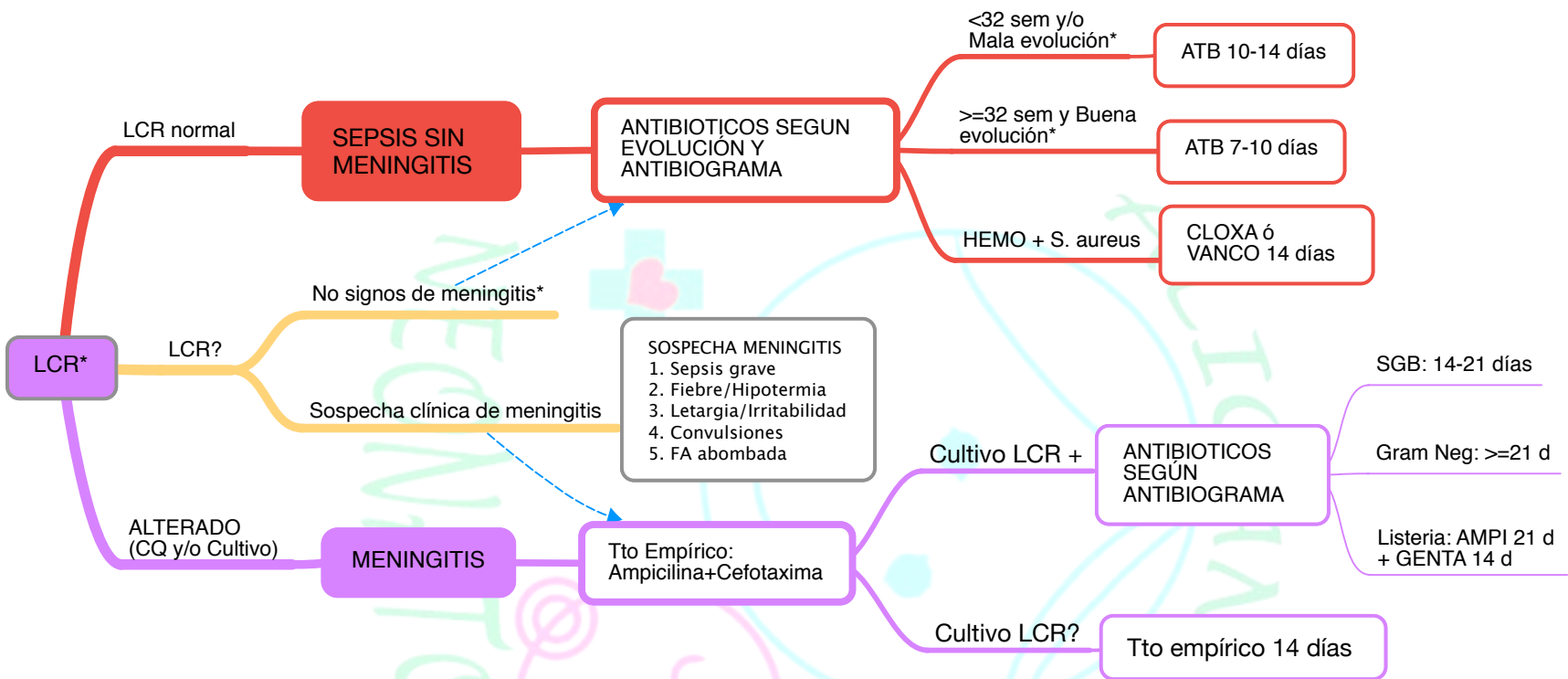
SEPSIS CONFIRMADA

LCR*

BUENA EVOLUCIÓN Hemocultivo NEG 48 h

SOSPECHA DE INFECCIÓN SIN CONFIRMACIÓN

SUSPENDER ANTIBIÓTICOS



REFERENCIAS:

1. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics* 2006;117:1979-87
2. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. 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; 123: 58-66.
3. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR: Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics* 2006, 117(1):67-74
4. Kuppula VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 2011;159:720-5.
5. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000; 355:973-8.
6. Cotten CM, McDonald S, Stoll B, Goldberg RN, Poole K, Benjamin DK Jr. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006;118:717-22.
7. Cantey JB, Sánchez PJ. Prolonged antibiotic therapy for "culture-negative" sepsis in preterm infants: it's time to stop! *J Pediatr*. 2011 Nov;159(5):707-8. Epub 2011 Aug 31.
8. Polin RA; the COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):1006-1015. Epub 2012 Apr 30.
9. Sivanandan S, Soraisham AS, Swarnam K. Choice and duration of antimicrobial therapy for neonatal sepsis and meningitis. *Int J Pediatr*. 2011;2011:712150. Epub 2011 Nov 20.
10. Tripathi N, Cotten CM, Smith PB. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2012 Mar;39(1):61-8. Epub 2011 Dec 29.
11. Schrag S, Schuchat A. Prevention of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2005, Sep;32(3):601-15.
12. Popowski T, Goffinet F, Maillard F, Schmitz T, Leroy S, Kayem G. Maternal markers for detecting early-onset neonatal infection and chorioamnionitis in cases of premature rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two-center prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011 Apr 7;11:26.
13. RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES FOR PERINATAL MEDICINE. World Association of Perinatal Medicine (WAPM) and Matres Mundi International. José M^a Carrera · Xavier Carbonell - Ernesto Fabre. ED. EGS. Barcelona, Spain