

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

Aplicabilidad de un protocolo basado en la observación
clínica de recién nacidos con riesgo de sepsis vertical.

Resultados preliminares de efectividad.

Autora: Jennifer López Martínez

Director: José Luis Leante Castellanos

Murcia, Mayo de 2020

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

Aplicabilidad de un protocolo basado en la observación
clínica de recién nacidos con riesgo de sepsis vertical.

Resultados preliminares de efectividad.

Autora: Jennifer López Martínez

Director: José Luis Leante Castellanos

Murcia, Mayo de 2020

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: López Martínez	Nombre: Jennifer
DNI: 17468731 R	Grado: Medicina
Facultad: Ciencias de la Salud	
Título del trabajo: Aplicabilidad de un protocolo basado en la observación clínica de recién nacidos con riesgo de sepsis vertical. Resultados preliminares de efectividad.	

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

En Murcia, a 26 de Mayo de 2020

Fdo.: José Luis Leante Castellanos

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a mi tutor, Dr. José Luis Leante por su valiosa ayuda y por brindarme los conocimientos y herramientas necesarias para el desarrollo de mi trabajo de fin de grado. A pesar de la difícil situación de los últimos meses, siempre ha estado dispuesto a dedicarme su tiempo. No puedo estar más agradecida.

También, quiero dar las gracias a mi familia y amigos por su apoyo incondicional.

ÍNDICE

1. AGRADECIMIENTOS.....	9
2. ACRÓNIMOS Y SIGLAS.....	13
3. RESUMEN.....	15
4. ABSTRACT.....	17
5. INTRODUCCIÓN.....	19
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
6.1 Diseño del estudio.....	23
6.2 Definiciones (variables de estudio).....	23
6.3 Procedimientos y recogida de datos.....	24
6.4 Análisis estadístico.....	25
7. RESULTADOS.....	26
8. DISCUSIÓN.....	28
9. CONCLUSIONES.....	31
10. ANEXO.....	32
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
12. TABLAS Y FIGURAS.....	37

ACRÓNIMOS Y SIGLAS

RN: Recién nacido

SNP: Sepsis neonatal precoz o sepsis vertical

SGB: *Streptococcus agalactiae* o del grupo B

SG: Semanas de gestación

ITU: Infección del tracto urinario

AAP: American Academy of Pediatrics

FRI: Factor de riesgo infeccioso

PCR: Proteína C reactiva

LCR: Líquido cefalorraquídeo

VPP: Valor predictivo positivo

RESUMEN

Introducción: La falta de especificidad de los signos clínicos de sepsis vertical y los efectos adversos derivados de la realización de procedimientos diagnósticos-terapéuticos, han llevado a la implantación de un protocolo basado en la observación clínica de pacientes con riesgo infeccioso. Este estudio describe y evalúa la factibilidad de dicho enfoque, así como la rentabilidad diagnóstica para la identificación de sepsis vertical.

Material y métodos: Estudio observacional descriptivo retrospectivo. Se analizaron los datos recopilados en las historias clínicas electrónicas de pacientes ingresados en maternidad con factores de riesgo infeccioso. Y a través de estos, se determinó la variable principal del estudio que fue el porcentaje de evaluaciones realizadas en tiempo correcto en recién nacidos con factores de riesgo infeccioso. Como variables secundarias, se analizaron el rendimiento diagnóstico del protocolo y de cada uno de los ítems incluidos en este.

Resultados: Se identificaron un total de 446 (22,4%) neonatos con riesgo infeccioso y de ellos, en 371 (83,2%) se realizaron 4-5 evaluaciones. Presentaron cribado desfavorable 59 (13,2%) recién nacidos, de los cuales 35 (59,3%) se observaron en maternidad y 13 (22%) precisaron ingreso. Solo un neonato fue diagnosticado de sepsis probable. El modelo mostró unos valores de sensibilidad y valor predictivo negativo elevados.

Conclusiones: A pesar de la complejidad que puede tener el protocolo de observación clínica, debido a la participación multiprofesional, en nuestra muestra ha sido un proceso factible, llevándose a cabo todas o casi todas las evaluaciones. Además, el rendimiento diagnóstico observado en el estudio ha ofrecido datos muy interesantes.

Palabras clave: Sepsis neonatal precoz, SGB, rotura prolongada de membranas, corioamnionitis, examen físico en serie.

ABSTRACT

Introduction: The lack of specificity of the clinical signs of vertical sepsis and the adverse effects derived from the performance of diagnostic-therapeutic procedures have led to the implementation of a protocol based on the clinical observation of patients at risk of infection. This study describes and evaluates the feasibility of such an approach, as well as the diagnostic cost-effectiveness for the identification of vertical sepsis.

Methods: Retrospective descriptive observational study. Data collected in electronic medical records of patients admitted to maternity hospitals with infectious risk factors were analyzed. And through these, the main variable of the study was determined, which was the percentage of evaluations made in correct time in newborns with infectious risk factors. As secondary variables, the diagnostic performance of the protocol and of each of the items included in it were analyzed.

Results: A total of 446 (22.4%) neonates were identified as being at risk of infection, of which 371 (83.2%) had 4-5 evaluations. Fifty-nine (13.2%) newborns were unfavourably screened, of which 35 (59.3%) were observed in maternity and 13 (22%) required admission. Only one newborn was diagnosed with probable sepsis. The model showed high sensitivity and negative predictive value.

Conclusion: Despite the complexity that the clinical observation protocol may have, due to the multi-professional participation, in our sample it has been a feasible process, with all or almost all evaluations being carried out. In addition, the diagnostic performance observed in the study has provided very interesting data.

Key words: Early-onset sepsis, SGB, prolonged rupture of membranes, chorioamnionitis, serial physical exam

1. INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal se define como la infección sospechada o confirmada, que produce una respuesta inflamatoria sistémica y sus manifestaciones se presentan en los primeros 28 días de vida(1). Se consideran confirmados los casos con hemocultivo positivo y probables en los que es negativo. La sepsis neonatal es una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial(2). Atendiendo al momento de infección diferenciamos entre sepsis nosocomial y sepsis vertical. La sepsis nosocomial es la que comienza después de las 72 horas de vida, siendo más común en recién nacidos prematuros de bajo peso y en aquellos que requieren hospitalización prolongada y uso de procedimientos invasivos(3). Los patógenos más frecuentemente aislados son Gram-positivos (*Staphylococcus coagulasa negativos* y *Staphylococcus aureus*)(2). En relación a la sepsis vertical (o precoz), es la que se presenta en las primeras 72 horas de vida. La tasa de mortalidad oscila entre el 2-3% en recién nacidos a término y entre el 20-30% en los recién nacidos pretérmino (<37 semanas de gestación (SG))(4).

Generalmente, la sepsis vertical (SNP) se adquiere como consecuencia de la colonización del recién nacido (RN), a través de la exposición a la vagina de una mujer colonizada, por vía ascendente o por contacto directo a través del canal del parto. Históricamente, el *Streptococcus agalactiae* o del grupo B (SGB) era el principal responsable. Sin embargo, según los resultados presentados por el grupo Castrillo de 2016, el SGB ha sido superado por *Escherichia coli*, como principal responsable de sepsis vertical. Otros patógenos, como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y *Listeria monocytogenes*, son menos frecuentes(5).

En cuanto a la incidencia de SNP, ha disminuido marcadamente tras la implantación en 1995 del programa de cribado de colonización de las gestantes por SGB y la administración de profilaxis antibiótica. El cribado se basa en el cultivo de exudados vaginal y rectal, tomado cinco semanas previas al parto. Si el cultivo es positivo, hay que administrar profilaxis con un betalactámico (penicilina de elección). En la actualidad, según datos del grupo Castrillo, el descenso de la incidencia de sepsis vertical ha sido muy notorio, desde 1,25 en

el año 1996 hasta en torno al 0,7 por cada 1.000 recién nacidos vivos desde 2005, con un repunte puntual de 0,96 por 1.000 en 2015⁽⁵⁾.

Los factores que conllevan a un mayor riesgo de SNP son: colonización de la madre por SGB sin profilaxis o con profilaxis incompleta, antecedente de hijo previo con sepsis vertical por SGB, ruptura de la membrana amniótica más de 18 horas, presencia de corioamnionitis materna (fiebre, taquicardia materna o fetal, leucorrea vaginal fétida, leucocitosis materna $> 15000/\text{mm}^3$), fiebre materna 24 horas antes o durante el parto y la presencia de ITU materna 2 semanas previas al parto⁽¹⁾.

El diagnóstico temprano de sepsis vertical es un desafío, pues los síntomas y signos clínicos son variables e inespecíficos ^(2,1) y las pruebas de laboratorio no tienen suficiente sensibilidad ni especificidad para la toma de decisiones en base exclusivamente a sus resultados^(2,4).

El tratamiento empírico de SNP debe basarse en patrones locales de resistencia a los antimicrobianos, pero típicamente consiste en el uso combinado de ampicilina y gentamicina, que tienen cobertura adecuada para los patógenos más comunes (SGB y *Escherichia coli*) o ampicilina y cefotaxima si se sospecha meningitis. Se pasará a tratamiento dirigido cuando el antibiograma esté disponible⁽⁶⁾.

El diagnóstico de SNP es complejo. Esto supone, en muchas ocasiones, el ingreso de neonatos sanos y la realización de procedimientos invasivos innecesarios. En consecuencia, se expone a una situación de estrés al RN y de ansiedad parental, a la interrupción del vínculo materno-infantil y secundariamente, retraso en el inicio de la lactancia materna. Asimismo, provoca el inicio de tratamiento antibiótico de amplio espectro en estos neonatos, con el potencial impacto negativo que conlleva: alteración del desarrollo del microbioma intestinal, favorece la aparición de patógenos resistentes y además, puede estar relacionado con el debut de enfermedades en la infancia: asma infantil, obesidad, alergias alimentarias, enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras^(5,7). Por tanto, es esencial una evaluación cuidadosa y un alto grado de sospecha, apoyado en protocolos que faciliten el diagnóstico temprano y tratamiento precoz de neonatos con SNP. Pero el abordaje idóneo de recién nacidos con FRI es una cuestión aún pendiente de resolver.

La American Academy of Pediatrics (AAP) propone tres enfoques distintos para actuar ante neonatos de ≥ 35 SG que presenten factores de riesgo de sepsis vertical. Cada enfoque presenta ventajas y limitaciones y todos ellos son aceptados, por lo que la instauración de uno u otro depende de la mejor adaptación de cada uno de estos a los recursos y estructuras locales de los diferentes centros de maternidad⁽⁴⁾.

El primer enfoque aceptado se basa en la evaluación individual de los factores de riesgo de infección, que permita identificar a neonatos con alto riesgo de SNP. Este abordaje categoriza al RN según el estado de portadora de SGB materno y de otros factores de riesgo asociados (bolsa permeable prolongada y prematuridad), recomendando en varios supuestos vigilancia clínica junto con analíticas. En los casos de corioamnionitis materna o signos clínicos de infección, propone el ingreso hospitalario, evaluación analítica completa e inicio de antibióticos de amplio espectro. Las ventajas que ofrece este enfoque son que no requiere excesiva individualización de los casos, facilitando el cumplimiento y reduce el riesgo de no diagnosticar a neonatos con sepsis clínicamente sutil en su inicio. Como inconveniente, es excesivamente intervencionista.

El segundo enfoque propuesto es la evaluación multivariante del riesgo de sepsis vertical, es decir, una síntesis individualizada de los factores de riesgo perinatal y de la condición clínica del neonato. Los estudios de KM Puopolo y su equipo⁽⁴⁾ y posteriormente, Kuzniewicz y colaboradores^(8,10) han permitido el desarrollo de una calculadora para estimar el riesgo de sepsis vertical de cada RN y así, actuar de forma proporcional al riesgo global de sepsis estimado, indicando la realización de hemocultivo o inicio de antibiótico solo en los individuos con mayor riesgo. Recientes estudios exponen que este modelo es seguro y reduce el uso empírico de antibióticos a la mitad⁽¹⁰⁾. La crítica más importante a este modelo es que se podrían omitir casos de sepsis vertical en bebés que la calculadora ha estimado como de bajo riesgo y no considera expresamente los casos de corioamnionitis, que son los que tienen más riesgo. Además, podría ser aún muy invasivo.

Por último, el tercer enfoque consiste en la evaluación del riesgo basada en la situación clínica del RN, mediante observación estrecha de neonatos con riesgo aumentado de SNP. Los defensores de dicho enfoque refieren que

actualmente la incidencia de sepsis vertical es baja y que el riesgo de que un RN asintomático con factores de riesgo presente esta patología es marginal (1,1/10.000 nacidos vivos)⁽¹¹⁾. Además, el 90% de las SNP debutan clínicamente en las primeras 24 horas y más del 95% lo hacen en las primeras 48 horas, por lo que una observación clínica estrecha y una intervención precoz en este periodo podría ser no inferior a los manejos anteriores en relación al pronóstico. Este enfoque es el menos invasivo y limita el ingreso hospitalario, pruebas de laboratorio y uso de antibióticos empíricos a aquellos casos de sospecha clínica de sepsis. La evidencia científica sobre las ventajas y seguridad de este manejo son limitadas. Así mismo, hay falta de evidencia de que este protocolo se pueda cumplir. Pero los artículos publicados reafirman lo anteriormente expuesto, como el de Berardi y colaboradores^(7,12) y Escribano y su equipo⁽⁵⁾.

Debido al número reducido de artículos en relación con el último enfoque, existen una serie de cuestiones pendientes a las que se propone dar respuesta en el presente estudio. El objetivo principal de este trabajo es evaluar la factibilidad de un protocolo basado en la observación clínica de recién nacidos con riesgo de sepsis vertical, llevado a cabo por un equipo multidisciplinar formado por pediatras y enfermeros. Como objetivo secundario, se propone valorar la rentabilidad diagnóstica que presenta dicho modelo.

2. MATERIAL Y MÉTODO

2.1 Diseño del estudio

Nos encontramos ante un estudio observacional descriptivo retrospectivo. Dicho estudio se ha llevado a cabo mediante el análisis de datos obtenidos en una unidad de neonatología de nivel asistencial IIIb(13) que atiende una media de 2.700 nacimientos anuales. Se incluyeron todos los RN atendidos en el momento del nacimiento en maternidad exclusivamente. Conforme al protocolo vigente en este centro hospitalario, se ingresan en maternidad los RN asintomáticos con mayor o igual de 35 SG, incluyendo recién nacidos con factores de riesgo de infección (FRI). Se excluyeron del estudio todos aquellos RN con patologías subsidiarias de hospitalización en la unidad de neonatología que no estuvieran relacionadas con sospecha de sepsis vertical. También se excluyeron aquellos casos en los que no fue posible recabar los FRI. El periodo de estudio se encuentra comprendido entre junio de 2019 y marzo de 2020, ambos meses incluidos, constituyendo un total de 10 meses de estudio. El presente estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación clínica del área II de salud de la Región de Murcia.

2.2 Definiciones (variables de estudio)

La variable principal del estudio es el porcentaje de evaluaciones realizadas en tiempo correcto en recién nacidos con factores de riesgo infeccioso con respecto al protocolo vigente en este centro. A este efecto, la tabla 1 define los neonatos considerados con factores de riesgo.

Como variables secundarias se analizaron: el rendimiento diagnóstico que ha ofrecido el protocolo basado en la observación clínica y de forma independiente, el rendimiento individual de cada uno de los ítems incluidos en el protocolo de evaluación. Definimos sepsis confirmada en aquellos recién nacidos con signos clínicos de infección, valor de proteína C reactiva (PCR) >1,5 mg/dl y aislamiento del germen causal en el hemocultivo o en el cultivo del LCR. Así mismo, la sepsis probable se refiere a neonatos con signos clínicos de infección, valor de PCR >1,5 mg/dl, pero con cultivos negativos. La duración del tratamiento antibiótico debió ser mayor o igual a 5 días. Al margen de esto, se describen una

serie de variables basales: semanas de gestación, tipo de parto, talla, peso, Apgar al minuto y a los 5 minutos del nacimiento.

2.3 Procedimiento y recogida de datos

En mayo de 2019, se implantó en el centro de estudio un protocolo de observación clínica para el manejo de RN \geq 35 SG con riesgo infeccioso. Dicho protocolo evalúa seis parámetros que se tomarán con el bebé tranquilo en la cuna o en brazos del cuidador y se recogen en la tabla 2.

Estos RN serán vigilados en planta de maternidad durante un mínimo de 48 horas y durante este tiempo se realizarán 5 evaluaciones de los ítems anteriormente especificados. Estas determinaciones se realizarán a las 2, 6, 12-18, 24-36 horas del nacimiento y en el pre-alta hospitalaria. Las dos primeras evaluaciones tras el nacimiento son llevadas a cabo por enfermería y el resto las realizará un facultativo. Los controles se registrarán en un formulario de la historia clínica electrónica, que emitirá un resultado favorable o desfavorable en función de los datos introducidos. Ante un resultado desfavorable, el pediatra tiene que realizar una evaluación temprana del recién nacido y decidirá la conducta a seguir según el número de ítems que el paciente presente alterados. Si el bebé presenta una alteración aislada y leve de uno de los parámetros, esta puede ser transitoria, por lo que es aceptable una observación estrecha en la misma maternidad. Si por el contrario, esta alteración persiste o el recién nacido presenta alteración de varios ítems, el paciente requerirá ingreso en la unidad de neonatología, estudio ampliado y tratamiento antibiótico, si fuera necesario.

La información para el estudio fue obtenida a partir de la revisión de las historias clínicas electrónicas de los recién nacidos ingresados con factores de riesgo de infección. Dicha información fue recogida en una base de datos anonimizada. La recogida de información se ajustó a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, accediendo a los datos clínicos de los pacientes con la más estricta confidencialidad. Para el manejo de los datos personales se ha seguido la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en

materia de información y documentación clínica. Dado el carácter retrospectivo del estudio, no se dispuso de consentimiento informado.

Se realizó una revisión bibliográfica sistematizada. A través de Pubmed , tuvimos acceso a distintas bases de datos bibliográficas como MEDLINE© y utilizamos los términos MeSH: newborn, early-onset sepsis, *streptococcus agalactiae*, chorioamnionitis, early diagnosis; empleando los operadores booleanos (“AND” , “OR” , “NOT”). Además, también se realizó una búsqueda de artículos científicos en PLoS© (Public Library of Science), Biblioteca Cochrane Plus© y Elsevier©, utilizando las palabras clave anteriormente descritas. Google Scholar© fue otro buscador que utilizamos para la obtención de artículos de interés. En las búsquedas realizadas se introdujo como filtro que solo aparecieran las publicaciones de los últimos 10 años, siendo la mayoría artículos revisados de los últimos 5 años. Finalmente, también se utilizó como fuente de información revistas médicas como la revista de la Asociación Española de Pediatría (anales de pediatría).

2.4 Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo siguiendo un plan preestablecido. Los datos se introdujeron en una base de datos informatizada de forma anónima y se analizaron mediante la versión 21 de SPSS ® (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EEUU). Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar (DE), mientras que las categóricas se presentaron mediante su frecuencia absoluta y proporción. La proporciones para las variables de estudio se detallaron junto su intervalo de confianza del 95% calculado siguiendo el procedimiento de Wilson.

3. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se registraron un total de 2.032 ingresos en maternidad. Tras aplicar criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron finalmente en el estudio 1.995 RN. La figura 1 muestra el diagrama de flujo de inclusión y exclusión de sujetos en el estudio. Las variables basales de los pacientes incluidos en el estudio se detallan en la tabla 3. Se identificaron un total de 446 (22,4%) RN con riesgo infeccioso.

A lo largo del estudio, ingresaron en neonatología 23 pacientes con signos clínicos sugerentes de infección y la causa más frecuente fue por distrés respiratorio, que se constató en 20 (87%) neonatos. De los cuales, 13 (57%) presentaron cribado desfavorable, siendo el factor de riesgo que se recogió con más frecuencia la amniorraxis >18 horas (46,2%), seguido del antecedente de madre con SGB desconocido con edad gestacional >35 sg y profilaxis incompleta o ausente (23%). De los 23 neonatos que ingresaron, en un total de 13 (57%) niños se realizaron hemocultivos, todos con resultados negativos y se efectuaron 3 (13%) cultivos de LCR que también fueron negativos. Se pautó tratamiento antibiótico en 7 (30,4%) RN. Dos pacientes reunieron criterios de sepsis probable. Uno de ellos consistió en un neonato sin FRI, que ingresó por taquipnea. El otro caso era un bebé que ingresó en neonatología a las 3 horas de vida por cribado desfavorable (hipoxemia), presentando como FRI: bolsa permeable > 22 horas y fiebre materna. Se objetivó neumonía en la radiografía de tórax.

De acuerdo al objetivo principal del estudio, de los 446 RN con riesgo infeccioso, en un total de 213 (47,8%; IC95%: 43,2-52,4%) niños se realizaron todas las evaluaciones incluidas en el protocolo de observación clínica. En 158 (35,4%; IC95%: 31,1- 40,0%) bebés, se realizaron todas excepto una y por tanto, en 371 (83,2%; IC95%: 79,4-86,4%) se realizaron de 4 a 5 evaluaciones. Mientras que en 75 (16,8%; IC95%: 13,6-20,6%) pacientes se realizaron menos de 4 evaluaciones.

La evaluación que estuvo presente con mayor frecuencia fue la que se realizó a las 6 horas del nacimiento, en un total de 392 (87,9%) RN, seguida de la de las 2 horas, que se realizó en 380 (85,2%). En contraposición, la evaluación omitida más veces fue la de las 24-36 horas, pues se efectuó en 325 (72,9%)

pacientes. En la tabla 4 se describe el porcentaje de pacientes que tuvieron cada una de las evaluaciones realizadas y la hora media a la que se realizaron cada una de ellas.

Se llevaron a cabo un total de 2.065 evaluaciones, de las cuales 2.006 (97,1%) obtuvieron un resultado favorable y en contraste, 59 (2,9%) fueron desfavorables. De las evaluaciones con resultado adverso, 53 (89,8%) presentaron un solo signo clínico alterado, mientras que 5 (8,5%) de estas mostraron 2 y solo una evaluación presentó alteración de 4 signos clínicos. El signo clínico que apareció alterado con más frecuencia fue la taquipnea, que la presentaron 41 (69,5%) neonatos. Por el contrario, los que menos se identificaron fueron la presencia de letargia en 4 (6,8%) RN y la mala coloración del neonato en otros 4 (6,8%).

Del total de 446 pacientes con FRI, en 387 (86,8%) pacientes todas las determinaciones fueron favorables. Así, 59 (13,2%) fueron los neonatos con riesgo infeccioso que mostraron algún cribado desfavorable. Con respecto a los casos desfavorables, 35 (59,3%) pacientes se observaron en maternidad, con normalización precoz, añadiendo la determinación de biomarcadores en 5 (14,3%) de estos. Se decidió ingreso en 13 (22%) pacientes, realizando hemocultivo en 9 (69,2%) y administrando tratamiento antibiótico en 5 (38,4%). Uno de ellos cumplió criterios de sepsis probable. No confirmándose infección en los 12 restantes. De estos, 9 fueron diagnosticados de maladaptación pulmonar, uno de vómitos inespecíficos y fueron dos pacientes los que presentaron una patología de mayor gravedad: cardiopatía congénita cianógena y hernia diafragmática, respectivamente.

En relación a la rentabilidad diagnóstica del protocolo de observación clínica, este modelo en su conjunto presenta una sensibilidad del 100% (IC 95%: 20,7-100%) y una especificidad del 87% (IC 95%: 83,5-89,8%). Así como, un valor predictivo negativo del 100% (IC 95%: 99-100%) para el diagnóstico de sepsis vertical y un valor predictivo positivo del 1,7% (IC 95%: 0,3-9%).

4. DISCUSIÓN

Desde la implantación de protocolos para la detención de gestaciones de riesgo infeccioso y la administración de medidas profilácticas, la incidencia de sepsis vertical ha disminuido de manera importante. Sin embargo, la baja especificidad de los signos clínicos, así como de los biomarcadores, hace que el diagnóstico y la toma de decisiones en cuanto al manejo de estos pacientes siga siendo hoy en día un desafío para los profesionales^(2,4,14). Esto ha llevado a la necesidad de protocolos que faciliten el diagnóstico temprano y tratamiento precoz de neonatos con sepsis vertical.

En nuestro estudio, ponemos a prueba uno de los enfoques propuestos por la AAP. Este se basa en la observación clínica de neonatos con FRI. Al ser un procedimiento con elevada sensibilidad y alto valor predictivo negativo, ha funcionado bien en la muestra. Pues permitió identificar a todos los pacientes con FRI que presentaron sepsis confirmada o probable. Además, existió una elevada probabilidad de que todos los pacientes que obtuvieron evaluaciones favorables fueran realmente sanos.

De los pacientes que obtuvieron un resultado desfavorable, más de la mitad, en concreto 35 (59,3%) neonatos, precisaron únicamente observación clínica más estrecha, con normalización precoz de su estado. Realizando adicionalmente determinación de biomarcadores en 5 de ellos. En contraposición, 13 (22%) de los RN con resultados adversos, fueron ingresados en la unidad de neonatología, de los cuales solo uno fue diagnosticado de sepsis probable. Esto demuestra, que este enfoque reduce las evaluaciones de laboratorio a la mitad, con respecto a otros enfoques que proponen realizarlas en todos los pacientes con riesgo de infección. Y aparentemente, no empeora el resultado de estos RN con signos leves, equívocos y transitorios⁽¹⁵⁾. Además, disminuye la tasa de separación materno-infantil permitiendo el inicio y mantenimiento del amamantamiento⁽¹⁶⁾.

Con respecto al total de ingresos en neonatología de RN con signos clínicos sugerentes de infección, durante el periodo de estudio, 13 (57%) fueron neonatos con riesgo infeccioso que obtuvieron un cribado desfavorable. Como pruebas complementarias se solicitaron determinaciones analíticas a todos los pacientes, obteniendo solo 2 un valor de PCR mayor de 1,5 mg/dl y hemocultivos

en 9 (69,2%) recién nacidos, todos resultaron negativos. Pero, las pruebas de laboratorio disponibles, en la actualidad, tienen mala especificidad y bajo valor predictivo positivo para guiar la decisión de manejo de estos pacientes^(15,17). Solo se pautó tratamiento antibiótico en 5 (38,4%) de estos neonatos. Por tanto, el protocolo basado en la observación clínica permite reducir la administración innecesaria de antibióticos empíricos⁽¹⁸⁾, disminuyendo así los efectos adversos a los que se han asociado. Además, han surgido preocupaciones por estos, por lo que un uso selectivo de antibióticos en los pacientes de mayor riesgo es ahora un objetivo universal^(15,19).

Por otra parte, en el total de pacientes en los que se decidió ingreso, en base a los resultados del cribado, solo uno fue diagnosticado de sepsis probable (con hemocultivo negativo). Pues el otro caso, no fue incluido en dicho protocolo, ya que carecía de FRI. Por ello, quizás sería interesante no restringir dicho enfoque solo a pacientes con FRI, sino que podría aplicarse a todos los recién nacidos o al menos, seguir una observación más estrecha de todos ellos.

El protocolo de observación clínica es un método de participación multiprofesional, llevado a cabo por médicos y enfermeros. Como cabría prever, puede estar sujeto a una mayor variabilidad en la valoración de signos clínicos incluidos en el protocolo y en los tiempos de realización de las evaluaciones. Por esta razón, es importante la educación de todos los profesionales que van a participar, tanto de los signos clínicos que hay que recoger, como de la importancia de la repetición de las evaluaciones^(16,20,21).

En el estudio se observó que no se realizaron todas las evaluaciones en el total de pacientes incluidos en el protocolo de riesgo infeccioso. Los exámenes que se llevaron a cabo con más frecuencia fueron el de las 2 horas y el de las 6 horas, que son los que se realizan por parte de enfermería. Y además, son los más importantes, pues en el 90% de los pacientes la clínica de SNP debuta en las primeras 24 horas del nacimiento. Mientras que, el resto de evaluaciones, que son realizadas por pediatras, se han ejecutado en un menor número de pacientes. Esto muestra que en dichos profesionales es necesaria una mayor conciencia de la importancia de la realización de todas las evaluaciones. Aunque en la mayoría, 371 neonatos (83,2%), se realizaron entre 4 y 5 evaluaciones, hubo una minoría de pacientes, 15 (16,8%), a los que se les realizó menos de 4 evaluaciones. En concreto, en 7 (1,6%) RN no se realizó ninguna evaluación.

En nuestro trabajo ha sido clave disponer de una historia clínica neonatal. En esta quedan recogidos los formularios estandarizados de las distintas evaluaciones realizadas en pacientes con riesgo infeccioso. Y cada una de ellas firmada por el examinador responsable. Esto nos ha permitido conocer los pacientes que tuvieron alguna evaluación desfavorable, así como el signo clínico que con más frecuencia apareció alterado.

Aunque la bibliografía existente sobre el tema es escasa, los artículos disponibles que han evaluado este enfoque reflejan que es una herramienta sencilla y segura que resultaría en un menor número de pruebas de laboratorio y antibióticos innecesarios, sin retraso en la identificación de pacientes con signos clínicos de probable sepsis vertical^(15,22,23). No obstante, requiere considerables recursos. Además, resaltan la importancia de definir claramente los protocolos, desarrollar herramientas de estratificación de riesgo y realizar evaluaciones estandarizadas validadas⁽²⁴⁾.

Durante el periodo de estudio no se diagnosticó ningún caso de sepsis confirmada en la muestra y esto se puede deber a que la prevalencia de esta patología es baja. Al igual que el bajo valor predictivo positivo (VPP) que ha obtenido este enfoque, también puede ser debido a que la prevalencia de esta patología es muy baja. Pero a pesar del bajo VPP, la mayoría de los pacientes que obtuvieron evaluaciones desfavorables, se manejaron de manera conservadora, evitando así un excesivo intervencionismo.

Existe una amplia diversidad de práctica clínica en el manejo de RN con riesgo infeccioso y falta de acuerdo entre las directrices actuales⁽¹⁷⁾. El enfoque óptimo para el control de pacientes con riesgo de sepsis vertical se desconoce⁽¹⁶⁾. Pues aún, quedan preguntas por responder con respecto a la frecuencia ideal de las evaluaciones clínicas, la duración del monitoreo y qué signos clínicos son más importantes controlar. Por tanto, sería interesante que futuras investigaciones pudieran responder estas cuestiones y así, estandarizar el protocolo de observación clínica entre las distintas unidades de neonatología.

5. CONCLUSIONES

La implementación de un protocolo basado en la observación clínica de pacientes con FRI, ha sido efectivo en nuestro estudio para el diagnóstico de SNP. Sin embargo, sería interesante que se aplicara también en pacientes sin riesgo infeccioso. Además, ha sido factible su realización, gracias a la participación y formación de los profesionales de salud encargados de llevarlo a cabo. Aunque, la realización de evaluaciones clínicas repetidas es esencial y aún sería necesaria una mayor conciencia de la importancia de realizar todas las evaluaciones del protocolo. También, se ha observado que este modelo presenta una elevada rentabilidad diagnóstica en su propósito de reconocer los casos de sepsis confirmada o probable.

Por lo tanto, este enfoque parece ser racional, rentable y seguro. Recomendamos su utilización en otras unidades de neonatología, consiguiendo así, disminuir intervenciones diagnósticas y terapéuticas innecesarias en estos pacientes, evitando los efectos adversos que llevan asociados dichas conductas. Animamos a que futuros estudios puedan dar respuesta a las cuestiones pendientes sobre este enfoque.

6. ANEXO



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 Sannicolás

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dubón GEF, Zelaya REF, Portillo GAC. CARACTERIZACIÓN GENERAL DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA. Rev Fac Cienc Méd. 2017;14(2):28-35.
2. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. Jornal de Pediatria. 2019;S0021755719306229.
3. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal Infectious Diseases: Evaluation of Neonatal Sepsis. Pediatr Clin North Am. 2013;60(2):367-89.
4. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, Newborn C on FA, Diseases C on I. Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2019 Dec 6];142(6). Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/142/6/e20182894>
5. Escribano García C, Montejo Vicente M del M, Izquierdo Caballero R, Samaniego Fernández CM, Marín Urueña SI, Infante López ME, et al. Observación clínica de recién nacidos con factores de riesgo infeccioso, una práctica segura. Anales de Pediatría. 2018;88(5):239-45.
6. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. Clin Microbiol Rev. 2014;27(1):21-47.
7. Berardi A, Bedetti L, Spada C, Lucaccioni L, Frymoyer A. Serial clinical observation for management of newborns at risk of early-onset sepsis. Current Opinion in Pediatrics. 2020;32(2):245-251.
8. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, et al. A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. JAMA Pediatr. 2017;171(4):365.

9. Kuzniewicz MW, Walsh EM, Li S, Fischer A, Escobar GJ. Development and Implementation of an Early-Onset Sepsis Calculator to Guide Antibiotic Management in Late Preterm and Term Neonates. *The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety*. 2016;42(5):232-9.
10. Achten NB, Visser DH, Tromp E, Groot W, van Goudoever JB, Plötz FB. Early onset sepsis calculator implementation is associated with reduced healthcare utilization and financial costs in late preterm and term newborns. *Eur J Pediatr*. 2020;179:727-734.
11. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, et al. Stratification of Risk of Early-Onset Sepsis in Newborns ≥ 34 Weeks' Gestation. *Pediatrics*. 2014;133(1):30-6.
12. Berardi A, Spada C, Reggiani MLB, Creti R, Baroni L, Capretti MG, et al. Group B Streptococcus early-onset disease and observation of well-appearing newborns. Simeoni U, editor. *PLoS ONE*. 2019;14(3):e0212784.
13. Rite Gracia S, Fernández Lorenzo JR, Echániz Urcelay I, Botet Mussons F, Herranz Carrillo G, Moreno Hernando J, et al. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. *Anales de Pediatría*. 2013;79(1):51.e1-51.e11.
14. Berardi A, Fornaciari S, Rossi C, Patianna V, Bacchi Reggiani ML, Ferrari F, et al. Safety of physical examination alone for managing well-appearing neonates ≥ 35 weeks' gestation at risk for early-onset sepsis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015;28(10):1123-7.
15. Berardi A, Buffagni AM, Rossi C, Vaccina E, Cattelani C, Gambini L, et al. Serial physical examinations, a simple and reliable tool for managing neonates at risk for early-onset sepsis. *WJCP*. 2016;5(4):358.

16. Joshi NS, Gupta A, Allan JM, Cohen RS, Aby JL, Kim JL, et al. Management of Chorioamnionitis-Exposed Infants in the Newborn Nursery Using a Clinical Examination–Based Approach. *Hospital Pediatrics*. 2019;9(4):227-33.
17. van Herk W, Helou S el, Janota J, Hagmann C, Klingenberg C, Staub E, et al. Variation in Current Management of Term and Late-preterm Neonates at Risk for Early-onset Sepsis: An International Survey and Review of Guidelines. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016;35(5):494-500.
18. 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;105(2):118-22.
19. Stipelman CH, Smith ER, Diaz-Ochu M, Spackman J, Stoddard G, Kawamoto K, et al. Early-Onset Sepsis Risk Calculator Integration Into an Electronic Health Record in the Nursery. *Pediatrics*. 2019;144(2):e20183464.
20. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of Guidelines for Management of Neonates with Suspected Early-Onset Sepsis. *The Journal of Pediatrics*. 2015;166(4):1070-4.
21. Kerste M, Corver J, Sonneveld MC, van Brakel M, van der Linden PD, M. Braams-Lisman BA, et al. Application of sepsis calculator in newborns with suspected infection. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(23):3860-5.
22. Cantoni L, Ronfani L, Da Riol R, Demarini S. Physical Examination Instead of Laboratory Tests for Most Infants Born to Mothers Colonized with Group B Streptococcus: Support for the Centers for Disease Control and Prevention's 2010 Recommendations. *The Journal of Pediatrics*. 2013;163(2):568-573.e1.

23. Berardi A, Spada C, Reggiani MLB, Creti R, Baroni L, Capretti MG, et al. Group B Streptococcus early-onset disease and observation of well-appearing newborns. Simeoni U, editor. PLoS ONE. 2019;14(3):e0212784.

24. Good PI, Hooven TA. Evaluating Newborns at Risk for Early-Onset Sepsis. Pediatric Clinics of North America. 2019;66(2):321-31.

8.TABLAS Y FIGURAS

○ Hijo de madre con SGB positivo con profilaxis antibiótica inadecuada (incompleta o ninguna)
○ Gestante con SGB desconocido, si la edad es de 35-36 semanas y la profilaxis es incompleta o ninguna
○ Amniorrexis prolongada (>18 horas)
○ Fiebre materna
○ Corioamnionitis materna (considerando corioamnionitis aquellos nacimientos identificados como tal por el equipo de obstetras y matronas)

TABLA 1. Factores de riesgo infeccioso.

<u>Frecuencia respiratoria</u>	Se evaluará durante un mínimo de 30 segundos y se considerará anormal si es >60 respiraciones por minuto.
<u>Frecuencia cardiaca</u>	Se registrará el valor proporcionado por el pulsioxímetro cuando se consiga una onda de pulso regular en toda la pantalla. Se considerará anormal si >170 latidos por minuto.
<u>Saturación de O2</u>	Valor proporcionado por el pulsioxímetro en las mismas condiciones que se han explicado para la frecuencia cardiaca. Se considerará anormal una saturación de <95%.
<u>Signos de dificultad respiratoria</u>	Se considera anormal la presencia de quejido, retracciones costales o aleteo nasal.
<u>¿Despierta el bebé con facilidad?</u>	Valora el estado neurológico del recién nacido.
<u>¿Tiene el neonato mala coloración (pálida)?</u>	Valora el aparato circulatorio.

TABLA 2. Items que evalúa el protocolo clínico.

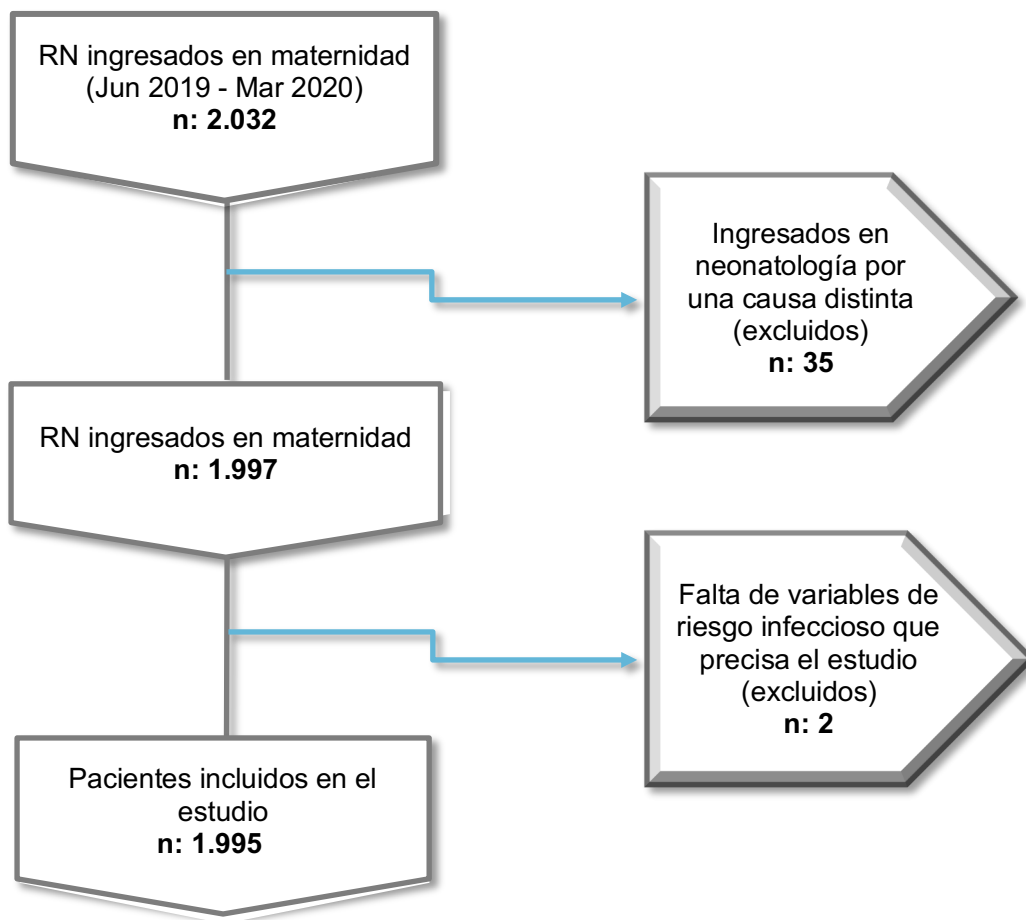


FIGURA 1. Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de sujetos en el estudio.

Variables		Total 1995 niños
Edad gestacional	Media (DE)	39,3 (1,3)
Prematuros (< 37 semanas de gestación)	n (%)	63 (3,2)
Peso	Media (DE)	3296,4 (473,8)
Recién nacidos con peso < 2500 g	n (%)	95 (4,8)
Longitud	Media (DE)	49,5 (2,15)
Nacimientos por cesárea	n (%)	436 (21,9)
Partos instrumentales	n (%)	295 (14,8)
Apgar 1 <9	n (%)	127 (6,4)
Apgar 5 <9	n (%)	16 (0,8)
Partos eutócicos	n (%)	1256 (63)
Casos con SGB positivo	n (%)	296 (14,8)
Casos con SGB positivo con profilaxis inadecuada	n (%)	152 (7,6)
Casos con fiebre materna	n (%)	68 (3,4)
Casos con bolsa rota > o igual a 18	n (%)	236 (11,8)
Madres que recibieron 1 o más dosis de antibióticos	n (%)	638 (32)
Casos considerados con riesgo infeccioso	n (%)	446 (22,4)

TABLA 3. Variables basales incluidas en el estudio.

Evaluaciones (total 446 niños)	2 horas		6 horas		12-48 horas		24-36 horas		>48 horas			
	n(%)	380 (85,2)		392 (87,9)		367 (82,3)		325 (72,9)		369 (82,7)		
Horas (media(DE))	2,3 (0,9)		6,4 (1)		14,8 (3,4)		33 (7,5)		58,4 (14)			
Nº evaluaciones n (%)	0 eval.		1 eval.		2 eval.		3 eval.		4 eval.		≥ 5 eval.	
	7 (1,6)		6 (1,3)		15 (3,4)		47 (10,5)		158 (35,4)		213 (47,8)	

TABLA 4. Evaluaciones realizadas por periodo de tiempo y número total de evaluaciones del grupo nominal.

