

**I. Introducción:**

La sepsis neonatal es la causa de una importante morbilidad y mortalidad. Las incidencias varían según el desarrollo del país. Las manifestaciones clínicas van desde una infección subclínica hasta manifestaciones graves de enfermedad focal o sistémica.

La fuente del patógeno puede provenir de una infección en el útero, una adquisición desde la flora materna al pasar por el canal del parto o una adquisición posnatal en el hospital o la comunidad.

El momento de la exposición, el tamaño del inóculo, el estado inmunológico del recién nacido y la virulencia del agente causal influyen en la expresión clínica de la sepsis neonatal. La inmadurez inmunológica del neonato puede resultar en una respuesta insuficiente a los agentes infecciosos. Esto es especialmente evidente en prematuros con estadías prolongadas en el hospital y con necesidad de procedimientos invasivos. La clínica es inespecífica, con poca diferencia entre la sepsis causada por un patógeno identificado y la sepsis causada por un patógeno desconocido.

Los diagnósticos, independientes del cultivo, el uso de puntuaciones de predicción de la sepsis, el uso juicioso de antimicrobianos y el desarrollo de medidas preventivas, incluidas las vacunas maternas, son esfuerzos continuos diseñados para reducir la carga de la sepsis neonatal.

**II. Definición de sepsis neonatal:**

Afección sistémica de origen bacteriano, viral o fúngico que se asocia con cambios hemodinámicos y otras manifestaciones clínicas, y da como resultado una morbilidad y mortalidad sustanciales. Tradicionalmente, la definición de sepsis ha incluido el aislamiento de un patógeno de un fluido corporal normalmente estéril como sangre o líquido cefalorraquídeo.

Clasificación:

La sepsis neonatal se ha clasificado como de aparición temprana o de aparición tardía según la edad de aparición y el momento en que se produce el episodio.

Sepsis temprana: infecciones que aparecen dentro de las primeras 72 h de vida.

Se adquieren antes o durante el parto y generalmente representan una transmisión vertical de madre a hijo.

Sepsis tardía: se presentan después de los 3 a 7 días de edad, y se atribuyen a organismos adquiridos por interacción con el entorno hospitalario o la comunidad.

**III. Fisiopatología**

Sepsis de inicio temprano

La sepsis neonatal de inicio temprano ocurre in útero por una bacteria transplacentaria o más frecuentemente por vía ascendente post ruptura de membranas.

La corioamnionitis se debe a la invasión microbiana del líquido amniótico, a menudo como resultado de una rotura prolongada de la membrana corioamniótica.

Sepsis de aparición tardía

Durante los primeros 3 meses de vida, el sistema inmunológico inmaduro aumenta la susceptibilidad de los neonatos a la infección invasiva. La contaminación de las manos es la fuente más común de infecciones posnatales en recién nacidos hospitalizados.

Infecciones del torrente sanguíneo: son de aparición tardía ocurren con más frecuencia en recién nacidos con acceso venoso central que en neonatos sin ellos, y sus agentes causales más frecuentes corresponden a bacterias grampositivas, incluidos estafilococos coagulasa negativos y estreptococos.

Meningitis: son infecciones de aparición tardía resultantes de la diseminación hematogena a través del plexo coroideo hacia el SNC; con menos frecuencia, la meningitis de aparición tardía es el resultado de una diseminación contigua como la contaminación de defectos abiertos del tubo neural, tractos sinusales congénitos, dispositivos ventriculares .

#### IV. Causantes de la sepsis neonatal

Estudios prospectivos han mostrado que, aunque el SGB sigue siendo el patógeno más frecuente de la infección de inicio temprano, ha habido un cambio de SGB a E. coli como el patógeno más importante asociado con la infección de inicio temprano en recién nacidos prematuros y de muy bajo peso al nacer.

La incidencia de listeriosis neonatal ha disminuido sustancialmente en los últimos años, a la vez que en las UCIs neonatales, los estafilococos coagulasa negativos son los patógenos aislados con mayor frecuencia en los recién nacidos con sepsis de aparición tardía, más comúnmente en recién nacidos con catéteres de acceso vascular.

Las causas virales más comunes de sepsis son las infecciones por el virus del herpes simple (VHS) y por enterovirus, los cuales se asocian con mayor frecuencia con presentaciones de inicio tardío.

Los hongos, en particular las levaduras, generalmente adquiridas durante la estancia hospitalaria prolongada de recién nacidos prematuros. Candida spp es la tercera causa más común de sepsis neonatal de aparición tardía en recién nacidos de bajo peso al nacer (<1500 g), con la aparición de Candida parapsilosis como patógeno principal en recién nacidos con acceso venoso central.

Factores de riesgo: Rotura prematura de membranas > 18 horas, Fiebre materna, Prematurez, Corioamnionitis materna.

#### V. Diagnóstico : Signos clínicos de la sepsis neonatal

Los recién nacidos con sepsis bacteriana pueden mostrar signos inespecíficos o signos focales de infección, que incluyen inestabilidad de temperatura, hipotensión, mala perfusión con palidez y piel moteada, acidosis metabólica, taquicardia o bradicardia, apnea, dificultad respiratoria, quejido, cianosis, irritabilidad, letargo, convulsiones, intolerancia alimentaria, distensión abdominal, ictericia, petequias, púrpura y hemorragia.

## Laboratorio

Cultivos: La sepsis neonatal es confirmada por laboratorio aislando el agente causal en sangre, LCR u orina. En presencia de un catéter venoso central, lo ideal sería que los hemocultivos se obtuvieran simultáneamente, dos por vía periférica y otro de un catéter vascular central, de modo que se pueda evaluar el tiempo diferencial hasta la positividad.

Adicionalmente, de gran ayuda en la identificación de microorganismos son las técnicas de PCR múltiples, dada la baja sensibilidad de los hemocultivos.

### Diagnósticos independientes del cultivo

PCR( polimerasa en cadena) es una técnica muy sensible y rápida, se está aplicando cada vez más a los fluidos corporales directamente sin la necesidad de cultivar primero los agentes causales.

Proteína C reactiva (PCR): Es importante considerar su bajo valor predictivo positivo en etapas preces, pero un satisfactorio valor predictivo negativo a partir del segundo día de vida. En nuestra unidad utilizaremos un corte de 10 mg/dL para iniciar la sospecha y decidir iniciar terapia o realizar una curva.

Procalcitonina (PCT): orientadora, pero sin valores determinados claramente en recién nacidos, es de utilidad en complemento a la proteína C reactiva.

Otros: citocinas inflamatorias (que incluyen interleucina 6, interleucina 8 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ), y marcadores de superficie celular no disponibles en nuestro medio

Hemograma: con leucocitosis o sin ella, pero con desviación izquierda

Análisis citoquímico de LCR: que consideraremos positivo con más de 30 leucocitos por campo en RNT, no aplicable en prematuros.

Calculadora en línea de sepsis neonatal de aparición temprana : se encuentra disponible en línea para predecir la probabilidad de infección de aparición temprana y orientar las decisiones con respecto a inicio de la terapia con antibióticos.

## VI. Tratamiento

Monitorización y soporte UCIN, UTIN según corresponda Terapia antibiótica empírica inicialmente y luego guiada por resultado de cultivos.

Se recomienda tomar dos hemocultivos 1 aerobio más uno anaerobio, y en caso de portar cateter venoso central un tercer hemocultivo anaerobio del lumen.

En general, la terapia empírica debe guiarse por los patrones de resistencia a los antimicrobianos de los aislados bacterianos que se detectan comúnmente en la realidad local. En nuestra unidad utilizaremos esquema biasociado de ampicilina y un aminoglucósido como primera línea y cefalosporinas de tercera o cuarta generación reservados para la sospecha de meningitis por gramnegativos. Las infecciones por bacilos gramnegativos productores de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido requieren tratamiento con carbapenémicos, como meropenem.

Es más probable que las infecciones asociadas a la atención en salud sean causadas por estafilococos coagulasa negativos y, con menor frecuencia, por *S. aureus* y bacterias Gram negativas. Como esquema antibiótico de segunda línea se recomienda cloxacilina más amikacina. En nuestra unidad utilizaremos las últimas recomendaciones del año 2020 ajustadas por EG y días de vida disponible en anexos. Una vez que se han identificado los patógenos y se conocen sus susceptibilidades, y se ha identificado el sitio o sitios de infección, se debe administrar el antimicrobiano o antimicrobianos más apropiados. Los enterococos deben tratarse con un antibiótico que contenga penicilina, con la adición de un aminoglucósido. El aminoglucósido puede suspenderse cuando los cultivos son estériles o hay una mejoría en el estado clínico. Las infecciones por enterococos resistentes a la ampicilina se tratan con vancomicina sin la adición de un aminoglucósido. Dado que la mayoría, si no todos, de los aislados de estafilococos coagulasa negativos son resistentes a los lactámicos  $\beta$ , incluidas las penicilinas resistentes a la penicilinasas, la vancomicina sigue siendo el fármaco de elección para las infecciones comprobadas. Para las bacterias entéricas gramnegativas, la ampicilina (si es susceptible) o un aminoglucósido es suficiente para el tratamiento. Si se sospecha o confirma la meningitis, se debe utilizar una cefalosporina de tercera generación o un agente carbapenémico. Las infecciones invasivas por Enterobacteriaceae spp productoras de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (BLEE) se tratan mejor con un tratamiento con carbapenémicos. El tratamiento de las infecciones causadas por Enterobacteriaceae spp productoras de carbapenemasas requieren la consulta a infectología.

Clindamicina, ampicilina-sulbactam o metronidazol son apropiados para infecciones anaerobias.

Tabla Resumen:

Sepsis neonatal

Clasificación	De inicio precoz	De inicio tardío
Definición	Infección neonatal durante los primeros 7 días de vida o durante las primeras 72 hrs en aquellos RNMBPN	Infección después de los primeros 7 días desde el parto
Epidemiología	Incidencia 1-2 por 1.000 RN vivos	Prevalencia de 25-30% en RNMBPN  Incidencia de 6-10% en RNPT tardíos
Mortalidad	RNT 3%  RNMBPN 16%	RNMBPN 8-14 días 36%  RNMBPN 15-28 días 52%
Fisiopatología	Transmisión vertical por colonización perineal, hematogena o	Infección adquirida después del parto, más frecuente en RNMBPN

	corioamnionitis	
Factores de riesgo	RPM > 18 horas Fiebre materna Prematurez Corioamnionitis materna	Inversamente proporcional a EG y peso de nacimiento.  Otros: VMI, hospitalización prolongada, procedimientos invasivos, implantación de dispositivos vasculares, etc.
Etiología	Los más comunes son SGB y E. Coli	En el 80% de los casos son bacterias gram (+) 18% bacterias gram (-) y 12 % son infecciones fungicas
Manifestaciones clínicas	Inespecificas y compartidas entre ambas formas de presentación : fiebre, inestabilidad termica, taquicardia, somnolencia,	irritabilidad, rechazo alimentario, hipotensión, signos de mala perfusión, ictericia, convulsiones, distensión abdominal, vomitos
Diagnóstico	Elevación de reactantes de fase agua, identificación por PCR, cultivos positivos	Elevación de reactantes de fase agua, identificación por PCR, cultivos positivos
Prevención	Tamizaje universal de SGB en embarazadas entre 35-37 semanas. Profilaxis ATB intraparto al menos 4 hrs previas al parto en caso de ser tamizaje (+)	Lavado de manos, minimizar fuentes de contaminación, evitar procedimientos invasivos cuando sea posible
Tratamiento	Empirico de primera línea: ampicilina + gentamicina. Posteriormente guiado por cultivos. Dosis según EG	Terapia empírica de segunda línea: cloxacilina + amikacina. Posteriormente guiada por cultivos. Dosis según EG

#### La duración del tratamiento antibiótico

En el caso en que los índices de actividad inflamatoria y los cultivos sean negativos, se recomienda mantener los antibióticos por no más de 48 horas.

La duración exacta de la terapia antimicrobiana tiene pruebas de apoyo insuficientes; sin embargo, como mínimo, los antibióticos deben continuarse hasta que el cultivo sea estéril y se produzca una recuperación clínica.

Por lo general, esto se traduce en un mínimo de:

- 7 días para las infecciones del torrente sanguíneo
- 14 días para la meningitis por grampositivos
- 21 días para la meningitis gramnegativos.

#### I. Conclusiones:

1. La sepsis neonatal es una enfermedad común, devastadora y costosa con un impacto de por vida. Las opciones de manejo y los resultados no han cambiado durante los últimos 30 años.
2. Existe una notable heterogeneidad entre los estudios con respecto a la definición de caso de sepsis neonatal.
3. Una definición variable de enfermedad limita gravemente el ritmo de progreso de estos importantes esfuerzos.
4. Las definiciones de consenso pediátrico para la sepsis no son precisas para los recién nacidos a término y no se diseñaron para los recién nacidos prematuros.
5. El desarrollo y aceptación de una definición de consenso para la sepsis neonatal es un paso importante y necesario hacia el objetivo de mejorar los resultados.

#### **Bibliografía:**

- 1-Neonatal sepsis. Faith Kim, Richard A Polin, Thomas A Hooven, BMJ, 2020.
- 2-Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. Pediatrics and Neonatology 2016.
- 3- Defining Neonatal Sepsis James L. Wynn. Curr Opin Pediatr. 2016 April.
- 4- Neonatal sepsis. Andi L Shane, Pablo J Sánchez, Barbara J Stoll. The Lancet 2017.
- 5- Advances in Neonatal Infections. Avroy A. Fanaroff, MD1 Jonathan M. Fanaroff, MD, JD. Am J Perinatol 2020.