SEPSIS NEONATAL DE INICIO TARDÍO

Servei de Neonatologia

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

(Servei de Pediatria)

Servei de Medicina Preventiva

Servei de Microbiologia

Servei de Farmàcia

Hospital Universitari Vall d´Hebron, Barcelona

MAYO 2023

INFORMACIÓN DEL DOCUMENTO

AUTORES

Cognom 1	Cognom 2	Nom	Categoria profesional	Servei
Castilla	Fernández	Yolanda	Facultativa especialista	Servei de Neonatologia
Camba	Longueira	Fátima	Facultativa especialista	Servei de Neonatologia
Esclapés	Giménez	Teresa	Facultativa especialista	Servei de Neonatologia
Tripodi		Cinzia	Facultativa especialista	Servei de Neonatologia
Céspedes	Domínguez	María Concepción	Facultativa especialista	Servei de Neonatologia
Linde	Sillo	Ángeles	Facultativa especialista	Servei de Neonatologia
Ribes	Bautista	Carmen	Facultativa especialista	Servei de Neonatologia
Castillo	Salinas	Fèlix	Cap de servei	Servei de Neonatologia
Rodrigo	Pendas	José Angel	Facultatiu especialista	Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia
Martínez	Gómez	Xavier	Cap de servei	Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia
Larrosa	Escartín	María Nieves	Facultativa especialista	Servei de Microbiologia
Parramón	Teixidó	Carlos Javier	Farmacèutic	Servei de Farmàcia
Fernández	Polo	Aurora	Farmacèutica especialista	Servei de Farmàcia
Frick		Marie Antoinette	Facultativa especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Mendoza	Palomar	Natalia	Facultativa especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Soler	Palacín	Pere	Cap de secció	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

GESTIÓN DE MODIFICACIONES

Revisió	Data	Descripció	Validat	Data validació
R1	Març 2018	Actualització document 2008	Tots	Març 2018
R2	Juliol 2022	Actualització document 2018	MAF, PSP, YCF, FCL, CJPT	Agost 2022
R3	Mayo 2023	Actualització algoritme	MAF	Maig 2023

1. JUSTIFICACIÓN.

La sepsis neonatal es uno de los principales diagnósticos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCI-N). Sus signos clínicos son a menudo sutiles, lo que supone un reto diagnóstico en una entidad en que el retraso en el tratamiento puede conllevar secuelas importantes e incluso a la muerte, principalmente en el neonato prematuro y de bajo peso.

Por otra parte, el uso excesivo y prolongado de antibióticos no justificado favorece la generación de resistencias, altera la flora normal del neonato, aumenta el riesgo de enterocolitis necrotizante, de infecciones fúngicas e incluso la mortalidad global.

Todo ello justifica la existencia de un protocolo de actuación que facilite la aproximación diagnóstica, con un correcto uso de pruebas complementarias y un uso racional de antibióticos.

2. OBJETIVO.

Ofrecer una serie de recomendaciones sobre el manejo de la **sepsis neonatal de inicio tardío (SNIT)** en el neonato a término y prematuro atendido en el Servicio de Neonatología del Hospital Universitari Vall d´Hebron, Barcelona.

3. ACTIVIDADES Y CONTENIDO DEL PROTOCOLO.

3.1 INTRODUCCIÓN.

La sepsis neonatal se define como conjunto de síntomas o signos clínicos y analíticos que tienen lugar dentro de las **primeras 4 semanas de vida** como resultado de una infección, ya sea sospechada o demostrada microbiológicamente. En el recién nacido (RN) prematuro, aunque no existe consenso, se considerará sepsis neonatal aquella que ocurra **dentro de las 44 semanas de edad postmenstrual**.

Según el momento de inicio de la sepsis puede clasificarse en:

- **Sepsis neonatal de inicio precoz:** inicio de los síntomas antes de las primeras 72 horas de vida.

- Sepsis de inicio tardío: inicio de los síntomas después de las 72 horas de vida.

Según la vía de adquisición de la infección se clasifica en:

- Sepsis de transmisión vertical: la infección se transmite de la madre al feto/RN durante el embarazo, el parto o la lactancia. Habitualmente es de inicio precoz. Para diagnosticar una sepsis vertical en un RN de más de 72 horas de vida se requiere un hemocultivo positivo a un microorganismo típico de transmisión vertical, la presencia de factores de riesgo o la presencia del mismo microorganismo en cultivo del exudado vaginal materno u otros cultivos maternos.

- **Sepsis de transmisión horizontal:** la infección se produce por el contagio a partir de personas u objetos del entorno. Incluye tanto las **adquiridas en la comunidad** como las infecciones adquiridas durante el cuidado de los pacientes ingresados en las unidades de hospitalización, también llamadas **nosocomiales o relacionadas con la atención sanitaria**, por contacto con manos contaminadas del personal sanitario o con material de diagnóstico y/o tratamiento contaminado**.**

Teniendo esto en cuenta, se asume que la mayoría de los casos de SNIT, desde un punto de vista etiopatogénico, estarán relacionadas con la atención sanitaria.

3.2 TERMINOLOGÍA.

3.2.1. Sepsis clínica: constatación de síntomas o signos clínicos de infección, signos analíticos de infección y negatividad de las pruebas microbiológicas.

3.2.2. Sepsis confirmada microbiológicamente: constatación de síntomas o signos clínicos de infección, signos analíticos de infección y hemocultivo y/o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) positivos y/o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva en sangre o LCR.

3.2.3. Bacteriemia asintomática: ausencia de datos clínicos, normalidad de marcadores biológicos y hemocultivo positivo y/o PCRs bacterianas en sangre positivas.

3.2.4. Shock séptico: se define como la presencia de hipotensión arterial inducida por sepsis persistente a pesar de la reposición adecuada de líquidos.

Actualmente no existe un único consenso en las definiciones de infecciones relacionadas con la atención sanitaria en pacientes neonatales. A continuación, se exponen las más específicas para neonatos.

3.2.5. En pacientes < 1 mes de vida o hasta las 44 semanas corregidas se tendrán en cuenta las siguientes definiciones:

Según el Manual Vincat 2017:

Bacteriemia primaria

- En al menos un hemocultivo se ha aislado un microorganismo patógeno conocido, que no es ningún colonizador habitual de la piel, y este microorganismo no tiene relación con ningún otro foco infeccioso.

o

- El paciente presenta al menos uno de los signos o síntomas siguientes sin relación con ningún otro foco infeccioso:

• fiebre> 38 ° C, temblores o hipotensión (en pacientes menores de un año, se aceptan síntomas como fiebre> 38° C (central), hipotermia <36° C (central), apnea o bradicardia),

• y aislamiento del mismo microorganismo contaminante habitual de la piel (estafilococos plasmo-coagulasa negativos, *Propionibacterium* ssp., *Corynebacterium* ssp., *Streptococcus viridans*, *Aerococcus* ssp., *Micrococcus* ssp., *Bacillus* ssp., difteroides,

etc) en dos o más hemocultivos* obtenidos de manera no simultánea, pero con menos de 48 horas de diferencia.

* En recién nacidos para los que sea difícil obtener dos hemocultivos, se acepta como criterio de bacteriemia la detección de un microorganismo habitual de la piel en un hemocultivo y en la punta del catéter (semicuantitativo> 15UFC o cuantitativo> 10^2UFC).

Según NEOKISS (National Reference Center for Nosocomial Infection Surveillance at the Institute for Hygiene and Environmental Medicine Charité – University Medicine Berlin, 2010)**:**

Bacteriemia por estafilococo coagulasa negativo confirmada por laboratorio:

Al menos dos de los signos siguientes: temperatura > 38ºC o < 36,5ºC o inestabilidad térmica, taquicardia o bradicardia, apnea, aumento del tiempo de llenado capilar, acidosis metabólica, hiperglucemia u otro signo de bacteriemia, como la apatía,

Y aislamiento de estafilococo coagulasa negativo en un hemocultivo o a la punta de un catéter,

Y el paciente cumple uno de los criterios siguientes: proteína C reactiva > 2mg/dl, indice de neutrófilos inmaduros respecto al total de neutrófilos (I/T > 0,2; leucocitos <5/nl; plaquetas < 100.000/mm3.

3.2.6. En pacientes > 1 mes de vida o > 44 semanas corregidas se tendrán en cuentan las definiciones según protocolo específico de UPIIP: http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Protocolo%20infecci%C3%B3n%20de%20cat%C3%A9ter%20UPIIP%202009_1.pdf

a) Bacteriemia/fungemia asociada a catéter: en el paciente portador de catéter intravascular, al menos 1 hemocultivo positivo, obtenido por venopunción; asociado a clínica de infección sistémica (fiebre, tiritona, hipotensión), sin otra fuente de infección evidente **y** una de las siguientes:

- Si se ha retirado el catéter: Hemocultivo semicuantitativo positivo (>15UFC) o cuantitativo (>10^2 UFC por segmento de catéter) obtenido del catéter, con

hemocultivo periférico también positivo para el mismo microorganismo (especie y antibiograma).

- Si no se ha retirado el catéter: Hemocultivos cuantitativos simultáneos con una diferencia de crecimiento de >5:1 mayor en la muestra del catéter.

b) Bacteriemia probablemente relacionada con catéter: en ausencia de cultivo de catéter, episodio de síntomas compatibles con bacteriemia y aislamiento de microorganismo en hemocultivo periférico; con sintomatología que desaparece a las 48 horas de retirada del catéter.

3.2.7. Infección urinaria asociada a sonda vesical:

Según el protocolo de UPIIP: **Prevención, diagnóstico y tratamiento de las infecciones relacionadas con catéteres vesicales en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, basado en IDSA 2009, VINCAT 2015 y CDC**, se define:

INFECCIÓN URINARIA ASOCIADA A CATETERISMO VESICAL (ITU-CV)

Paciente portador de catéter vesical uretral o suprapúbico permanente o intermitente (más de dos días de inserción) o en el que se haya retirado dicho catéter en las 24-48 horas previas +

Síntomas o signos compatibles con infección del tracto urinario +

Leucocituria y/o nitrituria +

Ausencia de otro foco de infección +

Aislamiento de >10^5 unidades formadoras de colonias (UFC) de 1 microorganismo en una muestra de orina obtenida por cateterismo vesical si se ha retirado el catéter. En casos seleccionados, se considerará positivo aunque el urocultivo sea positivo a más de un microorganismo.

BACTERIURIA ASINTOMÁTICA ASOCIADA A CATETERISMO VESICAL (BA-CV)

Paciente portador de catéter vesical uretral o suprapúbico permanente o intermitente (más de dos días de inserción) o en el que se haya retirado dicho catéter en las 24-48 horas previas +

AUSENCIA de síntomas o signos compatibles con infección del tracto urinario +

Aislamiento de $>10^5$ unidades formadoras de colonias (UFC) de 1 o más microorganismo en una muestra de orina obtenida por cateterismo vesical.

Independientemente de la presencia de leucocituria y /o nitrituria.

La leucocituria, la nitrituria y la turbidez de orina no son sugestivas por sí mismas de infección del tracto urinario en el paciente con cateterismo vesical y no permiten diferenciarla de la bacteriuria asintomática. Para diferenciarlos, se deberá considerar la presencia de síntomas/signos compatibles con infección del tracto urinario.

3.2.8. Neumonía asociada a ventilación mecánica:

Según **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)** se define la neumonía asociada a ventilación mecánica en menores de un año, como infección nosocomial producida en pacientes ventilados durante al menos 48 horas que presentan:

- Signos radiológicos: pacientes con uno o más de los siguientes hallazgos radiológicos (en pacientes con patología pulmonar subyacente dos o más):

Infiltrado nuevo o progresivo y persistente/consolidación/cavitación/neumatocele

- Signos clínicos sugerentes de infección respiratoria con empeoramiento de los parámetros ventilatorios y al menos tres de los siguientes:

- Inestabilidad de temperatura sin otra causa

- Leucopenia o leucocitosis
- Inicio de secreciones purulentas o cambio en las características de la mucosidad o incremento de las secreciones respiratorias o incremento de las necesidades de aspiración
- Apnea, taquipnea, aleteo nasal con retracción de la pared costal o quejido
- Sibilantes, crepitantes o roncus
- Tos
- Bradicardia o taquicardia

  - Hallazgos microbiológicos: Al menos uno de los siguientes:

- Hemocultivo positivo no asociado a otro origen de infección
- Crecimiento positivo en cultivo de líquido pleural
- Cultivo positivo cuantitativo de muestra mínimamente contaminada del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, aspirado traqueal $\geq 10^5$ CFU/ml, BAL $\geq 10^4$ CFU/ml o cepillo protegido $\geq 10^3$ CFU/ml)
- $\geq$5% de células conteniendo bacterias intracelulares a la exploración directa en el microscopio en un BAL
- Examen histopatológico que muestra al menos uno de los siguientes criterios para neumonía: formación de un absceso o consolidación intensa con acumulación de polimorfonucleares en bronquiolos y alveolos, cultivo cuantitativo positivo del parénquima pulmonar ($\geq 10^4$ CFU/g tejido) o evidencia de parénquima pulmonar invadido por hifas fúngicas o pseudohifas.

En el neonato es controvertida la definición de neumonía asociada a ventilación mecánica. Cernada M. y col (Ventilator –Associated Pneumonia in neonatal patients: an

Uptodate, 2013) proponen considerarla en pacientes con al menos 48 horas de ventilación mecánica con: hallazgos radiológicos compatibles y signos clínicos sugerentes de infección respiratoria con cambio en las características de las secreciones y aumento en su producción, empeoramiento de los parámetros ventilatorios y cultivo microbiológico positivo con aislamiento de microorganismo en el lavado broncolaveolar con cateter protegido no broncoscópico ($\geq 10^3$UFC/mL).

3.3 ETIOPATOGENIA.

La SNIT es debida en su mayoría a infecciones producidas por patógenos procedentes del entorno hospitalario que llegan al niño por contacto con el personal sanitario (manos contaminadas) o con el material de diagnóstico y tratamiento contaminado, o por microorganismos de la piel (punto de inserción piel-catéter). Los agentes que se han descrito como causantes de sepsis de transmisión horizontal se describen en la **tabla 1** (Datos según Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal Infectious diseases. Evaluation of neonatal sepsis. Pediatr Clin North Am. 2013; 60:367-89).

Tabla 1. Etiología de sepsis de transmisión horizontal
1º GRAMPOSITIVOS **Estafilococos plasmocoagulasa negativo** (*S.epidermidis, S.haemolyticus, S. hominis, S.warneri, S.capitis)* *Staphylococcus aureus* *Enterococcus* spp. Otros
2º GRAMNEGATIVOS ***Escherichia coli*** *Klebsiella* spp. *Enterobacter* spp. *Serratia* spp. *Pseudomonas aeruginosa*

Otros: *Citrobacter* spp., *Acinetobacter* spp.
3º HONGOS
Candida spp.

Los estafilococos plasmocoagulasa negativos (SPCN) se han convertido en el agente patógeno aislado más común entre los pretérmino de muy bajo peso y se asocian con el 22-55% de las SNIT en esta población. El estafilococo comúnmente coloniza la piel humana y las membranas mucosas y es capaz de adherirse a las superficies de plástico con la formación posterior de biopelículas. Estas biopelículas protegen a las bacterias de la penetración de antibióticos y pueden producir sustancias que les ayudarán a evadir el sistema inmune. Aunque las infecciones por SPCN suelen ser secundarias a *Staphylococcus epidermidis*, también se han notificado otras cepas como *S. capitis*, *S. haemolyticus* y *S. hominis*.

En conjunto, los bacilos Gram-negativos son los responsables de un tercio de los casos de SNIT, aunque cabe resaltar que son la causa de más de la mitad de las muertes de sepsis en este grupo de población (40-69%).

Las infecciones por *Candida* spp. son la tercera causa de SNIT en recién nacidos pretérmino.

3.4 EPIDEMIOLOGÍA.

En las UCIN el número de recién nacidos ingresados que adquiere una infección nosocomial durante el ingreso varía entre el 7% y el 24%, y puede ser superior al 50% en los prematuros de peso <1000g al nacer. Las infecciones asociadas a catéter intravascular son las infecciones más frecuentes adquiridas en las unidades neonatales, aunque su diagnóstico en esta población de pacientes no es sencillo y a menudo se sobreestima su incidencia. En los últimos años se han aplicado programas específicos de prevención que han conseguido una disminución importante de las tasas de bacteriemia en las unidades de cuidados intensivos.

3.5 FACTORES DE RIESGO.

El principal factor de riesgo de la SNIT es la cateterización central que multiplica el riesgo, el cual resulta particularmente elevado en los catéteres por los que se administra nutrición parenteral. Otros factores asociados son la prematuridad, la ruptura de las barreras naturales, los procedimientos invasivos como la intubación endotraqueal, la enterocolitis necrotizante, la administración prolongada de antimicrobianos y el uso de fármacos inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H2. Se incluyen los descritos en la **tabla 2.**

Tabla 2 Factores de riesgo para SNIT
Catéter venoso central
Sonda uretral
Intubación endotraqueal y ventilación mecánica
Nutrición parenteral y lípidos intravenosos
Cirugía
Prematuridad
Antibioterapia previa
Dotación insuficiente de personal sanitario
Ruptura de las barreras naturales
Enterocolitis necrotizante
Fármacos inhibidores de bomba de protones o antagonistas de los receptores H2

3.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

El diagnóstico clínico de SNIT en el neonato es difícil, porque muchos de los signos son inespecíficos y pueden observarse en patologías no infecciosas. La SNIT puede manifestarse de forma aguda con fallo multisistémico o de forma sutil y larvada (más

frecuentemente), lo que dificulta aún más el diagnóstico. En la **tabla 3** se recogen los principales indicadores clínicos de sepsis neonatal.

Tabla 3 Indicadores clínicos de sepsis neonatal	
Respiratorios	-Distrés respiratorio -Hipoxia -Apnea -Necesidad de ventilación mecánica
Cardiocirculatorios	-Palidez, cianosis, mala perfusión -Taquicardia o bradicardia -Hipotensión -Oliguria
Neurológicos	-Apatía -Irritabilidad -Convulsión -Hipotonía o hipertonía
Gastrointestinales	-Rechazo de las tomas -Vómitos, retenciones gástricas o diarrea -Distensión abdominal
Hematológicos	-Sangrado excesivo -Trombocitopenia -Alteración de la coagulación
Metabólicos	-Inestabilidad térmica (<36º o > 38º) -Hipoglucemia o hiperglucemia -Acidosis metabólica no explicada por otras causas

3.6 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA.

Para realizar el diagnóstico de SNIT debemos apoyarnos en la clínica del paciente, en los factores de riesgo y en las exploraciones complementarias. A continuación se describen las pruebas complementarias que pueden ser útiles para el diagnóstico:

3.6.1. ANALÍTICA SANGUÍNEA:

- **Hemograma:** alteraciones del recuento leucocitario como leucocitosis, leucopenia, neutropenia y la elevación del índice de neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales (índice I/T) se asocian con mayor probabilidad de infección. Los parámetros más sensibles son la neutropenia y el índice I/T >0.2. Asimismo, la trombocitopenia también se ha descrito como un dato sugestivo de sepsis.

La **tabla 4** recoge los principales indicadores de sepsis del hemograma.

Tabla 4 Indicadores de sepsis en el hemograma	
Leucocitos totales	>30.000/mm^3 < 5.000/mm^3
Neutrófilos	>15.000/mm^3 <1.500/mm^3
Índice I/T	>0.2
Trombocitopenia	<100.000/mm^3

- **Proteína C reactiva (PCR):** la PCR puede ser normal en la fase precoz de la infección, por lo que determinaciones seriadas en las primeras 24-48 h de sintomatología aumentan la sensibilidad. Asimismo, puede ser útil en la monitorización de la respuesta terapéutica. Se considera normal un valor de PCR < 1mg/dl.

- Procalcitonina (PCT): la PCT se eleva de manera significativa a partir de las 2-4 horas del estímulo infeccioso con un pico entre las 6-8 horas (de forma más precoz que la PCR, unas 4 horas). La vida media de la PCT es 24-30 h. A las 8-12 horas los valores se estabilizan, pero se mantienen aún elevados 24-72 horas a pesar de un tratamiento

antibiótico correcto. El momento de mayor rentabilidad diagnóstica de la PCT es, por lo tanto, en las primeras 6-12 horas de evolución de la infección. El rápido aumento de PCT con el inicio de la sepsis lo convierte en mejor marcador para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal que la PCR.

Existe controversia acerca de su valor de corte en el periodo neonatal: Won-Ho Hahn et al (2015) demostraron que los niveles de referencia de PCT en suero se afectan por la edad gestacional y la edad postnatal, siendo los niveles más altos en edad gestacional de ≤ 32 semanas y edad postnatal de 7-30 días en comparación con 30-60 días de vida. Auriti et al (2012) determinaron que un valor de > 2,4ng/ml puede incrementar el diagnóstico de sepsis nosocomial en recién nacidos < 1500g antes de que el cultivo lo confirme. Asimismo, en recién nacidos >1500g, un valor de PCT ≤ 2,4ng/ml sugiere que la infección es altamente improbable. Hans et al (2017) defiende que la relación PCT / PCR parece ser útil para distinguir sepsis comprobada de sospecha de sepsis aunque no está claro el valor de corte y se necesitan más estudios para comprobar su eficacia.

Tras revisar la literatura, a efectos prácticos, recomendamos realizar la determinación de PCT en aquellos pacientes con sospecha clínica de SNIT realizando la siguiente interpretación de sus valores:

PCT < 0.5 ng/ml: bajo riesgo de infección bacteriana

PCT 0.5– 1,99ng/ml: riesgo moderado de infección bacteriana

PCT > 2ng/ml: riesgo alto de infección bacteriana.

En cuanto al seguimiento, se realizará una determinación de PCR y PCT entre las 12-24h y se monitorizará cada 24h, hasta que sus valores comiencen a descender. Antes de suspender la antibioterapia se deberá constatar la normalización de los parámetros.

- **Gasometría:** la acidosis metabólica inexplicable por otras causas (exceso de base <-10mEq/L) o la hiperlactacidemia (>2 mmol/l) puede estar presente en la sepsis neonatal.

3.6.2. MICROBIOLOGÍA:

- Hemocultivo: el hemocultivo es el patrón de referencia para el diagnóstico de sepsis neonatal, a pesar de sus limitaciones. Debido a factores como la imposibilidad de extraer volúmenes adecuados y la frecuencia de bacteriemias con recuentos bajos (<4UFC/ml), su sensibilidad es reducida. Su rendimiento aumenta con el volumen de sangre ya que se ha descrito que por cada mililitro extra de sangre que se cultiva se incrementa la tasa de positividad un 0,6-4,7%. **En general, para optimizar el rendimiento, se recomienda la extracción de al menos 1 ml en pacientes de <2500g de peso y 2ml en >2500g.** Si el paciente no mejora clínicamente, presenta fiebre o se decide un cambio de régimen antibiótico se deberá recoger una nueva muestra de hemocultivo para optimizar el diagnóstico microbiológico. La muestra se obtendrá de venopunción periférica preferiblemente, ó a través de un catéter recién colocado, para minimizar las posibilidades de contaminación de la muestra.

-Cultivos de cualquier foco potencial: pus, exudado ocular, exudado de herida quirúrgica, etc.

-**Cultivo de punta de catéter:** se debe realizar cultivo de la punta del catéter sólo cuando se extrae un catéter por sospecha de infección. No se recomienda realizar cultivos de puntas de catéter de forma rutinaria.

-**Sedimento de orina:** se realizará en pacientes con sintomatología o signos clínicos de sepsis no portadores de catéter venoso o en los que se sospeche candidiasis ó portadores de sonda vesical. Se define como alterado si se objetivan >30 leucocitos/µL o presencia de levaduras. Valorar repetir la recogida de muestra si las condiciones de recogida no han sido óptimas. Si persiste alterado, se valorará recoger un sedimento de orina y urocultivo por sondaje. En recién nacidos a término (preferentemente varones) se puede considerar realizar punción suprapúbica.

-**LCR:**

Indicación de análisis del LCR: se recomienda realizar punción lumbar (PL) si el neonato está clínicamente estable como para realizar el procedimiento y presenta: sepsis clínica, sospecha de meningitis, empeoramiento analítico a pesar de tratamiento o sepsis confirmada microbiológicamente por un microorganismo diferente a SPCN.

Interpretación del análisis del LCR: se deberá remitir una muestra de LCR para realizar estudio bioquímico, tinción de Gram y cultivo (celador en mano). La interpretación de la bioquímica del LCR se dificulta si la muestra es hemática (sobre todo con valores de hematíes > 500/mm3). Las fórmulas aplicadas en las punciones hemáticas para corregir el número de leucocitos no son fiables dado que no han demostrado beneficio diagnóstico. Ante dudas diagnósticas se repetirá la punción lumbar pasadas 48 h. En la **tabla 5** se recogen los valores de referencia patológicos para la interpretación del análisis del LCR.

Tabla 5 Valores de referencia patológicos para la interpretación de la citoquimia de LCR

	LEUCOCITOS	PROTEINAS	GLUCOSA
RNAT	> 30 LEUCOCITOS/mcl	>100mg/dl	< 40mg/dl (<50% de glucosa en sangre)*
RNPT	> 40 LEUCOCITOS/mcl	>150mg/dl	< 30mg/dl (<50% de glucosa en sangre)*

*Se realizará determinación de glicemia en el momento de la realización de PL.

c. Indicaciones de repetición de la PL:

- Fiebre persistente o recurrente.
- Empeoramiento clínico.
- Nuevos hallazgos clínicos (especialmente si se añade clínica neurológica) o radiológicos en las pruebas de imagen cerebral.
- Persistencia de marcadores de inflamación elevados.
- PL previa de difícil interpretación en RN con sospecha de meningitis.

-Aspirado traqueal:

En pacientes ventilados, no se recomienda el aspirado traqueal de forma rutinaria ya que ha demostrado sobrediagnosticar la infección respiratoria asociada asociada a ventilación mecánica y aumentar el uso de antibióticos no justificados.

Según la Sociedad de Cuidados Intensivos Pediátricos (2013), se consideraría cultivo positivo: un aspirado traqueal protegido: >10^5UFC/ml ó un lavado broncoalveolar broncoscópico: >10^4UFC/ml o un cepillado broncoalveolar protegido >10^4UFC/ml.

En Neonatología, el lavado broncoalveolar broncoscópico y el cepillado broncoalveolar protegido no son aplicables debido al pequeño diametro del tubo endotraqueal. Según Cernada M (2014) se puede considerar el diagnóstico de neumonia asociada a ventilación mecánica, siempre y cuando haya parámetros clínicos y analíticos, radiografía compatible y cultivo positivo >10^3colonias/mL en un BAL utilizando un cateter protegido no broncoscópico (blind protected BAL). En aquellos casos en los que no sea posible realizar un BAL, se puede realizar como alternativa un aspirado traqueal que se considere de buena calidad (grado 4-5 de Murray y > 10^5 UFC/mL).

Como resumen, la actitud a seguir ante un paciente con **dudosa clínica de SNIT** consistirá en una evaluación inicial que incluirá hemograma, PCR, PCT y gasometría, mientras que si hay **sospecha franca de SNIT,** consistirá en una evaluación inicial que incluirá hemograma, PCR, PCT y gasometría, hemocultivo +/- sedimento de orina +/- BAL/AT e inicio de tratamiento antibiótico empírico.

En aquellos casos con afectación neurológica o sepsis clínica o sepsis confirmada microbiológicamente por un microorganismo diferente a SPCN, se completará el estudio diagnóstico con una punción lumbar en la que realizaremos estudio bioquímico, cultivo y tinción de Gram de LCR (siempre y cuando la situación clínica del paciente lo permita) como se muestra en el algoritmo 1.

3.7 TRATAMIENTO.

3.7.1 TRATAMIENTO EMPÍRICO.

Según la epidemiología de nuestro centro, el tratamiento empírico recomendado será:

Sospecha de sepsis en paciente portador de catéter vascular (o retirado en las 48 horas previas): vancomicina + amikacina**. Según la evolución clínica, se considerará añadir cefotaxima.**

Sospecha de sepsis en paciente no portador de catéter vascular: ampicilina + amikacina.

En aquellos pacientes **colonizados por microorganismos multirresistentes** debemos tener en cuenta que la colonización no equivale a infección y que no se ha relacionado la flora colonizadora con los microorganismos causantes de bacteriemia en la UCI-N de nuestro centro. A modo de ejemplo, durante el año 2017, dentro del proyecto Resistencia Zero llevado a cabo en la UCI de neonatos y que implica la realización de cultivos de vigilancia periódicos, se detectó colonización por bacterias multirresistentes (BMR) en 95 niños, no presentando hemocultivo positivo a la cepa colonizante ninguno de estos. Si analizamos, los datos a la inversa, en los 468 niños de la unidad en los que el hemocultivo fue positivo, sólo se aisló un BMR en uno de ellos (*K. pneumoniae* BLEE) no siendo este ninguno de los 16 pacientes en los que se conocía el estado de portador de este tipo concreto de BMR.

Así, el uso empírico de meropenem debe quedar restringido a los siguientes casos:

- **Shock séptico** en pacientes colonizados por enterobacterias productoras de beta-lactamasas BLEE y/o de enterobacterias con hiperproducción de betalactamasas cromosómicas y plasmídicas de tipo AmpC o en brote en la unidad causado por estas bacterias.

- **Mala evolución clínica y analítica** a pesar de 48h de tratamiento antibiótico de amplio espectro, tras descartar un fracaso clínico (absceso, infección de CVC, otras complicaciones) que se define como:

- Aumento del soporte cardiorrespiratorio.
- Empeoramiento analítico

3.7.2 TRATAMIENTO DIRIGIDO Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO.

En aquellos casos en los que el hemocultivo resulte negativo, las analíticas sean de bajo riesgo y los síntomas puedan ser atribuíbles a otra causa no infecciosa, se retirarán los antibióticos a las 48-72 horas.

En los casos en que la sospecha clínico-analítica de sepsis sea franca y los cultivos sean negativos se mantendrá el tratamiento empírico durante 7-10 días siempre y cuando se haya descartado la asociación a meningitis. En caso contrario, se prolongará el tratamiento durante 14-21 días según el tipo de microorganismo sospechado o aislado.

En los casos de sepsis confirmada microbiológicamente, el tratamiento empírico inicial deberá ajustarse al antibiograma debiendo disminuir el espectro antibiótico, preferiblemente en monoterapia.

El tratamiento dirigido de la SNIT quedará sujeto al resultado del cultivo y antibiograma. A continuación se presentan las indicaciones generales de tratamiento:

- Estafilococo plasmocoagulasa negativo: VANCOMICINA. Se limitará el uso de la teicoplanina a pacientes con problemas de accesos venosos o en pacientes con disfunción renal (ver apartado específico de infección asociada a catéter) en los que no sea necesario tratar una infección del SNC.

- *Staphylococcus aureus*: CLOXACILINA si sensible a meticilina y VANCOMICINA si resistente a meticilina.
- *Enterococcus faecalis*: AMPICILINA. *Enterococcus faecium:* VANCOMICINA.
- *Escherichia coli:* AMPICILINA si sensible, CEFOTAXIMA si resistente a ampicilina y MEROPENEM si cepa productora de BLEE/AMPc.
- *Klebsiella* spp.: CEFOTAXIMA y si se trata de una cepa productora de BLEE/AMPc: MEROPENEM.
- *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *Acinetobacter* spp.: MEROPENEM
- *Pseudomonas aeruginosa:* CEFTAZIDIMA
- *Candida* spp: FLUCONAZOL o ANFOTERICINA B LIPOSOMAL. Ver protocolo específico.

3.2.7.1. SEPSIS RELACIONADA CON EL CATÉTER:

- Hemocultivo positivo para SPCN: VANCOMICINA durante 7 días y valorar retirar el catéter.

- Punta de catéter positiva para SPCN independientemente del resultado del hemocultivo: VANCOMICINA durante 5-7 días después de la retirada del catéter.

- En el caso de hemocultivo persistentemente positivo, retirar dispositivos antiguos y mantener VANCOMICINA durante 7 días después del último hemocultivo positivo.

- En el caso que el patógeno responsable sea otro microorganismo diferente al SPCN (como *Enterococcus* spp, bacilos Gram negativos o *Candida* spp.) se realizará un tratamiento dirigido ajustado al antibiograma y la duración dependerá del microorganismo (ver protocolo de bacteriemia relacionada con CVC en www.upiip.com).

3.2.7.2. INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO: tratamiento específico durante 10-14 días si se descarta meningitis.

3.2.7.3. MENINGITIS BACTERIANA: si meningitis por cocos Gram positivos, tratamiento específico durante un mínimo de 14 días. Si meningitis por bacilos Gram negativos, tratamiento específico durante un mínimo de 21 días.

3.7.3 DOSIFICACIÓN DE LOS PRINCIPALES ANTIMICROBIANOS.

(A) VANCOMICINA:

Meningitis : 15mg/kg

Bacteriemia: 10mg/kg.

Intervalos de dosis para vancomicina

Semanas de edad postmenstrual	Días postnatales	Intervalo
≤29	0-14días >14días	18h 12h
30-36	0-14días >14días	12h 8h
37-44	0-7días >7días	12h 8h
>45	TODOS	c/6h

(B) AMIKACINA:

Intervalos de dosis para amikacina

Semanas de edad postmenstrual	Días postnatales	Dosis (mg/kg)	Intervalo
≤29	0-7días 8-28días ≥29días	18 15 15	48h 36h 24h
30-34	0-7días ≥8días	18 15	36h 24h
≥35	TODOS	15	24h

(C) CEFOTAXIMA:

50 mg/kg/dosis.

Intervalos de dosis para cefotaxima

Semanas de edad postmenstrual	Días postnatales	Intervalo
≤29	0-28días >28días	12h 8h
30-36	0-14días >14días	12h 8h
37-44	0-7días >7días	12h 8h
>45	TODOS	c/6h

(D) MEROPENEM:

Sepsis: 20mg/kg

Intervalos de dosis para meropenem

Semanas de edad postmenstrual	Días postnatales	Intervalo
<32	0-14días >14días	12h 8h
≥32	0-7días >7días TODOS	12h 8h

Meningitis e infecciones por *P. aeruginosa,* en todas las edades: 120mg/kg/día administrado cada 8h.

(E) CEFTAZIDIMA:

50mg/kg/dosis

Intervalos de dosis para ceftazidima

Semanas de edad postmenstrual	Días postnatales	Intervalo
≤29	0-28días >28días	12h 8h
30-36	0-14días >14días	12h 8h
37-44	0-7días >7días	12h 8h
>45	TODOS	c/8h

(F) CLOXACILINA:

25mg/kg/dosis

Intervalos de dosis para cloxacilina

Dias postnatales	Peso	Intervalo
≤7 días	≤2kg >2kg	12h 8h
>7 días	≤2kg >2kg	8h 6h

(G) AMPICILINA

Meningitis: 100mg/kg/dosis

No meningitis: 50mg/kg/dosis

Intervalos de dosis para ampicilina

Semanas de edad postmenstrual	Días postnatales	Intervalo
≤29	0-28días >28días	12h 8h

30-36	0-14días >14días	12h 8h
37-44	0-7días >7días	12h 8h
>45	TODOS	c/6h

3.8 MONITORIZACIÓN DE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS.

Debido a los cambios diarios en la fisiología del neonato (tanto por la propia maduración como por su situación clínica y los tratamientos a los que es sometido en la UCI-N) es fundamental monitorizar las concentraciones plasmáticas de determinados antibióticos, tanto para garantizar su efecto terapéutico como para evitar potenciales efectos adversos.

De los antibióticos utilizados habitualemente en UCI-N en SNIT, los aminoglucósidos (amikacina) y los glucopéptidos (vancomicina) son los que presentan por sí mismos más variabilidad inter- e intrapersonal (y por lo tanto, sufren mayores modificaciones por los cambios en la fisiología del neonato); por lo que son los seleccionados para realizar determinación sistemática de concentraciones plasmáticas, especialmente en los tratamientos de duración superior a las 48-72 horas.

A continuación se detallan cómo realizar la monitorización de concentraciones plasmáticas de amikacina y vancomicina.

AMIKACINA
<u>Obtención de muestras (volumen mínimo 1ml):</u> - Si dosis única cada 24h/36h/48h: **extracción a les 8-12h** de la administración *(petición: Sèrum – amikacina)* - Si administración dosis múltiples diarias:

-**Valle** (antes de la administración del fármaco). *(petición: Sèrum – amikacina vall)*

-**Pico** (una hora después del inicio de la administración). *(petición: Sèrum – amikacina pic)*

Concentraciones terapéuticas:

- Administración en dosis única cada 24h/36h/48h: modificar o mantenir intervalo según concentración
  - Concentraciones entre 1 – 8 µg/ml: dosificar cada 24 h.
  - Concentraciones entre 9 – 16 µg/ml: dosificar cada 36 h.
  - Concentraciones entre 16 – 26 µg/ml: dosificar cada 48 h.
  - Concentraciones > 26 µg/ml: pasar a multidosis.
- Administración de amikacina en regimen de dosis múltiples diarias
  - Concentraciones valle: 1 - 8 µg/ml
  - Concentraciones pico: 20 - 30 µg/ml

Monitorización (tiempo): Primera determinación a partir de las 24 h después del inicio del tratamiento*, posteriormente cada 3-4 días. Si se modifica la dosis: después de la siguiente dosis (en caso de dosis cada 24h/36h/48h) o después de 24h del cambio (si dosis múltiples diarias).

**individualizar si previsión tratamiento <48-72h.*

Intoxicación: Concentraciones a las 8-12h mayores de 26 µg/ml

Valle: >10 µg/ml

Pico: > 40 µg/ml

En caso de intoxicación suspender la administración hasta que las concentraciones valle sean terapéuticas. Reiniciar en pauta de dosis múltiples diarias (según consejo farmacoterapéutico).

VANCOMICINA

Obtención de muestras (volum mínimo 1 ml):

- **Valle** (inmediatamente antes de la administración del fármaco). *(petició: Sèrum – vancomicina vall)*
- Si meningitis, también se debe determinar la concentración pico (2 horas después del inicio de la infusión).

Concentraciones terapéuticas:

- Concentraciones valle: 10-15 µg/ml.
- Concentraciones pico: 18-30 µg/ml.

Monitorización (tiempo):

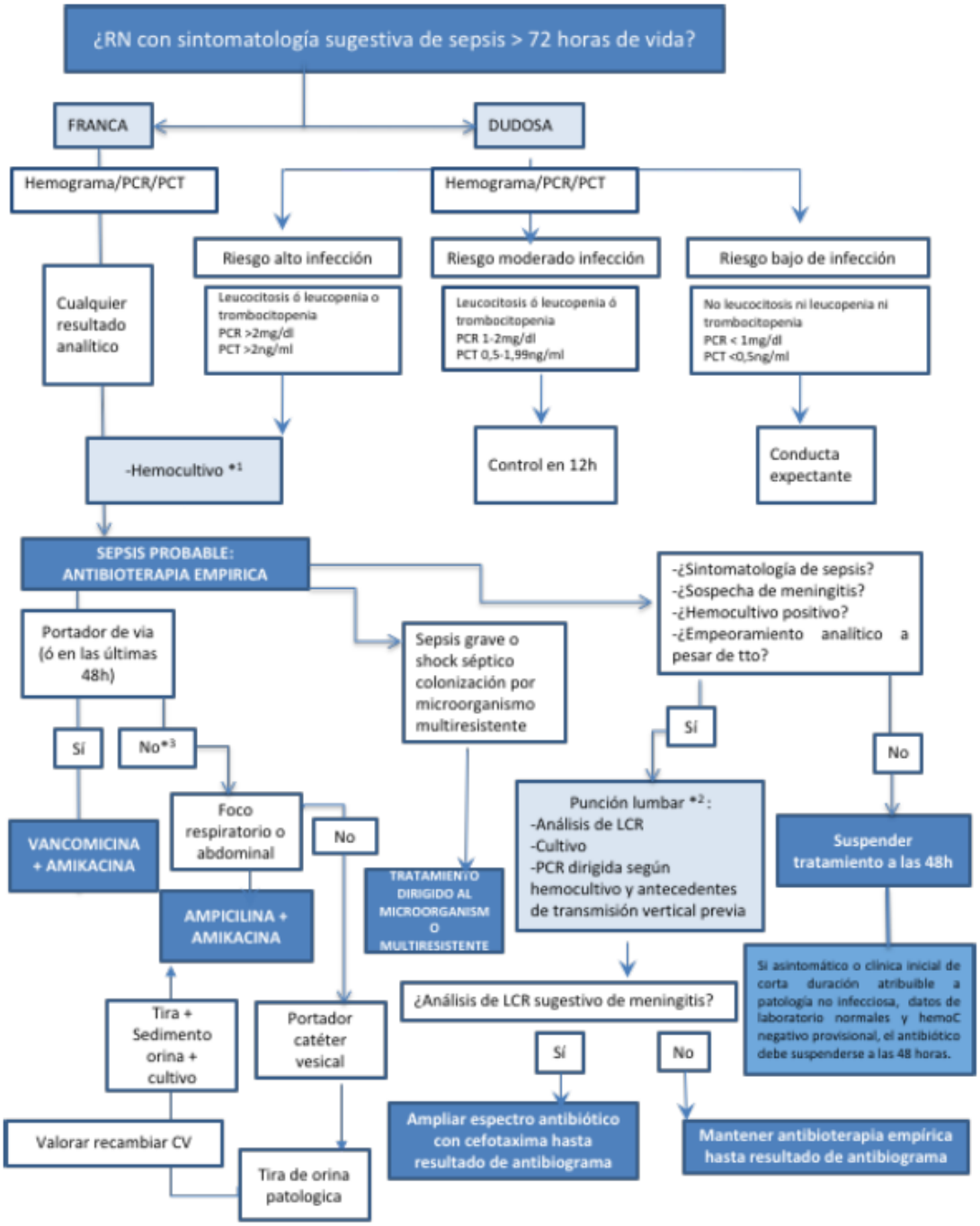
- Primera determinación: a la 4a-5a dosis (antes en caso de disfunción renal).
- Posteriormente control cada 3-5 días (si no se realiza cambio de dosis).
- En caso de cambio de dosis, a la 4a-5a dosis (antes en caso de disfunción renal).

Intoxicación: Concentraciones valle > 20 µg/ml.

Actuación: *Si función renal correcta*: Saltar la siguiente dosis, y posteriormente disminuir dosis o ampliar intervalo de administración. Control de función renal y de concentraciones valle hasta la normalización. *Si disfunción renal*: suspender tratamiento hasta la normalización de concentraciones valle y cuando se reinicie ajustar dosis a función renal. En función del grado de insuficiencia renal, optimización de la diuresis y si precisa, iniciar terapia de sustitución renal (diálisis peritoneal o hemofiltración). No es útil la hemodiálisis.

Para cualquier consejo sobre monitorización de concentraciones plasmáticas o cambios de dosis, contactar con el Laboratorio de Fármacos (Dr. Vima) 6973/4840.

3.9 ALGORITMO.



* 1 Siempre que se pueda se realizará hemocultivo periférico, excepto en prematuros extremos, en los que se extraerá de catéter si refluye. Se extraerán muestras de 1ml en RN < 2500g y 2ml en aquellos de > 2500g

•2 La punción lumbar se realizará lo antes posible, preferiblemente en el momento del diagnóstico, previo al inicio del antibiótico, si la situación clínica del paciente lo permite y siempre que no retrase el inicio del tratamiento antibiótico. En aquellos pacientes en los que el hemocultivo sea positivo a SPCN, valorar la necesidad de punción lumbar dependiendo de la sintomatología que haya presentado.

•3 Realizar sedimento de orina por bolsa si sepsis no asociada a catéter o sospecha de candidemia.

4. BIBLIOGRAFIA.

1. Olona Cabases M et al. Manual VinCat 2017. Programa de vigilància de les infeccions nosocomials als hospitals de Catalunya. Generalitat de Catalunya. Departament de salut.
2. Protocol NeoKiss. Nosocomial infection surveillance for preterm infants with birthweight<1500g. National Reference Center for Nosocomial Infection Surveillance at the Institute for Hygiene and Environmental Medicine Charité. University Medicine Berlin. 24 February 2010
3. Morven S Edwards, MD, . Uptodate Bacterial meningitis in the neonate: clinical features and diagnosis. Last uptodated 01, august 2017.
4. Morven S Edwards, MD. Uptodate: Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. Last updated: Aug 14, 2017
5. C. Auriti et al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012;97:F368–F370.
6. Won-Ho Hahn, Joon-Hwan Song, Ho Kim & Suyeon Park (2017): Is procalcitonin to C-reactive protein ratio useful for the detection of late onset neonatal sepsis?, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, DOI:10.1080/14767058.2017.1297410
7. Deepak Sharma, Nazanin Farahbakhsh, Sweta Shastri & Pradeep Sharma(2017): Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, DOI: 10.1080/14767058.2017.1322060
8. Liu S, Hou Y, Cui H. Clinical values of the early detection of serum procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells for neonates with infectious disease. Pak J Med Sci. 2016;32(6):1326-1329
9. Jueseong Lee, MD et al. The influencing factors on procalcitonin values in newborns with noninfectious conditions during the first week of life. Koren J Pediatr 2017, 60(1): 10-16.
10. In Ho Park MD et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker of neonatal sepsis. Koren J Pediatr 2014, 57(10): 451-456.
11. Agnieszka Kordek, et al. Usefulness of estimation of blood procalcitonin concentration versus C-reactive protein concentration and white blood cell count for therapeutic monitoring of sepsis in neonates. Postepy Hig Med Dosw (onine), 2014; 68: 1516-1523

12. Bústos B. Raul et al. Procalcitonina para el diagnóstico de la sepsis tardía en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento. Rev Chilena de Infectologia 2012; 29(5): 511-516.
13. Pontrelli et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. BMC Infectious Disease (2017)17:302
14. D. Pérez Solísa et al. Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal de origen nosocomial. An Pediatr (Barc) 2006;64:349-53 - Vol. 64 Núm.4
15. López Bustos Jose B et al. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. BMC Pediatrics 2006; 6: 16.
16. Pauwels S, Allegaert K. Therapeutic drug monitoring in neonates. *Arch Dis Child*, 2016;101(4):377-381.
17. Kontou A, Sarafidis K, Roilides E. Antimicrobial dosing in neonates. *Expert Rev Clin Pharmacol,* 2017. DOI: 10.1080/17512433.2017.1279968
18. Gonzalez J, Ahern J, Noyes E, Corriveau M, Mercier C. Identification of Risk Factors for Elevated Neonatal Gentamicin Trough Concentrations. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016;21(2):133–139
19. Zhao W, Lopez E, Biran V, Durrmeyer X, Fakhoury M, Jacqz-Aigrain E. Vancomycin continuous infusion in neonates: dosing optimisation and therapeutic drug monitoring. *Arch Dis Chid*, 2013, 98:449-453.
20. Touw DJ[1], Westerman EM, Sprij AJ. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. Clin Pharmacokinet. 2009;48(2):71-88. doi: 10.2165/0003088-200948020-00001.
21. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal Infectious diseases. Evaluation of neonatal sepsis. Pediatr Clin North Am. 2013; 60:367-89).
22. Singer M, Deutschamnn CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The third international Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801.
23. Molina-Cabrillana J, Santana-Reyes C, Hernández J, López I. Dorta E. Incidence of nosocomial infections at a neonatal intensive care unit: a six-year surveillance study. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006;24:307-12.

24. Santesteban Otazu E, Rodriguez Serna A, Goñi Orayen C, Pérez Legorburu A, Echeverría Lecuona MJ, Martinez Ayucar MM et al. Mortalidad y morbilidad de neonatos de muy bajo peso asistidos en el País Vasco y Navarra (2001-2006): estudio de base poblacional. An Pediat, 2012; 77: 317-22.
25. Hernández-Bou S, Álvarez Álvarez C, Campo Fernández MN, García Herrero MA, Gené Giralt A, Giménez Pérez M, et al. Hemocultivos en urgencias pediátricas. Guía práctica de recomendaciones: indicaciones, técnica de extracción, procesamiento e interpretación. Anales de Pediatría. 2016 May;84(5):294.e1-294.e9.
26. Rodríguez Díaz JC, Guna Serrano R, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. 2017. 62. Rodríguez Díaz JC (coordinador). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2017.
27. Andre C. Kalil Mark L. Metersky Michael Klompas John Muscedere Daniel A. Sweeney Lucy B. Palmer Lena M. Napolitano Naomi P. O'GradyJohn G. Bartlett Jordi Carratalà. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america and the american thoracic society. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 63, Issue 5, 1 September 2016, Pages e61–e111,
28. Ruiz M1, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcón A, Lledó R, Asenjo MA, Maldonaldo A. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Jul;162(1):119
29. I. Jordan. E. Esteban. Manejo práctico de la neumonía asociada a ventilación mecánica en pediatría. Actualización 2013. Protocolos de la Sociedad y fundación española de cuidados intensivos pediátricos.
30. Cernada M., Brugada M, Golombek S, Vento M. Ventilator –Associated Pneumonia in neonatal patients: an Uptodate. Neonatology 2014:105:98-107.
31. Centers for Disease Control and Prevention: Criteria for defining nosocomial pneumonia.www.cdc.gov/ncidod/hip/NNIS/members/penumonia/Final/PneuCriteriaFinal.pdf (accessed January 17, 2009)