



ORIGINAL

¿Cómo evaluar la sepsis neonatal de inicio precoz? Estudio comparativo de tres estrategias de detección[☆]



Alicia Montaner Ramón^{a,*}, Yolanda Castilla Fernández^a, María Antoinette Frick^b,
Fátima Camba Longueira^a, María Concepción Céspedes Domínguez^a,
Carmen Ribes Bautista^a y Félix Castillo Salinas^a

^a Servicio de Neonatología, Hospital Universitari Vall D'hebron, Barcelona, España

^b Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Universitari Vall D'hebron, Barcelona, España

Recibido el 24 de mayo de 2022; aceptado el 19 de octubre de 2022

Disponibile en Internet el 15 de diciembre de 2022

PALABRAS CLAVE

Cribado neonatal;
Sepsis neonatal de
inicio precoz;
Hemocultivo;
Antibióticos

Resumen

Introducción: La sepsis neonatal de inicio precoz puede causar morbimortalidad importante, sobre todo si se retrasa su identificación. La disminución de su incidencia en las últimas décadas motiva que sea importante encontrar un equilibrio entre reducir las pruebas complementarias y seguir detectando los pacientes afectos. Comparamos 3 estrategias de detección en pacientes con factores de riesgo: E1. Cribado analítico; E2. Calculadora de riesgo de sepsis neonatal; E3. Observación clínica.

Pacientes y métodos: Estudio observacional retrospectivo, en recién nacidos con edad gestacional ≥ 34 semanas y con factores de riesgo o sintomatología compatible con sepsis neonatal de inicio precoz. Se analizaron los resultados de nuestra unidad con cribado analítico (E1) y se comparó con las otras 2 estrategias (E2 y E3) para valorar modificar nuestro protocolo.

Resultados: Se incluyeron 754 pacientes cuyos factores de riesgo más frecuentes fueron la rotura prologada de membranas (35,5%) y la colonización materna por *Streptococcus agalactiae* (38,5%).

Las E2 y E3 disminuirían la realización de analíticas (E1 56,8% de los pacientes; E2 9,9%; E3 22,4%; $p < 0,01$), los ingresos hospitalarios (E1 11%; E2 6,9%; E3 7,9%; $p < 0,01$) y la administración de antibioterapia (E1 8,6%; E2 6,7%; E3 6,4%; $p < 0,01$).

Trece pacientes se diagnosticaron de sepsis, las cuales se hubieran detectado con E2 y E3, salvo un paciente con bacteriemia asintomática por *Enterococcus faecalis*.

Ningún paciente con clínica leve y autolimitada en que no se inició antibioterapia, se diagnosticó posteriormente de sepsis.

[☆] Presentado como comunicación oral en el XXVIII Congreso de Neonatología y Medicina perinatal de la Sociedad Española de Neonatología (octubre de 2021, congreso virtual).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alicia.montaner@vallhebron.cat (A. Montaner Ramón).

Conclusiones: La observación clínica estrecha parece una opción segura y podría disminuir la realización de pruebas complementarias, la tasa de hospitalización y el uso de antibioterapia innecesaria. Mantener una conducta expectante en pacientes con sintomatología leve y autolimitada en las primeras horas de vida parece no relacionarse con la no identificación de sepsis.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Neonatal screening;
Neonatal early-onset sepsis;
Blood culture;
Antibiotics

How to assess early-onset neonatal sepsis? Comparison of three detection strategies

Abstract

Introduction: Early-onset neonatal sepsis can cause significant morbidity and mortality, especially if it is not detected early. Given the decrease in its incidence in the past few decades, it is important to find a balance between reducing the use of diagnostic tests and continuing to detect affected patients. We compared 3 detection strategies in patients with risk factors (RFs) for infection: laboratory screening (S1), the neonatal sepsis risk calculator (S2) and clinical observation (S3).

Patients and methods: Retrospective observational study in neonates born at 34 weeks or gestation or later and with RFs or symptoms compatible with early-onset neonatal sepsis. We analysed outcomes in our unit with the use of laboratory screening (S1) and compared them with the other two strategies (S2 and S3) to contemplate whether to modify our protocol.

Results: The study included 754 patients, and the most frequent RFs were prolonged rupture of membranes (35.5%) and maternal colonization by *Streptococcus agalactiae* (38.5%).

Strategies S2 and S3 would decrease the performance of laboratory tests (S1, 56.8% of patients; S2, 9.9%; S3, 22.4%; $P < .01$), hospital admissions (S1, 11%; S2, 6.9%; S3, 7.9%; $P < .01$) and the use of antibiotherapy (S1, 8.6%; S2, 6.7%; S3, 6.4%; $P < .01$).

Sepsis was diagnosed in 13 patients, and it would have been detected with S2 and S3 except in 1 patient who had asymptomatic bacteriemia by *Enterococcus faecalis*.

No patient with mild and self-limited symptoms in whom antibiotherapy was not started received a diagnosis of sepsis later on.

Conclusions: Close clinical observation seems to be a safe option and could reduce the use of diagnostic tests, hospital admission and unnecessary antibiotherapy. The watchful waiting approach in patients with mild and self-limiting symptoms in the first hours post birth does not appear to be associated with failure to identify sepsis.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La sepsis es uno de los diagnósticos principales en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, y se considera sepsis neonatal de inicio precoz (SNIP) cuando se produce en los primeros 7 días de vida del recién nacido, aunque las infecciones de transmisión vertical también pueden iniciarse más tardíamente. Su etiología es principalmente bacteriana y en nuestro país las bacterias más frecuentemente implicadas son *Escherichia coli* (*E. coli*), *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) (aproximadamente 60% de casos entre ambos) y en tercer lugar *Listeria monocytogenes*^{1,2}.

La sospecha diagnóstica de la SNIP es principalmente clínica, pero sus signos pueden ser sutiles y poco específicos y encontrarse en otras patologías no infecciosas. Los datos analíticos pueden ayudar a su identificación, pero también son poco específicos y se pueden alterar en otras situaciones como la pérdida de bienestar fetal o la hipoxia-isquemia^{3,4}.

El hemocultivo, aunque es la prueba de referencia para el diagnóstico, puede ver disminuida su sensibilidad en el recién nacido por diversos factores como la existencia de bacteriemias con recuentos bajos, el uso de profilaxis antibiótica intraparto o la dificultad para extraer volúmenes adecuados de sangre^{2,4-6}.

El cribado universal de colonización materna a *S. agalactiae*, la mejor identificación de factores de riesgo de infección y la protocolización de la administración de profilaxis antibiótica intraparto en las gestaciones con factores de riesgo, han disminuido de forma drástica la incidencia de SNIP en nuestro medio en las últimas décadas⁷. Ello ha llevado a las distintas sociedades científicas a plantearse un cambio en las estrategias de detección y las últimas guías de manejo publicadas por la Academia Americana de Pediatría y diversas publicaciones, sugieren que en la mayoría de los recién nacidos podría ser suficiente la observación clínica como despistaje de la infección de transmisión vertical^{7,8}.

Tabla 1 Factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal de origen vertical de inicio precoz

Parto prematuro (menor de 37 semanas de gestación)
Rotura prolongada de membranas (≥ 18 horas)
Rotura prematura de membranas (antes de las 37 semanas de gestación)
Madre tratada con antibiótico por infección bacteriana invasiva confirmada o sospechada en cualquier momento del parto o en las 24 horas previas o siguientes al parto
Infección invasiva por <i>S. agalactiae</i> en un hijo previo
Colonización materna, bacteriuria o infección por <i>S. agalactiae</i> en el embarazo (diagnóstico por cultivo o PCR intraparto) o cultivo desconocido con profilaxis antibiótica intraparto no realizada o incompleta
Fiebre materna intraparto (igual o superior a 38 °C)
Corioamnionitis
Clínica (criterios de Gibbs): fiebre materna + al menos 2 de los siguientes: leucocitosis materna ($>15000/\text{mm}^3$), taquicardia materna (>100 lpm), taquicardia fetal (>160 lpm), sensibilidad uterina, líquido amniótico maloliente.
Subclínica (en ausencia de fiebre u otros criterios): glucosa < 15 mg/dL o > 30 leucocitos/ mm^3 en líquido amniótico, presencia de microorganismos en la tinción de Gram, cultivo de líquido amniótico positivo
Infección confirmada o sospechada en el gemelo, en caso de embarazo múltiple

Por otro lado, en los últimos años también se están proponiendo otras herramientas como la calculadora de riesgo de sepsis neonatal (disponible en <https://neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org>), cuyo empleo parece que podría disminuir las tasas de hospitalización y el uso de pruebas diagnósticas e indicación de antibioterapia empírica innecesarios⁹⁻¹². Sin embargo, ante la ausencia de ensayos clínicos con gran tamaño muestral, que no tiene en cuenta la presencia de corioamnionitis y que los datos de seguridad todavía son limitados, su utilidad todavía es controvertida y algunas publicaciones son contrarias a su empleo por la posibilidad de que algunos casos de sepsis o bacteriemia pasen desapercibidos o de que se produzca un retraso en el inicio del tratamiento antibiótico^{9,13,14}.

Un retraso en el reconocimiento y tratamiento de la SNIP puede llevar a secuelas importantes e incluso al fallecimiento del paciente², pero por otro lado, un uso innecesario de antibióticos también tiene efectos indeseables, como la alteración de la flora normal del neonato, la generación de resistencias, el incremento del riesgo de otras infecciones e incluso un aumento de la mortalidad global.

Además, el ingreso del neonato incrementa el gasto sanitario, genera la realización de más procedimientos dolorosos y en ocasiones supone separar al recién nacido de sus padres, lo que puede interferir en el vínculo y en la instauración de la lactancia materna, poniendo en riesgo su neurodesarrollo¹⁵. Así pues, nos situamos en un escenario en el que es importante intentar encontrar un equilibrio entre la identificación correcta de los recién nacidos afectados de una SNIP, la utilización correcta de pruebas diagnósticas y el uso racional de antibióticos.

Como parece razonable que la disminución de la incidencia de SNIP se refleje en un cambio en el manejo de estos recién nacidos, los protocolos cada vez van más dirigidos a disminuir las pruebas complementarias y la antibioterapia innecesarias^{7,8}. En nuestro estudio hemos querido analizar la eficiencia y la capacidad de detección de SNIP de 3 estrategias diferentes de cribado, con los objetivos de identificar la que presenta una mejor relación riesgo-beneficio para el neonato y valorar la seguridad de la nueva propuesta de

protocolo de nuestro centro que va orientado hacia una actitud menos invasiva.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo observacional, que incluyó a todos los neonatos nacidos entre el 1 de enero y el 31 de octubre de 2020 con una edad gestacional al nacimiento igual o mayor a 34 semanas (SG), ingresados en la planta de maternidad o en el servicio de Neonatología y que presentaron algún factor de riesgo perinatal para el desarrollo de SNIP (tabla 1) y/o estuvieron ingresados por sintomatología compatible con infección.

En nuestro centro se producen en torno a 2700 partos anuales y cuenta con una unidad de Neonatología de nivel IIIC con 25 camas de cuidados intensivos y 32 de cuidados intermedios¹⁶. Además disponemos de 4 puestos de ingreso conjunto con la madre en la planta de maternidad para recién nacidos prematuros tardíos por encima de 34 semanas y 1800 g que se encuentren estables y para recién nacidos afectados de patologías que requieran ingreso pero sin necesidad de cuidados intensivos.

Se excluyó a los pacientes cuya información perinatal completa fue imposible de obtener por ser trasladados desde otro centro o por presentar un parto extrahospitalario.

Se definió la sepsis confirmada microbiológicamente como la constatación de síntomas o signos clínicos de infección junto con elevación de reactantes de fase aguda y la presencia de hemocultivo y/o cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo. Se consideró sepsis clínico-analítica a la aparición de síntomas o signos clínicos de infección no explicables por otra causa asociada a la elevación de reactantes de fase aguda pero con negatividad de las pruebas microbiológicas. Se definió la bacteriemia asintomática como la positividad del hemocultivo en ausencia de datos clínicos y analíticos de infección.

De cada paciente, se revisaron las historias clínicas a través del sistema electrónico de registro clínico del hospital y se recogieron datos obstétricos, factores de riesgo de infección, datos del parto, clínica del recién nacido, datos analíticos y microbiológicos y datos del ingreso del recién

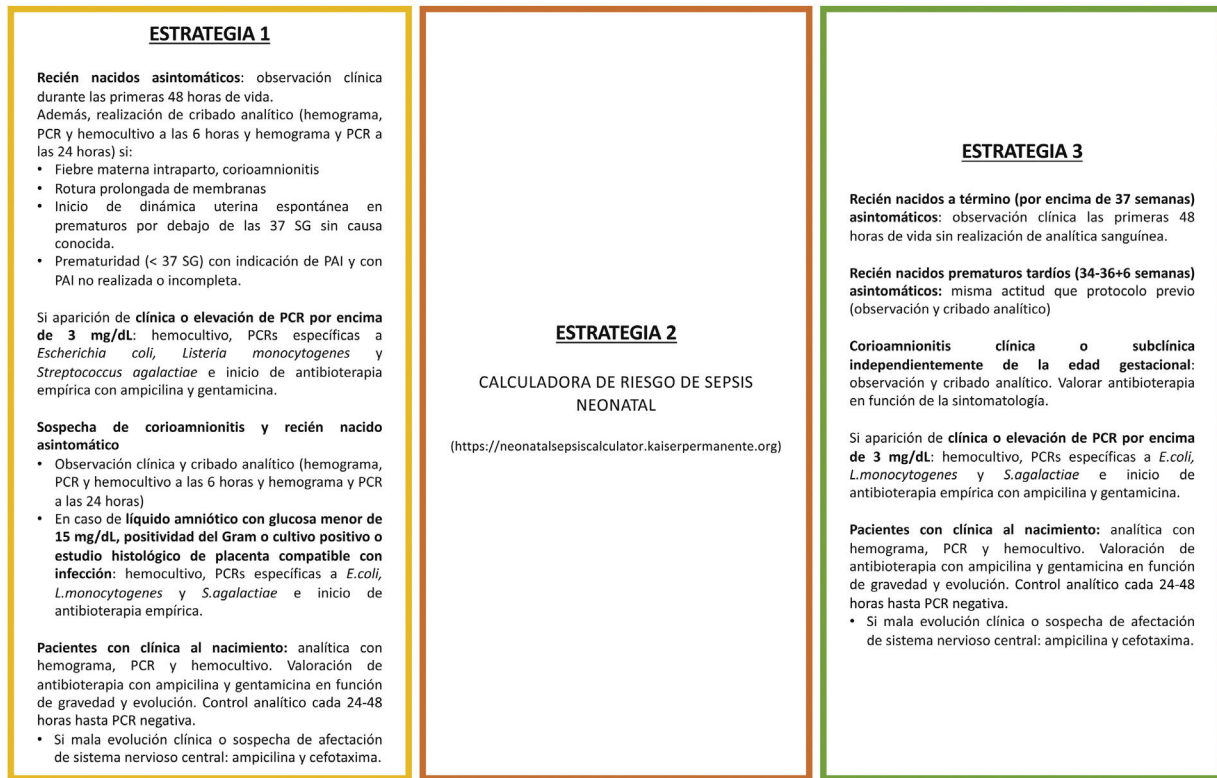


Figura1 Estrategias de detección de la sepsis neonatal de inicio precoz.

nacido (lugar de ingreso, motivo de ingreso, antibioterapia (tipo y duración), duración del ingreso, diagnóstico, éxitus, complicaciones).

Toda la información se recogió en una base de datos del programa SPSS® versión 25.0.

En el periodo de nacimiento de los pacientes incluidos, se empleaba el antiguo protocolo de SNIP del centro (estrategia 1). En base a la clínica, los datos perinatales y los factores de riesgo de infección, se registró la actuación hipotética que se hubiera realizado con el uso de la calculadora de riesgo de sepsis neonatal empleando para el cálculo una incidencia de sepsis de inicio precoz de 1/1000 recién nacidos vivos, en base a la del año previo en nuestro centro (estrategia 2) y con la nueva propuesta de protocolo del centro (estrategia 3). Las características de las 3 estrategias se detallan en la figura 1.

Se realizó un estudio descriptivo inicial para conocer frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Para el estudio analítico se emplearon diferentes test estadísticos, en función de la naturaleza de las variables: test de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk, test de chi cuadrado, test de la U de Mann Whitney y de Kruskal-Wallis. Posteriormente se realizó un estudio comparativo de las estrategias de cribado, comparando el protocolo actual (estrategia 1) tanto con el uso de la calculadora de riesgo de sepsis (estrategia 2) como con la nueva propuesta de protocolo (estrategia 3) en las siguientes variables: pacientes candidatos a realización de cribado analítico, pacientes ingresados, pacientes con antibioterapia, sepsis detectadas y sepsis que hubieran pasado desapercibidas. Se empleó el

test de McNemar para datos apareados. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados

En el periodo de 10 meses de estudio ingresaron en la maternidad o en la Unidad neonatal del centro 2316 recién nacidos.

Tras excluir a los prematuros con edad gestacional menor a 34 SG, a los pacientes sin factores de riesgo de infección y asintomáticos y a los recién nacidos que nacieron fuera de nuestro centro, se recogieron un total de 754 pacientes. El 74% nacieron mediante parto vaginal y 53,1% fueron varones.

La incidencia de factores de riesgo de infección se refleja en la tabla 2. Ciento nueve pacientes (14,4%) presentaron 2 o más factores de riesgo.

Se realizó evaluación analítica y hemocultivo a 428 recién nacidos (56,8%), de los cuales 368 se realizaron según indicación del protocolo de la unidad y 60 por presentar sintomatología clínica (31 de los cuales también hubieran tenido indicación por protocolo).

Ciento veinte pacientes (15,9%) precisaron ingreso (28 en hospitalización conjunta con su madre, 27 en Cuidados Intermedios y 65 en Cuidados Intensivos). El motivo de ingreso fue: clínica compatible con infección de transmisión vertical (60 pacientes), prematuridad ($n = 24$), elevación de proteína C reactiva en paciente asintomático ($n = 16$), bacteriemia en paciente asintomático ($n = 1$) y otras patologías no infecciosas ($n = 19$).

Tabla 2 Factores de riesgo de infección de transmisión vertical en nuestra muestra (n = 754)

	n	%
Prematuridad (34+0 – 36+6 semanas)	132	17,5
Rotura prolongada de membranas (\geq 18 horas)	268	35,5
Estado de colonización materna por <i>S. agalactiae</i> desconocido	159	21,1
Colonización materna por <i>S. agalactiae</i>	290	38,5
Fiebre materna intraparto (\geq 38 °C)	79	10,5
Sospecha de corioamnionitis	6	0,8
Administración de antibioterapia intraparto	491	65,1
	2 o más dosis: 291	38,6

Recibieron antibioterapia 65 neonatos (8,6%), de los cuales 12 (1,6%) completaron un mínimo de 5-7 días de tratamiento por catalogarse el cuadro como sepsis clínico-analítica (10; 1,34%), sepsis confirmada microbiológicamente (1; 0,13%) o bacteriemia asintomática (1; 0,13%). Tres de las sepsis se produjeron en pacientes prematuros (2 confirmadas microbiológicamente y 1 clínica).

Un paciente falleció a las 12 h de vida en contexto de un shock séptico por *E. coli*. En los 2 pacientes que sobrevivieron y que presentaron un hemocultivo positivo, se aisló *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) en ambos.

Setenta recién nacidos presentaron algún síntoma compatible con proceso infeccioso: 10 no ingresaron porque la clínica fue leve y autolimitada a las primeras horas de vida y 60 precisaron ingreso, de los cuales 48 recibieron antibioterapia. En los 12 recién nacidos restantes se mantuvo actitud expectante ante clínica recortada en el tiempo y compatible con taquipnea transitoria o enfermedad de membrana hialina y analítica al ingreso sin leucocitosis ni elevación significativa de proteína C reactiva (PCR).

De los pacientes ingresados por clínica (la mayoría por dificultad respiratoria), se realizó analítica con PCR a todos ellos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de PCR máxima entre el grupo con clínica no catalogada como infecciosa (mediana de PCR 1 mg/dl; rango 0,02-4,63) y el grupo catalogado como sepsis (3,87 mg/dl [0,09-10,69]; $p = 0,038$).

También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de PCR máxima entre el grupo de pacientes no tratados con antibiótico y el grupo de pacientes tratados (no antibiótico: 0,1 mg/dl; 0,02-1,38 vs. antibiótico: 1,13 mg/dl; 0,02-10,69; $p < 0,01$).

Todos los pacientes cuyo proceso clínico se diagnosticó de sepsis o bacteriemia, presentaron sintomatología sugestiva de infección, salvo un paciente con una bacteriemia asintomática por *E. faecalis*, al que se realizó el cribado inicial por presentar factores de riesgo de infección y cuyo hemocultivo de control previo al inicio del tratamiento antibiótico fue negativo, pero se decidió completar el tratamiento durante 7 días por las características del microorganismo. Ningún paciente asintomático cuyo motivo de ingreso e inicio de

antibioterapia fue la elevación aislada de PCR, se diagnosticó de sepsis o bacteriemia. Tres pacientes con diagnóstico de sepsis (23% de las sepsis-bacteriemias) no presentaba ningún factor de riesgo de infección.

Los resultados relativos a las 3 estrategias de cribado se reflejan en la [tabla 3](#).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el antiguo protocolo (estrategia 1) frente a la calculadora de riesgo de sepsis (estrategia 2) en las variables de «Indicación de realización de analítica» (E1 56,8% vs. E2 9,95; $p < 0,01$), «Ingreso por sospecha de infección» (E1 11% vs. E2 6,9%; $p < 0,01$) y «Administración de antibioterapia» (E1 8,6% vs. E2 6,7%; $p < 0,01$).

Al comparar la estrategia 1 con la nueva propuesta de protocolo (estrategia 3) también se encontraron diferencias en las 3 variables: «Indicación de realización de analítica» (E1 56,8% vs. E3 22,4%; $p < 0,01$), «Ingreso por sospecha de infección» (E1 11% vs. E3 7,9%; $p < 0,01$), «Administración de antibioterapia» (E1 8,6% vs. E3 6,4%; $p < 0,01$).

Discusión

En nuestro estudio hemos objetivado que el cambio en la estrategia de detección de la sepsis neonatal de inicio precoz hacia una actitud menos invasiva basada en la observación clínica, podría reducir la realización de pruebas complementarias, la necesidad de ingreso hospitalario y la administración de antibioterapia innecesaria, sin aumentar la tasa de sepsis no detectadas.

Con el protocolo antiguo de nuestro centro el empleo de pruebas diagnósticas era muy frecuente, ya que en más de la mitad de los pacientes con algún factor de riesgo de infección se indicó la realización de analíticas y hemocultivo. En una población similar a la observada en el presente estudio, el cambio a la nueva propuesta de protocolo supondría una disminución a menos de un tercio de las analíticas que se realizaban con el protocolo previo, reducción que aún sería más significativa en el caso de emplear la calculadora de riesgo de sepsis neonatal.

En la estrategia 1, se indicaba la realización de hemocultivo a los pacientes de más riesgo (fiebre materna intraparto, sospecha de corioamnionitis, rotura prolongada de membranas o prematuridad) dado que es el gold estándar para el diagnóstico de la SNIP, aunque sería discutible su uso en ausencia de sintomatología clínica y elevación de marcadores analíticos de infección y ello ha motivado a no realizarlo en el nuevo protocolo en los pacientes asintomáticos^{7,17}.

En nuestra muestra, de los pacientes que ingresaron para iniciar antibioterapia empírica solo por la elevación de PCR sin presentar ningún síntoma, ninguno de ellos se terminó diagnosticando de sepsis. Todos ellos fueron recién nacidos a término y la mayoría presentaban 2 o más factores de riesgo de infección. La baja especificidad de las alteraciones analíticas y la posibilidad de elevación de reactantes de fase aguda secundaria a otros factores no infecciosos, provoca que a mayor número de analíticas realizadas mayor sea la posibilidad de ingreso y antibioterapia innecesarios, con las consecuencias negativas que ello puede acarrear para el neonato y su familia, además del gasto sanitario que supone. Ninguno de estos pacientes hubiera ingresado

Tabla 3 Comparación de las 3 estrategias de cribado de infección sobre una muestra de 754 pacientes

	E 1	E 2	E 3	p
Indicación de realización de analítica y hemocultivo	428 (56,8%)	75 (9,9%)	169 (22,4%)	< 0,01
Por protocolo	368 (48,8%)		109 (14,4%)	
Por sintomatología clínica	60 (7,9%)*		60 (7,9%)*	
Ingreso por sospecha de infección	77 (11%)	52 (6,9%)	60 (7,9%)	< 0,01
Por alteración analítica en paciente asintomático	16 (2,1%)	0 (0%)	0 (0%)	
Por sintomatología clínica	60 (7,9%)	52 (6,9%)	60 (7,9%)	
Por hemocultivo positivo en paciente asintomático	1 (0,13%)	0 (0%)	0 (0%)	
Administración de antibioterapia	65 (8,6%)	51 (6,7%)	48 (6,4%)	< 0,01
Por alteración analítica en paciente asintomático	16 (2,1%)	0 (0%)	0 (0%)	
Por sintomatología clínica	48 (6,4%)	51 (6,7%)	48 (6,4%)	
Hemocultivo positivo	1 (0,13%)**	0 (0%)	0 (0%)	
Detección de sepsis clínicas no confirmadas microbiológicamente	10 (1,3%)	10 (1,3%)	10 (1,3%)	
Detección de sepsis/bacteriemias confirmadas microbiológicamente	3 (0,4%)	2 (0,26%)	2 (0,26%)	
Sepsis/bacteriemias desapercibidas	0 (0%)	1 (0,13%)**	1 (0,13%)**	
Sepsis/bacteriemias detectadas por cada analítica realizada***	0,03	0,16	0,07	
Analíticas realizadas para detectar un caso de sepsis/bacteriemia***	32,92	6,25	14,08	

E1: estrategia 1 = protocolo antiguo del centro; E2: estrategia 2 = calculadora de sepsis neonatal; E3: estrategia 3 = nuevo protocolo.

* Con la estrategia 1, de los pacientes con sintomatología clínica, a 31 recién nacidos les hubiera correspondido igualmente la realización de analítica por protocolo; con el uso de la estrategia 3, a 14 pacientes.

** Bacteriemia asintomática por *E. faecalis* con hemocultivo de control previo al inicio de antibioterapia negativo.

*** Incluidas las sepsis clínico-analíticas sin confirmación microbiológica y las sepsis confirmadas microbiológicamente.

ni recibido antibioterapia con el uso del nuevo protocolo o la calculadora de riesgo de sepsis neonatal.

Otros biomarcadores más precoces como la interleucina-6 (IL-6), también se han estudiado en relación con la SNIP. En nuestro protocolo antiguo todavía no se había consolidado la determinación de este marcador, por lo que no se ha analizado en este estudio, pero se ha incluido en el nuevo protocolo. Su alto valor predictivo negativo puede contribuir a la disminución de la realización de analíticas posteriores y de la administración de antibioterapia si sus valores en etapas iniciales (en sangre de cordón o en las primeras horas de vida del recién nacido) son normales. Sin embargo, su corta vida media hace que su utilidad como marcador de SNIP en pacientes inicialmente asintomáticos se vea reducida, ya que pasadas las primeras horas de la infección, los niveles podrían ser bajos. Además, esto hace que no se pueda utilizar como marcador único y que la monitorización posterior haya que realizarla con otros marcadores con cinéticas más prolongadas como la proteína C reactiva^{5,18–20}.

Como se refleja en la bibliografía y en nuestros datos, el factor más relacionado con el diagnóstico final de sepsis es la aparición de sintomatología clínica, aunque esta sea poco específica^{8,12,21}. En el caso de la calculadora de riesgo de sepsis neonatal, en pacientes con taquipnea transitoria o dificultad respiratoria que requiere soporte respiratorio u oxigenoterapia más allá de las 2 horas de vida, no se contempla la actitud expectante y, en general, con clínica a partir de ese momento se indica el inicio de antibioterapia. Por este motivo, en el estudio comparativo de las 3 estrategias, observamos que la que supondría menor uso de antibioterapia sería la nueva propuesta de protocolo de nuestro centro (estrategia 3) que sí que contempla la monitorización estrecha sin inicio de antibioterapia en estos casos. En nuestra población, ninguno de los pacientes con clínica en los que no se inició antibioterapia y se decidió esperar en función

de la evolución, se diagnosticó de sepsis ni precisó iniciar antibiótico posteriormente.

Sin embargo, a pesar de observar esta disminución en el empleo de antibioterapia y que esta reducción es estadísticamente significativa, al valorar los resultados clínicamente no parece tan notable, posiblemente porque el uso de antibióticos ya era restrictivo con el protocolo antiguo. No hemos podido analizar la reducción de antibioterapia que hubiera supuesto la realización de IL-6 en los pacientes ingresados por sintomatología clínica desde las primeras horas de vida por no disponer de estos datos. Probablemente su introducción en el nuevo protocolo contribuirá a disminuir todavía más las tasas de antibioterapia innecesaria y que clínicamente la diferencia sea más relevante.

El protocolo antiguo fue capaz de detectar todos los casos de sepsis clínico-analítica o confirmada microbiológicamente que se diagnosticaron en los 10 meses de estudio. A pesar de que los microorganismos más frecuentemente relacionados con la SNIP en nuestro medio son *E. coli* y *S. agalactiae*, en nuestra muestra el aislamiento más frecuente ha sido *E. faecalis*, aunque la tasa de aislamiento de algún microorganismo en los hemocultivos ha sido baja¹. Tanto la calculadora como la nueva propuesta de protocolo no hubieran detectado el caso de bacteriemia asintomática por *E. faecalis*. Este caso generó la duda de si debía completarse el tratamiento antibiótico ya que el paciente permaneció asintomático en todo momento, sin elevación de reactantes de fase aguda y el hemocultivo de control extraído previo al inicio de la antibioterapia ya fue negativo. Existen casos documentados de bacteriemia asintomática en el neonato pero es difícil de predecir si desarrollarían clínica de sepsis posteriormente en caso de no recibir antibioterapia y la bibliografía no es concluyente al respecto, por lo que en ese momento se decidió completar el tratamiento^{17,22,23}.

En nuestro estudio, tal y como refleja la literatura, la incidencia de sepsis entre los recién nacidos con factores de riesgo de infección ha sido superior en los prematuros que en los pacientes a término^{11,21}. Sin embargo, aunque por el momento nos parece prudente seguir realizando cribado analítico a esta población, todos los prematuros diagnosticados de sepsis en nuestra muestra presentaron sintomatología clínica y podría plantearse si en este grupo de pacientes el manejo exclusivamente con observación clínica también sería seguro.

La principal limitación del estudio es que no se han podido comparar las 3 estrategias en situación real, sino que se ha registrado la actuación hipotética que se hubiera realizado con las estrategias 2 y 3 en la misma población de estudio. Además, otras limitaciones del estudio son su carácter retrospectivo, el bajo tamaño muestral y la baja incidencia de sepsis, en especial de las confirmadas microbiológicamente. Por otro lado, la definición de sepsis clínico-analítica podría contabilizar como sepsis algunos cuadros cuyo origen real no fuera infeccioso.

En conclusión, el cambio en el manejo de los pacientes con factores de riesgo de infección de transmisión vertical hacia una actitud menos invasiva y basada en la observación clínica parece una opción eficaz, segura y que podría disminuir las tasas de hospitalización y antibioterapia innecesarias, aunque se necesitan estudios con mayor tamaño muestral y de carácter prospectivo para analizar con mayor profundidad los datos de seguridad, sobre todo en los grupos de pacientes de mayor riesgo como los prematuros tardíos. La conducta expectante en pacientes con sintomatología clínica leve y autolimitada en las primeras horas de vida no se ha relacionado con peor evolución ni con sepsis no detectadas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fernandez Colomer B, Cernada Badia M, Coto Cotallo D, Lopez Sastre J. The Spanish National Network Grupo Castrillo: 22 Years of Nationwide Neonatal Infection Surveillance. *Am J Perinatol*. 2020;37:S71-5.
2. Edwards MS. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. In: UpToDate, Kaplan SL, Garcia-Prats JA (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
3. Liu C, Fang C, He Q, Xie L. The value of interleukin-6 (IL-6) within 6 hours after birth in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Transl Pediatr*. 2020;9:629-35.
4. Edwards MS. Management and outcome of sepsis in term and late preterm infants. In: UpToDate, Kaplan SL, Garcia-Prats JA (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
5. Cortés JS, Losada PX, Fernández LX, Beltrán E, DeLaura I, Narváez CF, et al. Interleukin-6 as a Biomarker of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Am J Perinatol*. 2021;38(S 01):e338-46.
6. Qiu X, Zhang L, Tong Y, Qu Y, Wang H, Mu D. Interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis with premature rupture of the membranes: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e13146.
7. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ. Management of infants at risk for group B streptococcal disease. *Pediatrics*. 2019;144, e20191881.
8. 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. *An Pediatr*. 2018;88:239-45.
9. Achten NB, Klingenberg C, Benitz WE, Stocker M, Schlapbach LJ, Giannoni E, et al. Association of Use of the Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator with Reduction in Antibiotic Therapy and Safety: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019;173:1032-40.
10. van der Weijden BM, Achten NB, Bekhof J, Evers EE, van Dongen O, Rijpert M, et al. Neonatal early-onset sepsis calculator recommended significantly less empiric antibiotic treatment than national guidelines. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2020;109:2549-51.
11. 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;171:365-71.
12. 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. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2016;42:232-9.
13. Aghai ZH. Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator and Antibiotic Therapy. *JAMA Pediatr*. 2020;174:507-8.
14. Rajbhandari S, La Gamma EF. Early-onset sepsis calculator - Risk of delaying treatment. *JAMA Pediatr*. 2017;171:1015.
15. Perry M, Tan Z, Chen J, Weidig T, Xu W, Cong XS. Neonatal Pain: Perceptions and Current Practice. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30:549-61.
16. 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. *An Pediatr*. 2013;79:51.e1-11.
17. Wortham JM, Hansen NI, Schrag SJ, Hale E, van Meurs K, Sánchez PJ, et al. Chorioamnionitis and culture-confirmed, early-onset neonatal infections. *Pediatrics*. 2016;137, e20152323.
18. Cernada Badía M, Roqués Serradilla V, Vento Torres M. Interleuquina-6 y diagnóstico de sepsis neonatal: Algunas matizaciones. *An Pediatr*. 2010;73:104-5.
19. Cernada M, Badía N, Modesto V, Alonso R, Mejías A, Golombek S, et al. Cord blood interleukin-6 as a predictor of early-onset neonatal sepsis. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2012;101:e203-7.
20. Leal YA, Álvarez-Nemegyei J, Lavadores-May AI, Girón-Carrillo JL, Cedillo-Rivera R, Velazquez JR. Cytokine profile as diagnostic and prognostic factor in neonatal sepsis. *J Matern Neonatal Med*. 2019;32:2830-6.
21. 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;133:30-6.
22. Money N, Newman J, Demissie S, Roth P, Blau J. Antimicrobial stewardship: Antibiotic use in well-appearing term neonates born to mothers with chorioamnionitis. *J Perinatol*. 2017;37:1304-9.
23. 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;171:365-71.