Neonatal early-onset sepsis: A changing paradigm of pathogens and high-risk cohorts

Noa Fleiss [a,b,*], Matthew J. Bizzarro [a,b]

[a] *Department of Pediatrics, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA*
[b] *Yale New Haven Children's Hospital, New Haven, CT, USA*

SP: Cultivos positivos obtenidos de sangre o LCR antes de las 72 hrs de vida en UCIN

# Sepsis neonatal precoz: ¿Qué hay de nuevo?

# Caso Clínico

- RNT 38 sem
- Hijo de madre Colombiana, 23 años
- Embarazo controlado, VIH – VDRL – VHB – Chagas NR
- RPO 6 hrs LA claro
- Madre febril 39.2°C / taquicardia fetal
- Cultivo SGB: no realizado
- Profilaxis: Ampicilina  administrada a las 15:15 hrs. + gentamicina 15:15 hrs
- Parto por cesárea por conducción fracasada y sospecha de corioamnionitis  a las 15:50 hrs.

# Caso clínico

- Nace con llanto vigoroso
- APGAR 8-9 con quejido inicial

- **Calculadora de Kaiser (update): 44.8**

- Hemocultivos
- Inicio de ampicilina – gentamicina

- Preguntas

- ¿Cuál es la utilidad de la calculadora de KP?
- ¿Qué versión usar en nuestra realidad?
- ¿Cuál es la incidencia de sepsis precoz en nuestra realidad?

# Calculadora Kaiser Permanente

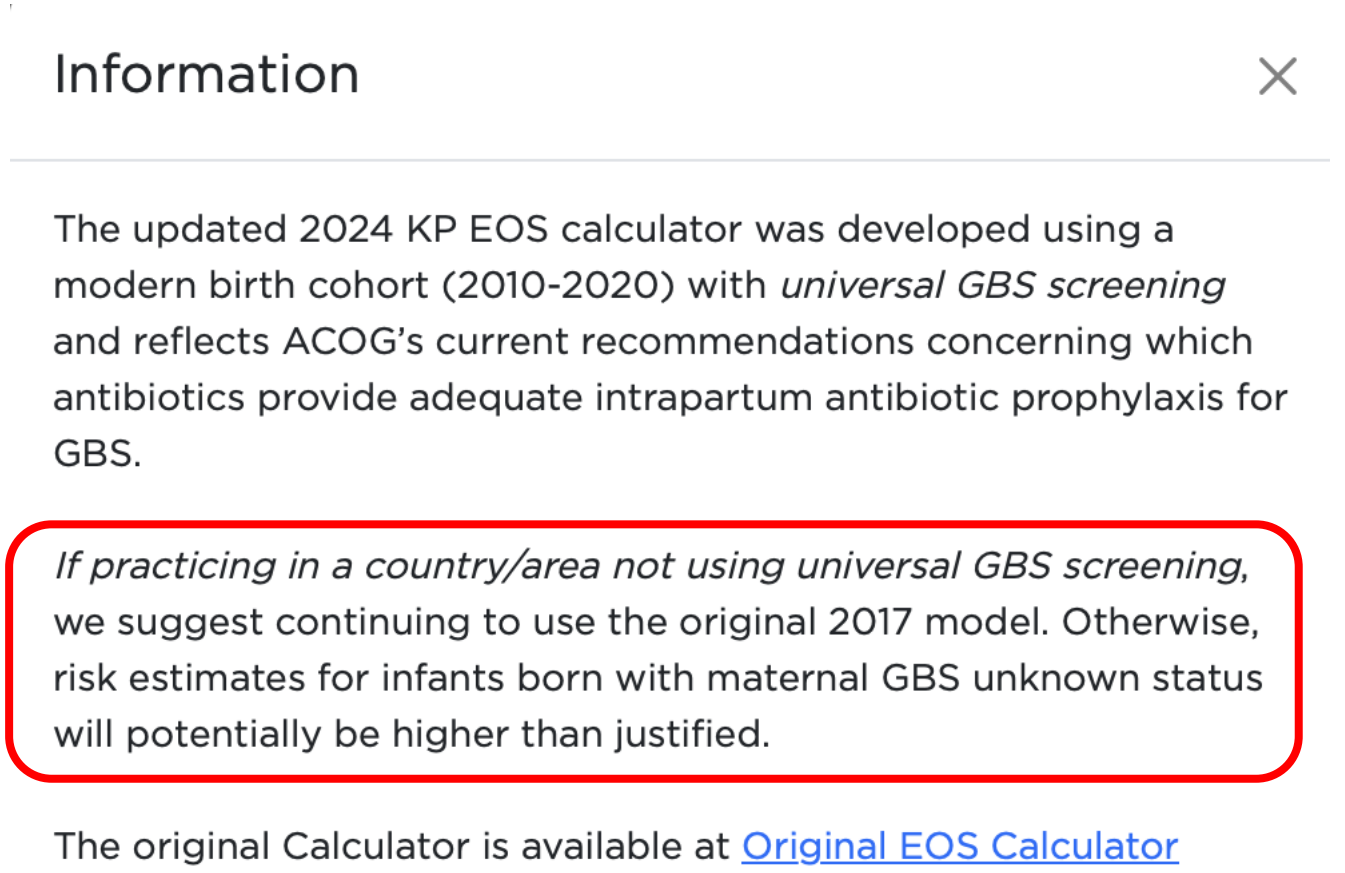
- Herramienta útil para predecir el riesgo de sepsis precoz y reducir el uso de ATB en RN
  - Incidencia
  - Factores de riesgo maternos
  - Clínica del RN

- Redujo el uso de:
  - HC  66%
  - ATB  48% (< 24 hrs de vida)
- Sin cambios en la seguridad del RN o inicio de atb después de las 24 hrs.

- https://neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org/InfectionProbabilityCalculatorOrig.aspx

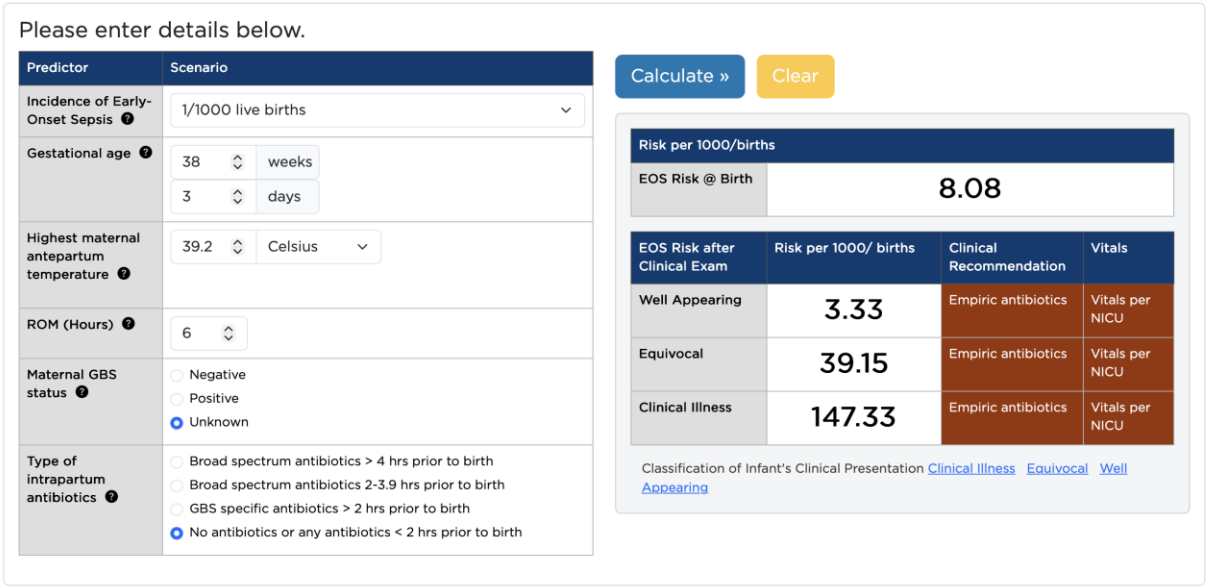
*Pediatrics* (2024) 154 (4): e2023065267.

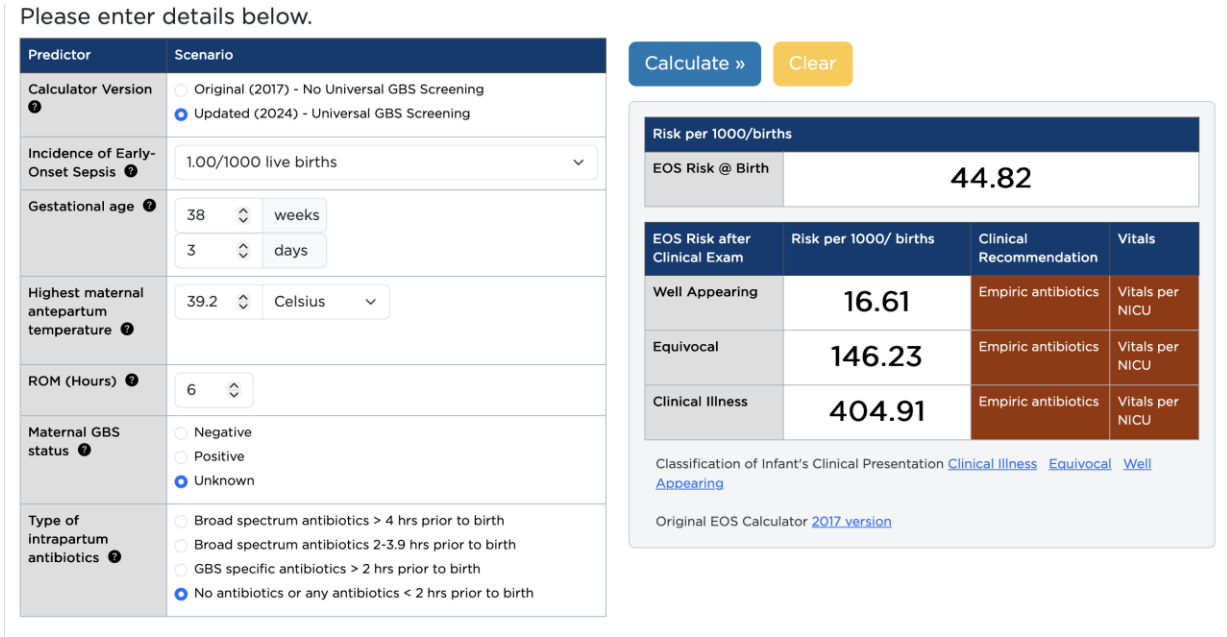
# ¿Qué versión usar en nuestra realidad?



# ¿Qué diferencias hay entre las versiones?

- Original 2017
  - RN 1993-2007
  - EG 34 semanas: > prevalencia de patología pulmonar disminuye  el valor predictivo  (variable confundente)
- Actualizada  2024
  - RN 2010- 2020
  - Leve aumento de uso de atb empíricos
  - RN ≥ 35 semanas
  - Solo considera ATB adecuado: PNC-Ampi-cefazolina
  - Cambian los tiempos de los ATB



| | Original Model | Updated Model |
|---|---|---|
| EOS cases identified by 24 hours | 50 | 53 |
| Sensitivity | 0.76 (95% CI 0.63-0.85) | 0.80 (95% CI 0.68-0.89) |
| Empiric Antibiotics Recommended | 9,381 | 9,854 |
| Empiric Antibiotic rate | 3.5% | 3.7% |
| Additional antibiotics per additional case identified | N/A | 158 |

KAISER PERMANENTE®

# Preferir uso de la calculadora original cuando NO hay búsqueda de SGB

- **Rendimiento similar** entre la versión original y la actualizada de la calculadora KP EOS.

- **Sin diferencias significativas** en sensibilidad

- La versión actualizada **detectó 1 caso adicional de EOS**, pero incrementó el uso de antibióticos empíricos (**3,7% vs. 3,5%**; **158 recién nacidos no infectados adicionales**)

- **Ambas versiones son seguras** para la estratificación del riesgo de EOS

# ¿Cuál es la incidencia de sepsis precoz en nuestra realidad?

# Realidad HBLT (2021-2024): 1,05 x 1000 RNV

| **Sepsis precoz** | **2021** (RNV 3278) | **Incidencia 1.000 RNV** | **2022** (3219) | **Incidencia 1000 RNV** | **2023** (2999) | **Incidencia 1000 RNV** | **2024** (1895)* | **Incidencia 1000 RNV** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Confirmada | 7 | **2.1** | 5 | **1.55** | 0 | **0** | 1 | **0.55** |
| Agentes microbiológico | *E.coli* (sangre) 3<br>*E.cloacae* (sangre) 1<br>*L.monocytogenes* 1 (sangre)<br>*C.albicans* 1 (sangre)<br>*S.agalactiae* 1 (sangre | | *L.monocytogenes* 3 (2 sangre/1LCR)<br>*S.pneumoniae* (1 bacteriemia)<br>*Streptococcus oralis 1 (sangre)* | | 0 | 0 | *E.faecium* (sangre) 1 | |
| Clínica (ampi-genta/cefo 5 días) | 36 | 10.9 | 23 | 7.1 | 33 | 11.0 | 12 | 6.3 |

*Agosto 2024

# Incidencia de sepsis precoz

| Año | Incidencia |
|---|---|
| 2022 | 1.55 x 1.000 RNV |
| 2023 | 0 |
| 2024 | 0,55x 1.000 RNV |
| 2025 | 1,5 x 1.000 RNV |
| 2026 (a julio 2026) | **2.8 x1.000 RNV** |

Promedio incidencia SP (5 años) 2022 al 2026 (hasta la fecha): 1,28 x 1.000 RNV

# Sepsis precoz 2022-2026

2022

| Edad gestacional | Microorganismo |
|---|---|
| 39 | *S.pneumoniae* |
| 32 | *Listeria monocytogenes* |
| 24 | *Capnocytophaga ochracea* |
| 23 | *L. monocytogenes* |
| | *L. monocytogenes* |

2025

| Edad gestacional | Microorganismo |
|---|---|
| 25 | *E. coli no BLEE* |
| 29 | *Listeria spp* |
| 24 | *M. morganii* |
| 38 | *Listeria monocytogenes* |

2023-2024

| Edad gestacional | Microorganismo |
|---|---|
| | *E. faecium* |
| | |
| | |

2026 Primer semestre

| Edad gestacional | Microorganismo |
|---|---|
| 28 | *S. agalactiae* |
| 32 | *Listeria monocytogenes* |
| 34 | ***E. coli BLEE*** |
| 25 | ***E. coli BLEE*** |
| 28 | ***E. coli BLEE*** |

# Etiologías

18 centros EEUU
2015-2017
RNPT y RNT

JAMA Pediatrics | Original Investigation

## Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of *Escherichia coli*, and the Need for Novel Prevention Strategies

Barbara J. Stoll, MD; Karen M. Puopolo, MD, PhD; Nellie I. Hansen, MPH; Pablo J. Sánchez, MD; Edward F. Bell, MD; Waldemar A. Carlo, MD; C. Michael Cotten, MD, MHS; Carl T. D'Angio, MD; S. Nadya J. Kazzi, MD, MPH; Brenda B. Poindexter, MD, MS; Krisa P. Van Meurs, MD; Ellen C. Hale, RN, BS, CCRC; Monica V. Collins, RN, BSN, MaEd; Abhik Das, PhD; Carol J. Baker, MD; Myra H. Wyckoff, MD; Bradley A. Yoder, MD; Kristi L. Watterberg, MD; Michele C. Walsh, MD, MS; Uday Devaskar, MD; Abbot R. Laptook, MD; Gregory M. Sokol, MD; Stephanie J. Schrag, DPhil; Rosemary D. Higgins, MD; and the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network

Table 2. Rates of EOS per 1000 Live Births

| Variable | All pathogens | | GBS | | *Escherichia coli* | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | No./total No. | Rate (95% CI)[a] | No./total No. | Rate (95% CI)[a] | No./total No. | Rate (95% CI)[a] |
| All | 235/217 480 | 1.08 (0.95-1.23) | 71/217 480 | 0.33 (0.26-0.41) | 86/217 480 | 0.40 (0.32-0.49) |
| By birth weight, g | | | | | | |
| 401-1500 | 88/6322 | 13.92 (11.31-17.12) | 10/6322 | 1.58 (0.86-2.91) | 51/6322 | 8.07 (6.14-10.59) |
| 1501-2500 | 39/20 743 | 1.88 (1.38-2.57) | 7/20 743 | 0.34 (0.16-0.70) | 14/20 743 | 0.67 (0.40-1.13) |
| >2501 | 108/190 415 | 0.57 (0.47-0.68) | 54/190 415 | 0.28 (0.22-0.37) | 21/190 415 | 0.11 (0.07-0.17) |
| By GA, wk | | | | | | |
| 22-28 | 67/3628 | 18.47 (14.57-23.38) | 5/3628 | 1.38 (0.59-3.22) | 44/3628 | 12.13 (9.05-16.24) |
| 29-33 | 50/8056 | 6.21 (4.71-8.17) | 9/8056 | 1.12 (0.59-2.12) | 20/8056 | 2.48 (1.61-3.83) |
| 34-36 | 14/19 195 | 0.73 (0.43-1.22) | 3/19 195 | 0.16 (0.05-0.46) | 4/19 195 | 0.21 (0.08-0.54) |
| ≥37 | 104/185 970 | 0.56 (0.46-0.68) | 54/185 970 | 0.29 (0.22-0.38) | 18/185 970 | 0.10 (0.06-0.15) |

*JAMA Pediatr*. 2020;174(7):e200593. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0593

# Microorganismos aislados en sepsis precoz

| Microorganismo | Todos | Prematuros | Termino |
|---|---|---|---|
| *E. coli* | 35,3% | 51,1% | 16% |
| *SGB* | 29,8% | 13% | 51% |
| *Enterococcus spp.* | 5,5% | 3,1% | 8,7% |
| SGA | 3,8% | 2,3% | 5,8% |
| *Haemophilus spp* | 3,8% | 5,3% | 1,9% |
| *Klebsiella spp* | 3,0% | 5,3% | 0% |
| *Grupo Viridans* | 3,0% | 3,1% | 2,9% |
| *Listeria monocitogenes* | 0,9% | 1,5% | 0% |
| *Staphylococcus aureus* | 0,9% | 1,5% | 0% |
| *Staphylococcus Coagulasa negativo* | 0,9% | 0,8% | 1% |
| *Hongos* | 1,7% | 3,1% | 0% |

Stoll BJ, Puopolo KM. Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of Escherichia coli, and the Need for Novel Prevention Strategies. JAMA Pediatr. 2020 Jul 1;174(7):e200593.

# Etiologías

## El Paradigma Histórico

**Patógeno Dominante:** Gram-positivos (*Group B Streptococcus* - GBS).



**Cohorte de Riesgo:** Principalmente focalizado en neonatos a término (GBS) y prematuros aislados.



**Perfil de Resistencia:** Altamente susceptible a la penicilina/ampicilina.



## La Realidad Actual

**Patógeno Dominante:** Gram-negativos (*Escherichia coli*).



**Cohorte de Riesgo:** Afecta agresivamente a todas las edades gestacionales (incluyendo prematuros tardíos y a término).



**Perfil de Resistencia:** Organismos multirresistentes (**MDR-GN**); **hasta 80% de** resistencia a la ampicilina.



# Caso clínico

- Nace con llanto vigoroso
- Hipertermia
- APGAR 8-9 con quejido inicial

- Calculadora de Kaiser (update): 44.8

- **Hemocultivos**
- Inicio de ampicilina – gentamicina

- Preguntas

- ¿Cuántos HC tomar?
- ¿Qué volumen mínimo?
- ¿Aerobio /anaerobio?
- ¿HC de cordón?
- ¿Cultivo de placenta?

- Hemocultivos
  - Estándar de oro
  - Tiempo de latencia:  Tiempo de positividad <24 hrs

  - Baja sensibilidad: 70% RN bacteriemias de bajo grado (*Pediatr. Infect. Dis. J.* **1997**, *16*, 381–385.)
  - Depende del volumen  de sangre **(mínimo 1 ml)**

*Antibiotics* **2023**, *12*, 1233

Article | Published: 20 June 2024

# Time to positivity of blood cultures in a level IV NICU varies based on organism category and population subgroups: is a 36-hour rule out safe?

Yo Nishihara, Christine E. MacBrayne, Andrea Prinzi, Kelly Pearce, Diane Melara, Blair W. Weikel, Jeanne Zenge, Theresa Grover & Sarah K. Parker

*Journal of Perinatology* (2024) | Cite this article

184 Accesses | 1 Altmetric | Metrics

- 309 HC entre 2012-2028
  - Tiempo de positividad
  - Microorganismos

- Mediana de positividad: **21 hrs** [RIQ 14.3, 25.2]
- **91.2% positivos a las 36 hrs. y 96.1% a las 48 hrs.**
- **Gram negativos:** tiempo de positividad **13.0 hrs** [RIQ 11.4, 15.4]
- **Gram positivos: 16.3 hrs** [RIQ 13.0, 22.4] .
- **Contaminantes: 23.6hrs** [21.4, 26.0] ($p<0.05$)

Suspender antibióticos a las 36 hrs. si HC negativos y RN clínicamente estable

# Tiempo positividad de HC en sepsis precoz



## Time to Positivity of Neonatal Blood Cultures for Early-onset Sepsis

**TABLE 2.** Pathogens and TTP

| Organism | N | % | Median TTP (hours) | 25th% TTP (hours) | 75th% TTP (hours) |
|---|---|---|---|---|---|
| Gram-positive | | | | | |
| GBS | 239 | 40.2 | 20 | 16 | 24 |
| Viridans streptococci | 40 | 6.7 | 28 | 21 | 34 |
| *Enterococcus* species | 24 | 4.0 | 23 | 21 | 28 |
| *Staphylococcus aureus* | 22 | 3.7 | 26 | 21 | 33 |
| *Listeria monocytogenes* | 10 | 1.7 | 27 | 24 | 30 |
| *Streptococcus pneumoniae* | 9 | 1.5 | 21 | 21 | 25 |
| Coagulase-negative *Staphylococcus* | 2 | 0.3 | 29 | 27 | 30 |
| Group A *Streptococcus* | 1 | 0.2 | 27 | 27 | 27 |
| Nonhemolytic *Streptococcus*, not *Enterococcus* | 1 | 0.2 | 37 | 37 | 37 |
| Gram-negative | | | | | |
| *Escherichia coli* | 199 | 33.5 | 20 | 17 | 24 |
| *Haemophilus influenzae* | 13 | 2.2 | 28 | 24 | 32 |
| *Citrobacter* species | 10 | 1.7 | 22 | 13 | 25 |
| *Morganella morganii* | 9 | 1.5 | 24 | 20 | 24 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 6 | 1.0 | 21 | 18 | 23 |
| *Enterobacter* species | 3 | 0.5 | 25 | 23 | 39 |
| *Klebsiella oxytoca* | 2 | 0.3 | 15 | 8 | 22 |
| *Proteus mirabilis* | 1 | 0.2 | 25 | 25 | 25 |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 1 | 0.2 | 22 | 22 | 22 |
| *Gardnerella vaginalis* | 1 | 0.2 | 69 | 69 | 69 |
| *Bacteroides fragilis* | 1 | 0.2 | 29 | 29 | 29 |

| % positividad | | |
|---|---|---|
| 24h | 36h | 48h |
| 75% | 97% | 99% |
| 76% | 96% | 99% |

- **Mediana de positividad de HC en sepsis precoz HBLT**
- Total agentes SP (mediana/hrs): 10 hrs
  - Mínimo 4 hrs
  - Máximo 27 hrs
  - Enterobacterias (mediana/hrs): 6 hrs
    - *E.coli* 6 hrs

**POPULATION STUDY ARTICLE**

# Neonatal blood culture inoculant volume: feasibility and challenges

Emily C. Woodford[1], Miren B. Dhudasia[1,2], Karen M. Puopolo[1,2,3], Lauren A. Skerritt[4], Meera Bhavsar[5], Joanne DeLuca[5] and Sagori Mukhopadhyay[1,2,3]

- Volumen de la muestra: Un volumen inadecuado es una causa frecuente de falsos negativos en > 50% de los casos
- Se recomiendan entre 1 a 2 ml de sangre.
- A mayor volumen de sangre, mayor es la sensibilidad del hemocultivo.
- Tomar 1 HC de 2 ml en sepsis precoz



*Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*

ORIGINAL ARTICLE

# Utility of Anaerobic Blood Cultures in Neonatal Sepsis Evaluation

**Amanda Gottschalk,[1] Sarah Coggins,[1,2,3] Miren B. Dhudasia,[2,3] Dustin D. Flannery,[1,2,3] Tracy Healy,[4] Karen M. Puopolo,[1,2,3] Jeffrey Gerber,[1,3,5] and Sagori Mukhopadhyay[1,2,3]**

[1]Department of Pediatrics, Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA, [2]Division of Neonatology, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, USA, [3]Clinical Futures, A Center of Emphasis Within the CHOP Research Institute, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, USA, [4]Pennsylvania Hospital, Philadelphia, Pathology and Laboratory Medicine, Pennsylvania, USA, and [5]Division of Infectious Diseases, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, USA

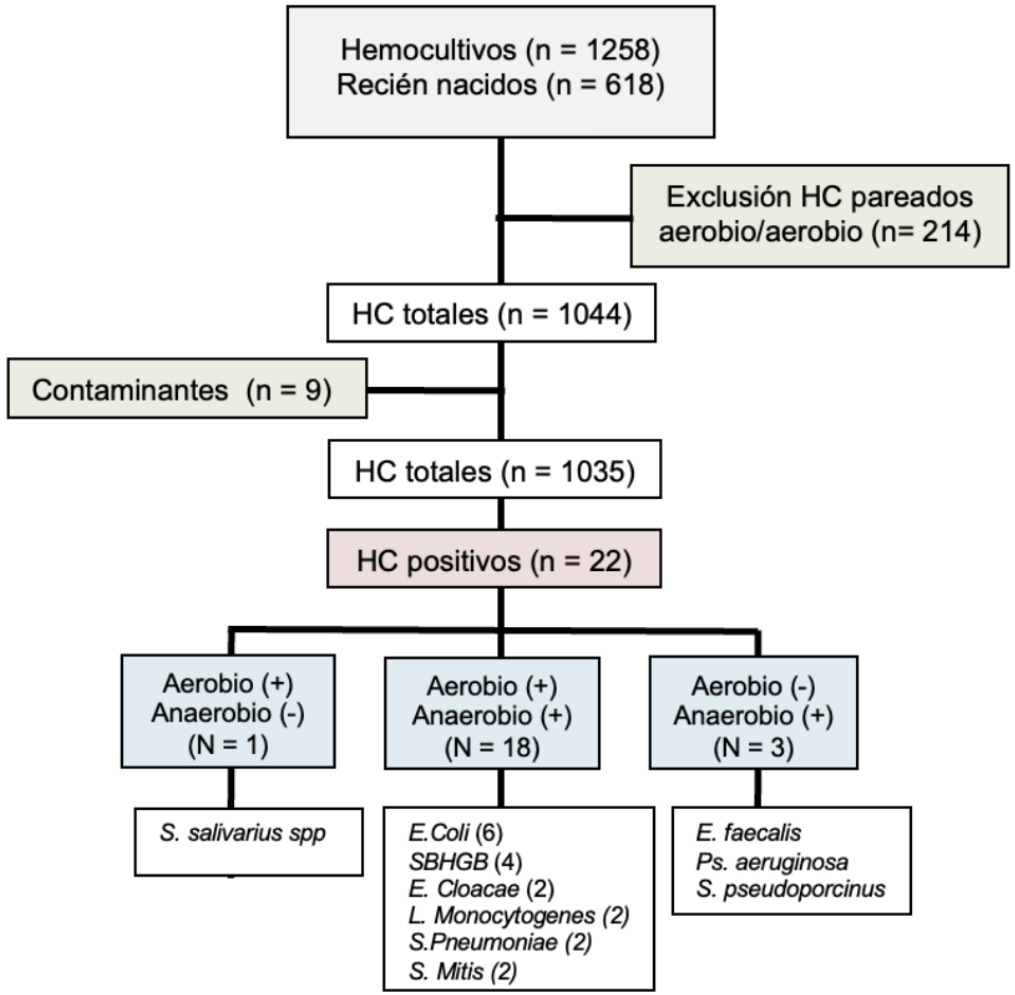
- N 4599 HC de 3665 RN, 256 (5,8%) positividad
  - 1 HC sembrado en 1 botella aerobia / anaerobia
  - SP y ST
  - **17.6% (32) se aislaron exclusivamente de HC anaerobios**
    - 3/32 anaerobios obligados
    - 19/32 : 40.6% SCONs, 15.6% *E.coli* y *S.aureus* 15.6%
  - > impacto en sepsis precoz (< 3días)
  - Limitación en el desarrollo de  aerobios estrictos como *P.aeruginosa/ Candida*

# Experiencia de uso de HC anaerobios en SP (HBLT – HCVB)

- % positividad: 2.1%

- Aumento de pesquisa en 13,6%

- No se identificaron anaerobios estrictos
- Reservado para situaciones especiales
- Cultivo en botella anaeróbica en RN está recomendado para situaciones especiales
  - **Corioamnionitis materna**
  - sepsis de origen abdominal (enterocolitis necrosante)
  - Sepsis nosocomial tras cirugía abdominal



CLINICAL REPORT Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™

# Postnatal Cord Blood Sampling: Clinical Report

David A. Kaufman, MD, FAAP,[1] Ashley M. Lucke, MD, FAAP,[2] James J. Cummings, MD, FAAP,[3] and the Committee on Fetus and Newborn

- Aumento de volumen
- Hasta 5 ml para botella pediátrica
- Permite tomar botellas anaeróbicas
- Alto riesgo de contaminación
- Técnica aséptica, igual que HC periférico

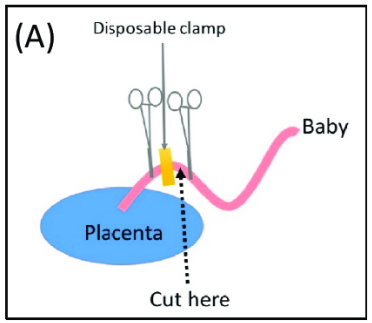
American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN®

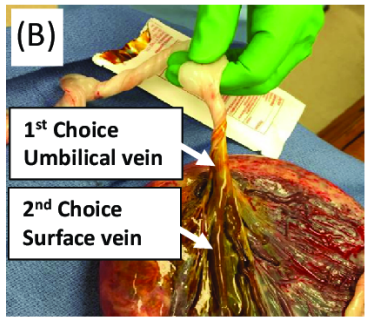


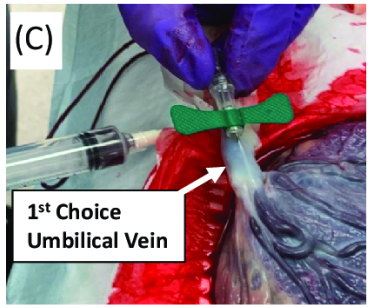
Pediatrics. 2025;155(6). doi:10.1542/peds.2025-071811

# Postnatal Cord Blood Sampling (PCBS)

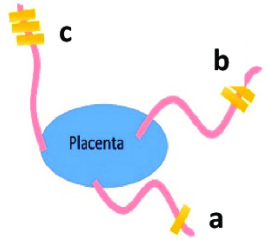
| | |
|---|---|
| 1 | **Effectively clamp cord (A).** Leave cord segment clamped (after delayed cord clamping), replace with disposable clamp (optional), and place in sterile basin *-Prevents blood leakage form cord and placenta* |
| 2 | **Determine blood tests and blood volume needed.** *-Maximizes the number of tests that can be sent using cord blood to decrease infant blood loss. PCBS volume is about 5 to 10 mL.* |
| 3 | **Prepare work space.** |
| 4 | **Prep phlebotomy site.** -Dry site and remove coating first with sterile gauze to enhance antiseptic effectiveness. -Then apply antiseptic for 30 seconds (eg, chlorhexidine, povidone-iodine or isopropyl alcohol) and then let dry (takes ≥60 seconds). *-Creates sterility for blood cultures* |
| 5 | **Draw laboratory sample** by puncturing the umbilical vein as 1st choice or a large surface vein as 2nd choice **(B and C).** -Limit venipuncture to 2 sites to decrease risk of contamination and of team member injury. -Bevel-down approach improves success by preventing vessel collapse. *-Prevents contamination and staff injury* |



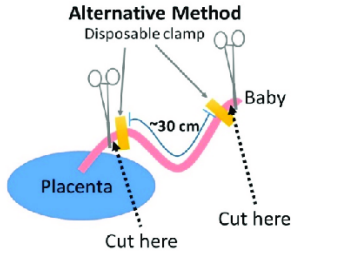




| | |
|---|---|
| 6 | **Transfer blood to laboratory tubes.** For blood culture(s), alcohol top of bottle, transfer first with new sterile needle or transfer device. *-Prevents contamination and staff injury* |
| 7 | **Return placenta to container**. Do not return to the sterile field. *-Prevents contamination if sterile field present* |
| 8 | **Transport blood specimens** to NICU/Nursery. -Label each specimen and the transport bag. -Double bag samples for transport -Print and affix laboratory labels for specimens *-Ensures safe transport and proper assignment of specimens to the correct patient* |
| 9 | **Document the procedure.** Include blood culture volume if obtained. Document tests obtained and the disposition of specimens (sent to lab or location stored in some cases—eg, genetics) |




**For multiples**: 2 clamps for cord of baby "b", 3 clamps on cord of baby "c"




**Alternative method:** Venipuncture either end of double-clamped blood filled umbilical cord segment (~30 cm)

Date of Download: 7/28/2026

Copyright © 2026 American Academy of Pediatrics. All rights reserved.

# Caso clínico

- Exámenes 28/07
  - 7 am ( 16 hrs de vida)
- Hemograma
  - Hto 47 / 16
  - GB 24980
    - Neutrofilos 73
    - Linfocitos 13
    - Monocitos 14
    - I/T 0
  - Plaquetas  268000
- PCR 0,75
- PCT 6.88

## Preguntas

- ¿Cuál es la utilidad de los biomarcadores en sepsis precoz?
- ¿Cuál es el mejor?

antibiotics

MDPI

*Review*

# Biomarkers of Neonatal Sepsis: Where We Are and Where We Are Going

Giovanni Boscarino [1], Rossana Migliorino [1], Giulia Carbone [1], Giusy Davino [1], Valentina Giovanna Dell'Orto [2], Serafina Perrone [2], Nicola Principi [3] and Susanna Esposito [1,*]



- Marcador ideal:
  - Aumento y disminución rápida al inicio y fin de la infección
  - Alta sensibilidad (~100%) y especificidad (>85%)
  - Alto **valor predictivo negativo (~100%) y valor predictivo positivo (>85%)**
  - Fácil de obtener, con mínimo volumen de sangre y costo efectivo

*Antibiotics* **2023**, *12*, 1233

# Hemograma

CUADRO 6. **Valores predictivos, sensibilidad, y especificidad del hemograma**

| VARIABLE | SENSIBILIDAD % | ESPECIFICIDAD % | VPP % | VPN# % |
|---|---|---|---|---|
| Leucopenia < 5.000 | 13 | 90 | 50 | 58 |
| Leucocitosis > 15.000 | 30 | 75 | 50 | 60 |
| Neutropenia < 1.500 | 13 | 87 | 44 | 57 |
| Neutrofilia > 7.500 | 43 | 80 | 44 | 58 |
| Plaquetopenia | 36 | 92 | 78 | 66 |

#*VPN: Valor Predictivo Negativo.*

Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, Ortiz J, Golombek S; members of the 10th SIBEN Clinical Consensus. Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). Neoreviews. 2020 Aug;21(8):e505-e534. doi: 10.1542/neo.21-8-e505. PMID: 32737171.

# Proteína C reactiva

- La PCR tiene especificidad limitada porque se eleva por múltiples condiciones no infecciosas:
  - Modo de parto (cesárea electiva se asocia con PCR más baja)
  - Edad gestacional
  - Hipotermia (se asocia con PCR disminuida)
  - Dificultad respiratoria
  - Hipoglicemia

# Variabilidad de la Proteína C reactiva/ PCT en RNPT y RNT

## PCR en RNT

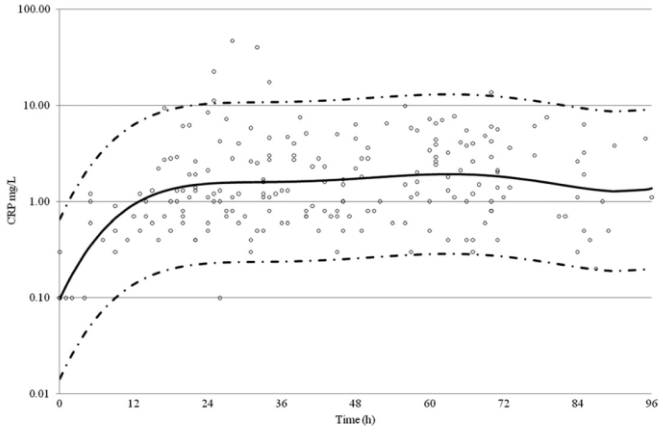



**Fig. 1.** Age-specific 95% reference intervals for C reactive protein (CRP) in healthy term neonates from birth to 96 h of life. The circles represent single values; the dotted lines represent lower and upper limits; the bold line represents the predicted geometric mean. Note the logarithmic scale of CRP. For individual ages (hours) see Appendix Table 1.

## PCR en RNPT

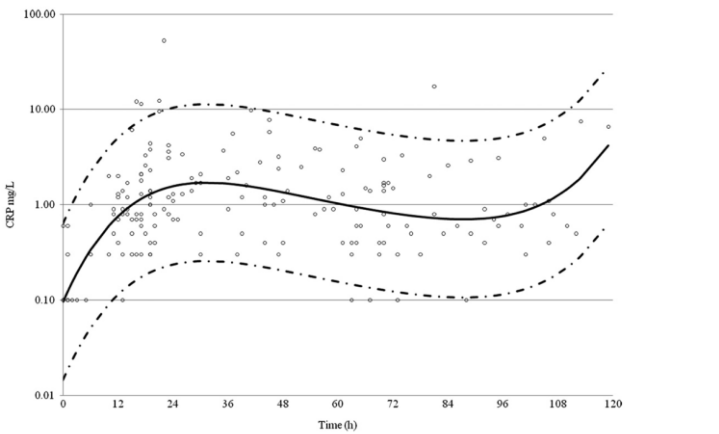



**Fig. 2.** Age-specific 95% reference intervals for C reactive protein (CRP) in healthy preterm neonates from birth to 120 h of life. The circles represent single values; the dotted lines represent lower and upper limits; the bold line represents the predicted geometric mean. Note the logarithmic scale of CRP. For individual ages (hours) see Appendix Table 2.

## PCT en RNT

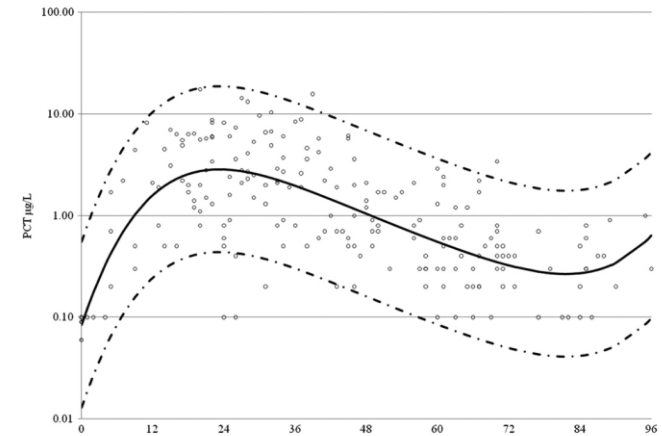



**Fig. 3.** Age-specific 95% reference intervals for procalcitonin (PCT) in healthy term neonates from birth to 96 h of life. The circles represent single values; the dotted lines represent lower and upper limits; the bold line represents the predicted geometric mean. Note the logarithmic scale of PCT. For individual ages (hours) see Appendix Table 3.

## PCT en RNPT

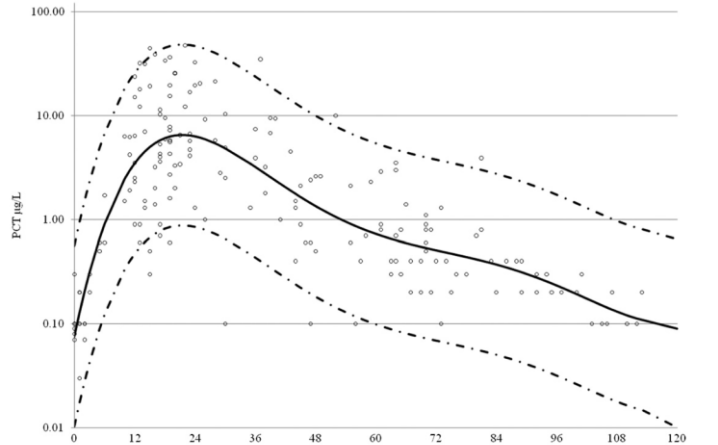



**Fig. 4.** Age-specific 95% reference intervals for procalcitonin (PCT) in healthy preterm neonates from birth to 120 h of life. The circles represent single values; th represent lower and upper limits; the bold line represents the predicted geometric mean. Note the logarithmic scale of PCT. For individual ages (hours) see Appen

Duración trabajo de parto activo
Corticoides prenatales
Tiempo RPO
Profilaxis ATM intraparto

Cantey JB, Bultmann CR. C-Reactive Protein Testing in Late-Onset Neonatal Sepsis: Hazardous Waste. *JAMA Pediatr.* 2020;174(3):235–236. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.5684

Published in final edited form as:
*J Pediatr*. 2023 May ; 256: 98–104.e6. doi:10.1016/j.jpeds.2022.12.007.

# Diagnostic performance and patient outcomes with C-reactive protein use in early-onset sepsis evaluations

**Miren B. Dhudasia, MBBS, MPH**[1,2], **William E. Benitz, MD**[3], **Dustin D. Flannery, DO, MSCE**[1,2,4], **Lori Christ, MD**[1,4], **David Rub, MD**[1,4], **Giulia Remaschi, MD**[5], **Karen M. Puopolo, MD, PhD**[1,2,4], **Sagori Mukhopadhyay, MD, MMSc**[1,2,4]

[1]Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, United States;

OBJETIVO 1

## Rendimiento diagnóstico de la PCR

- Período 2009–2014 (uso rutinario de PCR)
- 10.134 RN admitidos a UCIN
- 9.103 (89,8%) con PCR · 7.549 (74,5%) con hemocultivo en días 0–3
- PCR comparada contra cultivo positivo (gold standard) en 3 ventanas de tiempo: ±4h, 4–24h y 24–72h del hemocultivo

OBJETIVO 2

## Impacto en desenlaces clínicos

- Período 1 (2012–2014): uso rutinario de PCR — 4.977 RN
- Período 2 (2018–2020): uso mínimo de PCR (<10%) — 5.135 RN
- En 2015–2017 ambos centros migraron a la calculadora Kaiser de EOS / criterios por edad gestacional
- Se compararon evaluaciones, uso de antibióticos, estancia hospitalaria, traslados y mortalidad

J Pediatr . 2023 May ; 256: 98–104.e6. doi:10.1016/j.jpeds.2022.12.007.

Published in final edited form as:
*J Pediatr*. 2023 May ; 256: 98–104.e6. doi:10.1016/j.jpeds.2022.12.007.

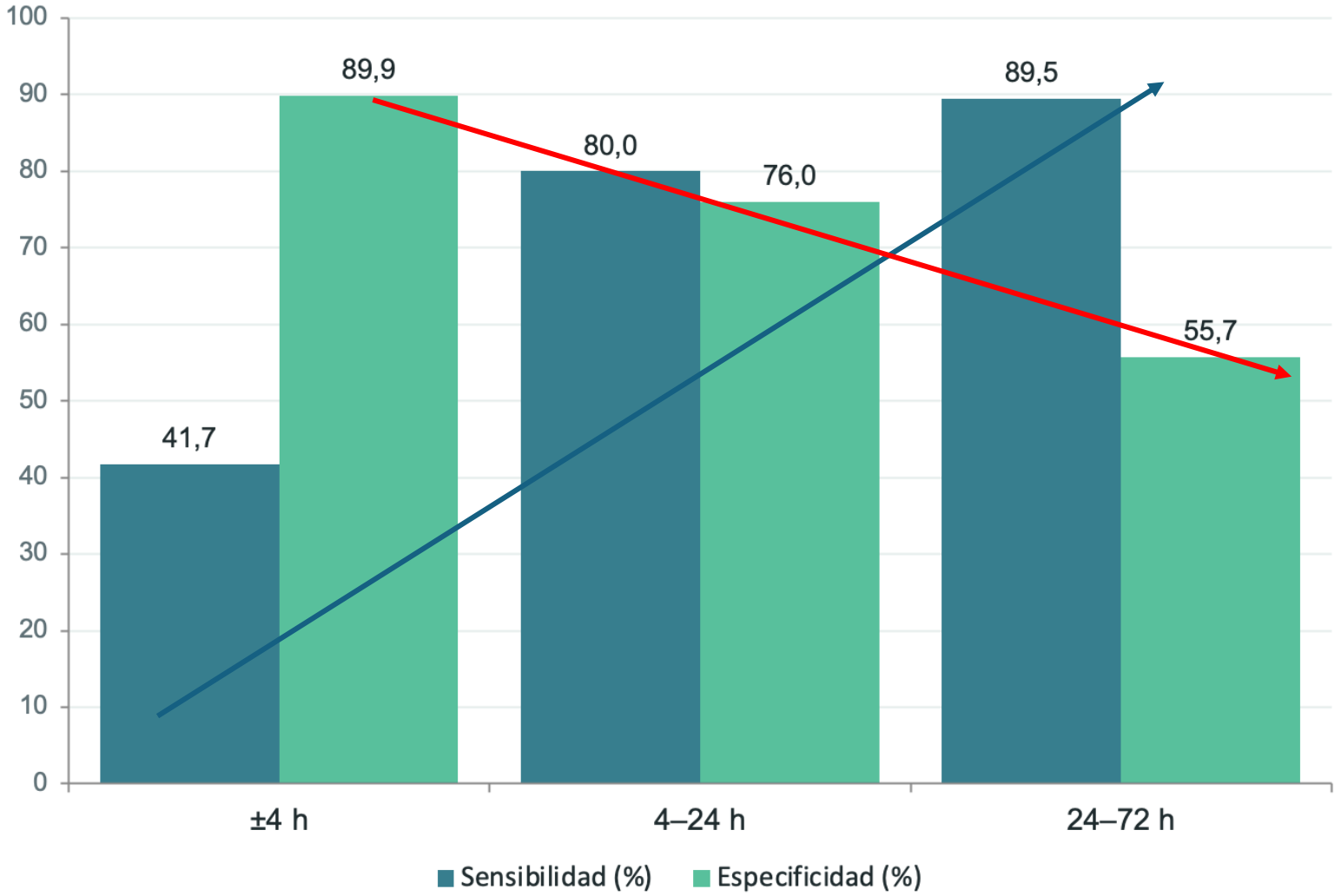
**Diagnostic performance and patient outcomes with C-reactive protein use in early-onset sepsis evaluations**

**Miren B. Dhudasia, MBBS, MPH[1,2], William E. Benitz, MD[3], Dustin D. Flannery, DO, MSCE[1,2,4], Lori Christ, MD[1,4], David Rub, MD[1,4], Giulia Remaschi, MD[5], Karen M. Puopolo, MD, PhD[1,2,4], Sagori Mukhopadhyay, MD, MMSc[1,2,4]**

[1]Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, United States;

- Aumento de sensibilidad con el tiempo
- Disminución de especificidad
- *VPP se mantiene bajo en todo momento: 1,6–2,3%*

Rendimiento de la PCR (corte ≥10 mg/L) según el momento en que se obtuvo respecto al hemocultivo




*Dhudasia et al. J Pediatr 2023;256:98-104*

Published in final edited form as:
*J Pediatr*. 2023 May ; 256: 98–104.e6. doi:10.1016/j.jpeds.2022.12.007.

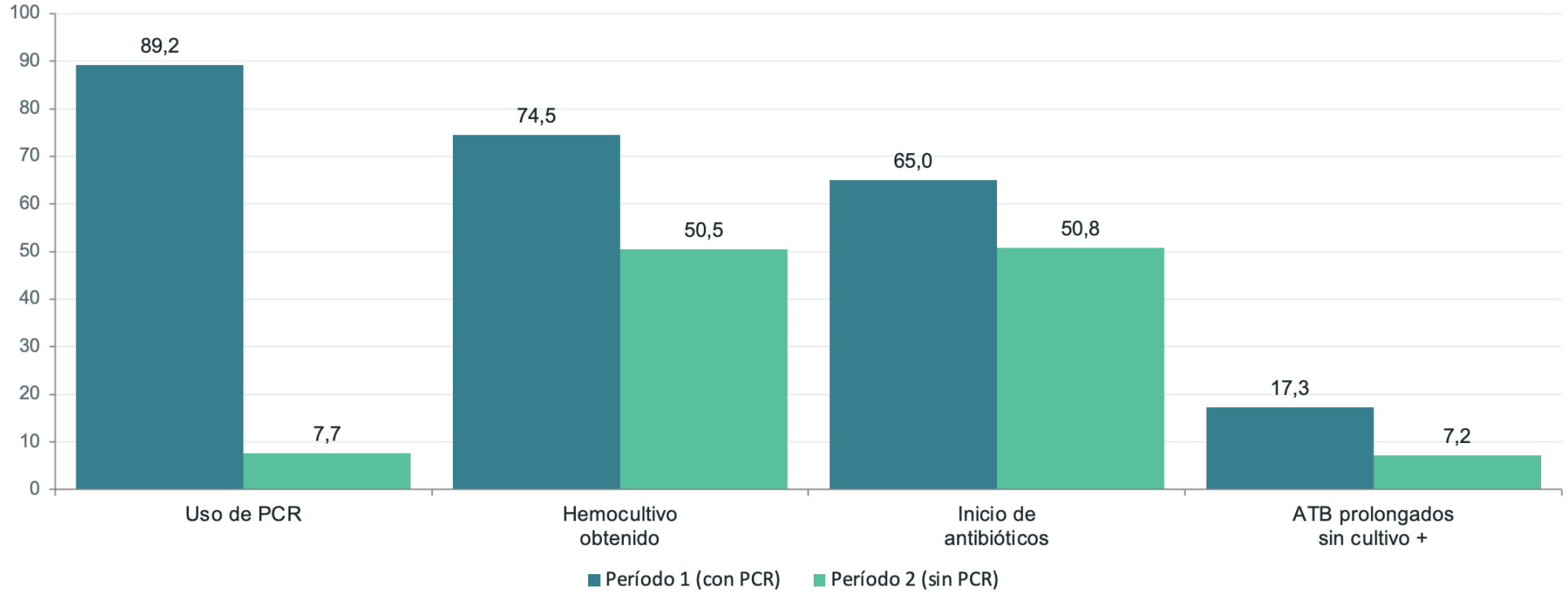
**Diagnostic performance and patient outcomes with C-reactive protein use in early-onset sepsis evaluations**

**Miren B. Dhudasia, MBBS, MPH[1,2], William E. Benitz, MD[3], Dustin D. Flannery, DO, MSCE[1,2,4], Lori Christ, MD[1,4], David Rub, MD[1,4], Giulia Remaschi, MD[5], Karen M. Puopolo, MD, PhD[1,2,4], Sagori Mukhopadhyay, MD, MMSc[1,2,4]**

[1]Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, United States;

# Impacto clínico de dejar de usar PCR

Período 1 (2012–2014, PCR rutinaria, n=4.977) vs. Período 2 (2018–2020, PCR mínima, n=5.135)




*Todos los cambios fueron estadísticamente significativos (p<0,001)*

Published in final edited form as:
*J Pediatr*. 2023 May ; 256: 98–104.e6. doi:10.1016/j.jpeds.2022.12.007.

**Diagnostic performance and patient outcomes with C-reactive protein use in early-onset sepsis evaluations**

**Miren B. Dhudasia, MBBS, MPH[1,2], William E. Benitz, MD[3], Dustin D. Flannery, DO, MSCE[1,2,4], Lori Christ, MD[1,4], David Rub, MD[1,4], Giulia Remaschi, MD[5], Karen M. Puopolo, MD, PhD[1,2,4], Sagori Mukhopadhyay, MD, MMSc[1,2,4]**

[1]Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, United States;

# Conclusión de los autores

- No utilizar una PCR aislada para decidir el inicio de antibióticos en SP
- Una PCR elevada no debe justificar por sí sola prolongar el tratamiento cuando los cultivos son negativos
- La evaluación clínica y la estratificación del riesgo (Kaiser Permanente) son herramientas más útiles que la PCR rutinaria
- Detección de SP, tiempo de tratamiento y mortalidad se mantuvieron sin cambios.

# PCR vs PCT en sepsis precoz

| | PCR | PCT |
|---|---|---|
| **Cinética de elevación** | Lenta: sube a las 6-8h, pico 24-48h | Rápida: sube a las 2-4h, pico 12-24h |
| **Sensibilidad ±4h del hemocultivo** | Baja (~42%) | Mayor, pero variable según el corte usado |
| **Interferencia fisiológica** | Estrés del parto, asfixia, aspiración meconial | Se eleva en TODO RN en 24-48h, sea o no infección |
| **Valores de referencia** | Corte único (~10 mg/L) en cualquier momento | Requiere nomograma dinámico por hora de vida |
| **Disponibilidad y costo** | Amplia, barata, resultado rápido | Menor disponibilidad, mayor costo, no siempre 24/7 |
| **Especificidad tardía (24-72h)** | Baja (55,7%) | También cae, por elevación fisiológica esperable |
| **PPV con baja prevalencia de SP** | Muy bajo (1,6-2,3%) | También bajo — limitación matemática compartida |

Dhudasia 2023 · Stocker/NeoPInS 2017 · Eschborn & Weitkamp 2019 · Chiesa 2003

# When to Include a Lumbar Puncture in the Evaluation for Neonatal Sepsis

Samia Aleem, MD,* Rachel G. Greenberg, MD, MB, MHS*†

*Department of Pediatrics, Duke University, Durham, NC

†Duke Clinical Research Institute, Durham, NC

- Diagnóstico clínico es difícil
  - <2.500 gr: apneas, distención abdominal, ictericia
  - >2.500 gr: fiebre, fontanela abombada, crisis,  irritabilidad
- 25% de los RN con HC + tienen MBA
- 30% meningitis, HC negativos

Pediatrics. 2006;117 (4):1094–1100

Aleem, S., & Greenberg, R. G. (2019). *When to Include a Lumbar Puncture in the Evaluation for Neonatal Sepsis. NeoReviews, 20(3), e124–e134.*doi:10.1542/neo.20-3-e124

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005;90(4):F324–F327

## Pregunta

- Indicaciones de PL en Sepsis Precoz
  - Clínica sepsis precoz (no sólo sospecha)
  - HC +
  - Sepsis precoz sin respuesta a tto antibiótico  con ampi-genta

  (parcialmente tratada)

- Indicaciones de PL en Sepsis Tardía/RN febril
  - **SIEMPRE**

# Conclusiones para realidad HBLT

- Incidencia  KP 1 x 1.000 RNV
- Usar versión original KP >34 semanas
- Toma de 1 HC 2 ml  botella aerobia (aumentar rendimiento)
- Uso de botella anaeróbica:
  - Corioamnionítis (SP) ( HC aerobio 1 ml – 1 HC anaerobio 1 ml) según disponibilidad de laboratorio
  - NEC o patología abdominal (ST)
- No tomar PCR  para definir suspender ATB: clínica + HC
- Procalcitonina SOLO para sepsis tardía
- PL en RN con clínica de SP o HC positivos
- OC/URO  sólo en ST
- Mantener esquema con ampi/genta