

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

“Riesgo de sepsis vertical en recién nacidos no hospitalizados: beneficios de un manejo basado en la observación clínica”

Alumno: Daniel Doval Calvo

Directos: José Luis Leante Castellanos

Murcia, mayo 2020

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

“Riesgo de sepsis vertical en recién nacidos no hospitalizados: beneficios de un manejo basado en la observación clínica”

Alumno: Daniel Doval Calvo

Directos: José Luis Leante Castellanos

Murcia, mayo 2020

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Doval Calvo	Nombre: Daniel
DNI: 44653804-V	Grado: Medicina
Facultad: Ciencias de la Salud	
Título del trabajo: Riesgo de sepsis vertical en recién nacidos no hospitalizados: beneficios de un manejo basado en la observación clínica.	

El Dr. José Luis Leante Castellanos, tutor del trabajo reseñado arriba, acredito su idoneidad y otorgo el V. ° B. ° a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 25 de mayo de 2020

Fdo.:

Agradecimientos

A mis padres y mis abuelos, por el gran sacrificio realizado durante todos estos años para que yo pudiese estudiar lo que siempre he deseado.

A Julia, por estar siempre ahí cuando la he necesitado y por acompañarme en este camino lleno de altibajos.

A mis amigos y compañeros, por todo lo que hemos compartido tanto dentro como fuera de la universidad, y en especial a Álvaro, mi mejor amigo, por poder contar con él para todo y siempre que lo he necesitado.

A mis profesores de Pediatría Pilar, María José, Francisco José y José Luis, por todo lo que me han enseñado y, sobre todo, por transmitirme su pasión consiguiendo que esta especialidad siga siendo mi meta a alcanzar.

A José Luis Leante, por su gran implicación y apoyo incondicional, tanto en las clases de la universidad como en las prácticas del hospital y, en especial, en la realización de este trabajo.

Índice

Abreviaturas	13
Resumen	15
Abstract	17
Introducción	19
Material y métodos	23
Diseño del estudio	23
Variables del estudio	23
Procedimiento y recogida de datos	24
Análisis estadístico	25
Resultados	27
Discusión	29
Conclusiones	31
Anexos:	33
Bibliografía	35
Tablas:	37
Figuras:	38

Abreviaturas

CDC: Center for Disease Control and Prevention.

PCR: proteína C reactiva.

SGB: *Streptococcus agalactiae* / *Streptococcus del grupo B*.

Resumen

Introducción y objetivos: la sepsis vertical constituye una importante causa de morbimortalidad en los recién nacidos, siendo fundamentales el diagnóstico y el tratamiento antibiótico precoz para su manejo. Frente al manejo más invasivo realizado por muchos profesionales, nos proponemos evaluar la eficacia y seguridad de un protocolo basado en la observación clínica que minimice la realización de analíticas sanguíneas sin conllevar una demora en el diagnóstico de la sepsis.

Material y métodos: realizamos una investigación cuasiexperimental con recién nacidos mayores de 35 semanas no hospitalizados divididos en dos grupos de estudio, un grupo pre-intervención que incluyó a 2043 neonatos nacidos entre julio de 2018 y abril de 2019 a los que se les realizó analíticas con PCR ante la presencia de factores de riesgo infeccioso, y un grupo post-intervención con 1997 nacidos entre junio de 2019 y marzo de 2020 a los que se les realizó un manejo basado en la observación clínica.

Resultados y discusión: durante el primer periodo se realizó al menos una analítica a 234 de los 469 (22,96%) neonatos con riesgo infeccioso, realizándose 8 analíticas en los 446 (22,33%) recién nacidos con riesgo infeccioso durante el segundo periodo (**OR:0,02 p>0,001**). El porcentaje de ingresos por sospecha de infección fue similar en ambos periodos (14 [0,7%] frente al 22 [1,1%] respectivamente) (**p=0,159**). El porcentaje de sepsis diagnosticadas y su evolución tampoco difirió entre ambos periodos (3 (0,14%) sepsis probables y 2 (0,1%) diagnosticadas en el primer periodo y 2 (0,1%) sepsis probables durante el segundo).

Conclusiones: la aplicación de un protocolo basado en la observación clínica para la detección precoz de sepsis vertical fue una práctica efectiva, reduciendo el número de analíticas solicitadas sin que se haya observado un curso más desfavorable atribuible a una demora en el diagnóstico de la sepsis.

Palabras clave: “sepsis neonatal precoz”, “recién nacido”, “*Streptococcus agalactiae*”, “diagnóstico precoz”.

Abstract

Introduction and objectives: vertical sepsis is an important cause of morbidity and mortality in newborns, an early diagnosis and antibiotic treatment are essential for its management. In front of the more invasive management performed by many professionals, we want to evaluate the efficacy and safety of a clinical observation based protocol that minimizes the performance of blood tests without delaying the diagnosis of sepsis.

Math and methods: we carried out a quasi-experimental investigation with newborns over 35 weeks of age not hospitalized divided into two study groups, a pre-intervention group that included 2043 neonates born between July 2018 and April 2019 who underwent PCR tests in the presence of infectious risk factors, and a post-intervention group with 1997 born between June 2019 and March 2020 who underwent management based on clinical observation.

Results and discussion: during the first period at least one test was performed on 234 of the 469 (22.96%) neonates with infectious risk, 8 tests were performed on the 446 (22.33%) newborns with infectious risk during the second period (**OR: 0.02 p > 0.001**). The percentage of admissions for suspected infection was similar in both periods (14 [0.7%] versus 22 [1.1%] respectively) (**p = 0.159**). The percentage of sepsis diagnosed and its evolution did not differ between both periods (3 (0.14%) probable sepsis and 2 (0.1%) confirmed in the first period and 2 (0.1%) probable sepsis during the second)

Conclusions: the application of a clinical observation based protocol for the early detection of vertical sepsis was effective, reducing the number of blood tests requested without observing a more unfavorable course attributable to a delay in the diagnosis of the sepsis.

Key words: “early-onset sepsis”, “infant, newborn”, “*Streptococcus agalactiae*” “early diagnosis”.

Introducción

Podemos definir la sepsis como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta exagerada del organismo ante la presencia de un microorganismo (sean bacterias, hongos o virus) en el torrente sanguíneo. Esta situación de sepsis puede afectar a todos los grupos de población, sin embargo, los niños menores de 1 año (principalmente durante los primeros 28 días de vida), los mayores de 75 años y aquellas personas en situación de inmunosupresión son los grupos de población con mayor riesgo de presentar sepsis¹⁻³.

Centrándonos en la sepsis durante el periodo neonatal, podemos diferenciar una sepsis neonatal precoz y una sepsis neonatal tardía. Hablamos de sepsis neonatal precoz cuando el cuadro acontece durante las primeras 72 horas de vida del recién nacido, siendo habitualmente de origen vertical (transmisión materno-fetal). Nos referiremos a una sepsis neonatal como tardía cuando ocurra después de las 72 primeras horas de vida y hasta el día 28, y generalmente es secundaria a una infección nosocomial o adquirida en la comunidad^{2,4}. En los neonatos prematuros se acepta que hasta las 44 semanas de vida podemos considerar una sepsis como neonatal. Es importante aclarar que pueden producirse también sepsis neonatales tardías de origen vertical, siendo necesario para el diagnóstico definitivo un cultivo positivo en sangre o líquido cefalorraquídeo en el neonato para un microorganismo habitual causante de sepsis vertical, la presencia de factores de riesgo y un cultivo materno con el mismo microorganismo⁴.

Los principales factores de riesgo para presentar una sepsis vertical son la prematuridad (por la inmadurez del sistema inmunológico) y los factores de riesgo relacionados con el embarazo y el parto, como el antecedente de una sepsis vertical en un hijo previo, la instrumentación obstétrica, la realización de tactos vaginales frecuentes (más de 4), la fiebre materna (sospecha de una corioamnionitis), la presencia del microorganismo *Streptococcus agalactiae* en las vías del parto previo al nacimiento, la rotura de la bolsa amniótica durante más de 18 horas y las infecciones del tracto urinario^{1,3}.

La sepsis vertical tiene una incidencia en la actualidad de 0,5-0,77 casos por cada 1000 recién nacidos vivos^{2,4}. Esta incidencia asciende a cerca de 1 caso cada 1000 en recién nacidos prematuros mayores de 35 semanas y es aún mayor en grandes prematuros y en recién nacidos de bajo peso². En el año 2016 el grupo Castrillo estimó una incidencia de sepsis vertical en España de 0,48 por cada 1000 nacidos vivos⁵.

Clásicamente, los microorganismos aislados con mayor frecuencia en la sepsis vertical precoz han sido *Streptococcus agalactiae* seguido por *Escherichia coli*. Con una frecuencia mucho menor encontramos otras bacterias Gram positivas (destacan *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*) y bacterias Gram negativas (como *Klebsiella pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*). La detección mediante el cribado del SGB durante la gestación y la profilaxis antibiótica han disminuido la incidencia de sepsis vertical por este microorganismo, por lo que actualmente su incidencia es equiparable a la infección causada por *E. Coli*⁴⁻⁶. Sólo en el 1% de las sepsis neonatales el microorganismo causante no es una bacteria, siendo producidas en estos casos por un virus o un hongo⁴.

El diagnóstico precoz de la sepsis vertical es difícil y requiere la realización de una historia clínica exhaustiva en busca de factores de riesgo maternos o periparto, una exploración física del recién nacido (teniendo en cuenta las diferencias en los signos vitales y parámetros clínicos que presenta la población pediátrica con respecto a un adulto) y la realización de analíticas^{1,7}. La dificultad del diagnóstico radica en la ausencia de signos y síntomas específicos y en que los marcadores de laboratorio tienen un valor diagnóstico subóptimo y, además, requieren la realización de pruebas invasivas y dolorosas para el neonato. Los marcadores analíticos más empleados en la actualidad carecen de una sensibilidad y especificidad lo suficientemente elevadas para detectar precozmente la sepsis vertical, presentando todos ellos algún tipo de limitación^{2,8-10}. El cultivo microbiológico continúa siendo la prueba de referencia para la confirmación de sepsis vertical, requiriendo 48-72 horas para la obtención de resultados y siendo fundamental para realizar un tratamiento antibiótico dirigido por antibiograma². Todas estas razones anteriormente mencionadas pueden llevar a los neonatólogos por un lado a omitir diagnósticos ante la

presencia de sintomatología muy sutil, y por otro lado al empleo inadecuado de tratamientos antibióticos empíricos por las limitaciones diagnósticas^{8,9,11}.

La utilización de tratamientos antibióticos empíricos también puede tener repercusiones negativas sobre la salud del recién nacido. La antibioterapia puede producir efectos adversos esperables del propio fármaco, aumentar el riesgo de generar microorganismos resistentes y provocar alteraciones en la microbiota del neonato, incrementando el riesgo de diarrea, enterocolitis necrotizante y traslocaciones bacterianas. También se ha relacionado el empleo precoz de antibióticos con enfermedades de inicio en edades más avanzadas, como obesidad, alergias, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad inflamatoria intestinal^{9,12,13}.

La sepsis vertical entraña una morbilidad y una mortalidad importantes, requiriendo aproximadamente el 60% de los afectados cuidados intensivos por distrés respiratorio y para el mantenimiento de la presión arterial media en rango de la normalidad^{2,4,6}. La mortalidad en recién nacidos con más de 35 semanas de gestación se sitúa entre el 2 y el 3%², y la mortalidad global incluyendo a prematuros más inmaduros es cercana al 10%^{4,6}.

La dificultad en el diagnóstico de la sepsis vertical y las potenciales repercusiones que implica su diagnóstico tardío hacen que el abordaje idóneo del recién nacido con factores de riesgo infeccioso sea una cuestión aún sin resolver. Inicialmente, el CDC propuso un manejo muy activo ante neonatos con sospecha de corioamnionitis materna, en aquellos con cultivos para SGB positivo y/o con factores de riesgo adicionales. Este manejo activo basado en criterios clínicos y en marcadores analíticos ha conllevado la realización de numerosas pruebas invasivas e ingresos hospitalarios innecesarios a pacientes con bajo riesgo de presentar sepsis^{5,8,14}. En un intento por disminuir la realización de estas intervenciones, ha surgido en los últimos años una calculadora de riesgo que mediante un análisis multivariante estratifica el riesgo de que un neonato pueda presentar sepsis vertical, permitiendo una actitud mucho más conservadora en aquellos pacientes con bajo riesgo^{11,15}. Finalmente, ante la evidencia de que la mayoría de las sepsis verticales debutan durante las 48 primeras horas de vida, y bajo la premisa de que un recién nacido asintomático tiene pocas probabilidades de presentar una sepsis vertical a pesar de presentar factores de

riesgo, surge el planteamiento de que una estrecha observación clínica podría evitar la realización de pruebas invasivas y tratamientos innecesarios, todo ello sin asumir un peor resultado en las sepsis verticales que se produzcan⁵.

Ante la limitada evidencia científica existente sobre protocolos que aboguen por la observación clínica, en este estudio nos proponemos evaluar la seguridad y los beneficios (en términos de una actitud menos invasiva) de un protocolo de este estilo para la detección precoz de la sepsis vertical en recién nacidos que no han presentado criterios de ingreso hospitalario.

El objetivo principal de este estudio es comparar los porcentajes de analíticas sanguíneas realizadas en cada uno de los periodos. Como objetivos secundarios, evaluaremos la seguridad del protocolo valorando el porcentaje de ingresos por sospecha de infección y la proporción de sepsis diagnosticadas y su evolución en cada uno de los periodos. Por otro lado, comprobaremos si existe una disminución del empleo de recursos sanitarios en forma de porcentaje de hemocultivos solicitados, punciones lumbares realizadas, necesidad de antibioterapia y días de tratamiento antibiótico necesario.

Material y métodos

Diseño del estudio

Hemos realizado un estudio retrospectivo tipo cuasiexperimental. El estudio fue realizado en la Unidad de Neonatología de un hospital con nivel asistencial IIIB de la Región de Murcia según los criterios establecidos por la Sociedad Española de Neonatología¹⁶. Se analizaron los datos correspondientes a dos periodos: un periodo pre-intervención de 10 meses de duración, comprendido desde julio de 2018 hasta abril de 2019, y un periodo post-intervención, también de 10 meses y que abarcó desde junio de 2019 hasta marzo de 2020.

Se incluyó a todos los recién nacidos atendidos en la maternidad del hospital desde su nacimiento. Conforme a los protocolos vigentes en este centro, son atendidos en la maternidad recién nacidos con 35 semanas o más de gestación que no presentan patología subsidiaria de hospitalización. Por lo tanto, se excluyó a los recién nacidos prematuros con menos de 35 semanas de gestación, a aquellos que presentaron criterios de ingreso en neonatología desde la maternidad por una causa distinta a sospecha de sepsis vertical, y a los recién nacidos a los que no se les pudo recabar la información relativa a los factores de riesgo infeccioso.

Variables del estudio

La variable principal empleada ha sido el porcentaje de pacientes con riesgo infeccioso a los que se les realizó analíticas sanguíneas en cada periodo de estudio. Como variables secundarias, se utilizaron el porcentaje de ingresos por un cuadro clínico sospechoso de infección, el porcentaje de sepsis neonatales probables y confirmadas en cada periodo de estudio, el porcentaje de punciones lumbares y hemocultivos realizados, el número de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico y la mediana de los días de tratamiento antibiótico administrado.

Definimos la sepsis confirmada como todo aquel recién nacido con cuadro clínico compatible que presente una analítica sanguínea con niveles de PCR mayores de 1,5 mg/dl y en el que se aísle un germen causal en sangre o líquido

cefalorraquídeo. Hablaremos de sepsis probable cuando nos encontremos ante un recién nacido con un cuadro clínico compatible y con niveles de PCR mayores de 1,5 mg/dl en ausencia de un cultivo positivo y que haya recibido al menos 5 días de tratamiento con antibiótico.

Respecto a las variables demográficas se determinaron las semanas de gestación, el tipo de parto, el test de Apgar al primer y quinto minuto de vida, los valores antropométricos al nacimiento (peso, talla y perímetro cefálico), y el riesgo infeccioso según los factores de riesgo incluidos en el protocolo (resultado del cultivo vaginal, fiebre materna, horas de bolsa rota y profilaxis antibiótica adecuada).

Procedimiento y recogida de datos

En el centro de estudio existe vigente desde mayo de 2019 un protocolo basado en la observación clínica que tiene por objetivo detectar niños con factores de riesgo infeccioso. Están sujetos a este protocolo los recién nacidos con más de 35 semanas de gestación que permanezcan en la maternidad junto a sus progenitores y que presenten uno o más de los factores de riesgo incluidos en la **Figura 1**.

Los recién nacidos incluidos en el protocolo son sometidos a observación clínica mediante la verificación de los ítems clínicos descritos en la **Figura 2**, que son evaluados con el bebé tranquilo en la cuna o en brazos del cuidador. Estos recién nacidos son vigilados en la planta de maternidad durante un mínimo de 48 horas y, durante ese tiempo, se realizan 5 evaluaciones del conjunto de ítems antes especificados siguiendo el esquema presentado en la **Figura 3**. Las 2 evaluaciones iniciales (a las 2 y a las 6 horas tras el nacimiento) las realiza el personal de enfermería, y las 3 restantes son efectuadas por el pediatra a cargo de la unidad de maternidad en el momento de la evaluación.

En caso de que se encuentre alguna alteración en uno o más de los indicadores, se precisa la valoración del recién nacido por parte del pediatra, decidiendo si es necesario realizar una observación más estrecha en la maternidad o cursar el ingreso en neonatología para iniciar tratamiento antibiótico y ampliar el estudio.

Para la realización de este estudio se revisaron los datos obtenidos a partir de las historias clínicas de los recién nacidos atendidos en maternidad y de los pacientes ingresados con posible infección. La información obtenida fue recopilada en una base de datos disociada para preservar la confidencialidad de los pacientes. Dado el carácter retrospectivo del estudio, no se dispuso de consentimiento informado. Por otro lado, la recogida de información se ajustó a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, de modo que durante todo el proceso se ha garantizado la confidencialidad de los datos no figurando ninguna reseña de identificación del paciente. Los datos incluidos en este estudio han sido manejados garantizando el cumplimiento de la Ley 15/1999, del 13 de diciembre de Protección de Datos Personales y la Ley 41/2002, del 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del hospital (**Anexo 1**).

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistematizada en las bases de datos PubMed® y BIREME®. Para la búsqueda en PubMed se empleó como palabras clave los términos MeSH “*early-onset sepsis*”, “*infant, newborn*”, “*Streptococcus agalactiae*” y “*early diagnosis*”, utilizando los operadores booleanos “AND” y “OR”. En la base de datos BIREME® se emplearon los mismos términos anteriormente descritos, pero en español (términos DeCs). También se buscaron estudios en las bibliotecas Elsevier® y SciELO®, así como en Google Scholar®. Así mismo, se han revisado otros documentos como manuales, libros de texto, guías de práctica clínica y revistas especializadas.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se ha llevado a cabo siguiendo un plan preestablecido. Los datos fueron introducidos en una base de datos informatizada y fueron analizados mediante la versión 21 del SPSS® (SPSS inc., Chicago, Illinois, EEUU). El análisis de contraste se realizó mediante la prueba de Chi cuadrado en el caso de variables cualitativas, mientras que en las variables cuantitativas se empleó la T de student. En ambos casos se aceptó como significación estadística la presencia de un valor aleatorio bilateral inferior al 5% ($p < 0,05$).

Resultados

A lo largo del periodo de estudio, un total de 4113 niños cumplieron el criterio de inclusión. Tras aplicar los criterios de exclusión (como se describe en la **Figura 4**), se incluyó a un total de 2043 recién nacidos en el grupo pre-intervención y a 1997 niños en el grupo post-intervención. En el primer periodo 469 (22,96%) de los recién nacidos presentaron riesgo infeccioso, mientras que en el segundo fueron 446 (22,33%). Las características basales de los pacientes incluidos en ambos grupos (**Tabla 1**) no mostraron diferencias estadísticamente significativas, a excepción del porcentaje de madres que recibieron tratamiento antibiótico (**$p < 0,001$**).

Durante el primer periodo de estudio se realizó al menos una analítica a un total de 234 (49,9%) pacientes con riesgo infeccioso, solicitándose a 8 (1,8%) pacientes durante la aplicación del protocolo observacional en el segundo periodo. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (**OR:0,02 [IC95% 0,01-0,04], $p < 0,001$**). En la **Tabla 2** se amplía la información relativa a las analíticas realizadas.

Con respecto a la seguridad del protocolo observacional, de los 2043 recién nacidos atendidos en la maternidad durante el primer periodo ingresaron 14 (0,7%) recién nacidos con signos clínicos compatibles con infección, siendo necesario ingresar a 22 (1,1%) de los 1997 pacientes durante el transcurso del segundo periodo, no apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,159$).

Centrándonos a continuación en el diagnóstico de sepsis vertical en cada uno de los grupos, en el periodo pre-intervención se diagnosticaron 2 (0,1%) casos de sepsis que fueron confirmadas por hemocultivos (uno positivo para *Enterococcus faecalis* y otro para *Escherichia coli*), y 3 (0,14%) casos de sepsis probable sin confirmación microbiológica. Durante el periodo post-intervención, se diagnosticaron 2 (0,1%) casos como sepsis probable con ausencia de confirmación microbiológica. Todos los recién nacidos de ambos periodos diagnosticados de sepsis se fueron de alta vivos sin secuelas demostrables en ese momento.

En relación a la realización de otros procedimientos invasivos, se realizaron un total de 12 (0,6%) hemocultivos y 8 (0,4%) punciones lumbares durante el primer periodo y 13 (0,6%) hemocultivos y 5 (0,3%) punciones lumbares durante el periodo en el que se aplicó el protocolo observacional, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,797$ y $p=0,428$, respectivamente).

Respecto a los tratamientos antibióticos administrados, 8 (0,39%) recién nacidos requirieron antibioterapia en el periodo pre-intervención y otros 8 (0,4%) en el periodo post-intervención, no habiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,963$). La mediana de días recibiendo antibióticos tampoco difirió entre ambos periodos, con una mediana de 3,25 ($p_{25}-p_{75}$: 3,25-8,5) en el primer periodo y 3,5 ($p_{25}-p_{75}$: 3-6,5) en el segundo.

Discusión

A pesar de que la incidencia de sepsis neonatal ha disminuido considerablemente durante las últimas décadas, continúa siendo de vital importancia su detección precoz por la elevada morbimortalidad que acarrea el cuadro. Habiéndose encontrado en el cribado del SGB la principal herramienta para disminuir las sepsis verticales causadas por este microorganismo, surge la necesidad de mejorar los protocolos de detección precoz de sepsis vertical para el manejo de otros microorganismos y para reducir las maniobras invasivas.

En lo que respecta a nuestro estudio, tras la aplicación del protocolo de observación clínica se constató una importante disminución de las analíticas realizadas, sin que ello haya conllevado un retraso en el diagnóstico y manejo de los recién nacidos con sospecha de sepsis vertical.

Estos resultados, apoyados por otras investigaciones como la realizada por Escribano y sus colaboradores en el año 2017, confirman el potencial de los protocolos observacionales por el elevado valor predictivo negativo que tiene la estabilidad clínica en un recién nacido a pesar de que pueda presentar factores de riesgo infeccioso⁵. A esto debemos sumar la baja rentabilidad que presenta la determinación generalizada de los reactantes de fase aguda por su inespecificidad y sus costes en términos económicos y de intervencionismo sobre el neonato.

Los estudios realizados por Sharma y sus colaboradores en 2017, y Ahmed y colaboradores en el año 2019 coinciden en que la PCR, biomarcador más empleado por su sencillez y accesibilidad, carece de la sensibilidad suficiente para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal en ausencia de signos clínicos^{10,17}. Otros biomarcadores como la procalcitonina y la Interleucina 6 parecen presentar una sensibilidad y especificidad mayores que la PCR, sin embargo siguen siendo necesarios más estudios que demuestren la idoneidad de estos parámetros analíticos.

En nuestro estudio, a pesar de que la cantidad de analíticas con valores de PCR realizadas disminuyó drásticamente durante el segundo periodo de estudio (pasando de realizarse a la mitad de los recién nacidos con riesgo

infeccioso en el primer periodo a hacerse de forma muy marginal en el segundo), el manejo de los recién nacidos con clínica sospechosa fue similar en ambos periodos del estudio sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas en la realización de hemocultivos, punciones lumbares y en el empleo de antibioterapia, lo que nos hace dudar de la rentabilidad de la mayor parte de las analíticas solicitadas durante el primer periodo de estudio.

Respecto al número de ingresos en ambos grupos de intervención, la aplicación del protocolo basado en la observación clínica no disminuyó el número de ingresos hospitalarios por sospecha de infección, es más, se observó un ligero incremento de los pacientes que fueron ingresados por este motivo con respecto a los ingresos del periodo preintervención. A pesar de que las diferencias no fueron estadísticamente significativas, este ligero incremento de los ingresos podría encontrar su justificación en que una vigilancia más estrecha de los recién nacidos permite detectar signos clínicos más sutiles.

Cabe destacar que el aumento en el número de ingresos no se tradujo en un incremento de las pruebas invasivas realizadas, como hemocultivos y punciones lumbares, ni tampoco se han visto divergencias en los requerimientos de tratamiento antibiótico ni en la duración en días de esta antibioterapia en ambos periodos de estudio. Esto se explica porque muchos de los recién nacidos se ingresan con el fin de llevar a cabo una observación más estrecha.

Respecto a los agentes causales de la sepsis vertical, a lo largo de ambos periodos se diagnosticaron dos casos de sepsis vertical confirmadas mediante hemocultivos, uno para *E. coli* y otro para *E. faecalis*. Estos resultados en los hemocultivos coinciden con los datos mostrados por estudios como el de Beltram y colaboradores, o el Grupo Hospitalario Castrillo, ambos realizados en 2019 y que muestran una incidencia de sepsis vertical por *E. coli* cada vez más equiparable al SGB desde la aplicación del cribado para este microorganismo^{4,6}. Los pocos casos diagnosticados evolucionaron de forma satisfactoria y similar en ambos periodos.

Como principal limitación encontrada a la hora de realizar nuestro estudio, es necesario destacar que, a pesar del considerable tamaño muestral de este

trabajo, la incidencia de sepsis vertical en nuestro medio es tan baja que este estudio no permite sacar conclusiones más amplias al respecto.

Conclusiones

A la vista de nuestros resultados, la aplicación de un protocolo basado en la observación clínica para la detección precoz de sepsis vertical en recién nacidos mayores de 35 semanas no hospitalizados fue una práctica efectiva y segura, reduciendo el número de analíticas sanguíneas solicitadas a los recién nacidos con riesgo infeccioso sin que se haya observado un curso más desfavorable de sepsis atribuible a una demora en su diagnóstico.

En referencia al consumo de recursos hospitalarios en este tipo de pacientes, el manejo basado en la observación clínica no se ha traducido en una disminución en los ingresos hospitalarios por sospecha de infección. Tampoco se ha observado una disminución en la cantidad de hemocultivos recogidos, en las punciones lumbares realizadas, en el porcentaje de pacientes que requirieron tratamiento antibiótico ni en la duración media de esta antibioterapia.

Anexos:



D^a LALY GÓMEZ SANNICOLÁS, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Sta. M^a del Rosell, Área II y Área VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud,

CERTIFICA:

Que este Comité ha revisado la documentación referente a la ampliación al trabajo de investigación aprobado por este Comité el 01/08/17: **"Rendimiento de las evaluaciones analíticas en neonatos con riesgo de sepsis vertical"** (num. Reg. E.O.17/45) y **acepta** dicha enmienda por ampliación del periodo del estudio en el Área II de Salud por **D. José Luis Leante Castellanos** como investigadora principal.

Y para que conste se expide el presente certificado en Cartagena a 06 de mayo de 2020.



Fdo. D^a Laly Gómez Sannicolas

Anexo 1: autorización del comité ético de investigación clínica

Bibliografía

1. Tavaré A, O'Flynn N. Recognition, diagnosis, and early management of sepsis: NICE guideline. *Br J Gen Pract.* 2017; 67(657): 185-6
2. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics.* 2018; 142(6):e20182894
3. Fernández-Colomer B, López-Sastre J, Coto-Cotallo GD, Ramos-Aparicio A, Ibáñez A. Sepsis del recién nacido. [internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008 [citado 26 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_0.pdf
4. Beltrán M, Camba F, Céspedes MC, Linde A, Ribes C, Castillo F et al. Sepsis neonatal de inicio precoz. [internet]. Barcelona: Hospital Universitario Vall d'Hebron; 2019 [citado 26 de enero de 2020]. Disponible en: <http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/2019-02-SNIP2.pdf>
5. Escribano C, Montejo MM, Izquierdo R, Samaniego CM, Marín SI, Infante ME et al. Observación clínica de recién nacidos con factores de riesgo infeccioso, una práctica segura. *An Pediatr.* 2018; 88(5): 239-45
6. Grupo de Hospitales Castrillo, Fernández-Colomer B, Coto-Cotallo GD. Neonatal Sepsis of Vertical Transmission: An Epidemiological Study from the "Grupo de Hospitales Castrillo" Spanish Neonatal Network. *Am J of Perinatol.* 2019; 36(2): 139-48
7. Prusakowski MK, Chen AP. Pediatric Sepsis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017; 35(1): 123-38
8. Tuzun F, Ozkan H, Cetinkaya M, Yucesoy E, Kurum O, Cebeci B et al. Is European Medicines Agency (EMA) sepsis criteria accurate for neonatal sepsis diagnosis or do we need new criteria? *PLoS One.* 2019; 14(6):e0218002
9. Nanduri SA, Petit S, Smelser C, Apostol M, Alden NB, Harrison LH et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset and Late-Onset Group B Streptococcal Disease in the United States, 2006 to 2015: Multistate Laboratory and Population-Based Surveillance. *JAMA Pediatr.* 2019; 173(3): 224-33
10. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(12): 1646-59
11. Sloane AJ, Coleman C, Carola DL, Lafferty MA, Edwards C, Greenspan J et al. Use of a Modified Early-Onset Sepsis Risk Calculator for Neonates Exposed to Chorioamnionitis. *J Pediatr.* 2019; 213: 52-7
12. Goel N, Shrestha S, Smith R, Mehta A, Ketty M, Muxworthy H et al. Screening for early onset neonatal sepsis: NICE guidance-based practice versus projected application of the Kaiser Permanente sepsis risk calculator in the UK population. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020; 102(2): 118-22

13. Ting JY, Synnes A, Roberts A, Deshpandey A, Dow K, Yoon EW et al. Association Between Antibiotic Use and Neonatal Mortality and Morbidities in Very Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis. *JAMA Pediatr.* 2016; 170(12): 1181-7
14. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010; 59(10): 1-36
15. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Puopolo KM. Early-Onset Sepsis Calculator—Risk of Delaying Treatment—Reply. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(10): 1015-6.
16. Rite-Gracia S, Fernández JR, Echániz I, Botet F, Herranz G, Moreno J et al. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. *An Pediatr.* 2013; 79(1): 51.e1-51.e11
17. Ahmed AM, Mohammed AT, Bastawy S, Attalla HA, Yousef AA, Abdelrazek MS et al. Serum Biomarkers for the Early Detection of the Early-Onset Neonatal Sepsis: A Single-Center Prospective Study. *Adv Neonatal Care.* 2019; 19(5): E26-E32

Tablas:

Variables	Unidad de medida	Primer periodo (julio 2018 - abril 2019) N=2043	Segundo periodo (junio 2019 - marzo 2020) N=1997	Valor p
Edad gestacional	Media (DE)	39,3 (1,3)	39,3 (1,3)	0,237
Prematuros (<37 semanas)	n (%)	60 (2,9)	63 (3,2)	0,687
Peso	Media (DE)	3317 (468,9)	3296,4 (473,8)	0,166
Recién nacidos con peso < 2500g	n (%)	78 (3,8)	95 (4,8)	0,140
Longitud	Media (DE)	49,6 (4,6)	49,5 (2,2)	0,124
Nacimientos por cesárea	n (%)	439 (21,5)	436 (21,9)	0,790
Partos instrumentales	n (%)	337 (16,5)	295 (14,8)	0,132
Apgar 1 < 9	n (%)	150 (7,3)	127 (6,4)	0,217
Apgar 5 < 9	n (%)	17 (0,8)	16 (0,8)	0,913
Partos eutócicos	n (%)	1269 (62)	1256 (63)	0,609
Casos con EGB positivo	n (%)	339 (16,6)	296 (14,8)	0,122
Casos con EGB positivo con profilaxis inadecuada	n (%)	161 (7,9)	152 (7,6)	0,749
Casos con fiebre materna	n (%)	78 (3,8)	68 (3,4)	0,482
Casos con bolsa rota > o igual a 18	n (%)	229 (11,2)	236 (11,8)	0,544
Madres que recibieron 1 o más dosis de antibióticos	n (%)	530 (25,9)	638 (31,9)	<0,001

Tabla 1: variables basales

Variables	Primer periodo (julio 2018 - abril 2019) N:469	Segundo periodo (junio 2019 - marzo 2020) N:446	Valor p
Número total de analíticas solicitadas	261	8	—
Pacientes a los que se les realizó 1 analítica	234 (49,9)	8 (1,8)	<0,001
Pacientes a los que se les realizaron 2 o más analíticas	27 (5,8)	0	<0,001
Recién nacidos con PCR patológica (>1)	42 (8,9)	1 (0,2)	<0,001

Tabla 2: datos de analíticas realizadas en ambos periodos en pacientes con riesgo infeccioso.

Figuras:

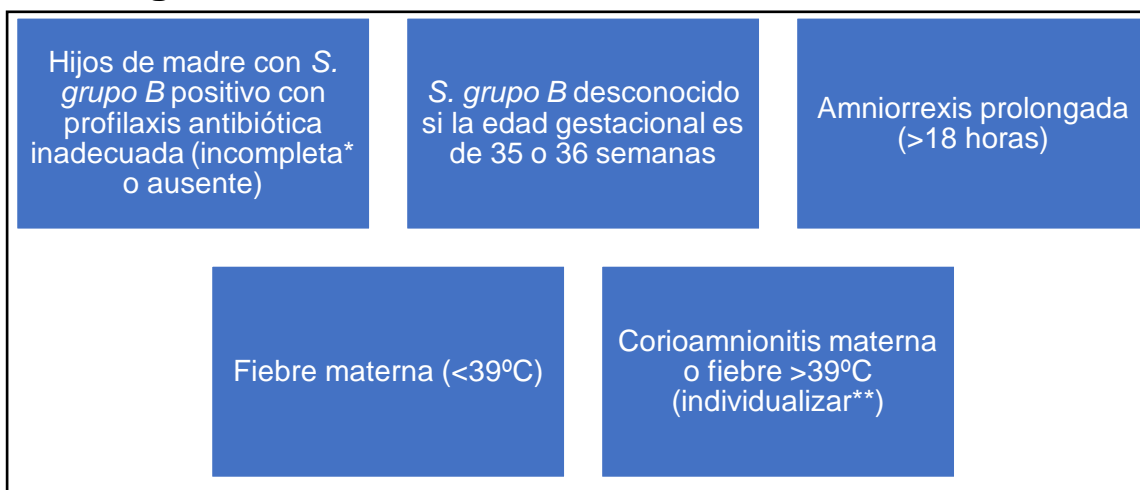


Figura 1: principales factores de riesgo para el desarrollo de sepsis vertical.

*Consideramos profilaxis antibiótica incompleta la administración de menos de 2 dosis de betalactámicos o si han pasado más de 4 horas entre la última dosis de antibiótico y el parto.

** En este grupo de pacientes con un mayor riesgo de sepsis vertical puede ser conveniente un periodo de seguimiento mayor, ya sea en la planta de maternidad, a nivel ambulatorio o mediante ingreso hospitalario, dependiendo de las características del paciente.

1. Frecuencia respiratoria	Se considerará anormal si es >60 resp/min.
2. Trabajo respiratorio	Se considerará anormal la presencia de quejido, retracciones costales o aleteo nasal.
3. Frecuencia cardíaca	Se registrará el valor proporcionado por el pulsioxímetro cuando se consiga una onda de pulso regular en toda la pantalla con ésta en modo apaisado. Se considerará anormal si es >170 lat/min.
4. Saturación O₂	Valor proporcionado por el pusioxímetro en las mismas condiciones que se han explicado para la frecuencia cardíaca. Se considerará anormal una saturación <95%.
5. Neurológico	Se considerará anormal que el recién nacido esté dormido y no sea fácil despertarlo con el estímulo.

Figura 2: criterios clínicos incluidos en el protocolo observacional y valores de referencia.

	2 h	6 h	12-18 h	24-36 h	Pre-alta
Frecuencia respiratoria					
Frecuencia cardiaca					
Saturación O2					
Trabajo respiratorio					
Estado neurológico					

Figura 3: esquema de evaluación clínica.

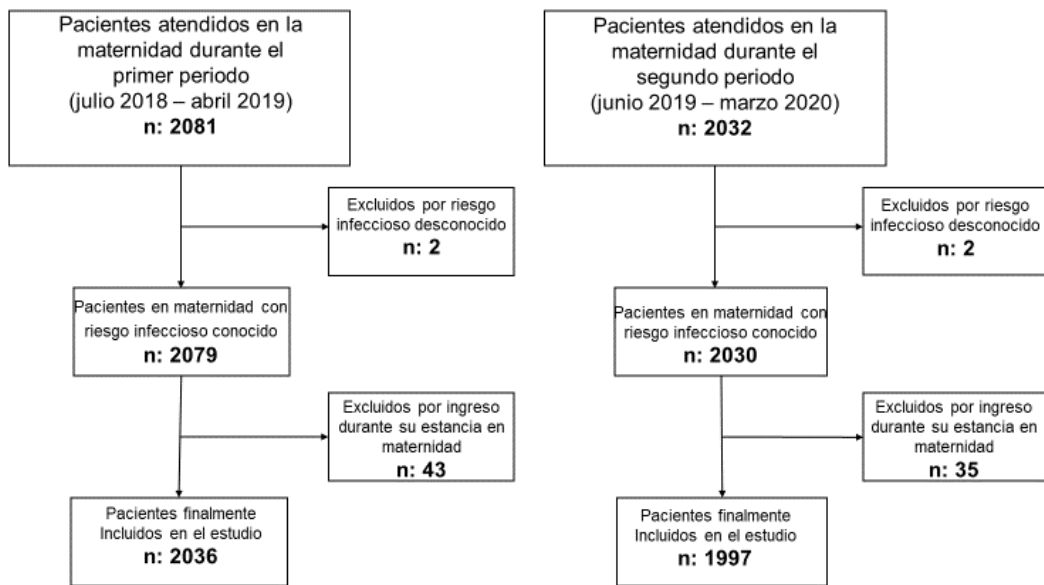


Figura 4: flujograma de reclutamiento

