I REUNIÓN SEGURNEO-SEN DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

USO DE MEDICAMENTOS EN LA UCI NEONATAL

Madrid, 1 de abril de 2016

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

Antibioterapia en Sepsis Neonatal

Dra. B. Fernández Colomer

SENeo
SECA
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CALIDAD ASISTENCIAL
segurneo-sen

Neohuca
hospital universitario central asturias
SERVICIO DE NEONATOLOGÍA
AGC de Pediatría

Grupo Castrillo

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed | ("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) AND "Infant, Newborn"[Mesh] | Search

Create RSS | Create alert | Advanced | Help

Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...

Text availability
Abstract
Free full text
Full text

PubMed Commons
Reader comments
Trending articles

Publication dates
5 years
10 years
Custom range...

Species
Humans
Other Animals

Clear all

Show additional filters

Summary | 20 per page | Sort by Most Recent | Send to:

Search results

Items: 1 to 20 of 9123

<< First | < Prev | Page 1 of 457 | Next > | Last >>

1. Gentamicin Dosing in Therapeutic Hypothermia; a Quality Improvement Initiative.
Whitla L, Fitzgerald D, Twomey A, Knowles S, Murphy JF.
Ir Med J. 2016 Jan;109(1):348. No abstract available.
PMID: 26904795
Similar articles

2. DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS AMONG URBAN THAI CHILDREN: A 10-YEAR REVIEW.
Vandepittel WP, Rattanasataporn R, Treeratweeraphong V.
Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2015 Sep;46(5):892-900.
PMID: 26863860
Similar articles

3. [Early microbial contact and child health].
Rautava S.
Duodecim. 2015;131(22):2099-106. Review. Finnish.
PMID: 26749903
Similar articles

4. Trends of Antibiotic Consumption in Korea According to National Reimbursement Data (2008-2012): A Population-Based Epidemiologic Study.
Yoon YK, Park GC, An H, Chun BC, Sohn JW, Kim MJ.
Medicine (Baltimore). 2015 Nov;94(46):e2100. doi: 10.1097/MD.0000000000002100.
PMID: 26579825 **Free PMC Article**
Similar articles

5. The Cost of a Culture and Doctoring at a Distance.
Pai VV, Vella LA, Fieldston ES.
Hosp Pediatr. 2015 Nov;5(11):597-9. doi: 10.1542/hpeds.2015-0083. No abstract available.
PMID: 26526807
Similar articles

6. Outcomes After Skin and Soft Tissue Infection in Infants 90 Days Old or Younger.
Hester G, Hersh AL, Mundorff M, Korgenski K, Wilkes J, Stoddard G, Byington CL, Srivastava R.
Hosp Pediatr. 2015 Nov;5(11):580-5. doi: 10.1542/hpeds.2014-0232.
PMID: 26526804
Similar articles

Filter your results:

All (9123)
Biblioteca Virtual gcSalud. Gobierno del Principado de Asturias (1450)
Free Full Text (1756)
Full text (5195)
Links to PMC (942)
Published in the last 5 years (1676)
Review (1361)
Publicaciones en PubMed del HUCA (1)

Manage Filters

New feature
Try the new Display Settings option - **Sort by Relevance**

Results by year

Download CSV

Find related data
Database: Select
Find items

Search details
"Anti-Bacterial Agents"[Mesh] AND "Infant, Newborn"[Mesh]

Red Pediatrix: 220 UCIN: 208.459 neonatos

TABLE 2 Most Commonly Reported Medications

Medication Name	Frequency, *A*	Courses, *B*	Exposure, *C*
Ampicillin	186 799	183 184	175 792
Gentamicin	171 388	166 777	145 835
Ferrous sulfate	90 152	85 091	68 285
Vitamin (multivitamin)	64 329	62 552	57 855
Cefotaxime	55 455	53 529	46 412
Caffeine citrate	48 814	44 814	33 010
Furosemide	47 278	43 536	21 227
Vancomycin	44 218	41 011	25 059
Beractant (Survanta)	36 410	33 515	30 029
Metoclopramide	27 541	26 019	20 848

Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, et al. *Pediatrics 2006;117(6): 1979–87.*

Red Pediatrix: 305 UCIN: 450.368 neonatos

Table 1 Medications most commonly used in the NICU

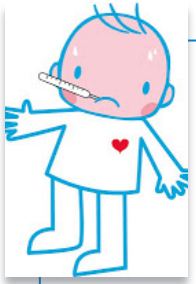
Rank	Medication	Exposure[a]	Courses[a]	Days of use[a]
1	Ampicillin	681	709	3,069
2	Gentamicin	676	785	3,521
3	Caffeine citrate	156	199	3,908
4	Vancomycin	91	150	987
5	Beractant	82	91	103
6	Furosemide	81	171	668
7	Fentanyl	70	86	677
8	Dopamine	62	77	327
9	Midazolam	61	71	679
10	Calfactant	56	66	72

[a]Units for courses, exposure, and days of use, per 1,000 infants.

Hsieh EM, Hornik CP, Clark RH, et al. *Am. J. Perinat 2013; Dec 17*

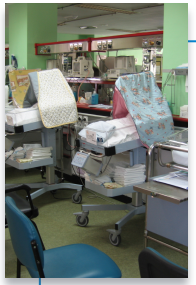
Uso

Patología infecciosa en frecuente, especialmente en los prematuros, inmunológicamente vulnerables y expuestos a riesgos.



Motivo de ingreso: “sospecha de sepsis”.

Inicio precoz de antibioterapia: mejor pronóstico



Entre **30 y 50%** de los neonatos ingresados en Neonatología recibe uno o varios cursos de antibióticos. Especialmente UCIN*.

* Hasta un 95% en algunas series

Más del 70% de los RNMB

Sobre-uso / mal-uso

- SRIS no infecciosos son frecuentes: ⇧Falsos positivos.
- Por cada tratamiento confirmado, se ponen entre 10 y 100 no confirmados.
- Nos “olvidamos” de suspender los antibióticos ante un falso positivo.
- Usar un amplio-espectro no justificado de forma empírica.
- Mantener politerapia tras conocer antibiograma
- Prolongar la duración del tratamiento de forma indebida/innecesaria.

Uso / sobre-uso / mal-uso

TABLE 2. Secular Trends of Antibiotic Consumption for the Treatment of Confirmed Infections and Preemptive Therapies Among Neonates, University of Geneva Hospitals, 2001–2008: Treatment-days and Treatment Durations

Year	Overall Use of Antibiotics			Confirmed Infections			Preemptive Treatment		
	N	TD	Mean (SD)	N (%)	TD	Mean (SD)	N (%)	TD	Mean (SD)
2001	139	1125	8.3 (±8.8)	56 (40)	798	14.8 (±10.9)	83 (60)	327	4.0 (±1.8)
2002	134	1095	8.2 (±7.5)	49 (37)	685	14.0 (±9.8)	85 (63)	410	4.8 (±1.9)
2003	175	1256	7.2 (±6.5)	56 (32)	759	13.6 (±8.2)	119 (68)	497	4.2 (±1.4)
2004	188	1089	5.8 (±4.8)	41 (22)	482	11.8 (±7.2)	147 (78)	607	4.1 (±1.6)
2005	155	1079	7.0 (±5.3)	51 (33)	648	12.8 (±5.6)	104 (67)	431	4.2 (±1.6)
2006	159	1099	6.9 (±6.7)	51 (32)	620	12.2 (±9.8)	108 (68)	479	4.4 (±1.7)
2007	201	1126	5.6 (±4.4)	49 (24)	525	10.9 (±6.1)	152 (76)	601	4.0 (±1.5)
2008	130	818	6.4 (±5.2)	35 (27)	411	11.7 (±7.3)	95 (73)	407	4.4 (±1.9)
Total	1281	8687	6.8 (±6.2)	388 (30)	4928	12.8 (±8.4)	893 (70)	3759	4.2 (±1.7)
Trend*	No trend		−3.5%	−6.5%		−2.9%	+3.4%		No trend
P	0.78		<0.001	0.01		<0.001	0.03		0.69

*Trend: time trend analysis adjusted for gestational age and seasonality.

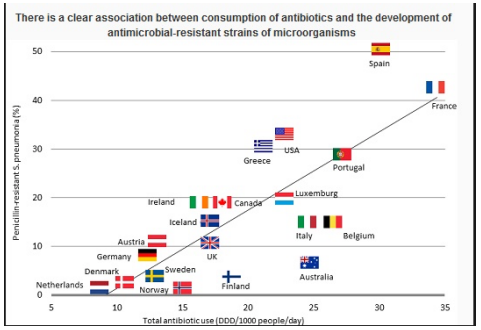
N indicates number of antibiotic treatment courses; TD, treatment-days; SD, standard deviation.

Zingg W, Pfister R, Posfay-Barbe KM, et al. *Secular trends in antibiotic use among neonates: 2001-2008*. Pediatr Infect Dis J 2011;30:365–70

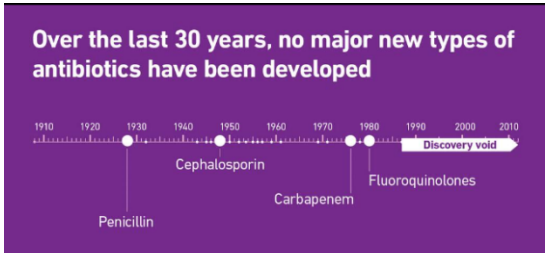
Problemas

- Resistencias bacterianas
- Alteración microflora intestinal
- Riesgo de ECN
- Colonización por Candida spp
- Riesgo de muerte
- Errores de medicación: medicación “off-label”
- Riesgos intrínsecos del fármaco: nefrotoxicidad, hepatotoxicidad
- Monitorización de niveles: extraciones frecuentes.

Resistencias bacterianas



- Problema de salud pública
- Relacionadas con el consumo
- Brotes epidémicos, cierre de unidades, muertes “evitables”.
- Las UCIN son áreas de especial riesgo.
- Pocos nuevos antibióticos en desarrollo y especialmente para neonatos.
- Consumo de recursos sanitarios.
- Elevados costes.



Principales resistencias y Nivel de riesgo

Urgencia

Grave

Relativo

HAZARD LEVEL URGENT

These are high-consequence antibiotic-resistant threats because of significant risks identified across several criteria. These threats may not be currently widespread but have the potential to become so and require urgent public health attention to identify infections and to limit transmission.

Clostridium difficile (C. difficile), Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE), Drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* (cephalosporin resistance)

CPM

HAZARD LEVEL SERIOUS

These are significant antibiotic-resistant threats. For varying reasons (e.g., low or declining domestic incidence or reasonable availability of therapeutic agents), they are not considered urgent, but these threats will worsen and may become urgent without ongoing public health monitoring and prevention activities.

Multidrug-resistant *Acinetobacter*, Drug-resistant *Campylobacter*, Fluconazole-resistant *Candida* (a fungus), Extended spectrum β-lactamase producing Enterobacteriaceae (ESBLs), Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE), Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, Drug-resistant Non-typhoidal *Salmonella*, Drug-resistant *Salmonella* Typhi, Drug-resistant *Shigella*, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Drug-resistant *Streptococcus pneumonia*, Drug-resistant tuberculosis (MDR and XDR)

SAMR
BLEE
ERV
Pseudomonas

HAZARD LEVEL CONCERNING

These are bacteria for which the threat of antibiotic resistance is low, and/or there are multiple therapeutic options for resistant infections. These bacterial pathogens cause severe illness. Threats in this category require monitoring and in some cases rapid incident or outbreak response.

Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA), Erythromycin-resistant *Streptococcus* Group A, Clindamycin-resistant *Streptococcus* Group B

EGB

Resistencias bacterianas

Colonisation strain	Penicillin-tobramycin regimen	Amoxicillin-cefotaxime regimen	Relative risk (95% CI)
Gram-negative bacillus resistant to cefotaxime	6·8 (16/2339)	21·4 (41/1914)	3·14 (1·76–5·56)
Gram-negative bacillus resistant to tobramycin	1·2 (3/2519)	0 (0/2706)	..
Gram-negative bacillus resistant to cefotaxime or tobramycin	8·9 (19/2128)	21·4 (41/1914)	2·42 (1·41–4·15)
Cefotaxime-resistant *Enterobacter* spp	6·8 (15/2197)	20·3 (39/1917)	2·98 (1·64–5·38)
Gram-negative bacillus resistant to empiric therapy of unit*	1·2 (3/2519)	21·4 (41/1914)	17·98 (5·57–58·01)

Data are (colonising events/patient days at risk) ×1000.
*Tobramycin resistant in unit using penicillin-tobramycin regimen and cefotaxime resistant in unit using amoxicillin-cefotaxime regimen.

Table 2: **Risk of colonisation with resistant gram-negative bacilli and antibiotic regimen**

de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. Lancet 2000;355:973–978

Resistencias bacterianas

TABLE 3 Risk Factors for MDR GNB Acquisition by Univariate and Multivariate Analysis

Risk Factors	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	*P*	OR (95% CI)	*P*
Birth weight (every 100-g decrease)	0.99 (0.85–1.17)	.974		
Gestational age (every 2-week decrease)	1.07 (0.94–1.22)	.285		
Outborn	2.12 (1.25–3.59)	.005	2.07 (0.88–4.75)	.098
Underlying chronic conditions				
Congenital anomalies	2.33 (0.96–5.89)	.063	1.01 (0.31–3.27)	.982
Neurologic sequelae	1.91 (0.99–3.65)	.051	1.39 (0.64–3.01)	.408
Renal disease	11.10 (3.31–37.21)	<.001	7.08 (1.74–28.83)	.006
On high-frequency oscillatory ventilator	2.33 (1.11–4.89)	.026	2.33 (0.96–5.66)	.062
Use of total parenteral nutrition and/or intrafat	1.73 (0.93–3.21)	.084	0.64 (0.21–1.98)	.442
Use of central venous catheter	2.16 (1.06–4.42)	.035	2.63 (0.73–9.46)	.140
Previous episode of bacteremia	1.81 (1.04–3.15)	.037	0.65 (0.31–1.38)	.262
Previous antibiotic exposure				
Third-generation cephalosporin	5.72 (3.15–10.35)	<.001	5.97 (2.37–15.08)	<.001
Vancomycin or teicoplanin	3.78 (2.19–6.53)	<.001	0.75 (0.31–1.82)	.523
Carbapenem	6.12 (2.53–14.84)	<.001	3.60 (1.26–10.29)	.017
Antifungal drugs	3.29 (1.01–10.67)	.048	2.03 (0.49–8.43)	.327
Antianaerobic antibiotics[a]	2.98 (1.34–6.64)	.007	1.11 (0.41–3.03)	.832

[a] Metronidazole.

Ming-Horng Tsai, Shih-Ming Chu, Jen-Fu Hsu, et al. Pediatrics 2014;133;e322

Resistencias bacterianas

MRSA: *S. aureus* meticili-R
ESBL: BLEE
VRE: *Enterococo* R a Vancomicina
CRE: Carbapenemasas

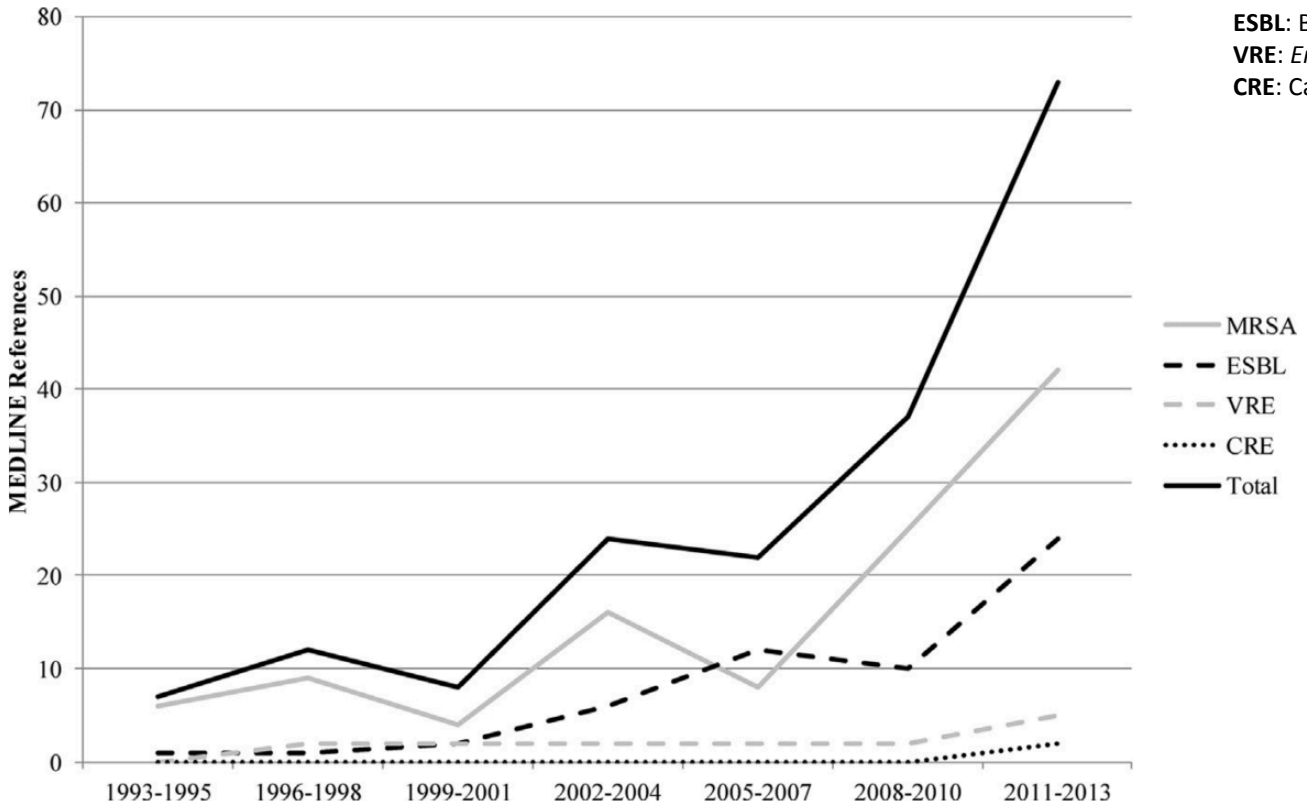


Fig. 3. Publications describing antibiotic-resistant organisms in the NICU, 1993–2013. CRE, carbapenemase-resistant *Enterobacteriaceae*.

Cantey JB, Milstone AM. Clin Perinatol 2015;1-16

Alteración de microflora: ⇧Riesgo de ECN

Red Neonatal NICH: 19 UCIN: 5.600 neonatos EBP

TABLE 2 Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment and Frequency of Prolonged Initial Empirical Antibiotic Treatment According to Network Center ($N = 4039$)

Center	Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment, Median (Range), d	Prolonged Initial Empirical Antibiotic Course (≥5 d), %[a]
1	6 (2–21)	55
2	4 (2–11)	49
3	8 (1–33)	73
4	5 (1–33)	56
5	7 (1–36)	73
6	7 (3–29)	68
7	4 (2–17)	38
8	6 (1–26)	55
9	4 (2–26)	47
10	6 (1–15)	55
11	3 (2–26)	29
12	4 (2–19)	49
13	4 (2–22)	43
14	4.5 (2–23)	50
15	5 (2–32)	54
16	9.5 (2–17)	85
17	4 (2–33)	27
18	4.5 (2–15)	50
19	7 (3–21)	72
Total	5 (1–36)	53 ($N = 2147$)

[a] Proportion of infants included in the study cohort ($P < .001$ for center differences).

TABLE 5 Multivariate Logistic Regression Analysis of Antibiotic Duration and NEC or Death

Outcome	Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment (Odds per Day)		Prolonged Initial Empirical Antibiotic Treatment	
	OR (95% CI)	*P*	OR (95% CI)	*P*
NEC or death (total, $N = 3883$; with outcome, $n = 884$)	1.04 (1.02–1.06)	<.01	1.30 (1.10–1.54)	<.01
NEC (total, $N = 3899$; with outcome, $n = 427$)	1.07 (1.04–1.10)	<.001	1.21 (0.98–1.51)	.08
Death (total, $N = 3882$; with outcome, $n = 631$)	1.16 (1.08–1.24)	<.001	1.46 (1.19–1.78)	<.001

ORs were adjusted for study center, gestational age, small-for-gestational age status, gender, black race, 5-minute Apgar score of <5, rupture of membranes for >24 hours, outborn, prenatal steroid treatment, intrapartum antibiotic treatment, maternal hypertension, maternal hemorrhage, and multiple birth. The total numbers of infants shown represent the numbers of infants with nonmissing outcome and covariate data who were included in each model.

4% de incremento de riesgo de ECN por cada día adicional de tto antibiótico empírico

Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. NICH Neonatal Research Network. Pediatrics 2009;123:58-66

Colonización/Infección por Candida spp

TABLE 1 Cumulative Incidence of Invasive Candidiasis at Centers, 1998–2001

Center	No. (Total Patients)	% With Body Weight 401–750 g	Candidiasis Rate, %
1	458	43.68	2.4
2	289	42.76	3.1
3	190	51.58	4.2
4	434	36.24	4.8
5	281	43.42	5
6	186	38.17	6.5
7	443	52.37	7.4
8	405	50.24	8.4
9	249	40.56	8.8
10	195	32.14	9.7
11	238	43.28	13.9
12	334	56.29	20.4
Total	3702	44.90	7.7

Variation among centers was significant ($P < .001$) using χ^2 analysis.

TABLE 3 Correlations Among Center Characteristics, Initial Antibiotic Courses, BSA Use, and Candidiasis

Variable	CC	*P*
Center characteristics		
Candidiasis, range: 2.4%–20.4%	1.0	N/A
Average birth weight, range: 732–807 g	−0.4829	.1118
Average gestational age, range: 25.5–26.3 wk	−0.4274	.1658
Pre-postnatal day 3 mortality, range: 14.5%–29.2%	0.1259[a]	.6967[a]
Post-postnatal day 3 mortality, range: 9%–26.8%	0.2105	.5114
Initial antibiotic courses		
Candidiasis, range: 2.4%–20.4%	1.0	N/A
% infants with antibiotics for > 5 days, starting on DOL 1, range: 26.9%–69.3%	0.4685[a]	.1245[a]
% infants with antibiotics for > 5 days, starting on DOL 1, with negative culture on DOL 1, range: 24%–67.9%	0.5384	.0709
BSA use		
Candidiasis, range: 2.4%–r20.4%	1.0	N/A
Average days of BSAs per infant, range: 0.9–15.42 days per infant	0.6925	.0126
Average days of BSAs with negative cultures per infant, range: 0.86-13.66 days per infant	0.7048	.0105

DOL indicates day of life.

[a] Spearman rank order correlations for non-normally distributed variables. CCs are otherwise Pearson correlations for normally distributed variables.

Cotten CM, McDonald S, Stoll B, Goldberg RN, Poole K, Benjamin DK Jr; NICH Neonatal Research Network. *Pediatrics 2006;118:717–722*

⇧Riesgo de Mortalidad

Ampi + Gentamicina *vs* Ampi+Cefotaxima

TABLE 3 Adjusted ORs (From Logistic Model)

Variable	OR (95% CI)	
	All Patients in the Model[a]	Only Neonates With EGA of >37 wk and Birth Weight of >2 kg[b]
No. of patients in the model	111 000	40 704[c]
Treated with ampicillin/cefotaxime	1.5 (1.4–1.7)	1.5 (1.1–2)
Report of assisted ventilation on admission day	9.4 (8.1–10.9)	20.5 (15.2–28.1)
Report of history of depression	4.9 (4.3–5.5)	4 (3.1–5.3)
Report of major anomaly	5.1 (4.6–5.6)	12 (9.2–15.7)

EGA indicates estimated gestational age.

[a] Estimated gestational age in the model as a continuous variable.

[b] Birth weight in the model as a continuous variable.

[c] Excludes neonates whose discharge was to another hospital (transfers).

Red Pediatrix: 220 UCIN: 208.459 neonatos

Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. *Pediatrics 2006;117:67–74*

Uso fuera de ficha

- Mas del 90% de los medicamentos usados en las UCIN se hace fuera de ficha técnica.
- Los **antibióticos** y los sedantes son los más frecuentes.
- Mayor riesgo de errores de medicación. Formulaciones no adaptadas.

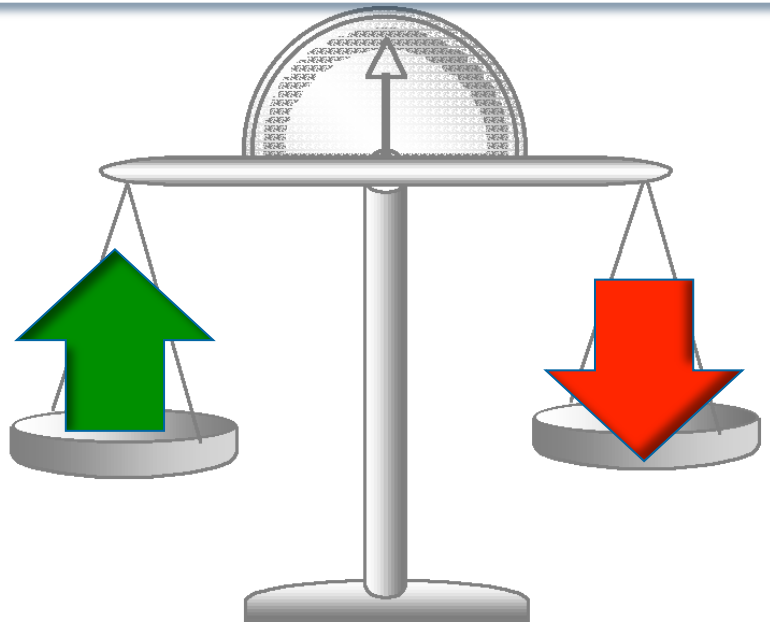
neoVanc

To compare the efficacy of an optimised vancomycin dosing regimen to a standard vancomycin dosing regimen in patients with late onset bacterial sepsis, known or suspected to be caused by Gram-positive microorganisms, within 10 days of the end of vancomycin therapy (EVT).

Equilibrio

- Los antibióticos son un recurso “finito”.
- Las resistencias aumentan de forma más rápida que el desarrollo de nuevos antiinfecciosos.
- Es necesaria una gestión adecuada.

Uso racional de los antibióticos



Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos

Los AB salvan vidas

Los AB mal usados aumentan la mortalidad

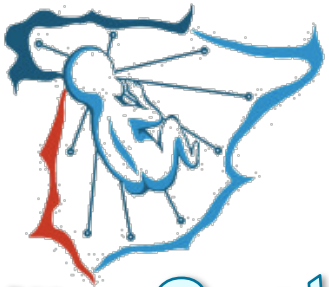
Principios /estrategias

"Antimicrobial stewardship"

- Mejorar el diagnóstico de sepsis.
- Elegir un adecuado tratamiento empírico.
- Retirar el tratamiento empírico lo antes posible si no se confirma la infección.
- No tratar la colonización/contaminación.
- Ajustar la antibioterapia al mínimo espectro, según antibiograma.
- Ajustar dosis y monitorizar toxicidad.
- Ajustar la duración del tratamiento.
- Formación, guías terapéuticas y vigilancia: equipos
- Prevención de las infecciones

Optimización tratamiento

REDES NACIONALES



Grupo Castrillo

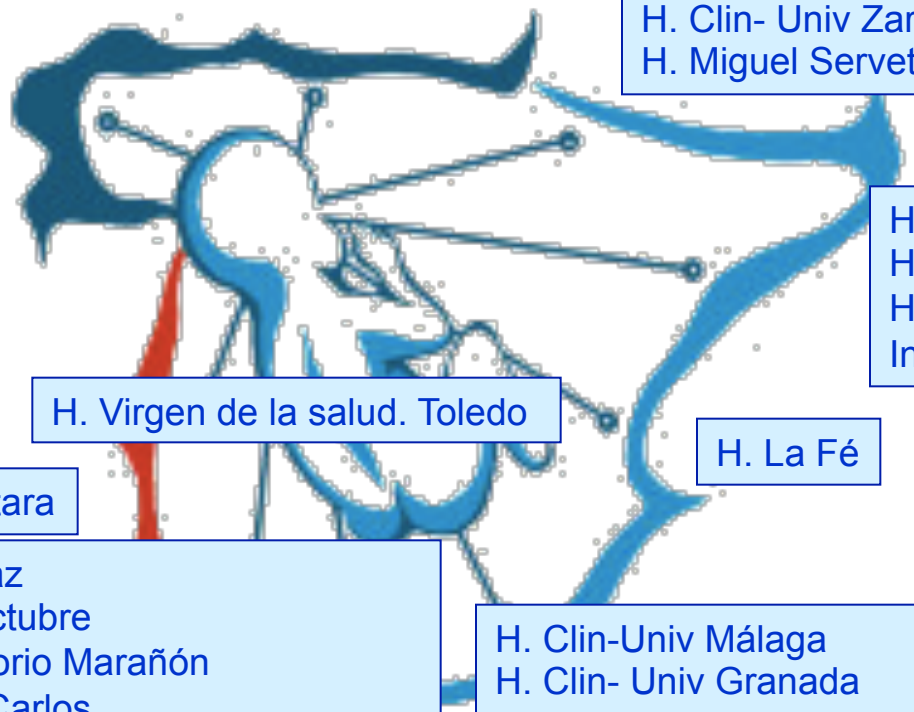
Grupo de Hospitales Castrillo: 1995-2016

H. de Cruces
H. de Donosti
H. Txagorritxu

H. Central Asturias

H. Clin-Univer Santiago
H. Juan Canalejo
H. Álvaro Cunqueiro

H. Clin- Univ Zaragoza
H. Miguel Servet



H. de León
H. Rio Hortega
H Clin-Univ Salam.
H. Clin-Univ Vallad
H. de Segovia
H. del Bierzo
H. de Zamora
H. de Soria

H. Vall d'Hebron
H. Clinic- Maternitat
H. S. Joan de Déu
Int. Dexeus

H. Virgen de la salud. Toledo

H. La Fé

H. San Pedro de Alcántara

H. La Paz
H. 12 Octubre
H. Gregorio Marañón
H. San Carlos
H. Quirón y Quirón San José
H. Puerta de Hierro/Majadahonda

H. Clin-Univ Málaga
H. Clin- Univ Granada
H. Virgen de las Nieves
H. Reina Sofía
H. Virgen del Rocío
H. de Jerez
H. Juan Ramón Jiménez
H. Punta Europa

41 hospitales

H. Clin-Univ Canarias

Líneas de Investigación

- **Sepsis verticales**
  - *J. Perinat. Med. 2000; 28:309-315*
  - *Act. Paediatr 2005; 94: 451-457.*
  - *Arch Dis Child. 2008; 98:F85-F89*
- **Corioamnionitis**
  - *J. Perinat. Med. 2010; 38:269-273*
- **Sepsis Nosocomiales**
  - *J. Perinat. Med. 2002; 30:149-157*
- **Candidiasis Neonatal**
  - *Am. J. Perinat. 2003; 20 (3): 153-163.*
- **Catéteres**
  - *An. Esp. Pediatr. 2000; 53 (5): 470-478.*
  - *An. Esp. Pediatr. 2000; 53 (2): 138-147.*
- **Diagnóstico sepsis: PCT**
  - *BMC Pediatr. 2006 May 18;6:16.*
  - *BMC Pediatr. 2007 Feb 26;7:9.*
- **Meningitis**
  - *An. Esp. Pediatr. 2002; 56 (6): 556-563.*
- **Infecciones Urinarias**
  - *Pediatr Nephrol 2007; 22:1735-41*
- **Infecciones Congénitas**
- **CMV en RNMBP**
  - *An Pediatr. 2014;81:256.e1-4.*
  - *J. Perinat. Med. 2016*
- **Sepsis vírica**

Mejorar el diagnóstico de sepsis

Iniciar o no Iniciar antibioterapia empírica
Retirar antibioterapia en falsa sospecha de sepsis
Confirmar la infección

Una buena definición/criterios diagnósticos

CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA INFECCIONES DE TRANSMISIÓN VERTICAL:

1) **SEPSIS COMPROBADA:** Edad inicio < 72 horas de vida* + clínica y biología de sepsis + hemocultivo positivo

   - En RN > 72 horas de vida para considerar **sepsis vertical** ha de reunir todos los requisitos siguientes: clínica y biología de sepsis, hemocultivo positivo a germen típico de transmisión vertical y aislamiento del mismo germen en exudado vaginal materno y/o exudados periféricos tomados en las primeras 24 h. de vida.

2) **SEPSIS CLINICA:** Edad inicio < 72 horas de vida + factores riesgo de transmisión vertical + clínica y biología de sepsis + Hemocultivo negativo + administración de antibióticos intraparto (no excluyente) + tratamiento antibiótico (≥ 5 días).

3) **BACTERIEMIA:** edad inicio < 72 horas de vida + factores riesgo de infección vertical + no clínica ni biología de sepsis + hemocultivo positivo a germen típico de transmisión vertical.

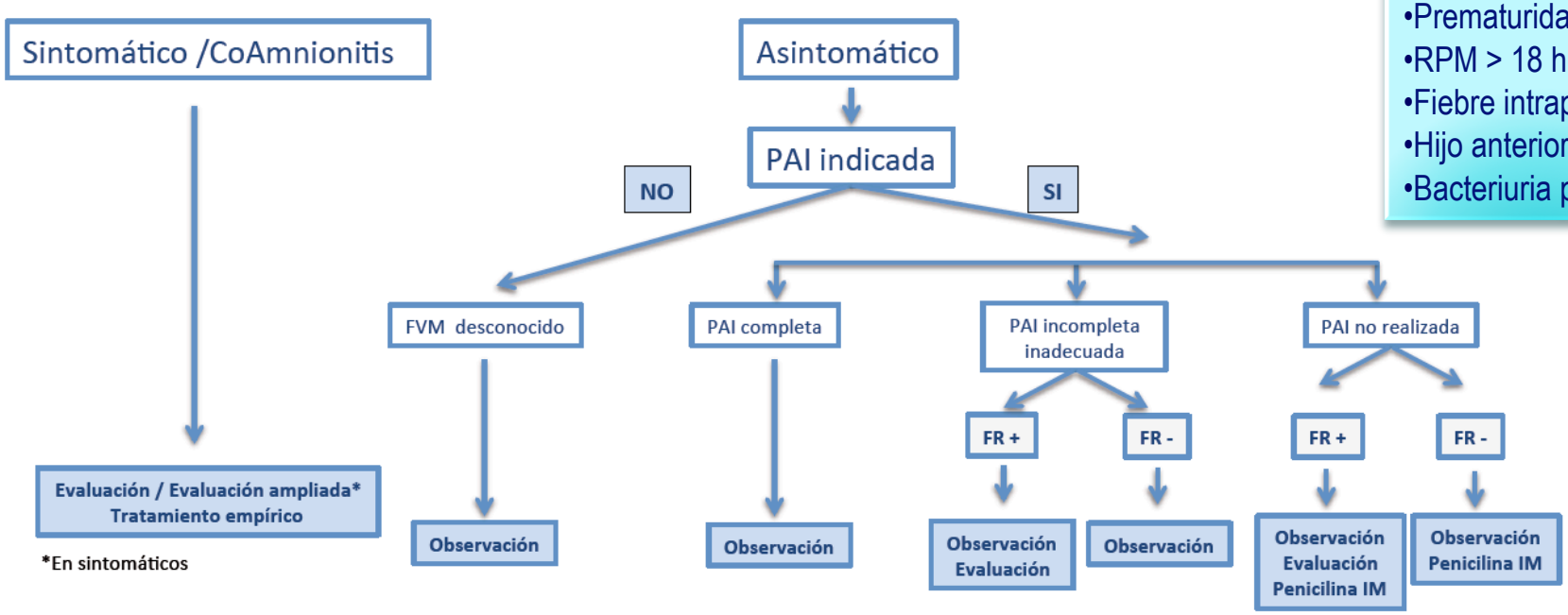
CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA INFECCIONES DE TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL:

SEPSIS COMPROBADA: Edad inicio > 72 horas de vida* + clínica y biología de sepsis + hemocultivo positivo**

- * En RN ≤ 72 horas de vida para considerar **sepsis nosocomial** ha de reunir todos los requisitos siguientes: clínica y biología de sepsis, hemocultivo positivo y alguno de los criterios del C.D.C (otros recién nacidos colonizados por el mismo germen y/o material colonizado con el mismo germen y/o ambiente epidémico).
- * En RN > 72 horas se deben **descartar las sepsis verticales de inicio tardío**, cuyos criterios diagnósticos son: hemocultivo positivo a germen típico de transmisión vertical (EGB, *E. coli*), y que haya factores riesgo de transmisión vertical y/o que se aísle el mismo germen en exudado vaginal materno.
- ** En el caso de ***S. epidermidis***, para considerarlo como causante de infección se requieren dos extracciones periféricas diferentes con positividad en ambas (preferible) o en una extracción periférica y en punta de catéter invasivo al retirarlo. Si hay dificultad para realizar dos extracciones sanguíneas, se puede aceptar una sola punción periférica con toma de sangre con dos equipos de extracción y siembra en dos botellas y que luego se aísle en ambas el mismo *S. epidermidis* (similar antibiograma).

Una buena definición/factores de riesgo

Factores de Riesgo
- Prematuridad
- RPM > 18 h
- Fiebre intraparto: CA
- Hijo anterior con EGB
- Bacteriuria por EGB



*En sintomáticos

PAI (Profilaxis antibiótica intraparto)	
Indicada: -FVM EGB+ -Madre ITU por EGB -Hijo anterior con EGB -FVM desconocido Y - PPE (< 37 sem) ó - RPM > 18 h. ó - Fiebre intraparto ó - PCR frente a EGB + **No Indicada** -FVM negativo -Cesárea electiva** -FVM desconocido sin FR	**Completa** No alérgicas: •Penicilina ó Ampicilina / 4 h. •≥ 2 dosis Alérgicas (no anafilaxia): •Cefazolina / 8h. •≥ 2 dosis (si parto > 8 h.) **Incompleta/inadecuada** •< 2 dosis de Penicilina ó Ampicilina • < 2 dosis de Cefazolina •Clindamicina / 8h. •Vancomicina / 12 h.

** Sin trabajo de parto y bolsa íntegra

Manejo del RN

Factores de riesgo presentes (FR +): PPE < 37 semanas ó RPM ≥ 18 horas.
Observación: vigilancia clínica durante 48 horas. Si clínica, manejo como RN sintomático.
Evaluación: Fórmula leucocitaria y plaquetas + PCR+ Hemocultivo, en las primeras 12-24 h. de vida
Evaluación ampliada: Evaluación + Punción lumbar + Rx. Tórax (si distrés respiratorio)
Penicilina: Penicilina G. IM, 1 dosis en la primera hora de vida: 50.000 UI (≥ 2 kg), 25.000 (< 2 kg)
Tratamiento empírico: Ampicilina + Gentamicina IV

Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas 2012

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Neonatología (SEN), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) y Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC)◇

https://www.dor.kaiser.org/external/DORExternal/research/InfectionProbabilityCalculator.aspx

Probability of Neonatal Early-Onset Infection Based on Maternal Risk Factors

The tool below is meant for clinicians who are interested in calculating the risk of early-onset infection among infants born at or above 34 weeks gestation.

The interactive calculator produces the probability of early-onset infection per 1000 babies by entering values for each maternal risk factor. This calculator is based on the predictive model described in Karen M. Puopolo, MD, PhD, David Draper, PhD, Soora Wi, MPH, Thomas B. Newman, MD, MPH, John Zupancic, ScD, MD, Elice Lieberman, DrPH, MD, Myesha Smith, BS, and Gabriel J. Escobar, MD, "Estimating the Probability of Neonatal Early-Onset Infection on the Basis of Maternal Risk Factors" in the journal Pediatrics 2011;128:e1155-e1163."

Detailed Instructions (Show)

Maternal Predictor	Scenario	Example Scenario
Gestational age	38 weeks 5 days	35(weeks) 5(days)
Highest maternal antepartum temperature	38.5 Celsius	99.5(F)
ROM (hours)	19	12.7
Maternal GBS status	Negative / Positive / Unknown	Positive
Type and timing of intrapartum antibiotics **Select only 1 category. If both Broad spectrum and GBS-specific intrapartum antibiotics were given, please select the appropriate timing among the Broad spectrum categories.**		
Broad spectrum ≥ 4 hrs prior to birth	◉	◉
Broad spectrum < 4 hrs prior to birth	○	○
GBS-specific at anytime	○	○
None	○	○
Predicted probability per 1000 babies==========>	0.69	0.73

Calculate Clear

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

The tool below is intended for the use of clinicians trained and experienced in the care of newborn infants. Using this tool, the risk of early-onset sepsis can be calculated in an infant born ≥ 34 weeks gestation. The interactive calculator produces the probability of early onset sepsis per 1000 babies by entering values for the specified maternal risk factors along with the infant's clinical presentation. The calculator is based on the published work of Karen Puopolo, MD, PhD and Gabriel Escobar, MD [1,2]

Detailed Instructions (Show)

Predictor	Scenario
Incidence of Early-Onset Sepsis	0.6/1000 live births
Gestational age	38 weeks 3 days
Highest maternal antepartum temp.	38.5 Celsius
ROM (hours)	19
Maternal GBS status	Negative / Positive / Unknown
Type of intrapartum antibiotics	Broad spectrum antibiotics > 4 hrs prior to birth / Broad spectrum antibiotics 2-3.9 hrs prior to birth / GBS specific antibiotics > 2 hrs prior to birth / No antibiotics or any antibiotics < 2 hrs prior to birth

	Risk per 1000/births
EOS Risk @ Birth	**0.75**

EOS Risk after Clinical Exam	Risk per 1000/births	Clinical Recommendation	Vitals
Well Appearing	**0.31**	**No culture, no antibiotics**	**Routine Vitals**
Equivocal	**3.74**	**Empiric antibiotics**	**Vitals per NICU**
Clinical Illness	**15.67**	**Empiric antibiotics**	**Vitals per NICU**

Calculate Clear

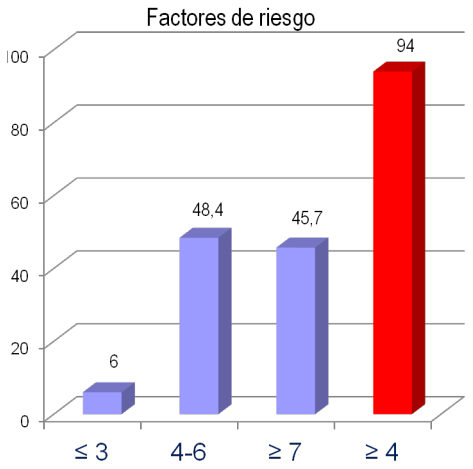
Karen M. Puopolo, MD, PhD, David Draper, PhD, Soora Wi, MPH, et al. Pediatrics 2011;128:e1155-e1163."

Una buena definición/factores de riesgo

2.- Factores de Riesgo en el momento de la sepsis: en este apartado se marcará la presencia de diversos factores de riesgo/protección en el momento de la infección, según lo siguiente:

- **Presencia de catéter**: se marcará como factor cuando está presente en el momento de la sepsis o se haya retirado en las 72 horas previas al inicio de la misma.
- **Alimentación parenteral y grasas**: se marcará como factor cuando está presente en el momento de la sepsis o se haya retirado en las 24 horas previas al inicio de la misma.
- **Ventilación mecánica (invasiva o NCPAP)**: se marcará como factor cuando está presente en el momento de la sepsis o se haya retirado en las 72 horas previas al inicio de la misma.
- **Ingresado en UCIN**: se marcará como factor si el niño está en UCIN en el momento de la sepsis o ha estado previamente. Se detallarán los días que ha estado hasta el inicio de la sepsis.
- **Uso H_2 Antagonistas**: se marcará si el paciente está recibiendo o ha recibido en la semana previa a la sepsis: ranitidina, omeprazol o similares.

- **Criterios de sepsis relacionada con catéter**:
  Presencia de síndrome séptico con hemocultivo periférico positivo **y**
  - Si se retira el catéter: Aislamiento del mismo germen (mismo tipo y antibiograma) en la punta del catéter (método de Maki) y ausencia de otro foco evidente como responsable de la bacteriemia.
  - Si no se retira el catéter: hemocultivo cuantitativo extraído a través del catéter con aislamiento del mismo germen que en el hemocultivo periférico en una proporción 4 veces superior, **ó** positividad del cultivo de la piel circundante a la entrada del catéter y/o conexión del catéter al mismo germen que el hemocultivo periférico, junto con ausencia de otros focos de bacteriemia.



Mejorar el diagnóstico/biomarcadores

Serie blanca | Plaquetas | RFA: PCR/PCT | Citoquinas: IL-6

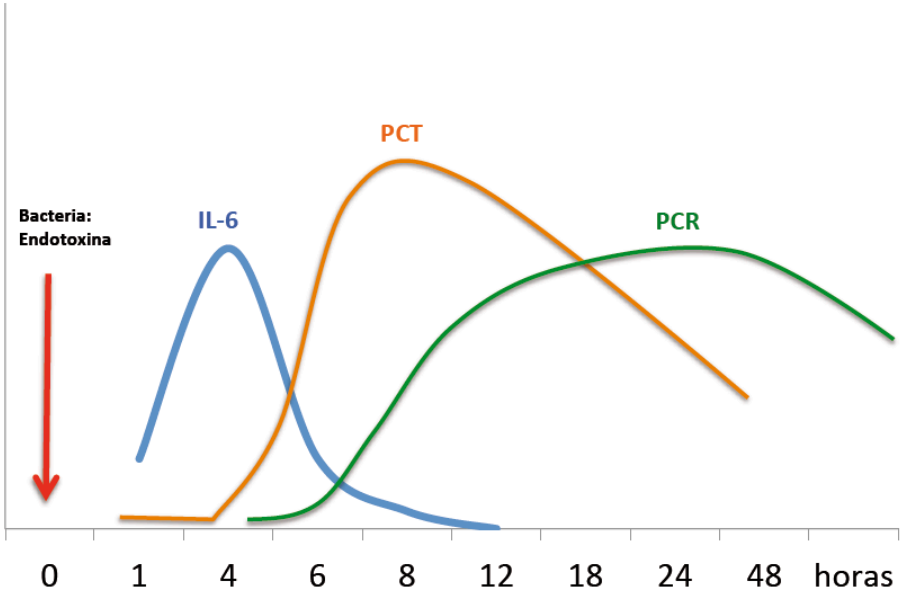


Table 1 Accuracy of diagnostic tests or combinations of tests for early onset neonatal sepsis

Diagnostic test	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Antenatal				
Amniotic TNFα ⩾41 pg/ml[9]	82	79	47	95
PCR for genomic DNA in amniotic fluid[45]	100	100	100	100
Postnatal				
CRP[15]	60–82	93–96	95–100	75–87
CRP, FBE, gastric aspirate[18]	97	61	53	98
Procalcitonin[2 20]	82–100	87–100	86–98	93–100
CD11b[24]	96–100	81–100	22–100	100
CD64[23]	64–97	72–96	64–88	84–98
CD64, IL6 or CRP[23]	81–97	71–87	63–74	86–98
GCSF ⩾200 pg/ml[4 28]	95	73	40	99
Umbilical cord IL6[4 31]	87–90	93	93	93–100
IL6[4 32]	67–89	89–96	84–95	77–91
IL6 and/or CRP[4 32]	93	88–96	86–95	95
IL8[4 37]	80–91	76–100	70–74	91–95
IL8 and/or CRP[37]	80	87	68	93
PCR for genomic DNA in blood culture[44]	100	100	100	100

PPV, Positive predictive value; NPV, negative predictive value; TNFα, tumour necrosis factor α; CRP, C reactive protein; FBE, full blood examination; GCSF, granulocyte colony stimulating factor; IL6, interleukin 6; IL8, interleukin 8; PCR, polymerase chain reaction.

Mishra UK, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006;91:F208–F212

IL-6 + PCR: Sepsis vertical

IL-6 + PCT+ PCR: Sepsis nosocomial

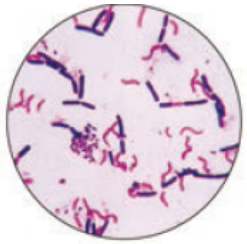
Costa Romero M. Interleucina 6 como marcador de sepsis neonatal. Tesis Doctoral 2011

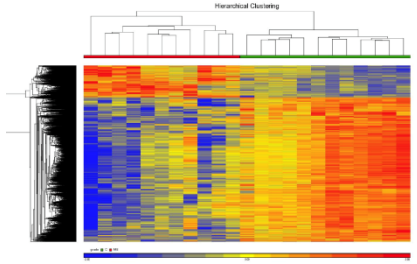
Mejorar el diagnóstico/biomarcadores

Mejorar el diagnóstico/bacteriología

Hemocultivo

- "gold estándar"
- Sistemas automáticos de respuesta rápida: 98% en 48 h.
- Falsos negativos:
  - Poco inóculo: 0,5-1 ml.
  - Antibioterapia materna: definición de sepsis clínica.
- Falsos positivos:
  - Contaminación cutánea por SCoN: definición de sepsis por SCoN.
- Nuevos métodos: PCR en tiempo real. MALDI-TOF. Microarrays.





Mejorar el diagnóstico/bacteriología

Otros cultivos

- Estudio del LCR: **23% de sepsis asocian meningitis.**
  - Casos con HC negativo: 38% meningitis HC negativo.
  - Ajuste de antibioterapia.
- Cultivo de exudados periféricos en sepsis vertical:
  - Casos de HC negativo: *sepsis muy probablemente EGB*

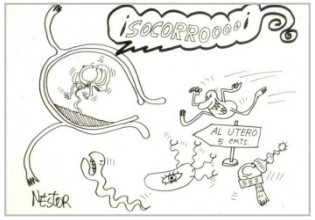
- Estudio de colonización de mucosas y/o dispositivos
  - Aspirado traqueal.
  - Conexión/punta del catéter: *Sepsis relacionada con catéter*.
  - Heridas.
- Orina:
  - Especialmente en sepsis nosocomial.

Elección del Tratamiento empírico

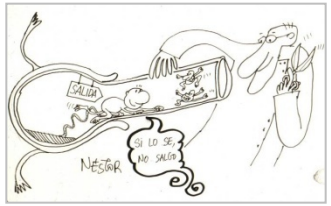
Máxima eficacia
Menor espectro posible

Una buena definición/clasificación

Clasificación en relación con el mecanismo de transmisión ≠ Inicio clínica



Vía ascendente

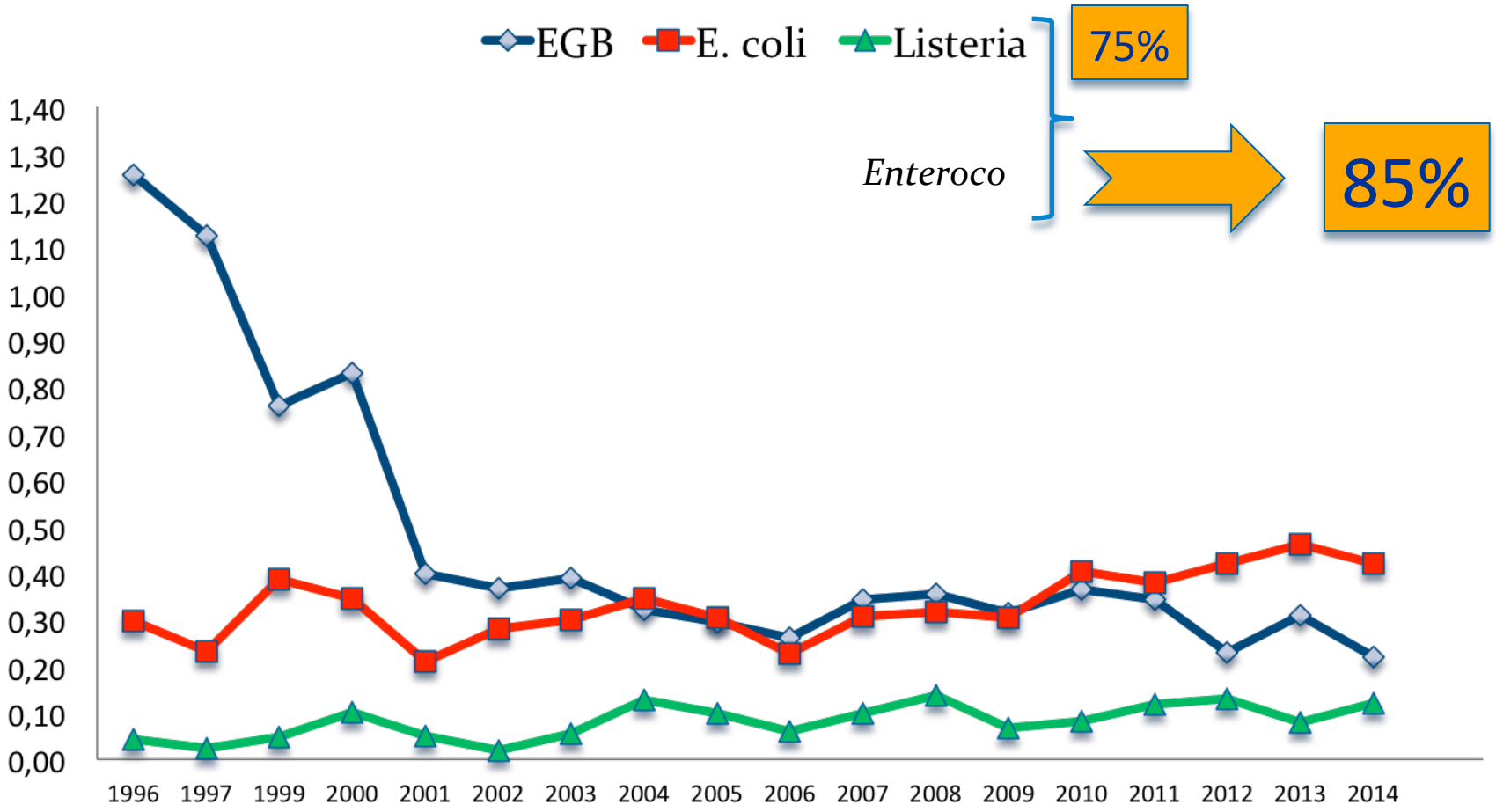


Paso por canal genital

Vertical

Nosocomial

“ Los protagonistas”



Posibles combinaciones

IDEAL: alta cobertura/espectro reducido/baja toxicidad

Germen	Peni + Genta	Ampi + Genta	Ampi + Cefota	Cefota + Genta
EGB	100	100	100	97
Enterococo	90/70	95/70	95/0	RES
Listeria	100/100	100/100	100 / 0	0/100
E. coli	92	92	88	92
Klebsiella	94	94	90	94
Cobertura	++++	**+++++**	++++	+++
Espectro/Res	+	**++**	++++	++++
Toxicidad	++	**++**	+	++
SNC	+	**+++**	++++	++++

Antibioterapia en Sepsis/Meningitis Vertical

Recomendación Empírico: **Ampicilina + Gentamicina**

En caso de Meningitis: **Ampicilina ⇧dosis + Gentamicina / Cefotaxima**

Si Meningitis por Gram negativos: **Cefotaxima** ± Gentamicina

Evitar usar Cefotaxima de forma empírica especialmente en < RN 1500 gr

Intentar siempre que sea posible la **monoterapia**

En sepsis grave por EGB y enterococo: mantener Ampicilina + Gentamicina

Retirar antibióticos en 48-72h si cultivos y RFA negativos

Antibióticos de reserva: Vancomicina, Cefotaxima y Carbapenémicos

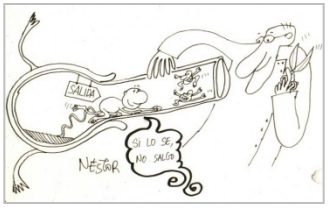
Antibioterapia en Sepsis/Meningitis Vertical

Duración del tratamiento	Sepsis no complicada: 5-7 días
	Sepsis grave: 7-10 días
	Meningitis: 14-21 días
	Meningitis por Gram neg: 21 días ó 14 días tras cultivo negativo
	Absceso cerebral: 21 días

Una buena definición/clasificación

Clasificación en relación con el mecanismo de transmisión ≠ Inicio clínica

Vía ascendente

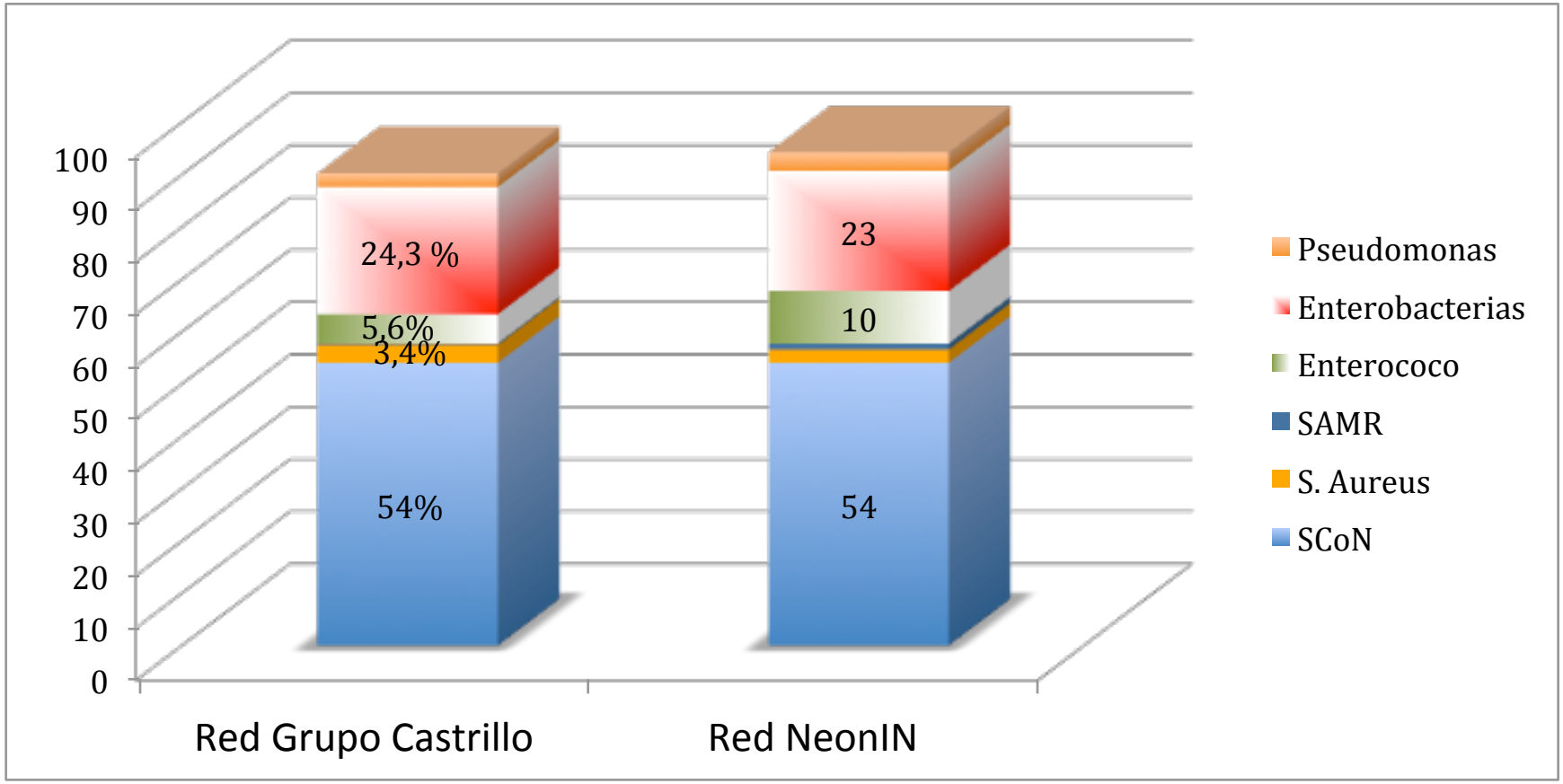


Paso por canal genital

Vertical

Nosocomial

“Los protagonistas”



Stefania Vergnano el al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 27, 2010

Posibles combinaciones

IDEAL: alta cobertura/espectro reducido/baja toxicidad

Germen	Cloxa + Amino	Glicop+ Amino	Ampi+ Cefal 3ª	Glicp+ Cefal 3ª	Glicp+ Carbap
SCoN	RES	100	RES	100	100
S. aureus	75 (No SAMR)	100	RES	100	100
Enterococo	RES	100	95	100	100
Klebsiella	94	94	90	85	100
Enterobacter	97	97	70	60	100
E. coli	95	95	90	90	100
Serratia	75 (95 Genta)	75 (95 Genta)	85/94 Ceftaz	85/94 Ceftaz	96
Pseudomonas	85	85 (Amica)	<20/85 Ceftaz	<20/85 Ceftaz	85
Cobertura	+++	**+++++**	+++	++++	++++++
Espectro/Res	+	**+++**	++++	+++++	++++++
Toxicidad	++	**+++**	+	++	++
SNC	++	**+++**	++++	++++	+++++

Antibioterapia en Sepsis/Meningitis Nosocomial

Conocer la ecología bacteriana de la unidad: %BLEES, SAMR. Brotes.

Posible Empírico: **Glicopéptido + Aminoglucósido (amicacina)**

Empírico restrictivo*: **Cloxacilina + Aminoglucósido (amicacina)**

Si Meningitis**: Glicopéptido + Cefotaxima/Meropenen**

Intentar siempre que sea posible la **monoterapia**

Retirar antibióticos en 48-72h si cultivos y RFA negativos

En sepsis por *Serratia*: Gentamicina, Meropenem ó P-T que Cefal 3ª

Pseudomonas multi-R: Ceftazidima, Piper-Tazo. Ciprofloxacina.

Antibióticos de reserva: Linezolid, Meropenen, Piper-Tazobactam, Ciprofloxacina

* Tasa baja de SAMR, no catéter, niño de bajo riesgo. Cambiar a Vancomicina si se confirma SCoN

Antibioterapia en Sepsis/Meningitis Nosocomial

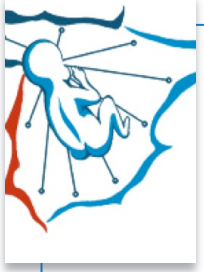
Duración del tratamiento	Variable: germen, paciente, riesgos
	Sepsis no complicada: 7-10 días
	Sepsis grave: 10-14 días
	Meningitis: 14-21 días (Gram neg, S. aureus)
	Absceso cerebral, endocarditis: ≥21 días

Reflexiones finales

Criterios diagnósticos

Antibióticos

- Actuar rápido
- Actuar bien: A + G / Vanco + Amica
- Retirar pronto



Redes Neonatales nacionales para seguimiento propio continuado.