

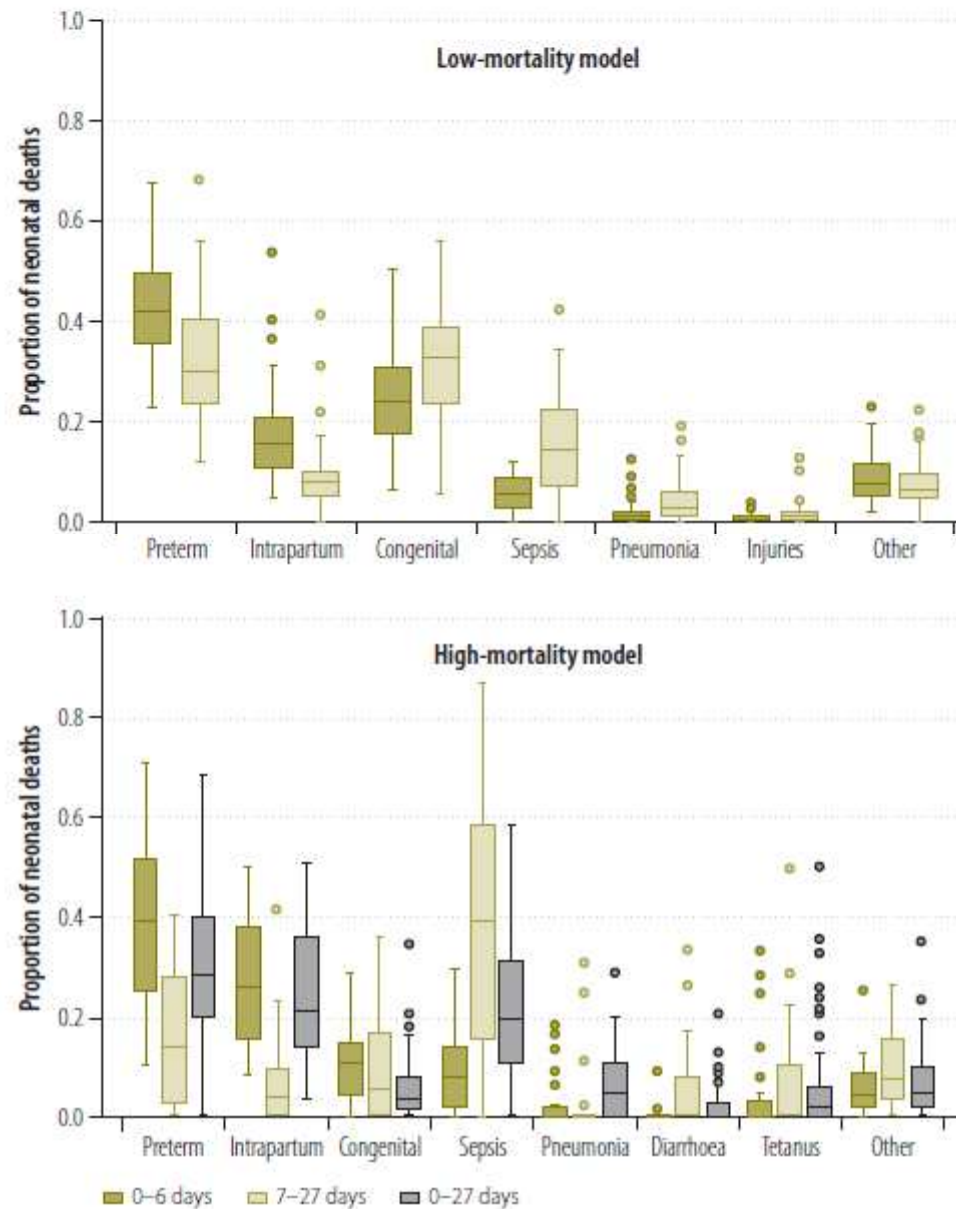
# Sepsis Tardia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

Antonio Arrieta

CHOC/UCI

8º Congreso Argentino de Infectología  
Pediátrica

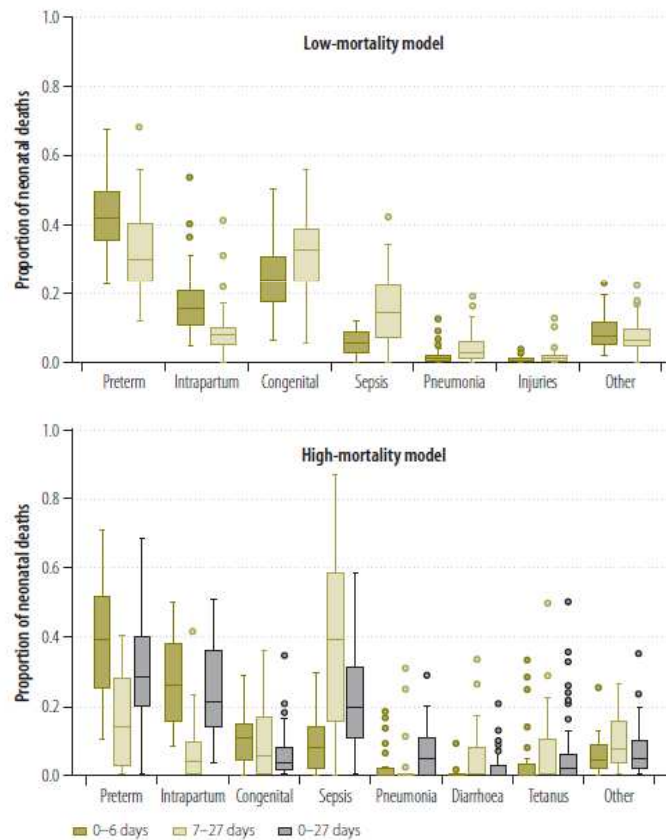
Fig. 2. Proportional cause distribution of neonatal deaths by neonatal period for the input data in the low- and high-mortality models



Preterm birth and intrapartum complications were the most common causes of death during the early period, while infections (sepsis and pneumonia) dominated during the late period

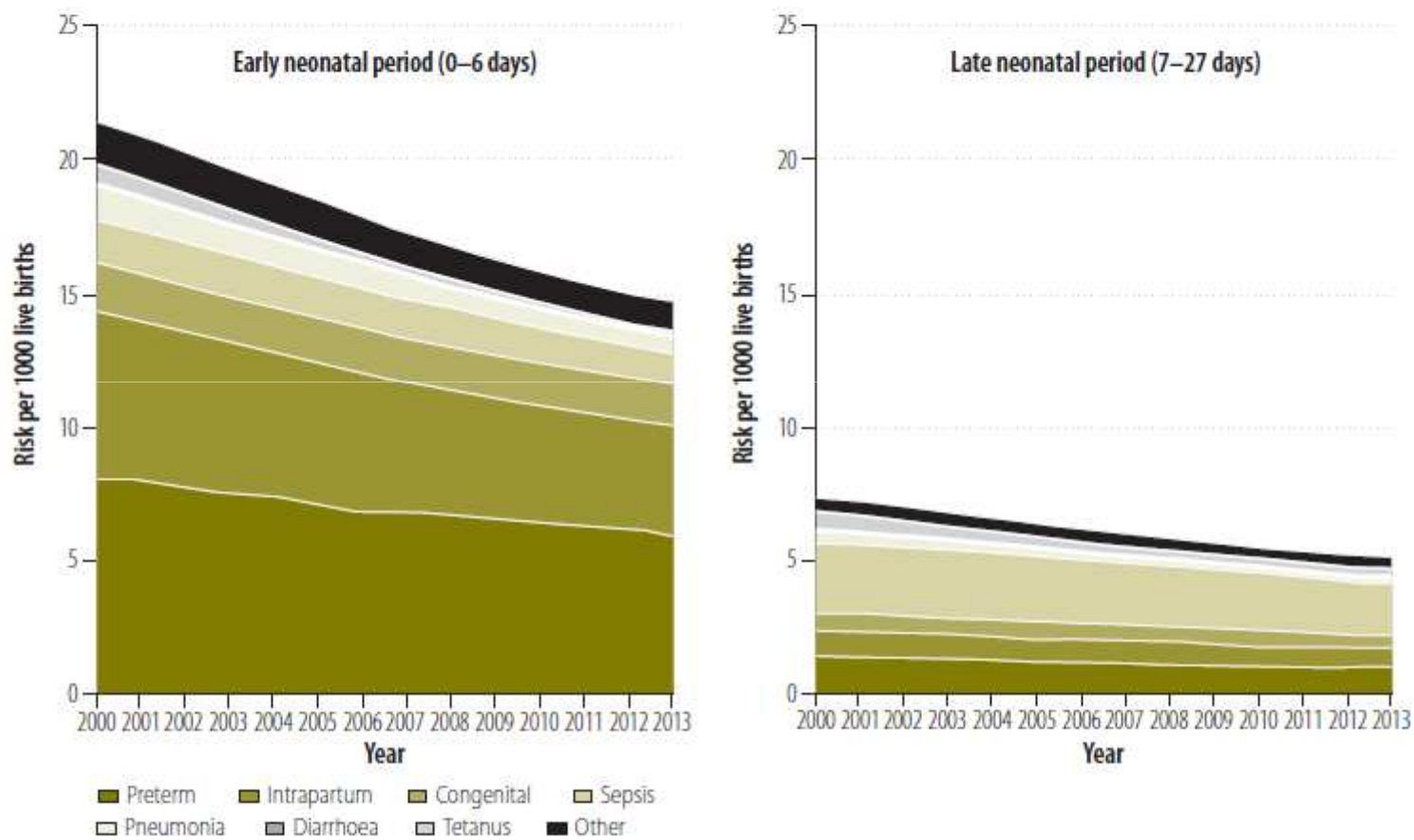
# Causa de Muerte Neonatal Temprana y Tardia en 194 Paises: 2000 – 2013

Fig. 2. Proportional cause distribution of neonatal deaths by neonatal period for the input data in the low- and high-mortality models

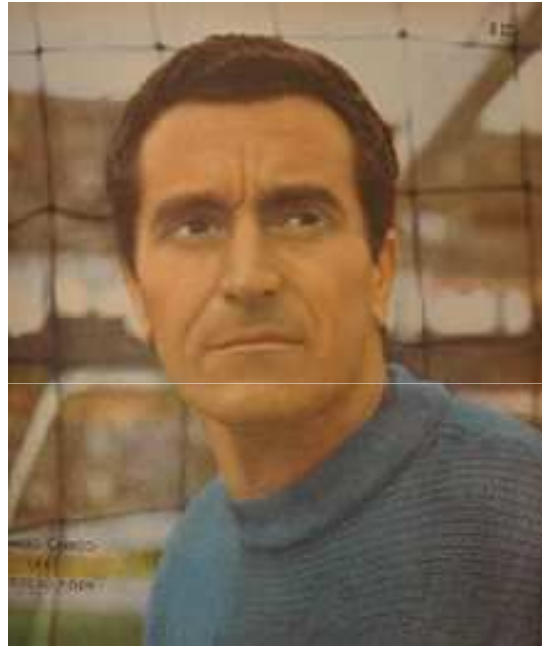


- Parto prematuro y complicaciones intra-parto son las causas mas comunes de mortalidad neonatal temprana
- mientras que infecciones (sepsis y pneumonia) dominaron el periodo tardio

Fig. 4. Global cause-specific risks of neonatal death for the early and late neonatal periods, 2000–2013



Amadeo Carrizo



# General

- Sepsis tardia (> 3 dias de edad) neonatal (LOS) esta asociada con incremento en la mortalidad (18%), morbilidad y estadia prolongada en unidades de cuidados intensivos neonatales (NICU)
- Infantes de peso de nacimiento extremadamente bajo (ELBW) estan en riesgo particularmente alto debido a varios factores
  - Sistema immune inmaduro
  - Hospitalizacion prolongada
  - Procedimientos invasivos
    - Tubo endotraqueal (ETT)
    - Cateteres venosos centrales (CL)

# LOS

- Hasta un 65% the ELBW's que sobreviven > 3 dias sufren de por lo menos un episodio de sepsis sospechada o documentada por cultivo positivo
  - 35% - 37% cultivo positivo
- ELBW sobrevivientes de LOS tienen peor desenlace de desarrollo neurologico que aquellos que no tuvieron LOS incluso aquellos sin meningitis



**Y después de un tiempo  
uno aprende que si es demasiado,  
hasta el calorcito del sol quema.  
Así que uno planta su propio jardín  
y decora su propia alma, en lugar  
de esperar a que alguien le traiga flores.  
Y uno aprende que realmente puede aguantar,  
que uno realmente es fuerte,  
que uno realmente vale,  
y uno aprende y aprende...  
y con cada día uno aprende.**

**— JORGE LUIS BORGES —**



# Sepsis Neonatal Tardia en Infantes Extremadamente Prematuros 2000 - 2011

- Analisis retrospectivo de un cohorte prospectivo nacidos entre Ene-2000 – Dic 2011 y sobrevivieron > 72h en uno de doce hospitales del Neonatal Research Network (NRN)
  - BW 401 – 1000g
  - Edad gestacional 22 - < 29 semanas
- Era 1: 2000 – 2005; Era 2: 2006 – 2011
  - Descenlace primario: LOS (primer episodio de cultivo de sangre positivo por bacteria u hongo)
    - Inclusive cultivos positivos por potenciales contaminantes si es que fueron tratados con Abx > 5 dias
      - Se llevo a cabo analisis incluyendo y excluyendo potenciales contaminates
  - Desenlaces secundarios: Muerte, muerte debido a infeccion, estadia hospitalaria, edad al alta

# Datos Demographicos

En Era 2 mas ELBW  
estuvieron  
expuestos a  
esteroides prenatales  
y nacieron por cesarea

	Era 1 (2000 – 2005) (N = 5031)	Era 2 (2006 – 2011) (N = 5100)	P-valor
BW M (IQR)	760 (645 – 876)	760 (650 – 875)	0.6
Edad gesta M (IQR)	26 (24 – 27)	25 (24 – 27)	0.1
SGA, N (%)	515 (10)	521 (10)	0.97
Male N (%)	2470 (49)	2440 (48)	0.21
Raza N (%)			< 0.001
Negra	2387 (47)	2434 (48)	0.33
Blanca	2508 (50)	2380 (47)	0.1
Otro	136 (3)	213 (4)	<0.01
Etnicidad Hisp N (%)	685 (14)	745 (15)	0.08
Multiples N (%)	1185 (24)	1239 (24)	0.38
Esteroides prenatales N (%)	4173 (83)	4461 (88)	<0.001*
Cesarea N (%)	3098 (62)	3444 (68)	<0.001*

# Diferencias en Mortalidad y Estadia Hospitalaria: Total

	Era 1	Era 2	p	p ajustada
Todos	5031	5100		
LOS	2083 (41)	1728 (34)	< 0.001	< 0.001
Muerte	1031 (21)	1026 (20)	0.61	0.32
Muerte ACI	118 (11)	124 (12)	0.63	0.64
Estadia hospitalaria	87 (65 – 112)	92 (67 – 117)	<0.001	<0.01
Edad (post menstrual al alta)	39 (37 – 42)	40 (37 – 42)	< 0.001	<0.01

La incidencia de LOS disminuyo de Era 1 (41%) a Era 2 (34%)

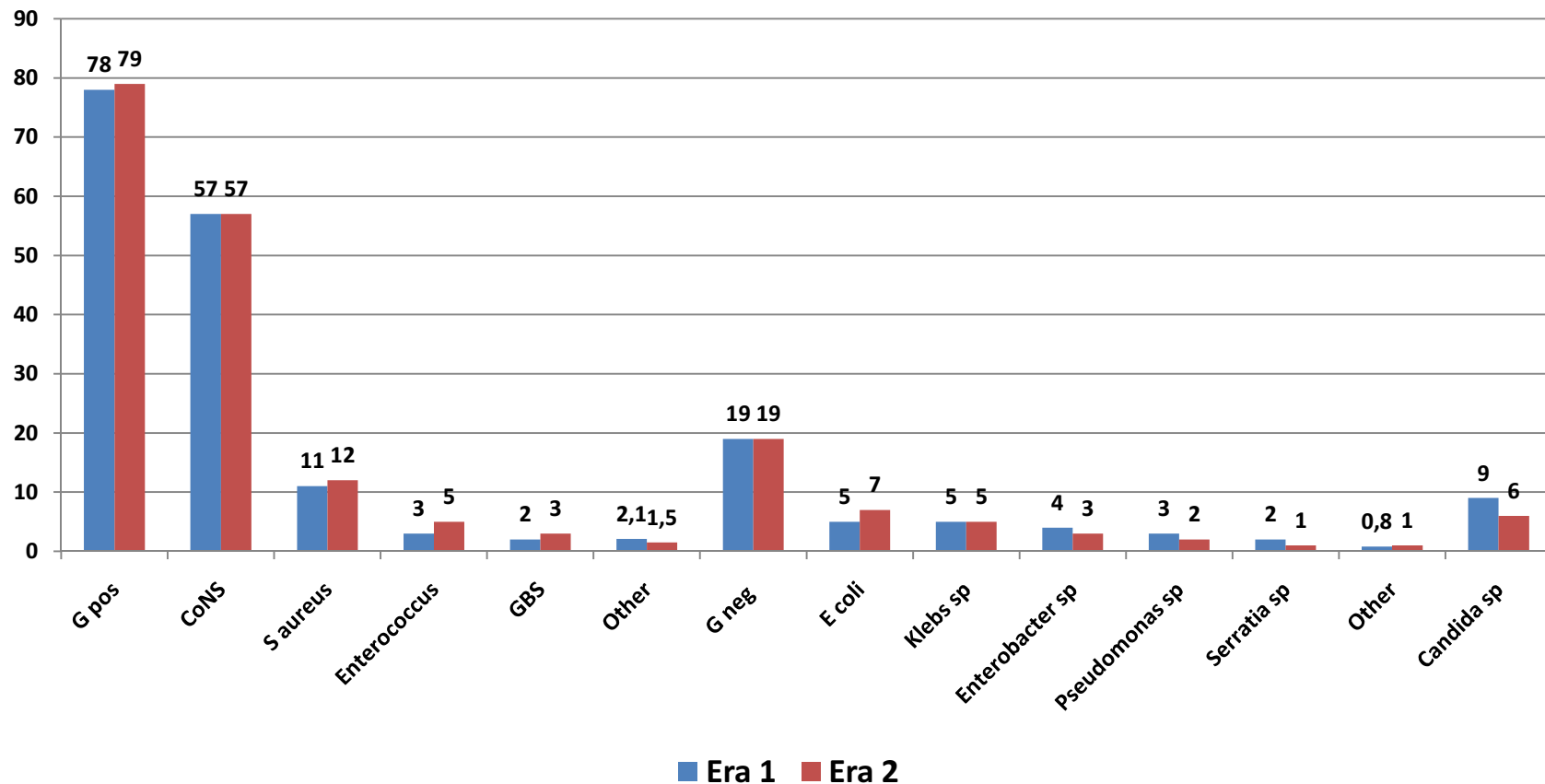
La estadia fue en promedio 5 dias mas larga

El alta fue en promedio una semana mas tarde

No hubo diferencia en muerte o muerte asociada con infeccion

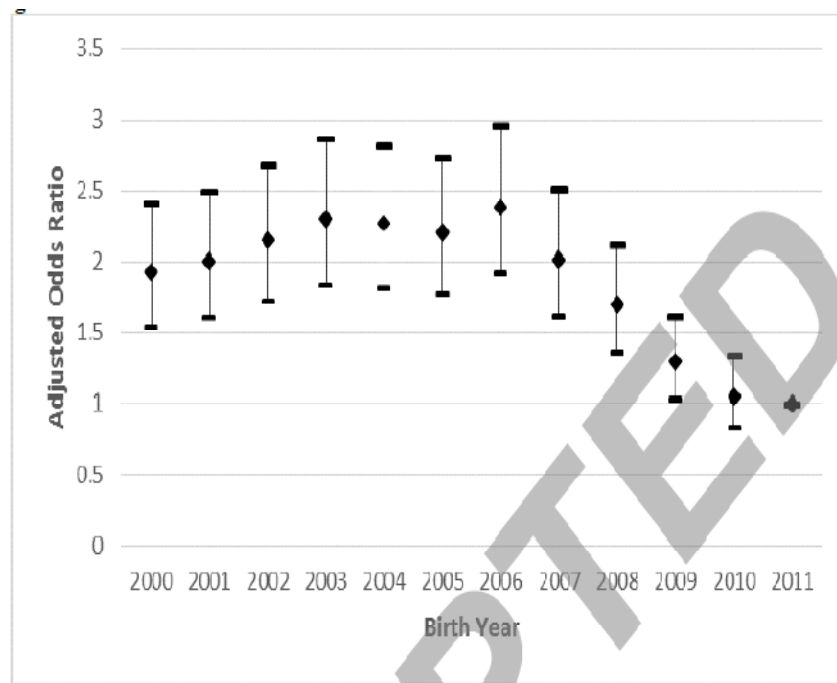


# Organismos Recuperados en Primer Episodio de Sepsis Tardia



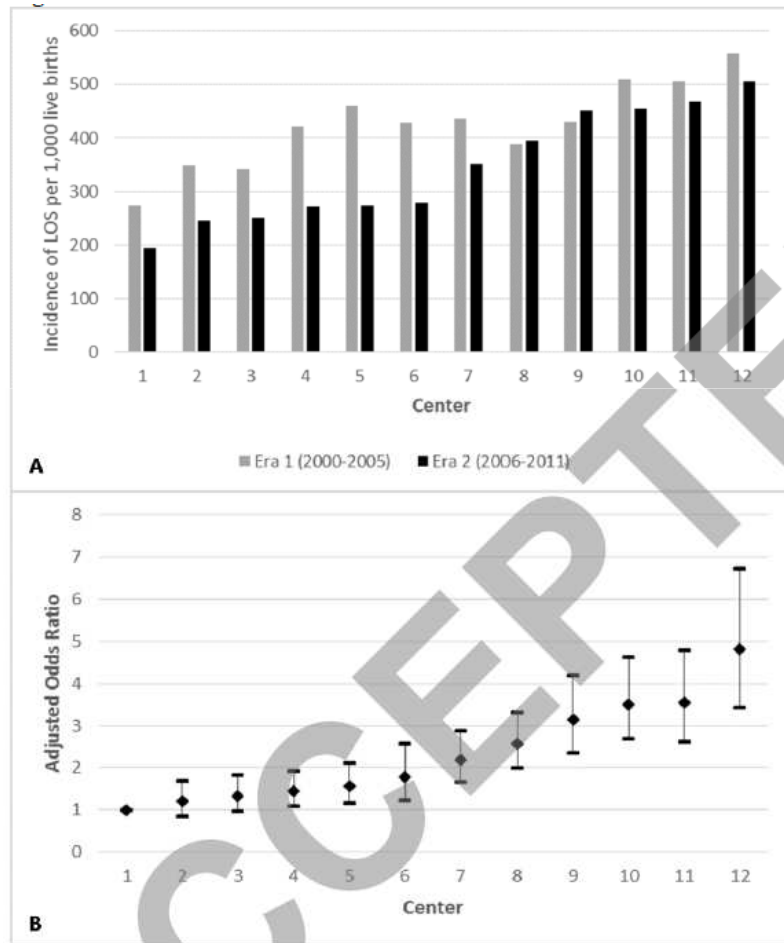
La proporción de LOS causada por Gram positivos y negativos no cambió en las dos Eras  
 La proporción debido a hongos fue menor en Era 2  
 La proporción de bacteremia polimicrobiana fue mayor en la Era 2 (4.2%) comparada con la Era 1 (2.6%)

# Incidencia de LOS por Año de Nacimiento



- Año de nacimiento fue un factor predictor de LOS
  - Todos los años de nacimiento del 2000 al 2009, tuvieron una incidencia mas alta de LOS comparado con el año de referencia

# Incidencia en Relación con los Centros Participantes



- 7/12 centros mostraron una incidencia significativa menor de LOS en Era 2
- 9/11 centros en regresión multivariada tuvieron LOS significativamente más alta que el centro de referencia

Enrique Santos Discepolo



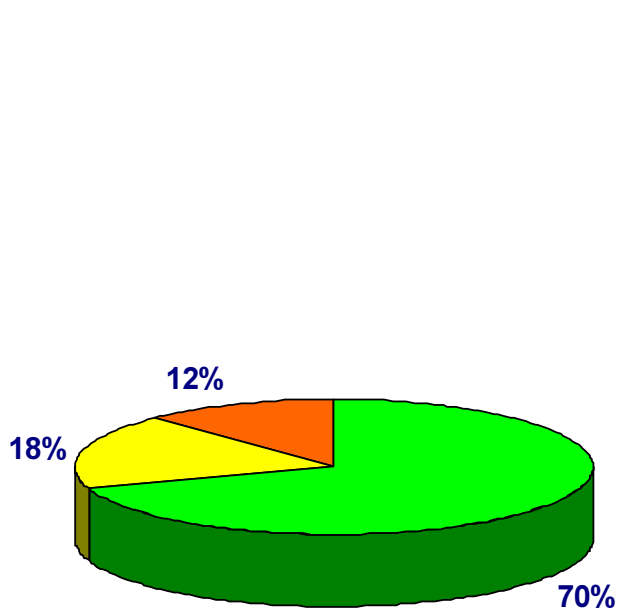
¡Siglo veinte cambalache!  
¡Problemático y febril!  
El que no llora no mama  
Y el que no afana es un gil



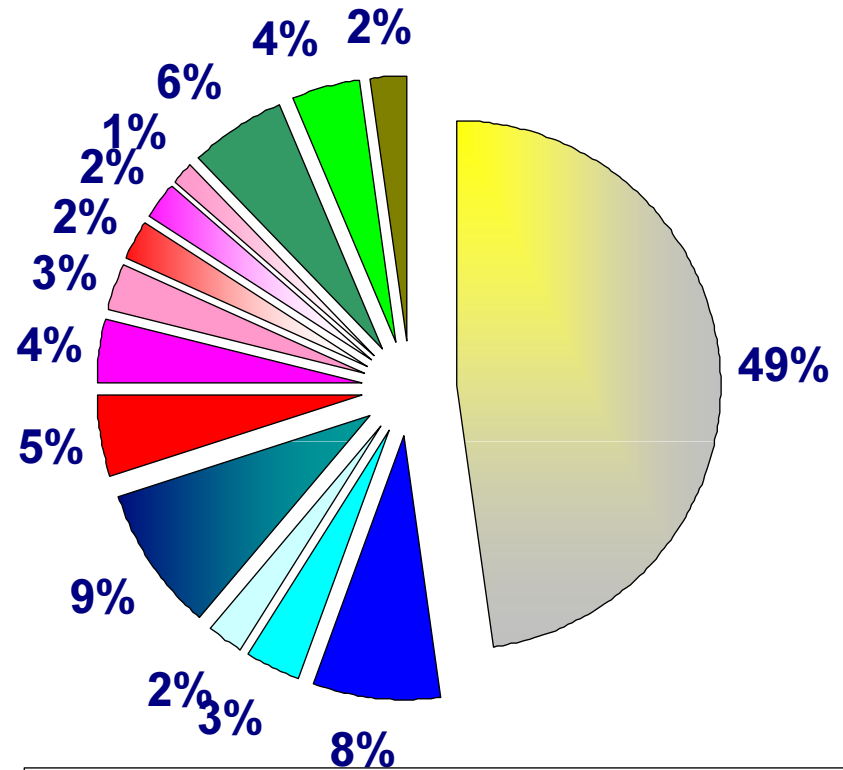
# Sepsis Neonatal Tardia (LOS) en Neonatos VLBW

- 6215 /6956 VLBW (401 – 1500) Nacidos entre Sep 1998 – Aug 2000 sobrevivieron > 72h
- 1313/6215 (21%) tuvo  $\geq 1$  hemocultivo positivo
  - Enfoque en primer episodio

# First Sepsis Pathogens



■ Gram + 
 ■ Gram - 
 ■ Fungus



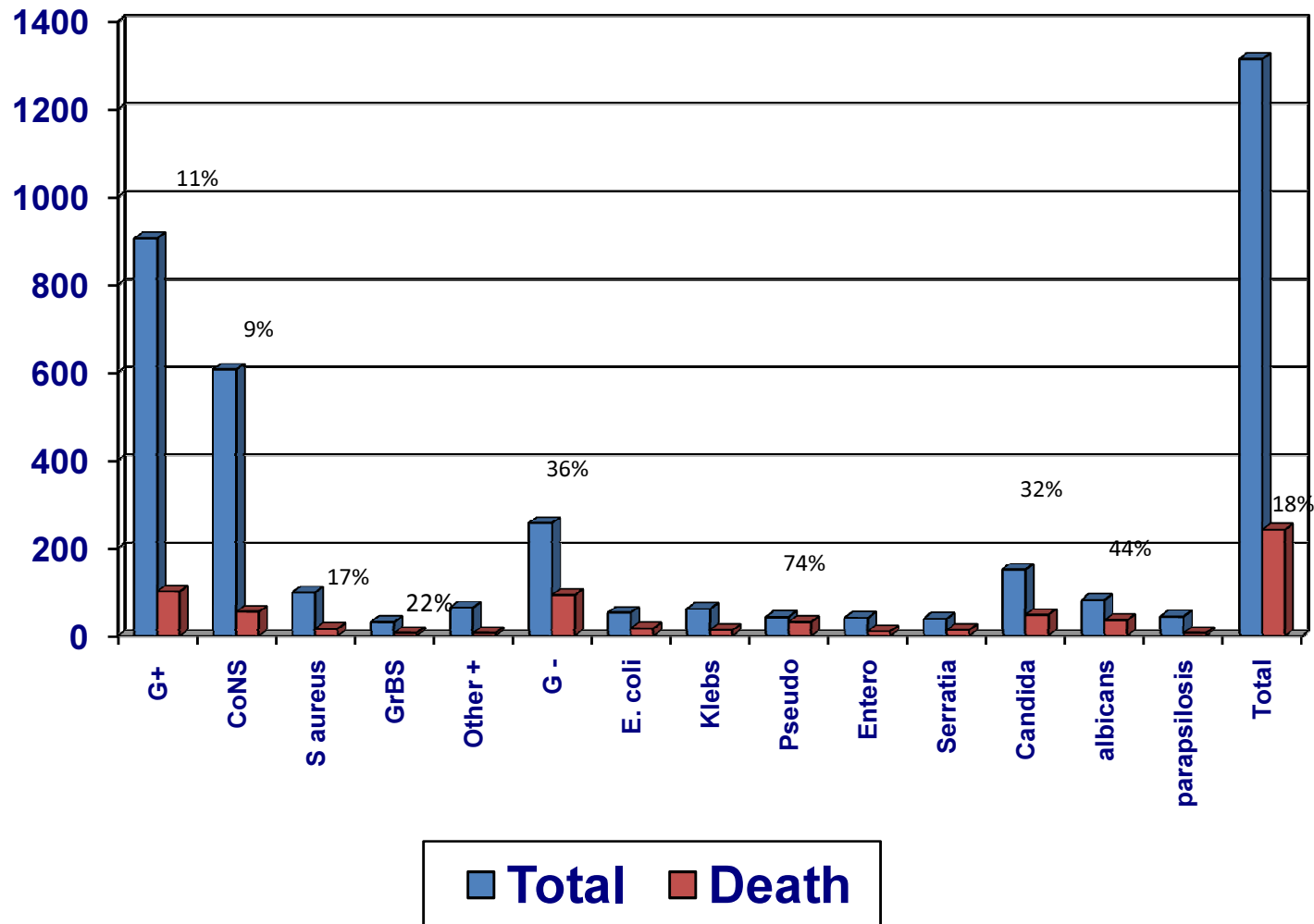
■ CoNS	■ S. aureus	■ Enterococci
■ GrBS	■ Other	■ E. coli
■ Klebs	■ Pseudo	■ Enterobac
■ Serratia	■ Other G-	■ C albicans
■ C parapsilosis	■ Other Cand	

Stoll Pediatrics, Aug 2002

# Resultados

- Peso al nacer y edad gestacional fueron fuertemente asociados con LOS
- Neonatos con LOS tuvieron estadia mas larga (79 vs 60 dias)
- Mientras mas temprano se empezo alimentacion enteral, alcanzo “full feedings” y se recupero el peso al nacer, la menor probabilidad de sufrir LOS
- 10% de ELBW > 72h murieron
  - La mortalidad fue mas alta en aquellos con LOS (242; 18% vs 7%  $p < 0.001$ )
    - 45 (19%) dia de cultivo; 54 (22%) al dia siguiente; 19 (8%) en tecer dia; 28 (12%) en dias 4 – 7; 95 (39%) en > 7 dias
    - Infantes con LOS por Gram negativos tuvieron mayor probabilidad de morir agudamente
    - Aquellos con infecciones por Gram positivos tuvieron el mismo riesgo de morir que aquellos que no tuvieron LOS
      - Ojo: *S aureus* y GBS 17% y 22% respectivamente

# Infecting Pathogen and Death



## Early Mortality (EM) in LOS in VLBW by Pathogens (adapted)

<b>Pathogen</b>	<b>All Infants 3462</b>	<b>EM (% of overall EM) 179(100)</b>	<b>(% EM) 5.2%</b>	<b>Adjusted OR</b>
<b>CoNS</b>	<b>1736 (50.1)</b>	<b>31 (17.3)</b>	<b>1.8</b>	<b>1.0</b>
<b>E coli</b>	<b>97 (2.8)</b>	<b>6 (3.4)</b>	<b>6.2</b>	<b>4.3</b>
<b>Klebsiella spp</b>	<b>448 (12.9)</b>	<b>45 (25.1)</b>	<b>10.0</b>	<b>6.3</b>
<b>Pseudomonas spp</b>	<b>133 (3.8)</b>	<b>30 (16.8)</b>	<b>22.6</b>	<b>12.3</b>
<b>Candida spp</b>	<b>377 (10.9)</b>	<b>27 (15.1)</b>	<b>7.2</b>	<b>3.2</b>

Early Mortality (EM) = Death within 3 days of LOS

Makhoul CID Jan 2005

## Mercedes Sosa

**Es porque soy tan  
testaruda que todavía  
insisto en cambiar el  
mundo.**

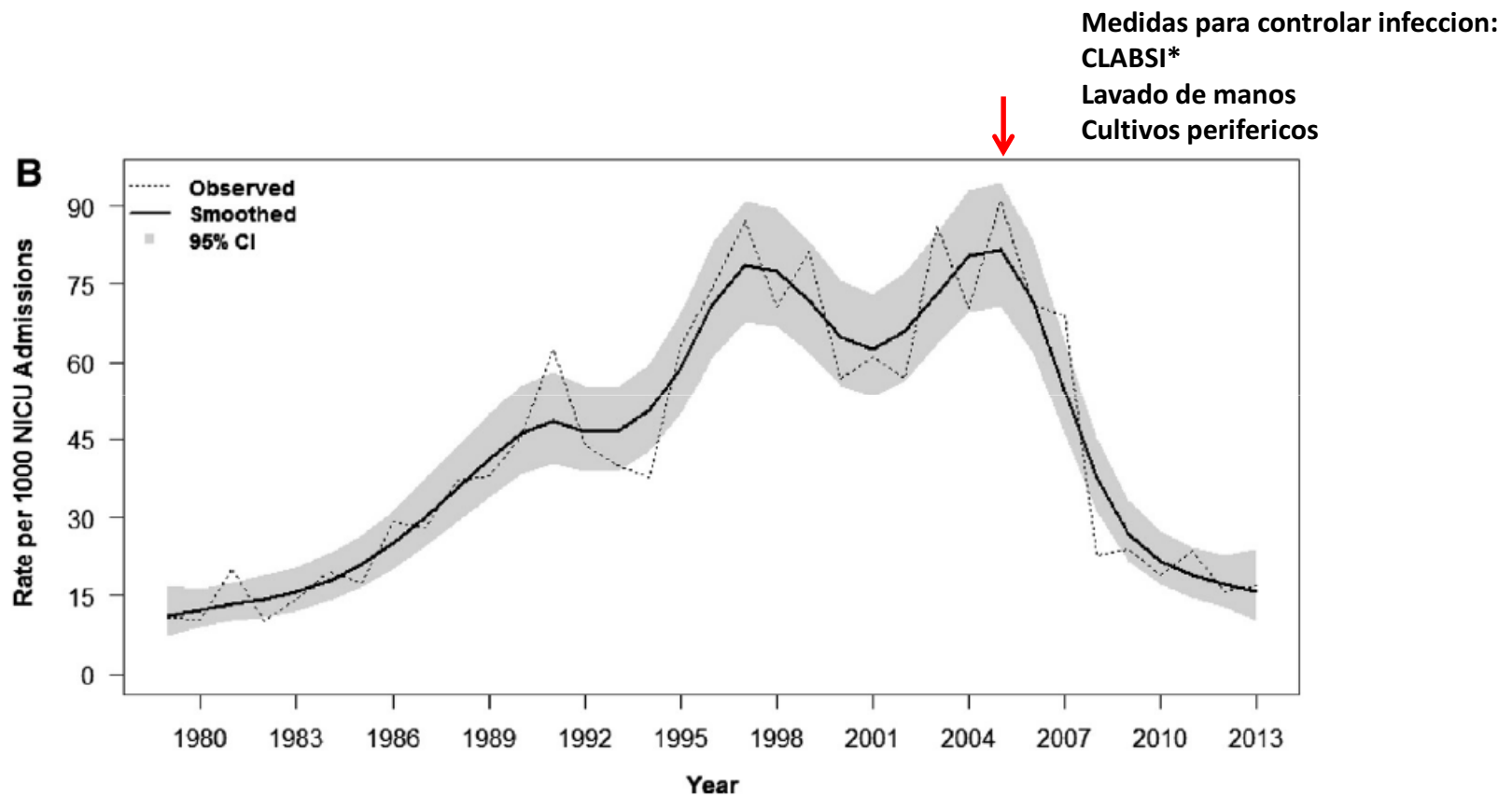
*Mercedes Sosa*



Gracias a la vida que me ha dado tanto  
Me ha dado la risa y me ha dado el llanto  
Así yo distingo dicha de quebranto  
Los dos materiales que forman mi canto  
Y el canto de ustedes que es el mismo canto  
Y el canto de todos que es mi propio canto  
Gracias a la vida, gracias a la vida

# Sepsis Neonatal 2004 – 2013: El Auge y la Caída de CoNS

- Base de datos prospectiva desde 1928
  - Casos de LOS de 2004 – 2013
- 298 infantes tuvieron 368 episodios de LOS
  - Recuperaron 408 patógenos
    - CoNS fue el más común (31%) seguido por *S aureus* 17%, *E faecalis* 13%, y *E coli* 11%
  - Frecuencia de LOS y muerte relacionada a sepsis fueron inversamente proporcional al peso, al nacimiento y edad gestacional
  - Patógeno más frecuentemente fatal fue *P aeruginosa* (56%) seguido por *E coli* (20%), *K pneumoniae* (13%) y *S aureus* (12%)
    - Ocurrió solo en 0.9% de CoNS LOS
  - De 2004 – 2009 31% de LOS fueron por CoNS; solo 3% entre 2010 – 2013 y ningún episodio en 2012 y 2013
    - Estadia y mortalidad no cambió entre periodos pero la tasa de mortalidad en infantes con LOS incremento de 7% a 19%



**CLABSI prevention:**  
**Paquete de insercion y mantenimiento**  
**Equipo de enfermeras a cargo**  
**Alimentacion temprana**  
**Menos dias con linea central**

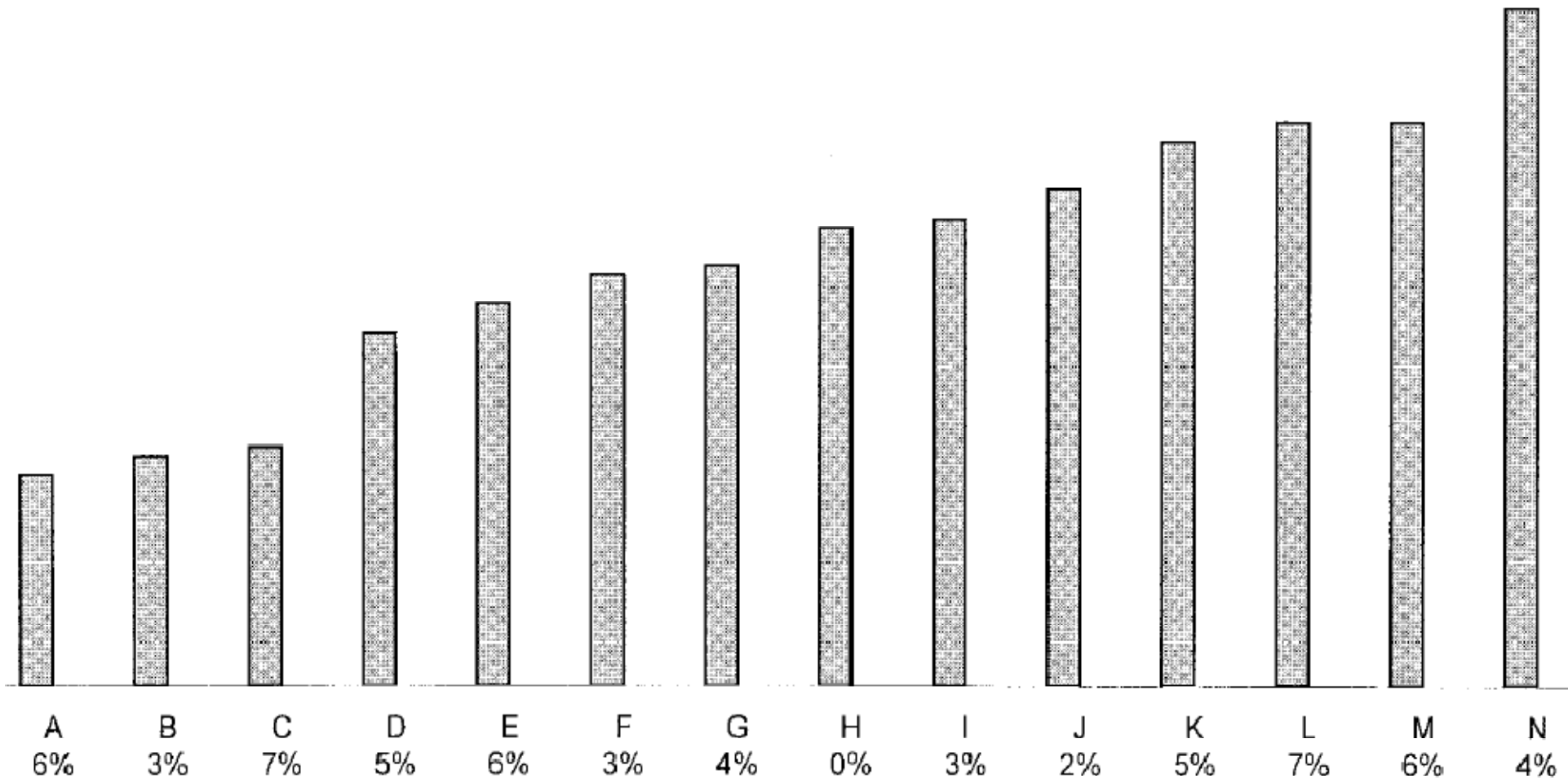


# Puncion o no Puncion: Probabilidad Alta de Meningitis sin Sepsis en Infantes Prematuros

- Estudio para determinar la epidemiologia de meningitis tardia (LOM) en infantes de peso de nacimiento muy bajo (VLBW) (401 – 1500)
  - LOM = Cultivo positivo de (CSF) por bacteria o Candida obtenido por LP despues de 72h de edad
    - Hemocultivos dentro de  $\pm 7$  dias del cultivo positivo de CSF fueron revisados para calificar la LOM
      - 1) LOM sin sepsis
      - 2) LOM con sepsis
      - 3) Probable contaminante (CoNS en cultivo unico sin hemocultivo positivo por el mismo CoNS)

# Resultados

- Durante el estudio nacieron 11,028 VLBW, 9828 sobrevivieron > 72h
  - 197 tuvieron VP shunts (excluidos); 9641 incluidos
  - 6056 tuvo por lo menos un hemocultivo (63%)
    - Solo 2877 recibieron LP; 98% de estos tuvieron un hemocultivo asociado
    - Gran variacion entre centros
    - Significativamente mas infantes con hemocultivo positivo recibieron LP
    - Entre aquellos con hemocultivo positivo, infantes de >25 semanas y > 750 g fueron mas probable de recibir LP
    - Igualmente aquellos con convulsiones
  - 228 tuvieron CSF cultivo positivo
    - 94 contaminantes
    - 134/9641 (1.4%); 134/2877 con LP (5%) tuvieron LOM
  - Infantes con hemocultivo positivo tuvieron mayor probabilidad de tener LOM (7.2% vs 1.5%;  $p < 0.001$ )



**Percent evaluated by LP who had meningitis at each study center**

\* No significant difference across study sites

Percentage of infants by center evaluated by BC who also had an LP, and percentage with meningitis among those with

# Resultados

TABLE 2. Rates of LOM Determined by CSF Cultures Including and Excluding Patients With CONS in the CSF

	<i>n</i>	Rates/1000 Patients 401–1500 g Studied ( <i>n</i> = 9641)	Rates/1000 Patients 401–1500 g with LP Performed ( <i>n</i> = 2877)
Meningitis (all patients)	134	14	47
Meningitis/sepsis	89 (66%)	9	31
Meningitis/no sepsis	45 (34%)	5	16
Meningitis (minus CONS in CSF)	96	10	33*
Meningitis/sepsis	51 (53%)	5	18
Meningitis/no sepsis	45 (47%)	5	16

\*Total does not equal sum because of rounding.

45/134 (34%) tuvieron cultivo positivo de CSF sin hemocultivo positivo; excluyendo CoNS 45/96 (47%) tuvieron cultivo positivo de CSF sin hemocultivo positivo

TABLE 3. Distribution of Pathogens Associated With the First Episode of LOM

Organism	Overall		With Sepsis		Without Sepsis	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b>Gram-positive organisms</b>	<b>84</b>	<b>63.0</b>	<b>62</b>	<b>69.7</b>	<b>22</b>	<b>48.9</b>
<b>CONS</b>	<b>39</b>	<b>29.1</b>	<b>39</b>	<b>43.8</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<i>S aureus</i>	11	8.2	9	10.1	2	4.4
<i>Enterococcus</i> spp.	18	13.4	6	6.7	12	26.7
Group B streptococcus	9	6.7	8	9.0	1	2.2
<i>S viridans</i>	7	5.2	0	0	7	15.6
<b>Gram-negative organisms</b>	<b>26</b>	<b>19.4</b>	<b>15</b>	<b>16.9</b>	<b>11</b>	<b>24.4</b>
<i>E coli</i>	9	6.7	5	5.6	4	8.9
<i>Klebsiella</i>	7	5.2	5	5.6	2	4.4
<i>Serratia</i>	4	3.0	1	1.1	3	6.7
Other	6	4.5	4	4.5	2	4.4
<b>Fungi</b>	<b>24</b>	<b>17.9</b>	<b>12</b>	<b>13.5</b>	<b>12</b>	<b>26.7</b>
<i>C albicans</i>	18	13.4	8	9.0	10	22.2
<i>Candida parapsilosis</i>	5	3.7	4	4.5	1	2.2
Other	1	0.7	0	0	1	2.2
Total	134	100	89	100	45	100

Son los hemocultivo negativo LOM por Enterococcus y Viridans Streptococci contaminent?

# Mortalidad

TABLE 5. Infection Status Versus Risk of Death Among Infants Evaluated With an LP

Infection Status	<i>n</i>	% Died	OR for Death (95% CI)*
LOM with sepsis†	89	26	12.1 (5.3–27.2)
LOM without sepsis	45	18	8.2 (2.9–23.1)
Sepsis/no meningitis/no NEC	1263	9	3.9 (2.0–7.6)
NEC (with or without sepsis)‡/no meningitis	329	28	17.1 (8.6–34.1)
Culture negative clinical infection only§	637	6	2.6 (1.3–5.3)
Uninfected	514	2	1.0

\*OR for death in each group, compared with uninfected after adjusting for study center and GA in a logistic regression model.

† Culture confirmed.

‡ Among infants with NEC, 234 had sepsis and 95 did not.

§ Cultures negative, but infant was treated with antibiotics for  $\geq 5$  days for suspected infection.

|| No meningitis, no culture-positive or clinical sepsis, and no NEC.

- En general, 31/134 (23%) con LOM murieron comparado con 9% de los que tuvieron LP negativo
- La probabilidad de muerte estuvo elevada en los 4 grupos de pacientes con infeccion.
- La proporción de infantes que murieron fue mas alta para gram negativos (41%) y Candida (32% ) comparado con gram positivos (15%)

## Conclusion:

Es probable que meningitis sea subestimada debido a la poca frecuencia de LP  
“Es posible que sepsis sea subestimada por la falta de LP”?

## Jose de San Martin



# Concordancia de Infecciones de tracto Urinario (UTI) con Cultivos de Sangre y Liquido Cefalo-raquideo (CSF)

- 553,035 infantes < 121 dias en 322 NICUs con  $\geq 1$  culture (sangre, orina, o CSF)
  - 5681 tuvieron 8029 urocultivo positivo
    - 984 reunieron criterio de UTI 1162 ocasiones
      - Cultivo de sangre (976, 84%) y CSF (77, 7%)
        - » 127/976 (13%) y 2/77 (3%) tuvieron concordancia con sangre y CSF

Proportion of UTIs concordant with blood and CSF cultures

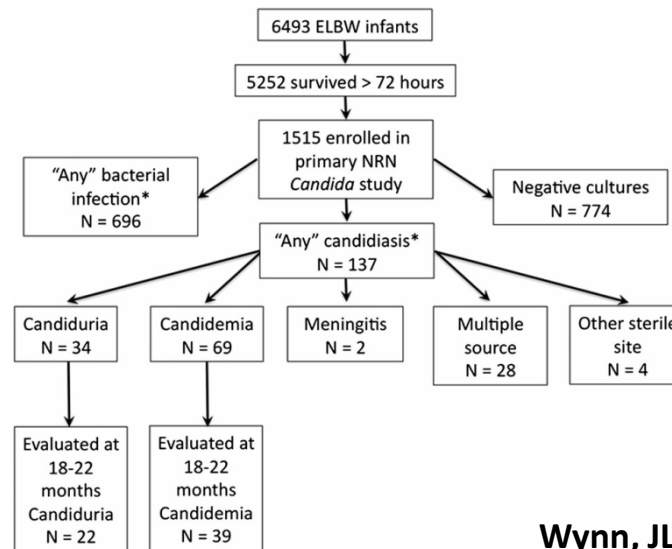
Organism	Blood	CSF
Gram-positive cocci	52/318(16%)	2/24 (8%)
CoNS	30/146 (21%)	1/9 (11%)
<i>Enterococcus</i>	10/128 (8%)	0/10(0%)
Group B <i>Streptococcus</i>	6/24 (25%)	1/2 (50%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5/12 (42%)	0/2 (0%)
Gram-negative rods	34/478 (7%)	0/34 (0%)
<i>Escherichia coli</i>	10/173 (6%)	0/13 (0%)
<i>Enterobacter</i>	12/108 (11%)	0/8 (0%)
<i>Klebsiella</i>	4/92 (4%)	0/5 (0%)
<i>Serratia</i>	3/35 (9%)	0/2 (0%)
<i>Pseudomonas</i>	2/27 (7%)	0/4 (0%)
<i>Proteus</i>	2/13 (15%)	0/0
<i>Candida</i>	41/147 (28%)	0/19 (0%)

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; CoNS, coagulase-negative staphylococci.

Es importante considerar tomar muestra de orina para cultivo como parte de la evaluacion para LOS in NICU  
 No reporte de resultado de US o circuncision

# Desenlaces Luego de Candiduria en Infantes ELBW

- Comparacion de mortalidad y deficits del desarrollo neurologico (NDI) entre infantes ELBW con candiduria, y aquellos con candidemia y ELBW con infeccion sospechada pero no documentada





# Resultados

**Table 4. Outcomes Following Candiduria in Extremely Low Birth Weight Infants**

Characteristic	No Proven Infection (n = 774)	Candiduria (n = 34) <sup>a</sup>	Candidemia (n = 69) <sup>b</sup>	Adjusted OR <sup>c</sup> (95% CI) <sup>e</sup>
Death by discharge <sup>c</sup>	85/774 (11%)	9/34 (26%)	19/69 (28%)	2.69 (1.18–6.13)
Death by 18 months <sup>c</sup>	94/725 (13%)	10/33 (30%)	22/61 (36%)	2.77 (1.25–6.14)
NDI by 18 months <sup>d</sup>	130/599 (22%)	6/22 (27%)	15/39 (38%)	1.62 (.57–4.59)
Death or NDI by 18 months <sup>d</sup>	224/693 (32%)	16/32 (50%)	37/61 (61%)	2.49 (1.16–5.33)

No hubo diferencia en muerte ni muerte o NDI entre ELBW con candiduria y aquellos con candidemia.

Candiduria en ELBW debe urgir una evaluación completa de candidiasis diseminada



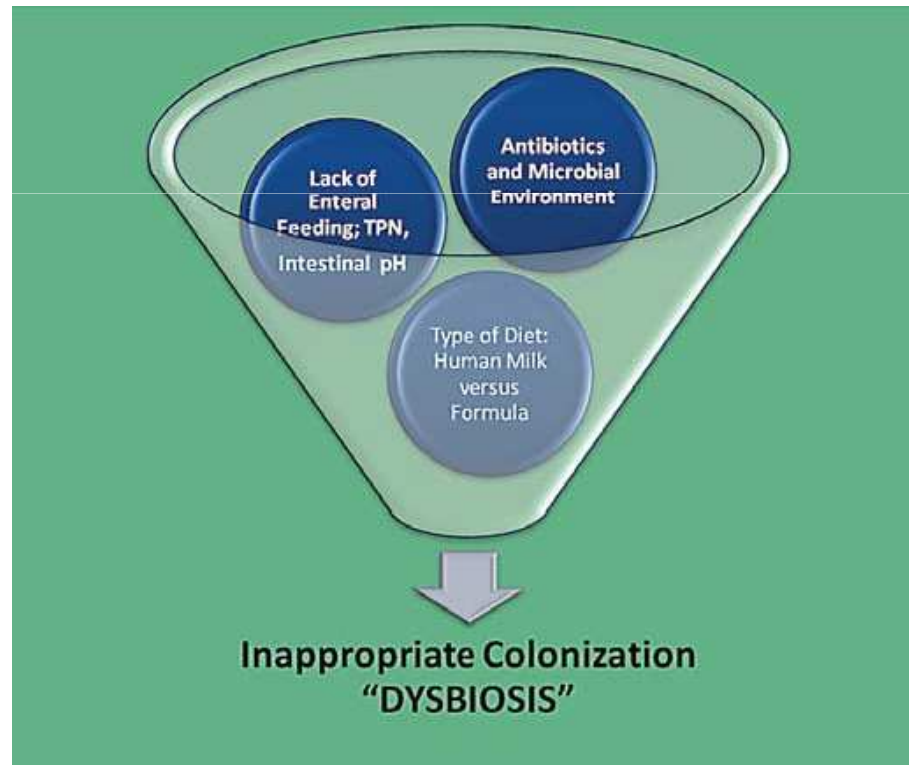
# Necrotizing Enterocolitis

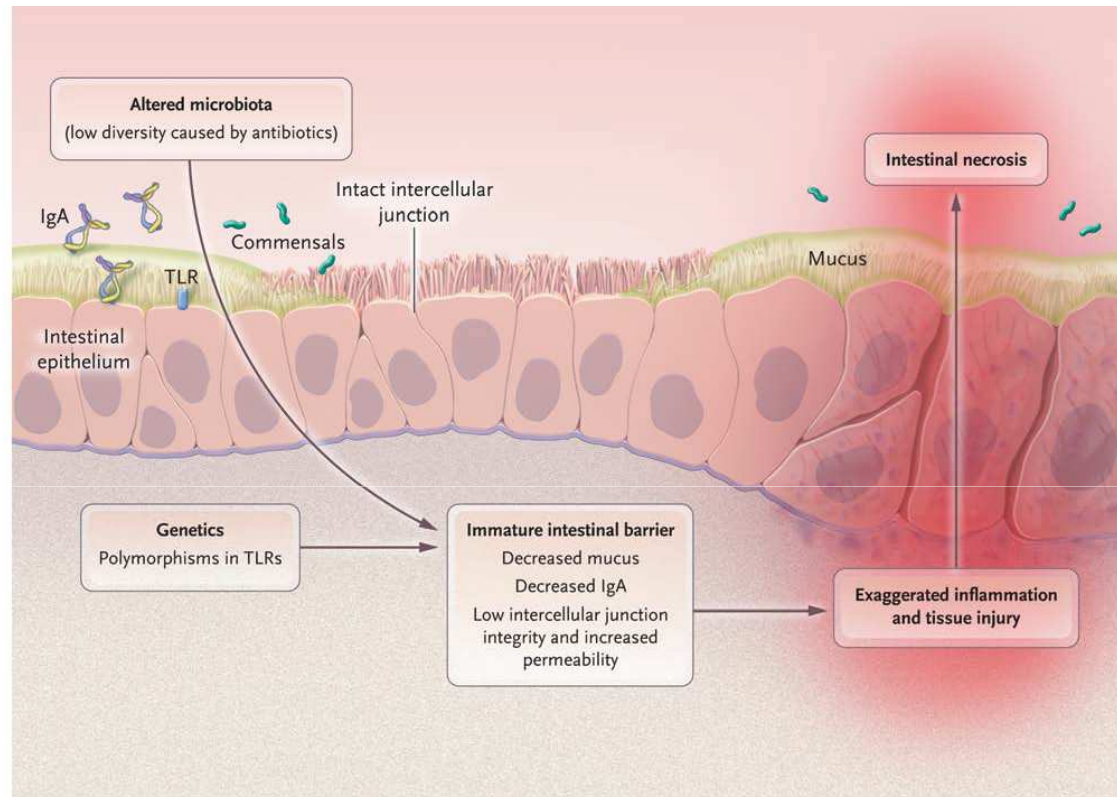
- NEC afecta aproximadamente 7% de infantes con peso al nacer de 500 – 1500 g
  - 20% - 30% mueren de complicaciones de NEC
  - Sobrevivientes frecuentemente sufren secuelas significativas
    - Insuficiencia intestinal quirurgica
      - Infecciones recurrentes
    - Retraso del desarrollo neurologico (developmental delay)
  - Incrementa sustancialmente el costo del cuidado de bebes prematuros
  - Temor de NEC resulta en alimentacion parenteral prolongada
    - Hospitalizacion prolongada
    - Incremento en el uso de cateteres centrales
    - Incremento en CLABSI
    - Toxicidad de alimentacion parenteral

# NEC: Patofisiologia

- Inmadurez del tracto gastrointestinal
- Alimentacion
  - Tipo de alimentacion
  - Tiempo y cantidad de alimentacion (volumen/calorias)
  - Ecologia microbiana intestinal
- Susceptibilidad de la mucosa intestinal superficial a inflamacion
- Factores geneticos
  - Sistema immune innato

# Dysbiosis





Factors conferring a predisposition to necrotizing enterocolitis include genetic factors and several immature characteristics of the fetal intestine, including altered microbiota, inadequate intestinal barrier function, and an excessive inflammatory response. These factors contribute to the severe necrosis of the small intestine that is characteristic of this disease. TLR denotes toll-like receptor.

# Ecologia Microbiana

- Phylum Proteobacteria parece estar sobre-representada
  - Ciertas bacterias como el genus Klebsiella, ricas en LPS, esta sobre-representada antes de NEC
    - TLR4
- Factores en NICU que afectan a ecologia
  - Muy poca o ninguna alimentacion por tiempo prolongado
    - Alimentacion parenteral
  - Antibioticos
    - Prenatales (GBS profilaxis)
    - Al nacer (posible sepsis)
  - Uso de antiacidos
  - Uso de formulas para prematuros en vez de leche humana
    - Composicion, ph, IgA
    - Comensales

# Consideraciones Diagnosticas

- Distension abdominal
- Eritema periumbilical
- Sangre en heces
- Intolerancia alimentaria
- Apneas/bradycardias
- Hallazgos radiologicos (Modified Bell Criteria)
  - Pneumotosis intestinal y gas en el sistema porta
    - Otros hallazgos radiologicos sugieren sospecha pero no son especificos
    - Pneumoperitoneum
- Marcadores biologicos
  - CRP
  - Calprotectin
  - Il-8
  - Deteccion de compuestos organicos volatiles en heces



# Criteria Diagnosticos y Tratamiento de NEC

**Table 1. Diagnostic Criteria for and Treatment of Necrotizing Enterocolitis.\***

Diagnosis and Signs and Symptoms	Treatment Strategy
<b>Suspected necrotizing enterocolitis</b>	
Abdominal distention without radiographic evidence of pneumatosis intestinalis, portal venous gas, or free intraperitoneal air	Close clinical observation for increased abdominal distention and feeding intolerance
Unexpected onset of feeding intolerance	Consideration of bowel decompression and brief discontinuation of feeding (e.g., 24 hr); abdominal radiograph (anteroposterior and left lateral decubitus); monitoring of white-cell, differential, and platelet counts (sudden decreases suggest progression of disease); consideration of blood cultures and short course of intravenous antibiotics
<b>Definitive medical necrotizing enterocolitis</b>	
Abdominal distention with pneumatosis intestinalis, portal venous gas, or both	Bowel decompression and discontinuation of enteral feedings for approximately 7–10 days
Other radiographic signs such as fixed, dilated loops of intestine and ileus patterns are not pathognomonic but should be treated as such	Close monitoring of white-cell, differential, and platelet counts (sudden decreases suggest progression of disease); blood culture and intravenous antibiotics for 7–10 days; close monitoring of abdominal radiographs (anteroposterior and left lateral decubitus); notification of surgical team
<b>Surgical necrotizing enterocolitis</b>	
Free intraperitoneal air on abdominal radiograph after initial medical signs and symptoms	Exploratory laparotomy with resection if necessary
Persistent ileus pattern, abdominal distention, and radiographs that show an absence of bowel gas, coupled with deteriorating clinical and laboratory values (e.g., decreasing neutrophil and platelet counts)	Placement of drain

# Medidas Preventivas

- El uso de leche humana es de importancia cardinal
  - Materna
  - Donante
  - Reforzada
    - Origen bovino
    - Origen humano
- Alimentación temprana
  - 20 ml/kg/día desde los primeros días de vida
- Probióticos y prebióticos (oligosacaridos)
  - Controversia
- Parto vaginal
  - Supresión de IRAK-1

# Estudio Randomizado de Dieta Exclusivamente de Origen Humano Comparado con Formulas Para Prematuros de Origen Bovino

- Estudio multicentrico (7) randomizado, controlado
  - Leche humana contra leche de origen bovino exclusivamente
- Desenlace primario
  - Duracion de alimentacion parenteral
- Desenlaces secundarios
  - Crecimiento
  - Soporte respiratorio
  - NEC

**Table I.** Characteristics of study infants

	BOV	HUM
No.	24	29
Birth weight, g	983 ± 207	996 ± 152
Gestational age, wk	27.5 ± 2.4	27.7 ± 1.5
Small-for-gestational age, n	2 (8%)	3 (10%)
Male sex, n	11 (46%)	12 (41%)
Apgar score at 5 minutes <6, n	3 (13%)	0
Duration of hospital stay, d	82 (62, 124)	72 (64, 104)
Mean enteral intake, mL/kg/d*	82 ± 32	98 ± 29
First feeding, d	6.5 (3, 8)	4.0 (2, 7)
Time to full enteral feed, d	29.3 ± 14.7	24.6 ± 11.7
Feeding intolerance events, n	1.2 ± 1.3	1.1 ± 1.3
Weight gain, g/d	17 ± 7.1	15 ± 5.8
Head growth, cm/wk <sup>‡</sup>	0.88 ± 0.18	0.78 ± 0.26
Length gain, cm/wk <sup>‡</sup>	1.12 ± 0.28	0.84 ± 0.21

Values are mean ± SD or median (25th, 75th percentiles).

\**P* = .03.

†*P* = .006.

‡Removing 1 infant with hydrocephalus.

Leche humana donada pasteurizada suplementada segun requerimientos con suplementos de origen humano

# Resultados

**Table II. Clinical outcomes of study infants**

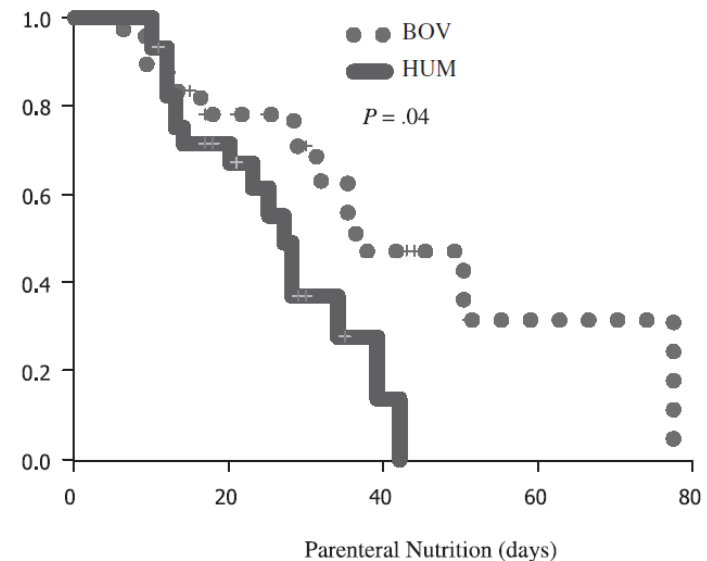
	BOV	HUM
Parenteral nutrition, d*	36 (28, 77)	27 (14, 39)
Late-onset sepsis, n	19 (79%)	16 (55%)
NEC, n†	5 (21%)	1 (3%)
NEC surgery, n‡	4 (17%)	0
NEC and/or death, n†	5 (21%)	1 (3%)
Mechanical ventilation, d	24 (10, 75)	17 (2, 38)
Oxygen therapy, d	28 (21, 61)	20 (5, 32)
Retinopathy of prematurity, n	5 (21%)	8 (28%)
Death, n	2 (8%)	0

Values are median (25th, 75th percentile).

\* $P = .04$ .

† $P = .08$ .

‡ $P = .036$ .



**Figure 2.** Proportion of infants receiving parenteral nutrition during study.

**En infantes extremadamente prematuros (BW 500 – 1500) el uso de formulas de origen bovino resulto en duracion de TPN mas larga, y una mayor incidencia de NEC de necesidad quirurgica, NEC no quirurgica no alcanzo diferencia significativa**



34<sup>th</sup> Annual Meeting of the  
**EUROPEAN SOCIETY FOR  
PAEDIATRIC INFECTIOUS  
DISEASES**

Organised jointly by ESPID and the ESPID Foundation

BRIGHTON, UK  
MAY 10-14, 2016



# Is Necrotizing Enterocolitis a Chronic Disease?

E. RIOS<sup>1</sup>, D. Nieves<sup>1</sup>, S. Osborne<sup>1</sup>, S. Smith<sup>1</sup>, A. Arrieta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CHOC Children's Hospital, Dept of Pediatric Infectious Disease, Orange, USA

## Background:

- Necrotizing enterocolitis (NEC) patients suffer from intestinal inflammation and bowel wall necrosis in varying degrees of severity, affecting up to 10% of very low birth weight (VLBW) (<1,500g) neonatal intensive care patients.<sup>1</sup>
- Up to 30% of NEC patients will not survive to hospital discharge.<sup>1</sup>
- NEC infants and may be complicated by intestinal failure (IF), being reliant on intravenous (parenteral) nutrition  $\geq$  42 days.<sup>2</sup>
- Abnormal bacterial colonization and blood stream infections are commonly seen in NEC patients.

## Hypothesis:

- **Recurrent BSIs with similar gut flora in NEC patients suggests that NEC is a chronic disease with associated prolonged gut inflammation.**

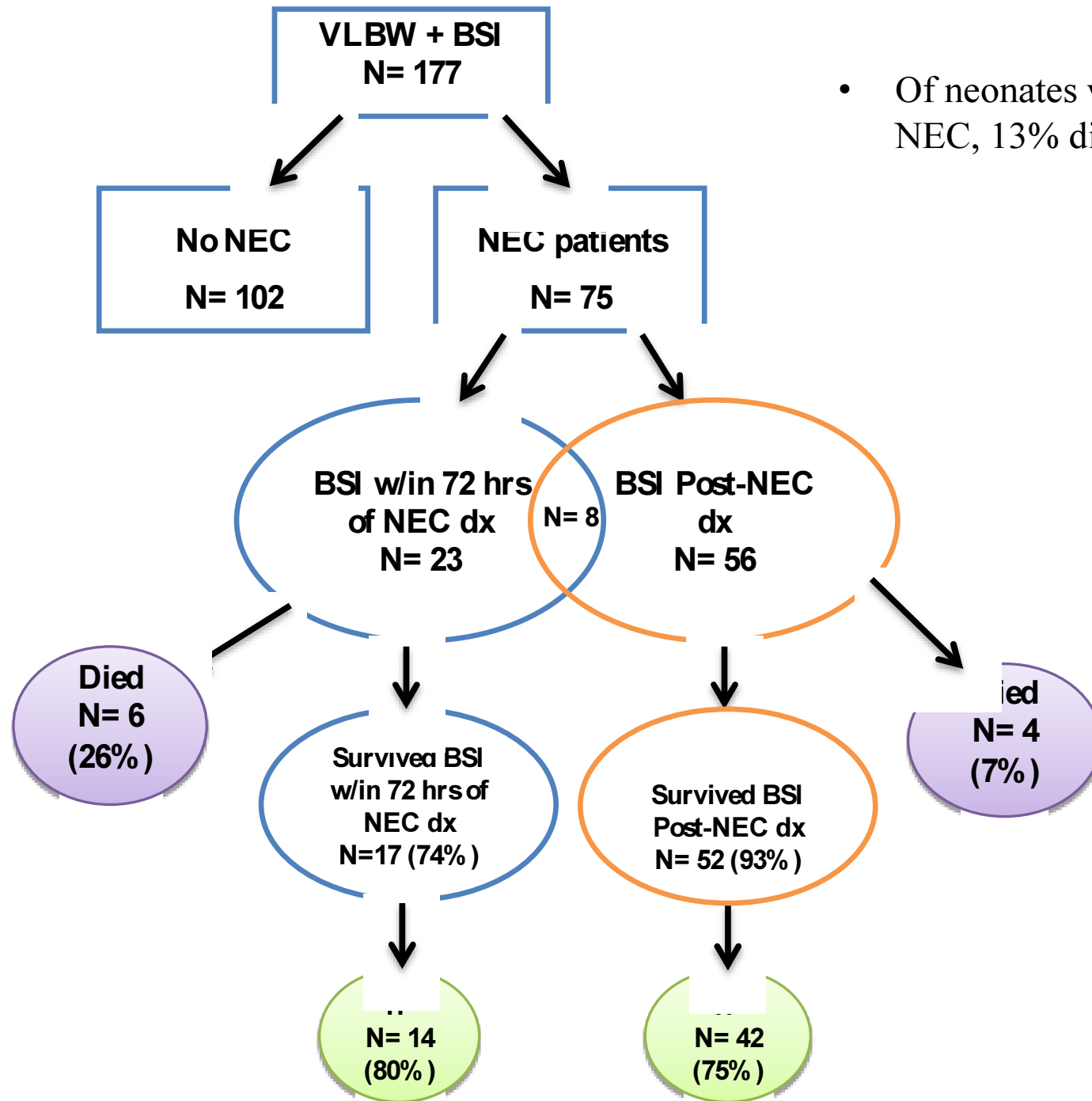
# Methods:

- Subjects were identified from a prospectively collected database of positive blood cultures from July 2005 – December 2013, at CHOC Children's, Orange, CA.
- Retrospective chart analysis of VLBW with late onset sepsis (positive blood culture  $\geq 7$  days of life)
- NEC as defined by Modified Bell Criteria starting at Stage IIB.<sup>3</sup>
- Intestinal failure: TPN  $\geq 42$  days.
  - Infants who died while on TPN before 42 days were included as IF.
- NEC-Associated BSIs: BSIs **within** 72 hrs of NEC diagnosis
- Post-NEC BSIs: BSIs **after** 72 hrs of NEC diagnosis
- **Data Collection Included:**
  - Demographics, length of hospital stay
  - Age at:
    - positive blood Cx
    - NEC diagnosis
  - **BSIs:** pathogens, timing of episode, source of blood collection
  - **Gastrointestinal (GI) Flora:** Gram Negatives (*Klebsiella spp*, & *E. Coli*), *Enterococcus*, *Lactobacillus*
  - **CoNS** were considered pathogens if recovered from 2 blood cultures or 1 positive culture when the neonatologist treated the patient with antibiotics  $\geq 7$  days.
  - **Skin Flora:** Gram Positives (*Staphylococcus*, *Streptococcus intermedius*, etc )

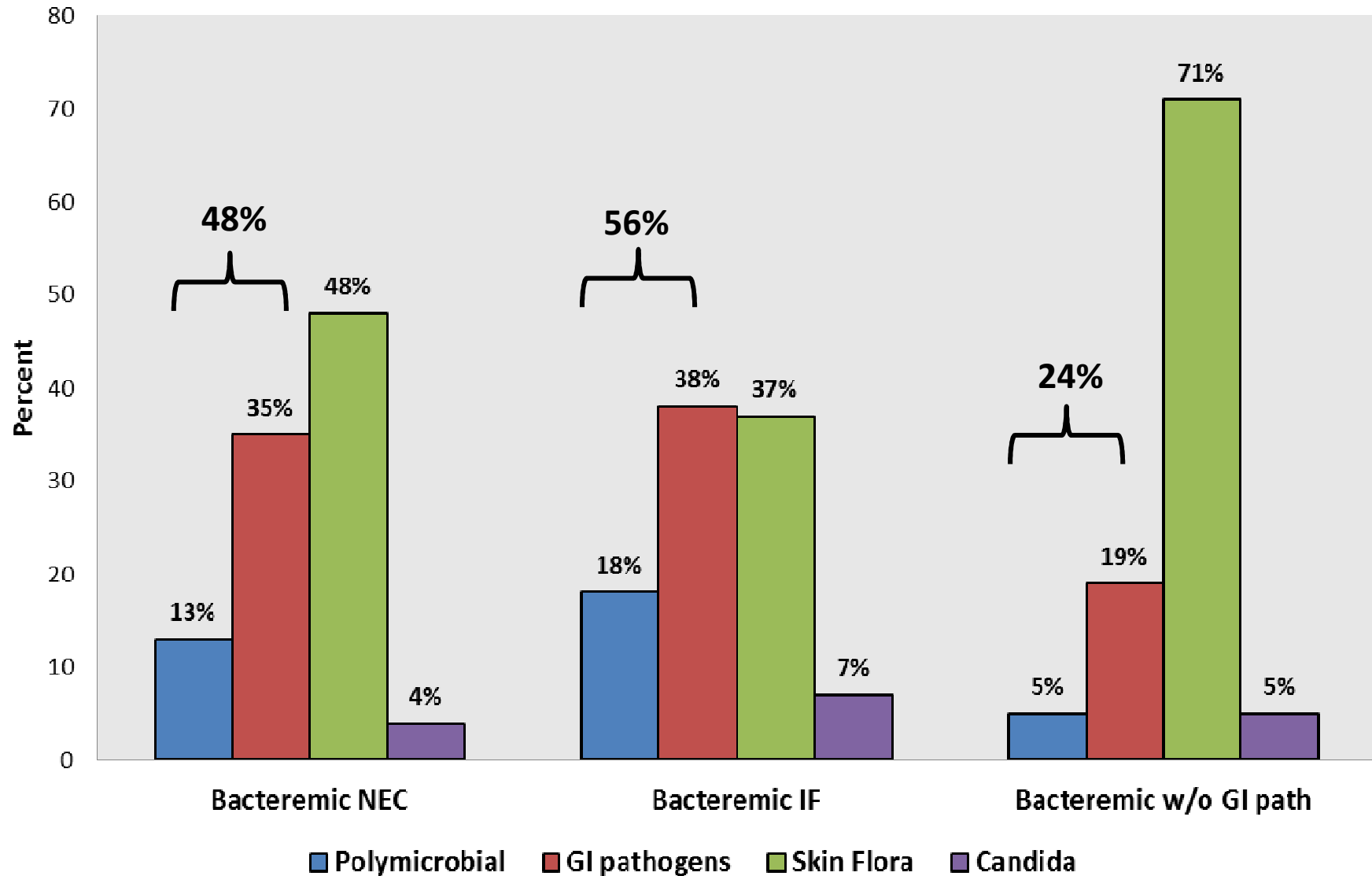


# Results:

- Of neonates with NEC, 13% died



## Microbiology of Acute NEC, IF and Bacteremic Neonates without GI Pathology



## Conclusions:

- NEC-associated BSI is a severe complication of prematurity resulting in 26% mortality and 82% long term complications among survivors (IF).
- The frequency and microbiology of both NEC-associated and IF-associated BSI suggests ongoing GI inflammation allowing for gut translocation.
- NEC may be a biphasic illness where the acute phase carries a high mortality and the chronic phase carries a high morbidity.
- GI flora are more common players of BSI in patients with prior diagnosis of NEC.
- VLBW without GI pathology are more likely to have BSI due to skin flora.

# Bacteremia en Niños con NEC Concurrente

- Base de datos de NEC “cross referenced” con base de datos de hemocultivos positivos (BSI) en NICU 1/91 – 12/2010
  - NEC clasificado como quirurgico (Q) o no-quirurgico (nQ)
    - BSI fue NEC-Asociada si hemocultivo obtenido 72h antes o despues de Dx de NEC; Post-NEC si fue obtenido > 72h; Sin-NEC fueron hemocultivos positivos en infantes despues de excluir los que tuvieron NEC

- 410 NEC identificados
  - 244 Q-NEC (59.5%)
  - 211 fallecieron antes del alta (27.1%)
- 158 (38.5%) NEC tuvieron  $\geq 1$  BSI
  - 30 (7.3%) varios episodios
    - 69 (43.7%) NEC-BSI; 89 (56.3%) post-NEC-BSI

# Resultados

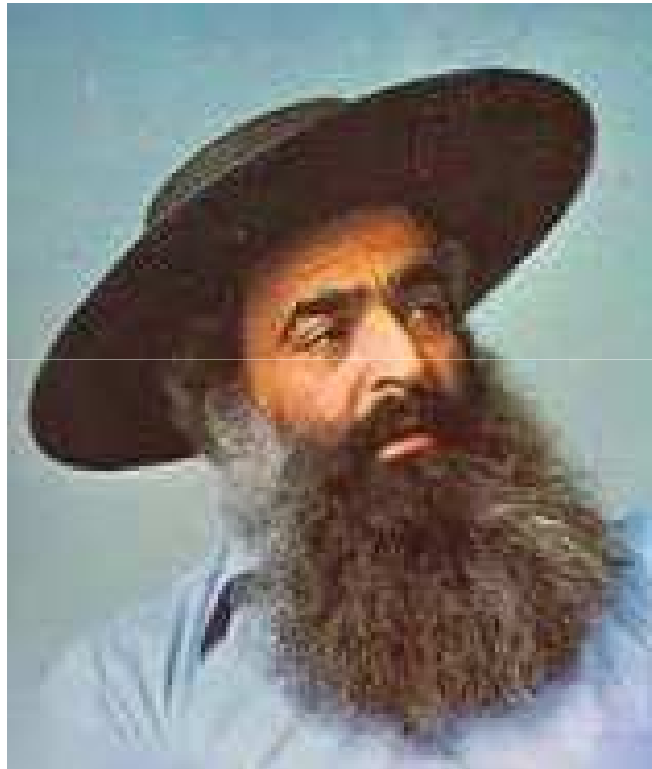
**Table II.** Comparison of pathogens in infants with NEC-associated BSI, post-NEC BSI, and BSI without NEC

	NEC-associated BSI (n = 69)	Post-NEC BSI (n = 89)	BSI without NEC* (n = 759)
Monomicrobial	57 (82.6)	69 (77.5)	597 (78.7)
Gram-negative	38 (66.7)	22 (31.9)	170 (28.5)
<i>E coli</i>	22 (38.6)	7 (10.1)	56 (9.4)
<i>Klebsiella</i> spp	10 (17.5)	8 (11.6)	42 (7.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (7.0)	2 (2.9)	21 (3.5)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1.8)	2 (2.9)	15 (2.5)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (1.8)	2 (2.9)	18 (3.0)
<i>Citrobacter freundii</i>		1 (1.4)	
Other			18 (3.0)
Gram-positive	17 (29.8)	40 (58.0)	382 (64.0)
CoNS	7 (12.3)	23 (33.3)	222 (37.2)
Group B streptococcus	3 (5.3)	3 (4.3)	32 (5.4)
<i>Enterococcus</i> spp	2 (3.5)	13 (18.9)	47 (7.9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (3.5)		73 (12.2)
Viridans streptococcus	2 (3.5)	1 (1.4)	5 (0.8)
<i>Streptococcus bovis</i>	1 (1.8)		1 (0.2)
Other			2 (0.3)
Fungi	2 (3.5)	7 (10.1)	45 (7.5)
<i>Candida albicans</i>	1 (1.8)	4 (5.8)	27 (4.5)
<i>Candida parapsilosis</i>		2 (2.9)	9 (1.5)
Yeast not further identified	1 (1.8)	1 (1.4)	3 (0.5)
Other			6 (1.0)
Polymicrobial	12 (17.4)	20 (22.5)	162 (21.3)

\*Refers only to late-onset BSI in infants without suspected or confirmed NEC over the entire study period.

- Post-NEC-BSI es similar a sin-NEC-BSI
  - *E coli* mas comun en NEC-BSI (38.6%)
  - CoNS 33.3% de post-NEC-BSI y 37.2% de sin-NEC-BSI
- Infantes con NEC-BSI tuvieron NEC mas temprano (9 dias) y mayor proporcion de Q-NEC y perforacion intestinal (NS)
- Mortalidad en NEC-BSI fue significativamente mas alta (46.4% Vs 24.7%)

## Jorge Cafrune



Zamba, a ti te  
canto, porque  
tu canto  
derrama amor

# Prevencion

- Higiene de las manos
  - Alcohol rubs
  - No uñas sinteticas
  - Otras medidas
- Lineas centrales (Paquetes de cuidado)
  - Barrera completa
  - Esterilidad
  - Equipos de insercion y mantenimineto
  - Minimizar el tiempo de uso
- Alimentacion
  - Leche de madre
  - Leche materna donada
  - Suplementos humanos
  - Inicio temprano
- Antibioticos
  - Evitar antibioticos
    - Espectro
    - Inicial (duracion)
    - Por sospecha
- Profilaxis
  - Fluconazole
    - < 100g exposicion a antibioticos/NEC
    - < 750g en unidades con incidencia de Candida alta



# Evaluacion

- Cuenta sanguinea
  - WBC/bands/platelets
- Marcadores biologicos
  - CRP
  - Procalcitonina?
  - Calprotectin en heces
  - Otros
- Microbiologia
  - Cultivo de sangre (sensitivity)
    - Periferico
    - Linea central
  - Cultivo de orina
  - Puncion lumbar
  - Aspirado de traquea
- Radiologia
  - Torax
  - Abdomen (Bell's criteria)

# Monitoreo de Temperatura Central y Periferica como Fisiomarcadores en el Diagnostico de LOS

- 129 infantes > 72h
  - < 32 semanas; < 1500 g BW
  - Monitoreo continuo de temperatura en axila y planta de pie 16 days
- Diferencia en T > 2°C por > 4h

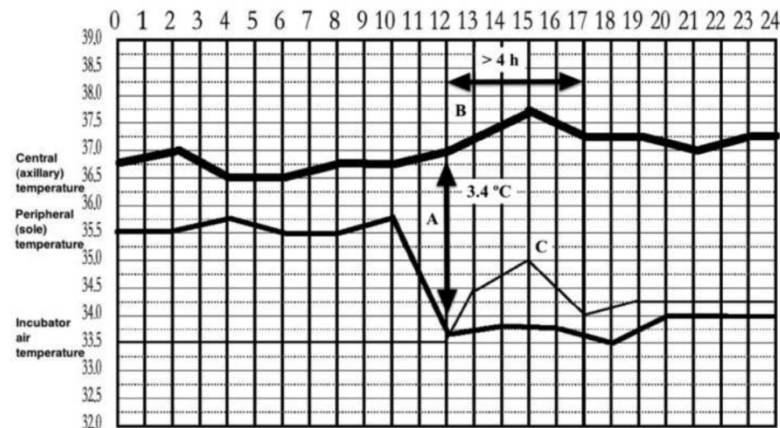


Figure 1. Graph showing a thermal gradient alteration

Leante-Castellanos

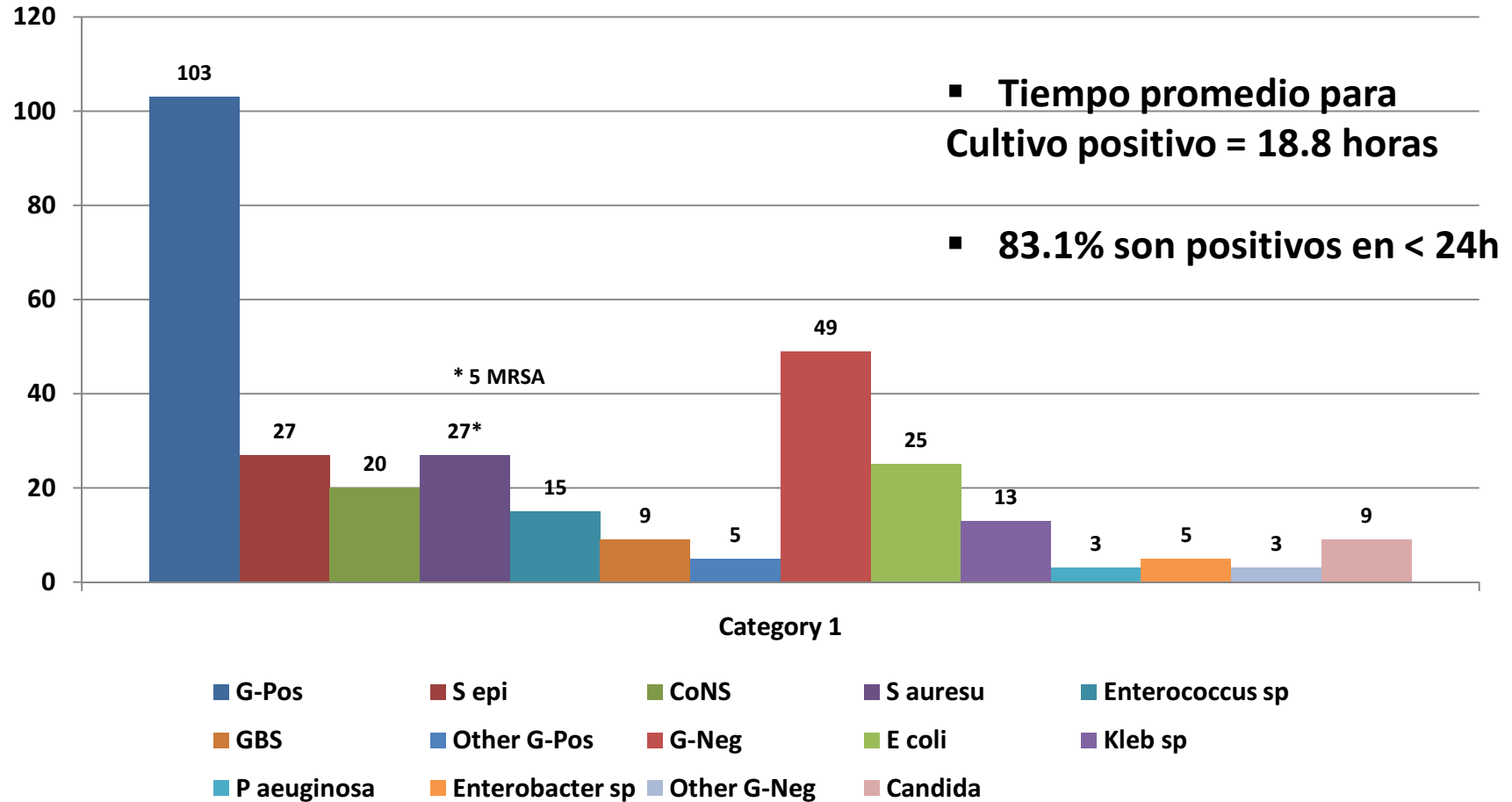
# Resultados

- 13/129 (22.5%) tuvieron LOS
  - 26 confirmados
- 62 indentificados GT > 2o x > 4h en 42 pacientes
  - En 26 ocasiones la GT estuvo asociada con inicio de LOS
    - Sensitividad 82.2%; NPV 94.3%
      - 22/26 antes de LOS por 3 – 9.8 h; 4/26 despues de 2.3 – 7.8 h
    - Mas prevalente que otros signos y laboratorios al inicio y 24 h mas tarde
      - CRP < 1.5 mg/dl en 64%; PCT < 2 ng/ml en 36%
- GT > 2o x > 4h es un significativo signo temprano de LOS en evolucion

# Tratamiento

- **Empirico** (Conocer epidemiologia local)
  - Amp-gent
  - Naf-gent
  - Incluir vancomicina? (Infusion continua?)
  - Incluir cefalosporina?
    - 3ra generacion?
    - 4ta?
  - Incluir antifungico?
    - < 28 weeks/ < 1000g; Plaquetas < 100; expuesto a antibioticos de amplio espectro
  - NEC
    - *Enterococcus spp*
    - Anaerobes
      - Carbapenem
      - Pip-tazo
  - Duracion
    - 24h

# LOS Pathogens at CHOC 2009 - 2016



## Francisco I

