

Tesis Doctoral

Programa de Doctorado: Investigación en Biomedicina

ANTIBIOTERAPIA EN EL RECIÉN NACIDO A TÉRMINO
O CASI A TÉRMINO CON FACTORES DE RIESGO
INFECCIOSO. OPTIMIZACIÓN DE LA POLÍTICA
ANTIBIÓTICA EN UN SERVICIO DE NEONATOLOGÍA

Diego Mazabanda
2025

Las Palmas de Gran Canaria

D. FERMÍN GARCÍA-MUÑOZ RODRIGO, Doctor en Medicina y Cirugía, Facultativo Especialista de Área en Pediatría. Jefe de Servicio en el Servicio de Neonatología del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-infantil de Las Palmas de Gran Canaria. Profesor Asociado de Pediatría curso 2024-2025. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

CERTIFICA:

Que D. Diego Andrés Mazabanda López, licenciado en Medicina y Cirugía General, ha realizado bajo mi dirección y supervisión el trabajo de Tesis Doctoral titulado: "ANTIBIOTERAPIA EN EL RECIÉN NACIDO A TÉRMINO O CASI A TÉRMINO CON FACTORES DE RIESGO INFECCIOSO. OPTIMIZACIÓN DE LA POLÍTICA ANTIBIÓTICA EN UN SERVICIO DE NEONATOLOGÍA". La aportación más relevante de dicho trabajo es su contribución al conocimiento del uso y, en ocasiones, de abuso de la antibioterapia en el periodo neonatal en nuestro medio, así como la posibilidad de establecer guías o métodos basados en pruebas científicas para su optimización. Todo ello podría contribuir a una mayor uniformidad en las actuaciones perinatales y una optimización del manejo de los recién nacidos a término o próximos a término con factores de riesgo infeccioso.

Dado que la presente memoria reúne las condiciones para ser defendida como Tesis Doctoral ante tribunal y, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firmo el presente certificado en Las Palmas a 1 de febrero de 2025.

A handwritten signature in black ink, reading "Fermín García-Muñoz Rodrigo". The signature is written in a cursive style with a large, sweeping initial 'F' and is underlined with a single horizontal stroke.



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

ESCUELA DE DOCTORADO

Programa de Doctorado: Investigación en Biomedicina

**ANTIBIOTERAPIA EN EL RECIÉN NACIDO A TÉRMINO O CASI A
TÉRMINO CON FACTORES DE RIESGO INFECCIOSO. OPTIMIZACIÓN
DE LA POLÍTICA ANTIBIÓTICA EN UN SERVICIO DE NEONATOLOGÍA**

Tesis Doctoral presentada por Diego Andrés Mazabanda López

Dirigida por: Fermín García-Muñoz Rodrigo

EL DIRECTOR

EL DOCTORANDO

Las Palmas de Gran Canaria

2025

ÍNDICE.

RESUMEN	1
1. DEFINICIONES.....	5
2. INMUNIDAD DEL FETO Y RECIEN NACIDO	6
2.1. Características del sistema inmune.....	6
2.2. Anticuerpos transplacentarios.	10
2.3. Microbioma Intestinal.....	12
3. FISIOPATOLOGÍA.....	13
4. SEPSIS DE INICIO PRECOZ.....	16
4.1. Epidemiología.....	16
4.2. Factores de Riesgo	18
4.2.1. Colonización materna frente al EGB.....	18
4.2.2. Ruptura prematura de membranas (RPM) >18 horas previas al parto.	22
4.2.3. Fiebre materna intraparto.	26
4.2.4. Corioamnionitis.	29
4.3. Microbiología.....	33
4.4. Sintomatología	37
4.5. Evaluación Diagnóstica.	39
4.5.1. Hemocultivo.....	39
4.5.2. Punción lumbar.....	40
4.5.3. Hemograma.....	42
4.5.4. Proteína C Reactiva (PCR).	42
4.5.5. Procalcitonina (PCT).	43
4.5.6. Otros biomarcadores y citoquinas.	43
4.7. Diagnósticos.....	49
4.8. Pronóstico.	50
4.9. Prevención.	51
5. OPTIMIZACIÓN DE LA POLÍTICA ANTIBIÓTICA.....	52
5.1. Uso y abuso de antibióticos.....	52
5.1.1. Resistencia bacteriana.	53
5.1.2. Pronóstico neonatal.....	56
5.2. Política antibiótica.....	57
HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN	69

OBJETIVOS.....	73
MATERIALES Y MÉTODOS.....	77
RESULTADOS.....	83
PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS	98
PRESENTACIONES EN CONGRESOS	115
DISCUSIÓN	123
CONCLUSIONES	137
BIBLIOGRAFÍA	141
ANEXOS	174

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Valores normales de líquido cefalorraquídeo en neonatos.	41
Tabla 2. Interpretación del líquido Cefalorraquídeo en neonatos.	41
Tabla 3. Intervalo de dosis de ampicilina.	46
Tabla 4. Intervalo de dosis de gentamicina.	47
Tabla 5. Intervalo de dosis de amikacina de acuerdo con el peso al nacer.	47
Tabla 6. Intervalo de dosis de amikacina de acuerdo con a la edad postmenstrual.	47
Tabla 7. Dosificación de Cefotaxima.	48
Tabla 8. Dosificación de Cefepima.	49
Tabla 9. Dosificación de la Ceftazidima.	49
Tabla 10. Marco normativo para la creación de PROA.	60
Tabla 11. Principios de un PROA en una UCIN.	62
Tabla 12.- Características demográficas y clínicas de madres y recién nacidos de los dos periodos de estudio.	88
Tabla 13. Principales resultados y comparación entre los lactantes nacidos en los dos períodos.	90

Tabla 14. Distribución de Factores de Riesgo Infeccioso y relación con hemocultivo positivo en el recién nacido (Período 1).	91
Tabla 15. Distribución de Factores de Riesgo Infeccioso y relación con hemocultivo positivo en el recién nacido (Período 2).	92
Tabla 16. Presentación clínica y evolución de los pacientes con hemocultivo positivo.	93
Tabla 17. Concordancia entre las recomendaciones de la CRS y la exploración física con el manejo actual de los pacientes.	95
Figura.1. Pantalla de visualización de la página web de la CRS.	66
Figura 2. Total de pacientes atendidos, ingresos hospitalarios e incidencia de sepsis neonatal de aparición precoz en los 2 periodos de estudio.	87
Figura 3. Relación entre las recomendaciones de la CRS y la PCR.	96

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico.

ARN: ácido ribonucleico.

BLEE: betalactamasas de espectro extendido.

CID: coagulación intravascular diseminada.

CRS: Calculadora de Riesgo de Sepsis Neonatal de Kaiser-Permanente del Norte de California.

CVC: Catéter venoso central.

EG: Edad Gestacional.

EPM: edad postmenstrual.

EGB: *Estreptococo del grupo B*.

EPM: Edad postmenstrual.

FAP: factor de activación plaquetaria

FRI: Factores de riesgo infeccioso.

IFN: Interferón.

Ig: Inmunoglobulina.

IL: Interleuquina.

MBPN: Muy bajo peso al nacer.

MMP: Metaloproteinasas.

NK: *natural killer*.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAMP: Patrones moleculares asociados a patógenos.

PCR: Proteína C reactiva.

PCT: Procalcitonina.

PG: prostaglandinas.

PROA: Programas de optimización del uso de antibióticos.

PRR: Receptores de reconocimiento de patrones.

RN: Recién nacido.

RPM: Ruptura prematura de membranas.

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

TLR: receptores tipo *toll*.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

UCIN: Unidades de cuidados intensivos neonatales.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis, Dr. Fermín García-Muñoz Rodrigo. Sus palabras, correcciones y consejos han sido el pilar fundamental en el desarrollo de esta tesis. El honor y el privilegio de haber trabajado a su lado me lo llevaré para siempre.

A todo el personal del servicio de Neonatología del CHUIMI. Me faltarían folios para nombrar a cada uno de los adjuntos, enfermeras y enfermeros, auxiliares, celadores y administrativos que me hicieron sentir como uno más del equipo. Mucho de lo que soy ahora es gracias a lo que aprendí allí.

A mis compañeros residentes de pediatría. Este proyecto no hubiese sido posible sin su colaboración y disposición, en especial a Carla Taboada y Andrea Hernández, no solo por su invaluable ayuda y dedicación, sino también por su sincero compañerismo que facilitó las cosas.

A todos los canarios que me acogieron durante esos cuatro años maravillosos de residencia en especial a mi Co-R y amigo Álvaro Suárez por sus palabras de aliento y sus conversaciones inspiradoras.

A mi mujer, Olguita. Mi fuente infinita de amor, calma y apoyo que muchas veces me hizo falta durante esta aventura.

A mis hijos, Sofía y Joaquín. El orgullo que puedan sentir ojalá compense en algo todas esas horas que nos perdimos de parque y piscina. Todo lo que hago es por y para ellos.

RESUMEN

La sepsis neonatal, especialmente de aparición precoz, representa un desafío crítico en el período neonatal inmediato, debido a su potencial gravedad y las dificultades diagnósticas y terapéuticas asociadas. Aunque los avances en profilaxis y manejo han disminuido la incidencia, la heterogeneidad en las prácticas clínicas sigue siendo un factor que complica su tratamiento eficiente. Este problema se ve agravado por el uso excesivo o innecesario de antibióticos, que no solo impacta en el pronóstico neonatal, sino que contribuye al desarrollo de resistencia bacteriana.

La presente tesis tiene como objetivo principal optimizar la política antibiótica en recién nacidos a término o casi a término con factores de riesgo infeccioso. Esto implica no sólo una reducción en la administración innecesaria de antibióticos, sino también un manejo más preciso basado en herramientas como la calculadora de riesgo de sepsis neonatal, que permite una evaluación más fundamentada de los casos sospechosos.

El enfoque metodológico se basa en un estudio de cohortes comparativo antes y después de la implementación de este protocolo, demostrando su impacto en la reducción de pruebas complementarias, ingresos hospitalarios y administración de antibióticos, sin comprometer la seguridad del paciente. Los hallazgos subrayan la importancia de herramientas diagnósticas integradas y protocolos actualizados para alcanzar una atención más eficiente y segura.

Este trabajo sienta las bases para futuras investigaciones que podrían centrarse en el impacto a largo plazo de estas políticas en la resistencia antimicrobiana y en la salud general de la población neonatal, así como en la aplicación de

tecnologías avanzadas para la predicción y el manejo personalizado en neonatología.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIONES

De acuerdo con la edad gestacional (EG) en el momento del parto, un recién nacido (RN) se puede clasificar en:

- **Postérmino:** Más de 42 semanas de EG.
- **A término:** Entre las 37 y las 41+6 semanas de EG.
- **Pretérmino Tardío:** Desde las 34 hasta las 36+6 semanas de EG [\[1\]](#).
- **Pretérmino Moderado:** Entre las 32 y 33+6 semanas de EG.
- **Pretérmino muy prematuro:** Entre las 28 y las 31+6 semanas de EG.
- **Pretérmino extremo:** Menos de 28 semanas de EG.

De acuerdo con el peso en el momento del parto un RN se clasifica en:

- **Macrosómico:** peso mayor de 4000 gramos.
- **Normo peso:** entre 2500 y 4000 gramos.
- **Bajo peso:** menor de 2500 gramos.
- **Muy bajo peso al nacer (MBPN):** menor de 1500 gramos.
- **Peso extremadamente bajo al nacer:** menor de 1000 gramos.

Sepsis Neonatal. Síndrome clínico en un RN hasta los 28 días de vida si es a término o hasta las 44 semanas de edad postmenstrual (EPM) si es prematuro, que se manifiesta por signos sistémicos de infección y el aislamiento de un patógeno en el torrente sanguíneo, ya sea bacterias, hongos, virus o parásitos.

La sepsis neonatal se puede clasificar según:

El momento de aparición de la sintomatología:

- **Precoz.** Como la evidencia de infección en un RN antes de las 72 horas de vida [2,3]. Aunque no existe un consenso universal, algunos autores consideran la sepsis de inicio precoz hasta los 7 días de vida.
- **Tardía.** Como la evidencia de infección en el RN pasadas las 72 horas de edad hasta los 28 días de vida [2].

La vía de adquisición de la infección:

- **Vertical.** Transmisión de la infección al embrión o feto por vía hematógena o transplacentaria.
- **Horizontal.** La infección del RN se produce mediante el contacto con personas u objetos de su entorno después del nacimiento. Incluye tanto la adquirida en la comunidad como la nosocomial, es decir, la que se produce durante el cuidado de un paciente hospitalizado.

El momento del contagio:

- **Prenatal.** Transmisión de la infección al embrión o feto por vía hematógena o transplacentaria.
- **Perinatal.** Infección que adquiere el feto o el RN por vía ascendente tras contagiarse durante el parto o poco antes del mismo.
- **Posnatal.** Es la infección adquirida durante el periodo neonatal.

2. INMUNIDAD DEL FETO Y RECIEN NACIDO

2.1. Características del sistema inmune. Durante la etapa intrauterina, el feto no necesita de un sistema inmune funcionando, dado que está protegido por múltiples mecanismos maternos frente a agresiones externas y lo hace desarrollarse en un entorno estéril. Sin embargo, una vez que nace, se expone

a múltiples elementos, por lo que debe estar preparado para tener una respuesta inmune apropiada.

El sistema inmune tiene su origen embriológico a partir de las células hematopoyéticas pluripotenciales o células madre que aparecen en el saco uterino a las 2-3 semanas de gestación y a las 4-5 semanas ya han migrado al hígado fetal. Allí se produce la mayor parte de la hematopoyesis durante las semanas 5-6 de gestación. En la semana 10, estas células pluripotenciales residen en la médula ósea, donde permanecerán durante toda la vida, siendo capaces de proliferar y diferenciarse. Desde este punto, se inicia la formación del sistema inmune innato y adaptativo. Los órganos linfáticos primarios que son el timo y la médula ósea se desarrollan en la mitad del primer trimestre de gestación, mientras que, los órganos linfáticos secundarios que son: el bazo, ganglios linfáticos, amígdalas, placas de Peyer y lámina propia, lo hacen un poco más tarde. Estos órganos se encargarán de la diferenciación de los linfocitos T, B y NK (*natural killer* por sus siglas en inglés) a partir de las células madre a lo largo de toda la vida. En la semana 12 se han desarrollado macrófagos en los nódulos linfoides y en la semana 16, ya hay macrófagos maduros en hígado, junto con neutrófilos circulantes. A partir de la semana 20 las células B comienzan a secretar anticuerpos, hay un aumento progresivo de células T secretoras de citoquinas y se inicia el paso transplacentario de Inmunoglobulina (Ig) G. Por lo tanto, el sistema inmunológico de un RN a término está completo, aunque inmaduro y carente de memoria. Dicha memoria se va adquiriendo conforme se ve expuesto a los diferentes estímulos antigénicos y requiere de tiempo para su maduración y no debe interpretarse esto como una deficiencia. Un RN sano es inmunocompetente pero debido al estado virgen de su

inmunidad, reaccionan de manera diferente frente al estímulo antigénico siendo menos eficientes a varios patógenos. Esto explica la mayor susceptibilidad, frecuencia y gravedad de la sepsis durante el periodo neonatal. El sistema inmune innato, presente en todos los seres multicelulares, es un complejo de defensa antigénico inespecífico que actúa inmediatamente después de la exposición a un agente infeccioso y en el RN, representa el principal mecanismo de defensa frente a la infección, ya que la inmunidad adaptativa es inmadura [4]. Sin embargo, en los menores de 32 semanas de EG el sistema innato también es inmaduro, convirtiéndose así, la prematuridad como el principal factor de riesgo que predispone a una infección, que puede llegar a ser de 3 a 10 veces mayor en comparación con un niño a término. Las principales desventajas inmunológicas en el RN son:

- La piel, las barreras epiteliales digestivas, respiratorias y urinarias, que representan la primera línea de defensa de inmunidad innata, están inmaduras al momento del nacimiento.
- Una vez que los receptores de reconocimiento de patrones (PRR por sus siglas en inglés), que están presentes en las células del sistema inmune, reconocen a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP por sus siglas en inglés), que son estructuras bacterianas específicas; se inicia la respuesta inmune. Los PRR más estudiados son los receptores tipo *toll* (TLR por sus siglas en inglés), habiendo 10 tipos de estos receptores en los humanos [5]. La endotoxina o lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas es el PAMP que reconoce el TRL 4, el ácido lipoteicoico, que es el componente principal de la pared celular de las bacterias grampositivas es reconocido por el TRL 2 y el ácido ribonucleico (ARN) de los virus estimula

principalmente los TRL 3. Por debajo de la semana 24 semanas de EG se detecta escasa actividad de estos PRR, aumentando su función en torno a la semana 33, en que alcanzan niveles similares a la de un RN a término [6].

- La respuesta de las células T de un RN es hacia las *T-helper* tipo 2, provocando una disminución en la producción de IL (Interleuquina)-12 e Interferón (IFN)- α por parte de las células presentadoras de antígeno, lo que resulta en respuestas T-dependientes específicos retardadas o reducidas.
- Aunque las Células B se encuentran en cantidades similares a las del adulto, no son secretoras, lo que resulta en una escasa producción de IgM, sobre todo por debajo de la semana 30 de gestación. Además, hay una dependencia de la IgG materna mediante el paso transplacentario al feto, la cual va aumentando a partir de la semana 32 de gestación. La IgA secretora se encuentra muy disminuida, tanto a nivel pulmonar como gastrointestinal. Los RN de MBPN tienen una hipogammaglobulinemia sustancial, lo que los hace también propensos a infecciones piógenas, ya que, las IgG e IgM son las encargadas de la opsonización de dichas bacterias.
- Las células NK, formadas en la médula ósea, de morfología grande y con gránulos en su interior. Son las células de primera línea de defensa del sistema inmune cuya función principal es la citotoxicidad y la liberación de citoquinas. Dichas funciones están alteradas en el nacimiento.
- El sistema de complemento, formado por 20 proteínas plasmáticas cuya función principal es la vasodilatación, quimiotaxis y opsonización de patógenos. Su activación se da mediante tres vías (clásica, alterna y de las lecitinas). Los niveles de dichas proteínas son directamente proporcionales a la EG y son sintetizadas por el feto, ya que, no se transfieren por la placenta.

Adicionalmente, al nacimiento hay una alteración en la vía alterna (C3 activado) y el plasma del prematuro tiene una capacidad opsonizadora disminuida siendo más vulnerables a la infección por bacterias encapsuladas.

- Los neutrófilos, también llamados polimorfonucleares, son leucocitos de tipo granulocito, formados en la medula ósea y son los más abundantes de todos los leucocitos circulantes. Su función principal es reclutamiento, actividad fagocítica, expresión de moléculas de adhesión y liberación de péptidos antimicrobianos y las especies reactivas de oxígeno. Antes de la semana 32 de gestación, representan una cifra mínima de todos los leucocitos, esto sumado a una alteración general de todas sus funciones. Adicionalmente, los prematuros carecen de la capacidad para formar redes extracelulares y péptidos antimicrobianos que eliminan microorganismos mediante las especies reactivas de oxígeno, dan como resultado una mayor facilidad para la diseminación sistémica y el agravamiento del proceso séptico [7].

2.2. Anticuerpos transplacentarios. Debido a que el sistema inmune neonatal es inmaduro y la primovacunación se lleva a cabo entre las 6 y 8 semanas de vida, la adquisición de protección frente a infecciones bacterianas y víricas no suele producirse hasta las 14 semanas o 6 meses de edad. Además, las inmunizaciones habituales en el lactante no incluyen los patógenos más frecuentes causantes de sepsis neonatal, como son el *Streptococo* del Grupo B (EGB), *Escherichia Coli* (E. Coli), etc.

Por ello, la transferencia de anticuerpos maternos desempeña un rol crucial en la protección del RN frente a infecciones en el período inmediatamente posterior al nacimiento. Estos anticuerpos brindarán protección durante los dos primeros

meses de vida, para posteriormente ser reemplazados por los propios, sintetizados por el niño.

La transferencia de anticuerpos de la madre al feto es un proceso activo mediado por el receptor Fc, y por su pequeño peso molecular, la IgG es la única capaz de atravesar la placenta [8]. El transporte de la IgG1 e IgG4 es mayor que la IgG2 e IgG3. Dicha transferencia se inicia en la semana 17 de gestación, con niveles de IgG fetal iguales a los maternos en la semana 33 y llegando a superar los fetales a los maternos en el momento del parto [9,10]. Hay una correlación positiva entre los niveles de IgG materna e IgG de cordón, por lo que, en diversas situaciones como hipogammaglobulinemia, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o el parto prematuro (la mayor parte del paso se da al final del tercer trimestre de embarazo), conlleva a una disminución total de anticuerpos en el RN. Específicamente, los hijos de madre con infección por VIH presentan niveles más bajos de anticuerpos frente a patógenos neonatales específicos como el EGB, tétanos, *Streptococcus pneumoniae*, rotavirus y sarampión [11,12].

A la hora de planificar un embarazo es necesario verificar la inmunidad de la mujer frente a enfermedades infecciosas que conllevan un riesgo para ellas y sus futuros hijos. Si no presenta inmunidad, es el momento idóneo para la vacunación, ya que las vacunas con organismos vivos están contraindicadas durante la gestación (sarampión rubéola, parotiditis y varicela). Varias vacunas que se pueden administrar de forma segura durante la gestación, como el toxoide tetánico, el toxoide diftérico reducido y el toxoide diftérico la tos ferina acelular (Tdap) brindan la oportunidad de reforzar la inmunidad previa e incrementar los anticuerpos circulantes maternos. La vacunación materna durante el embarazo

puede también proporcionar respuestas de anticuerpos sensibles al tiempo, como es el caso de la administración de vacunas frente a la Influenza, SARS-CoV-2 (COVID-19) y virus sincitial respiratorio [13-15]. Esta protección se puede prolongar con la lactancia materna mediante el paso de IgG e IgA principalmente.

2.3. Microbioma Intestinal. El concepto se inició con Joshua Lederberg, Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1958, quien demostró que las bacterias comensales mantienen un intenso intercambio genético entre ellas y entre las células del huésped, para finalmente proponer el término de microbioma al conjunto de microorganismos (virus, bacterias, hongos, arqueas y protozoos), sus genomas, sus metabolitos y el ambiente que lo rodea en un nicho ecológico determinado. Es un sistema complejo dinámico y diverso que para determinar su composición se requiere de métodos moleculares de análisis de genes de ARNr 18S, ARNr 16S y otros marcadores genómicos [16,17].

En un humano sano el microbioma intestinal está formado principalmente por las bacterias de los filos de *Firmicutes* y *Bacteriodes*. En menor proporción se encuentran *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria*, *Cyanobacteria*, *Actinobacteria*, *Spirochaetes*, virus macrófagos, hongos (*Candida* y *Saccharomyces*) y algunas especies de protozoos (*Giardia*, *Entamoeba*, *Cryptosporidium* y *Blastocystis*). En los RN la formación del microbioma intestinal influye en el desarrollo del sistema inmunitario y lo prepara para la respuesta a largo plazo a los estímulos ambientales. Sus principales funciones son:

- Producción de moco por parte de la célula calciforme y de ácidos grasos de cadena larga que contribuyen a mantener las uniones epiteliales.

- Estimula la síntesis y diferenciación de las células B productoras de IgA.
- Estimula la síntesis de células T.
- Modula la reacción inflamatoria intestinal, al controlar la liberación de citoquinas y sus derivados.
- Favorecen la fagocitosis de las células de Kuffer en el hígado mediante la formación de D-lactato.
- Puede inhibir directamente la expansión de patógenos mediante la “colonización de resistencia”, que está dada por la acidificación del colon proximal y del medio intracelular gracias a la producción de ácidos grasos de cadena corta [18]. Una baja colonización de resistencia puede desarrollar mayor susceptibilidad a infecciones por *E. coli* y EGB [19].

Cualquier factor que conlleve una alteración del desarrollo del microbioma en el periodo neonatal (parto prematuro, cesárea, uso de antibióticos perinatales, ingreso en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), etc.), puede conducir a una disbiosis, promoviendo así, el desarrollo de enfermedades e infecciones a corto y largo plazo.

3. FISIOPATOLOGÍA

El comienzo de la sepsis se da por una respuesta excesiva o suprimida por parte de los PRR durante el reconocimiento de los PAMP del agente patógeno, lo que estimula la liberación de citoquinas inflamatorias. Si bien cualquier patógeno puede llevar a una sepsis, las bacterias son las que con más frecuencia lo producen. La patogénesis está dada en dos fases:

La primera fase es conocida como Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés) y en ella predominan las citoquinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral (TNF por sus siglas en inglés)- α , IFN- γ , diferentes tipos de IL como la IL-1 β , IL-6 e IL-8, lo que provoca la activación de neutrófilos, plaquetas y células endoteliales. Éstos a su vez estimulan la síntesis de mediadores biológicamente activos como el factor de activación plaquetaria (FAP), metabolitos del ácido araquidónico, histamina bradicinina, proteínas del complemento, péptidos vasoactivos y óxido nítrico, todos los cuales contribuyen al mantenimiento del SIRS [20]. Estas citoquinas son las que producen polipnea, taquicardia, alteración en la temperatura corporal y cambios en la fórmula leucocitaria al inicio del proceso infeccioso.

La segunda fase es referida como síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora (CARS, en inglés) y en ella se producen IL-10, IL-11, IL-13 y el factor de crecimiento transformante (TFG)- β , que son citocinas fundamentalmente antiinflamatorias, cuya principal función es bloquear la fagocitosis, alterar la coagulación y disminuir los niveles de mediadores vasoactivos como medida compensadora al SIRS. Estas dos fases pueden aparecer de forma simultánea tratando de mantener la homeostasis y es lo que finalmente determinará el pronóstico. Cuando predomina el SIRS, el cuadro se conduce al *shock* séptico grave y fallo multiorgánico, mientras que, si predomina la reacción antiinflamatoria, se da la “parálisis inmunológica”, con una inactivación poderosa de macrófagos y linfocitos, al cual esta descrita en varios casos de sepsis.

El proceso infeccioso, especialmente el causado por bacterias gramnegativas, puede llevar a una neutropenia debida a una rápida disminución de su producción en la médula ósea neonatal, lo que afecta negativamente a la capacidad antimicrobiana. Los neutrófilos neonatales tienen alterada la diapédesis en comparación con los neutrófilos adultos, lo que, asociado a hipotensión, aumenta el riesgo de oclusión microvascular, alteraciones en la perfusión tisular y, finalmente, a disfunción multiorgánica [21].

La cascada de la coagulación se inicia con un aumento de la expresión del factor tisular en los monocitos, neutrófilos y/o el endotelio, lo que provoca un aumento de las proteínas de la coagulación como el complejo trombina antitrombina, el inhibidor del activador del plasminógeno y el complejo plasmina- $\alpha 2$ antiplasmina, al mismo tiempo también hay una inactivación de la proteína S y otras proteínas anticoagulantes, como la antitrombina III. Las alteraciones de la coagulación se dan en casi todos los pacientes y pueden ir desde hipercoagulabilidad localizada, que es en realidad un mecanismo de defensa cuyo objetivo es evitar la propagación de la infección, tromboembolismo o finalmente conducir a una coagulación intravascular diseminada (CID) [21]. El lipopolisacárido, que es el componente de la membrana externa en las bacterias gramnegativas, provoca la activación de la tromboplastina tisular que promueve el desarrollo de CID. Los componentes del sistema de la coagulación juegan un rol fundamental en la regulación de la respuesta inflamatoria, razón por la cual, la existencia de CID se asocia con mal pronóstico [22].

La activación excesiva de los TLR del endotelio provoca la segregación de citoquinas, quimiocinas, moléculas de adhesión, FAP, leucotrienos,

tromboxanos, óxido nítrico, histamina, bradicinina, y prostaglandinas (PG), produciendo vasodilatación y fuga vascular de líquidos y proteínas lo que contribuye el desarrollo de hipovolemia y finalmente llevar al *shock* [21].

La función miocárdica se ve alterada por la presencia de citoquinas depresoras, el TNF- α y la disminución en la producción de catecolaminas, provocando un inotropismo y cronotropismo negativo y la insensibilidad progresiva a los vasopresores, esto sumado a las alteraciones metabólicas y nutricionales, lo que conlleva un aumento del gasto energético y del consumo de oxígeno, con una disminución en la función mitocondrial y finalmente, conduce al fallo multiorgánico y la muerte.

4. SEPSIS DE INICIO PRECOZ

La sepsis de inicio precoz es una afección potencialmente mortal en el período neonatal inmediato. Caracterizado por la presencia de signos y síntomas de infección y el aislamiento de un patógeno en el torrente sanguíneo en los tres primeros días de vida. La definición de sepsis se diferencia en otras poblaciones donde existe una respuesta desregulada del huésped y disfunción orgánica en el contexto de la enfermedad, pero no requiere bacteriemia.

4.1. Epidemiología

La incidencia global de sepsis neonatal en todo el mundo es de 22 por cada 1000 nacidos vivos, con una tasa de mortalidad asociada entre 11 al 19%. Esto se traduce en una incidencia global de tres millones de casos de sepsis neonatal por año [23]. A nivel mundial, las infecciones neonatales graves, incluida la sepsis y meningitis fueron responsables de aproximadamente 430.000

defunciones en 2013, lo que representa aproximadamente el 15% de todas las muertes neonatales [24]. Las tasas de incidencia varían ampliamente en todo el mundo, desde los 4 casos por cada 100.000 en países ricos en recursos llegando a 170 por cada 100.000 en países con recursos limitados [23].

En las últimas 2 décadas la incidencia de sepsis neonatal de aparición precoz ha disminuido considerablemente desde la administración de la profilaxis antibiótica intraparto [25,26]. En Estados Unidos la incidencia de sepsis precoz por EGB ha disminuido de 0,6 por cada 1000 nacidos vivos en el año 2000 a 0,2 por cada 1000 nacidos vivos en el 2021 [27].

El riesgo de sepsis es inversamente proporcional a la EG y al peso al nacer [28,29], y la incidencia de sepsis neonatal de aparición precoz en países industrializados es de [30,31]:

Según la EG:

- ≤ 25 semanas: 3,1%.
- 26 a 29 semanas: 1,2%.
- > 29 semanas: 0,5%.

Según el peso al nacer:

- < 400 a 500 gramos: 2%.
- De 501 a 750 gramos: 2,5%.
- De 751 a 1000 gramos: 1,7%.
- De 1001 a 1250 gramos: 1%.
- De 1251 a 1500 gramos: 0,7%.

4.2. Factores de Riesgo

Los factores de riesgo infeccioso (FRI) involucrados en la sepsis están relacionados directamente con la EG y el peso al nacimiento. En los RN a término y pretérmino tardío los FRI son principalmente los maternos: la colonización materna frente al EGB, la ruptura prematura de membranas >18 horas previas al parto, fiebre materna intraparto >38 °C y la corioamnionitis. Sin embargo, los RN prematuros y los de MBPN se añade el riesgo adicional a su condición: sistema inmune inmaduro, ingreso hospitalario, colocación de dispositivos invasivos, administración de antibióticos, etc. El uso de fórceps durante el parto y de electrodos colocados para la monitorización intrauterina se ha implicado en la patogénesis de la sepsis, ya que éstos penetran las barreras epiteliales defensivas neonatales. Sin embargo, no está claro si constituyen FRI independientes.

4.2.1. Colonización materna frente al EGB

El EGB también es conocido como *Streptococcus agalactiae* y fue descrito en la década de 1930 por Rebecca Lancefield. Es un coco grampositivo, forma cadenas de longitud variable, beta-hemolítico, catalasa y oxidasa negativo y anaerobio facultativo. En su pared presenta el antígeno del grupo B del sistema de Lancefield y en función de los polisacáridos de la membrana se han descrito hasta 10 serotipos diferentes de esta bacteria. El EGB forma parte de la flora normal del tracto gastrointestinal y a partir de ahí coloniza la vagina y en ocasiones puede llegar hasta el tracto urinario. Dicha colonización puede ser intermitente y en el 98% de las embarazadas los serotipos aislados son del I al V. La tasa de colonización en embarazadas varía desde el 15% hasta el 40%

[32]. Aunque la colonización por EGB suele ser asintomática, si se produce cerca del momento del parto es un determinante crítico de la infección en niños menores de 90 días de edad, en quienes el EGB es la causa más común de infección bacteriana invasiva. La transmisión vertical ocurre principalmente cuando el EGB ingresa al líquido amniótico desde la vagina durante el parto o después de la ruptura de membranas, aunque también puede ocurrir con membranas intactas mediante el contacto fetal con el EGB vaginal durante su paso por el canal del parto [33]. A principios de la década de los 80 se demostró que la administración intravenosa de penicilina G o ampicilina intraparto a embarazadas colonizadas por EGB protegía a sus hijos del desarrollo de sepsis de aparición precoz. A partir de ese momento se actualizaron diferentes protocolos obstétricos, cuya clave es la administración de profilaxis antibiótica intraparto en embarazadas con cultivo positivo para EGB semanas previas al parto [34,35].

Se considera que una mujer es candidata a profilaxis antibiótica intraparto en los siguientes casos:

- Cultivo de detección positivo para EGB en vagina o recto [34].
- Antecedente de hijo previo con diagnóstico de sepsis neonatal de aparición precoz por EGB [36,37].
- Bacteriuria por EGB (cualquier recuento de colonias) durante el embarazo actual [38].
- Estado desconocido del cultivo para EGB (cultivo no realizado o resultado no disponible) más una o más de las siguientes:
 - Fiebre intraparto $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o

- Trabajo de parto prematuro (<37+0 semanas de EG) o
- Ruptura prematura de membranas antes del parto o
- Ruptura prolongada de membranas (≥ 18 horas) [39] o
- Prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT) intraparto positiva para EGB.

Respecto a la elección del régimen antibiótico más apropiado, es importante señalar que el EGB es susceptible a la penicilina G, ampicilina, penicilinas de amplio espectro, cefalosporinas y vancomicina. No obstante, la penicilina G es el agente más activo y de espectro más estrecho *in vitro*. No se han observado resistencia confirmada de este patógeno a la penicilina, ampicilina o cefazolina [40]. Sin embargo, si se ha observado resistencias de EGB frente a eritromicina (55%) y clindamicina (44%) [41]. Por este motivo no se recomienda la eritromicina para la profilaxis antibiótica intraparto, mientras que el uso de clindamicina depende de los resultados de las pruebas de susceptibilidad. Prácticamente todos los cultivos son resistentes al trimetoprim-sulfametoxazol [42].

Momento y duración de la profilaxis. La profilaxis antibiótica intraparto es más eficaz si se administra al menos cuatro horas previas del parto [42,43]. Aunque los niveles séricos fetales de penicilina, ampicilina o cefazolina son altos dentro de los 30 minutos posteriores a una infusión intravenosa materna [44] y los recuentos de colonias de EGB comienzan a disminuir rápidamente después del inicio de los antibióticos intravenosos, el recuento más bajo de colonias en el líquido amniótico y vaginal no se alcanza hasta aproximadamente tres horas después de la primera dosis del antibiótico. Debido a que es imposible predecir cuándo una embarazada dará a luz, la profilaxis antibiótica intraparto

generalmente se inicia en el momento del ingreso hospitalario debido al inicio del trabajo de parto o una ruptura de membranas y se continúa cada cuatro horas (si se administra penicilina o ampicilina) hasta el nacimiento. La recolonización generalmente ocurre una vez que se suspende la administración del antibiótico.

Dosis [35]:

- Penicilina G. Cinco millones de unidades por vía intravenosa en dosis inicial, luego 2,5 a 3 millones de unidades por vía intravenosa cada cuatro horas hasta el parto (el rango de 2,5 a 3 millones de unidades permite las distintas formulaciones de penicilina G que están disponibles en las farmacias).
- Ampicilina. Dos gramos por vía intravenosa en dosis inicial, luego 1 gramo por vía intravenosa cada cuatro horas hasta el momento del parto. Sin embargo, se prefiere la penicilina G debido a su espectro de actividad más estrecho, lo que teóricamente reduce la oportunidad de desarrollo de organismos resistentes a la ampicilina y, a su vez, posiblemente una mayor alteración del microbioma del RN.

Mujeres con alergia a la penicilina:

- Bajo riesgo de anafilaxia. Cefazolina 2 gramos por vía intravenosa dosis inicial, luego 1 gramo cada ocho horas hasta el parto.
- Alto riesgo de anafilaxia. Clindamicina 900 miligramos por vía intravenosa cada ocho horas hasta el parto o vancomicina 2 gramos por vía intravenosa inicialmente y luego 1 gramo cada 12 horas hasta el parto (en caso de resistencias clindamicina).

4.2.2. Ruptura prematura de membranas (RPM) >18 horas previas al parto.

La RPM es definida como la solución de continuidad de la membrana corioamniótica antes del inicio espontáneo del trabajo de parto. Esta ruptura se puede dar tanto en embarazos a término o en pretérmino, incluso en el primer trimestre de gestación. Su incidencia es entre el 8 y 10% de todas las gestaciones llegando hasta el 20% en los partos prematuros.

La estructura de las membranas ovulares están formada por:

El amnios. Compuesto de cinco capas, de interna a externa:

- Epitelio: formado por células cúbicas no ciliadas.
- Membrana basal: compuesta por colágeno tipo III, IV, V
- Capa compacta: compuesta por colágeno tipo I, III, V y VI, es la que le confiere la integridad mecánica.
- Capa fibroblástica: capa celular compuesta de macrófagos y una matriz de tejido conectivo laxo.
- Capa esponjosa: formada por proteoglicanos y glicoproteínas y colágeno tipo III. Se encuentra entre el amnios y el corion.

El corion. Formado por tres capas:

- Capa reticular: formada por células estrelladas, proteoglicanos y colágeno tipo I, III, IV, V, VI. Esta capa es la que está en contacto con la capa esponjosa del amnios.
- Membrana basal: compuesta de colágeno tipo IV, laminina y fibronectina
- Capa trofoblástica: formada por células redondas y poligonales.

La ruptura de las membranas se da por una alteración en su morfología, caracterizada por un engrosamiento de las capas externas del amnios y la

reticular del corion, lo que provoca una desorganización del colágeno, edema, depósito de material fibrinoide, con un adelgazamiento de la capa trofoblástica y la decidua [45]. Esto da como resultado una apoptosis en el epitelio amniótico, degradación de la fracción ribosomal 28s y la activación de las metaloproteinasas (MMP) [46].

Los factores de riesgo asociados a la RPM son:

Infección. La infección con cultivo positivo en el líquido amniótico está presente hasta en la mitad de los casos RPM. La vía más frecuente de transmisión es la ascendente, aunque también puede ser hematógena, peritoneal, traumática, posterior a técnicas invasivas o incluso enfermedad periodontal materna. Los gérmenes aislados más frecuentemente encontrados son: *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium* sp., *Mycoplasma* *ominis*, EGB, *Streptococcus viridans*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides* sp, *E. Coli*, *staphylococcus aureus*, *Streptococo* sp. Hasta en la mitad de los casos el cultivo es polimicrobiano.

Los productos bacterianos inducen la formación de PG, principalmente la E2 y la F2 α por parte del amnios, corion y decidua. Las collagenasas bacterianas, las IL 1, 2, 6, 8 y 16, el FNT y la proteína quimiotáctica del monocito-1 (MCP-1) producida por los monocitos, macrófagos y granulocitos activados estimulan finalmente las vías celulares que producen el parto prematuro y la ruptura de membranas. La PG-E2 produce la activación de las MMP, principalmente la 1, 2, 7 y 9, que se encargan de la degradación del colágeno de las membranas.

Isquemia. Lesiones isquémicas placentarias favorecen la liberación de PGs y de IL-6 e IL-8 en la microcirculación vellositaria y en las membranas fetales desencadenando el parto prematuro y RPM.

Distensión de membranas. Por ejemplo, en el polihidramnios, se produce un aumento de la IL-8 y de una citoquina llamada factor amplificador de células pre-B, las cuales activan a las MMP favoreciendo la RPM.

Metrorragia. La RPM debida a la metrorragia se debe a un aumento de MMP-1 estimulada por la trombina, además la destrucción eritrocitaria provoca un incremento de hierro coriodecidual produciendo peroxidación, daño celular y potencial desarrollo de infección. Estos mecanismos están vinculados también a parto prematuro y al desprendimiento de placenta normo inserta.

Tabaquismo. El riesgo de RPM entre las fumadoras se incrementa de dos a cuatro veces en comparación con las no fumadoras. El mecanismo no está muy claro, pero parece que el tabaco interviene en la activación de la quimiotaxis, liberación de elastasa, inactivación de inhibidores de proteasas (α 1-antitripsina), generación de radicales libres, consumo de antioxidantes y disminución en la síntesis del colágeno tipo III y la elastina.

Cualquiera de estos factores de riesgo puede actuar de manera individual o conjunta, activando así, las vías celulares comunes que producen la RPM con o sin trabajo de parto prematuro.

El diagnóstico de una RPM se basa en una historia característica (fuga de líquido por vagina) y una prueba confirmatoria mediante espéculo en el que se evidencia la salida de líquido amniótico a través del orificio cervical. Si hay dudas diagnósticas, se realizan estudios del líquido acumulado en el fondo de saco posterior. Existen varias pruebas comerciales para la detección de RPM y la que detecta la proteína llamada “Placenta alfa microglobulina 1” (Amisure®), es la más precisa [47].

Los riesgos asociados a la RPM (corioamnionitis, desprendimiento de placenta, distocias de presentación) son mayores para el feto y el RN que para la madre.

La cuestión clave de la ruptura prematura de membranas a término es si esperar a que comience el parto espontáneo o inducirlo. Más de la mitad de las pacientes que se decide actitud expectante estarán en trabajo de parto activo en las próximas 24 horas y el 95% lo estarán en las siguientes 72 horas, pero tienen un mayor riesgo de desarrollar infección materna que aquellas a las que se las induce [48]. Si sobrepasa las 18 horas de ruptura sin que se produzca el parto aumenta el riesgo exponencialmente de infección intraamniótica y sus consecuencias en el feto y RN.

Existen diferentes enfoques sobre el manejo de estas pacientes, pero la inducción del parto frente a actitud expectante ha demostrado una tasa menor de corioamnionitis, endometritis, sepsis neonatal ingresos en unidad de cuidados intensivos neonatales y una mayor probabilidad de dar a luz dentro de las 24 horas posteriores a la ruptura de membranas [49].

No se recomienda utilizar antibióticos de amplio espectro en pacientes con ruptura de membranas a término o casi a término ya que no ha demostrado una disminución de corioamnionitis, endometritis o sepsis neonatal [50,51]. No así sucede en un embarazo menor de 34 semanas en el que, en ausencia de complicaciones, se debe mantener una actitud expectante con monitorización continua. Durante este periodo se debe administrar corticoides prenatales a los embarazos entre las semanas 23+0 y 34+0 de gestación ya que han demostrado reducciones significativas en la muerte neonatal, el síndrome de dificultad respiratoria, la hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante y la duración del soporte respiratorio neonatal, sin aumento en la infección materna o neonatal

[52,53]. Una infección puede ser causa y también consecuencia de una RPM, por lo que, el uso de antibióticos estaría justificado para reducir infecciones maternas y neonatales y a su vez retrasar el inicio del trabajo de parto, ya que se ha demostrado una reducción de corioamnionitis, sepsis neonatal, uso de surfactante, uso de oxigenoterapia y alteraciones en la ecografía cerebral previa al alta hospitalaria [54]. Al ser una etiología polimicrobiana, la cobertura antibiótica debe ser con un beta-lactámico y un macrólido. Si no existe contraindicación (corioamnionitis, dilatación cervical >4 centímetros, pruebas fetales no tranquilizadoras, desprendimiento de placenta), se debe iniciar tocólisis por 48 horas para frenar el trabajo de parto durante la administración de corticoides o para trasladar a la mujer embarazada a un centro de mayor nivel de complejidad.

Durante el ingreso hospitalario se hará una monitorización continuada, realizando pruebas no estresantes al feto, medición del oligoamnios, evaluación del crecimiento fetal y realización del *Doppler* arterial umbilical. El momento del parto se debe prolongar al menos hasta la semana 34 de gestación, en ausencia de complicaciones.

4.2.3. Fiebre materna intraparto

Se define como la elevación de la temperatura corporal por encima de la variación diaria normal. La temperatura de una mujer que está en trabajo de parto varía entre 34,6 y 37,6 °C al ingresar al paritorio, por lo que se considera que el umbral para la fiebre intraparto es una temperatura materna ≥ 38 °C [55].

Mecanismo. La fiebre es la elevación de la temperatura corporal debido a la estimulación del centro termorregulador hipotalámico por pirógenos endógenos

sintetizados en las células del huésped específicas en respuesta a una infección, inflamación, lesión o desafío antigénico. Estos pirogénicos incluyen las IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α y TNF- β e INF- α [56]. Estas citoquinas circulantes no atraviesan el cerebro, por lo que no son los causantes de la fiebre, sin embargo, interactúan con elementos sensoriales en el órgano vascular de la lámina terminal promoviendo la síntesis de PG-E2 por la vía de la ciclooxigenasa. Esta PG sí atraviesa la barrera hemato-encefálica hasta el área pre-óptica del hipotálamo anterior y produce la liberación de citoquinas en los sitios terminales y distales de las neuronas responsables de los componentes autonómicos, hormonales y conductuales de la respuesta febril.

Incidencia. Las tasas de fiebre intraparto varían ampliamente debida a varios factores como son: diferencias en la determinación (los estudios prospectivos reportan tasas más altas que los estudios retrospectivos), diferencias en los factores de riesgo en las poblaciones estudiadas, el uso de diferentes criterios de diagnóstico y cambios temporales en la práctica obstétrica (mayor uso de antibióticos intraparto y anestesia epidural). Se ha establecido que la incidencia se ha multiplicado en las últimas décadas junto con el aumento del uso de anestesia epidural, llegando a tasas del 6,8% [57].

Medición. Se debe medir la temperatura materna con un termómetro digital colocando la punta a nivel sublingual. Se prefiere el termómetro digital porque es más preciso, cómodo y conveniente. Es importante asegurarse de que la madre no haya consumido líquidos o hielo en los 15 minutos previos a la determinación de la temperatura [58]; así no se modifica la temperatura bucal pudiendo dar resultados falsamente positivos o negativos.

Etiología. La causa de la fiebre guarda relación con el pronóstico materno y fetal, por lo que, se debe realizar una exhaustiva anamnesis y exploración física en busca de un posible origen infeccioso de la fiebre como: corioamnionitis, infecciones urinarias o respiratorias. La principal etiología no infecciosa de fiebre materna intraparto es la administración de anestesia epidural.

Evaluación diagnóstica. Las pruebas complementarias se realizarán de acuerdo con la sospecha clínica tales como: recuento de leucocitos, cultivos de sangre y orina, amniocentesis diagnóstica, marcadores bioquímicos como la Proteína C Reactiva (PCR) e IL-6.

Consecuencias:

- **Maternas.** Las pacientes que desarrollan fiebre intraparto tienen más probabilidades de recibir antibióticos por una infección presunta o documentada. A diferencia del RN, la morbilidad materna no parece correlacionarse con la gravedad de la fiebre intraparto [59].
- **Neonatales.** La morbilidad neonatal parece correlacionarse con la gravedad de la fiebre intraparto (fiebre leve [38-39 °C] en comparación con fiebre alta [≥ 39 °C]). Esta correlación es independiente del tiempo transcurrido entre la aparición de la temperatura máxima intraparto y el parto [58].

Si la fiebre se debe a una infección, el contagio periparto al feto y al RN es una preocupación importante. El tratamiento antibiótico intraparto adecuado disminuye el riesgo de infección fetal/neonatal (así como algunas complicaciones maternas) y es la base para el tratamiento intraparto de pacientes que se diagnostican de corioamnionitis.

La fiebre intraparto causada por la administración de anestesia epidural se ha asociado con una mayor tasa de investigaciones de sepsis neonatal y tratamiento con antibióticos [60].

4.2.4. Corioamnionitis

Definición. Se refiere a la infección del corion, amnios o ambos. Aunque este término sigue siendo de uso común, el término infección intraamniótica también se usa rutinariamente, ya que la infección a menudo afecta al líquido amniótico, al feto, cordón umbilical y las membranas ovulares. En 2015 un panel de expertos invitados por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver (NICHD), la Sociedad de Medicina Materno Fetal, el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos y la Academia Americana de Pediatría recomendó el uso del término "triple I" para abordar la heterogeneidad en la terminología [61].

Fisiopatología. La vía de contagio más frecuente es la ascendente mediante la migración de los patógenos cervicovaginales hacia las membranas ovulares y no es necesaria la RPM para que las bacterias lleguen a la cavidad amniótica. Varios microorganismos (*Listeria monocytogenes*, virus del Zika, citomegalovirus, SARS-CoV-2, *Plasmodium spp*, *Campylobacter spp*, *toxoplasma ghondi*, *treponema pallidum*, parvovirus B19, rubéola y virus del herpes) pueden hacerlo por vía hematógena [62]. Otras vías poco frecuentes de contagio se dan tras procedimientos cervicales o miometriales o por migración de una infección pélvica a través de las trompas de Falopio. Factores locales como la integridad de las membranas ovulares y el tapón mucoso son barreras que evitan el ascenso de microorganismos, además el *lactobacillus vaginal* tiene

efectos modulares con capacidad de frenar la virulencia de los patógenos. La invasión de los patógenos produce una reacción inflamatoria de la decidua y el corion con la consecuente RPM que es una reacción materna, mientras que la inflamación intraamniótica es una reacción fetal [63].

Etiología. Cuando la vía de infección es ascendente, típicamente es una etiología polimicrobiana que involucra principalmente flora entérica (aerobios y anaerobios). Dos tercios de las pacientes tienen al menos dos gérmenes aislados en los cultivos. Si la infección es por vía hematógena, normalmente se aísla un único microorganismo. Independientemente de la EG, los micoplasmas genitales (*Ureaplasma* y *Mycoplasma*) son los gérmenes aislados más frecuentemente, llegando hasta un 70% de todos los cultivos, ya sea mono o polimicrobiano [64,65]. Los anaerobios son más frecuentes en embarazos pretérminos.

Incidencia. Existe mucha variabilidad dependiendo el sitio que lo reporta, aun así, es la infección periparto más común con una incidencia global de 3,9% [66]. En embarazos a término la incidencia es entre 1-3% con membranas íntegras y entre 6-10% con RPM [67]. Por otro lado, la incidencia de corioamnionitis en partos prematuros es mucho mayor, llegando a tasas entre 40 y 70% [68].

Factores de riesgo. Diversas causas y factores obstétricos se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar corioamnionitis tales como [69-71]:

- Trabajo de parto prolongado.
- RPM.
- Múltiples tactos vaginales durante el parto (especialmente después de una ruptura de membranas).
- Insuficiencia cervical.

- Colocación de electrodos en el cuero cabelludo fetal o catéter de presión uterina.
- Catéter con balón intracervical para maduración cervical/inducción del parto.
- Presencia de patógenos del tracto genital (infecciones de transmisión sexual, EGB, vaginosis bacteriana).
- Nuliparidad.
- Líquido amniótico teñido de meconio.
- Consumo de alcohol y tabaco.
- Corioamnionitis clínica previa.
- Anestesia epidural.

Diagnóstico. Se define mediante criterios de diagnóstico estrictos que son:

Fiebre materna ≥ 38 °C sin un origen claro, más cualquiera de los siguientes:

- Taquicardia fetal (más de 160 latidos por minuto durante 10 minutos o más, excluyendo aceleraciones, desaceleraciones y períodos de marcada variabilidad).
- Recuento de glóbulos blancos maternos superior a 15.000 por milímetro cúbico en ausencia de corticosteroides.
- Líquido purulento proveniente del orificio cervical.

Y una infección intraamniótica se confirma cuando presenta hallazgos de laboratorio como:

- Tinción de Gram positiva para bacterias en líquido amniótico, glucosa baja en líquido amniótico (≤ 14 mg/dl), recuento alto de glóbulos blancos en líquido

amniótico (>30 células/mililitro cúbico) o cultivo de líquido amniótico positivo,
o

- Evidencia de infección o inflamación o ambas en la placenta, las membranas fetales o los vasos del cordón umbilical (funisitis) mediante un estudio histopatológico.

La ausencia de fiebre no debe excluir la posibilidad de corioamnionitis en pacientes con mal aspecto en la exploración física, debido a que algunos pacientes con sepsis no son febriles inicialmente o durante el curso de la enfermedad. En un estudio de muertes maternas debidas a sepsis, el 18% de las pacientes tenían una infección intrauterina en el examen *postmortem*. De este estudio el 73% estaban afebriles en la al inicio del cuadro, el 25% no desarrollaron fiebre y el 9% estaban hipotérmicas [72]. A partir de julio de 2024 la Academia Americana de Obstetricia y Ginecología ha añadido el diagnóstico de “sospecha de infección intraamniótica”, en caso de pacientes afebriles pero que asocian uno o más signos o síntomas de corioamnionitis [73].

Tratamiento. Inmediatamente después del diagnóstico, se deben administrar antibióticos parenterales de amplio espectro que cubran los patógenos cervicovaginales más comunes. El inicio temprano de antibióticos controla más eficazmente la infección materna y fetal proporcionando concentraciones bactericidas en el feto y el líquido amniótico entre media hora y una hora después de su administración y puede reducir la frecuencia y gravedad de la infección neonatal [74-76]. Además, se debe inducir el parto, ya que lo que finalmente produce la resolución de la infección y reduce el riesgo de complicaciones tanto maternas como fetales, es el parto en sí, es decir, la evacuación de los productos de la concepción. La razón por la que los antibióticos por sí solos son ineficaces

se debe a que las bacterias en el líquido amniótico pueden formar biopelículas que son resistentes a los antibióticos administrados [77].

Las pacientes que no se encuentran en trabajo de parto deben ser inducidas de inmediato, a menos que exista una indicación para finalizar el parto mediante cesárea. En pacientes que reciben antibióticos, no hay evidencia de que la duración del trabajo de parto se correlacione con un resultado neonatal adverso; por lo tanto, el parto por cesárea no está indicado para acortar la duración del trabajo de parto [78]. Además, la realización de una cesárea en el contexto de una infección intraamniótica aumenta el riesgo de infección de la herida, endometritis y trombosis venosa [79]. En el caso de embarazo pretérmino, no hay un consenso acerca de si debe o no administrar corticoides prenatales ya que el parto se producirá en las próximas horas. Lo que sí está establecido es que nunca se debe retrasar el parto para su administración.

Resultados neonatales. La corioamnionitis se asocia hasta en un 40% de los casos reportados de sepsis neonatal precoz [80], además de, muerte y asfixia perinatal, síndrome de dificultad respiratoria, neumonía, meningitis, hemorragia intraventricular, daño de la sustancia blanca cerebral, enterocolitis necrosante y displasia broncopulmonar [81,82].

4.3. Microbiología

Los patógenos causantes de sepsis neonatal pueden ser bacterias, virus, hongos o parásitos. Sin embargo, la etiología bacteriana es la más frecuente y el EGB y *E. coli*. son los agentes más comúnmente aislados y representan aproximadamente dos tercios de los casos reportados de sepsis neonatal de aparición precoz [31,83].

Bacterias:

Streptococo del grupo B (Ver Colonización materna por EGB pág. 18).

E. coli. Es un bacilo gramnegativo, oxidasa negativo, catalasa positivo, mesófilo (temperatura óptima de crecimiento de 37 °C), anaerobio facultativo, posee fimbrias y normalmente es móvil por flagelos peritricos. Pertenece a la familia de las enterobacterias y forma parte del microbiota del tracto gastrointestinal de los mamíferos. En humanos, pocas horas después del nacimiento, esta bacteria coloniza el tracto gastrointestinal del RN adhiriéndose a la mucosa del intestino grueso y a partir de ese momento, normalmente permanece en una relación de simbiosis; aunque en ocasiones puede producir enfermedad invasiva.

Listeria monocytogenes. Es un bacilo grampositivo flagelado, no ramificado y anaerobio facultativo. Crece en ambientes con una elevada concentración de sal y en un amplio rango de temperaturas (1 a 45 °C). La transmisión se da mediante la ingesta de alimentos contaminados, sobre todo verduras mal lavadas, derivados lácteos, embutidos y alimentos precocidos en mal estado [84].

La *L. monocytogenes* es la única especie de *Listeria* que infecta al ser humano, aunque se han reportado casos raros de infecciones humanas con *L. ivanovii* (un patógeno de rumiantes) y *L. grayi*. La infección es 17 veces más frecuente en embarazadas [85] y se produce más frecuentemente en el último trimestre, existiendo un mayor riesgo si la gestación es múltiple. El cuadro clínico suele ser leve caracterizado por fiebre, lumbalgia y síndrome catarral. Sin embargo, la infección fetal o neonatal pueden ser graves y provocar aborto, parto prematuro, sepsis neonatal, meningitis y muerte [86].

Streptococo viridians. También denominados *estreptococos* orales, son cocos grampositivos, anaerobios facultativos, asociados en parejas o cadenas, catalasa negativo, fermentadores de glucosa y productores de ácido láctico. Habitan normalmente en la mucosa oral, respiratoria y gastrointestinal de los mamíferos y en el caso de los humanos, colonizan el tracto genital femenino previniendo así la colonización de patógenos potenciales. En pacientes inmunodeprimidos puede producir cuadros graves como artritis, meningitis y endocarditis y sepsis en neonatos.

Haemophilus influenzae. Es un cocobacilo gramnegativo, pleomórfico pertenece a la familia *Pasteurellaceae*, y afecta únicamente al ser humano. Algunas personas pueden ser portadores asintomáticos de la bacteria y son quienes la transmiten, produciendo infecciones muy variadas y algunas graves como: meningitis, septicemia, neumonía, conjuntivitis, epiglotitis, celulitis, artritis, etc. Los factores de riesgo asociados a la infección en el RN son la RPM, la prematuridad y el bajo peso al nacer [87].

Proteus mirabilis. Bacilo gramnegativo, perteneciente al grupo de las enterobacterias, anaerobio facultativo, oxidasa negativo, ureasa positivo y fermentador de lactosa, móvil mediante flagelos. Habita ampliamente en el agua y el suelo y en ocasiones coloniza el sistema gastrointestinal en mamíferos. Este germen está ampliamente descrito y asociado a la infección del tracto urinario, sobre todo en pacientes portadores de catéteres urinarios. Su capacidad de virulencia y predominio en el tracto urinario es debido a que es formador de biopelículas y ureasa y posee fimbrias. En neonatos puede causar sepsis, meningitis y abscesos cerebrales.

Virus.

Enterovirus. Son virus ARN de la familia de los *picoravirus*, presentan una cápside de simetría icosaédrica, carente de envoltura, tienen un tamaño pequeño (20-30 nm), poseen ARN de cadena única y se replican utilizando su propio ARN como mensajero. Se han descrito más de 100 tipos como los *Poliovirus*, *Coxsackievirus A*, *Coxsackievirus B*. Su periodo de incubación varía entre 3 y 5 días, aunque puede variar dependiendo de la enfermedad que causan, que puede ir desde cuadros febriles hasta meningitis, miocarditis y sepsis. Los RN son susceptibles de una infección por enterovirus. Los serotipos 2 a 5 del virus *Coxsackie* del grupo B y el virus *Echovirus* 11 se han asociado con mayor frecuencia a infecciones neonatales sistémicas. La sepsis suele ser precoz de transmisión vertical y las madres refieren fiebre en la semana previa al parto hasta en el 60% de los casos, aunque también hay casos de sepsis tardía y sepsis nosocomial por contacto con fómites. Cuando se da una infección sistémica suele manifestarse como miocarditis (*Coxsackie* del grupo B) o hepatitis (*Echovirus* y sus serotipos 4, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 19, 20, 21 y 31). El tiempo transcurrido entre la infección materna y el parto es fundamental para determinar el resultado de la infección neonatal, ya que de ello depende la formación y paso transplacentario de IgG específica.

Citomegalovirus (CMV). Pertenece a la familia de los herpes virus, tiene un genoma de ADN lineal bicatenario, una cápside viral de simetría icosaédrica y una envoltura viral en la que se insertan glucoproteínas virales que actúan como mediadores de la entrada del virus a la célula hospedadora. Su nombre se debe al aumento de tamaño en las células infectadas debido al debilitamiento de su citoesqueleto. Tiene una alta prevalencia mundial, sobre todo en países con

recursos limitados, donde el 90% de la población está infectada, frente al 60% estimado en los países desarrollados. Existen múltiples vías de contagio como: la vertical, por la leche materna, por contacto directo, transmisión sexual, por transfusiones sanguíneas o trasplante de órganos. En el RN, la sintomatología dependerá del momento del contagio (vertical, neonatal, nosocomial), siendo los prematuros y los RN de MBPN la población de mayor riesgo de desarrollar clínica fulminante [88].

Virus de herpes simple. Perteneciente a la familia del *Herpesviridae*, contiene un genoma de ADN lineal bicatenario, una cápside de simetría icosaédrica y una nucleocápside viral. Como todos los virus de su familia, el virus del herpes simple comparte las propiedades biológicas de latencia y reactivación, lo que provoca infecciones recurrentes en el huésped. La incidencia estimada de infección letal oscila entre 3 y 30 por 100.000 nacidos vivos [89]. El contagio neonatal puede ser intrauterino (5%), perinatal (85%) o postnatal (10%). Con sintomatología variada que va desde enfermedad localizada en piel, ojos y boca, hasta encefalitis y enfermedad diseminada, por lo que se debe tener en cuenta esta entidad dentro del diagnóstico diferencial de la sepsis.

4.4. Sintomatología

Las manifestaciones clínicas suelen variar desde síntomas sutiles hasta *shock* séptico. Debido a la inespecificidad clínica es importante identificar a los RN con FRI y tener un alto índice de sospecha de sepsis cuando un bebé se desvía de su patrón habitual de actividad o alimentación [83].

Las manifestaciones de sepsis neonatal de aparición precoz pueden ser:

Pérdida de bienestar fetal y depresión postnatal. Los siguientes signos durante el parto pueden ser indicadores tempranos de sepsis neonatal:

- Taquicardia fetal intraparto, que puede estar causado por una infección intraamniótica.
- Líquido amniótico teñido de meconio, que se asocia con un riesgo dos veces mayor de sepsis.
- La puntuación de Apgar baja a los 5 o 10 minutos, especialmente si los hallazgos preocupantes persisten.

Inestabilidad de temperatura. La temperatura de un RN infectado puede variar desde fiebre, hipotermia o normotermia. Los RN a término con sepsis tienen más probabilidades de desarrollar una respuesta febril a la infección, mientras que los RN prematuros tienen más probabilidades de sufrir hipotermia [28]. En los RN a término la fiebre persistente es altamente indicativa de infección [90].

Síntomas cardiorrespiratorios. Los signos respiratorios y cardiocirculatorios son comunes en los RN infectados. Aproximadamente el 85% de los bebés con sepsis presentan signos de dificultad respiratoria (quejido, taquipnea, uso de musculatura accesoria, etc.) [28]. En casos graves puede asociarse con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. La apnea es menos común, ocurre en 30 a 40% de los casos y es más probable que se presente en el RN pretérmino; además, es un síntoma de presentación clásica en la sepsis por EGB de aparición tardía.

La taquicardia es un hallazgo común en la sepsis neonatal pero no es específica. También puede ocurrir bradicardia. La mala perfusión y la hipotensión son indicadores más sensibles de sepsis, pero tienden a ser hallazgos tardíos, pudiendo requerir expansión de volumen y soporte vasopresor [28].

Síntomas neurológicos. Las manifestaciones neurológicas de sepsis incluyen letargo, hipotonía, mala alimentación, irritabilidad y convulsiones [83]. Las convulsiones son una presentación poco común de sepsis neonatal, pero se asocian con una alta probabilidad de infección y son una manifestación clínica que está presente entre el 20 y el 50% de los RN con meningitis.

Síntomas digestivos. La sepsis con frecuencia asocia manifestaciones digestivas inespecíficas tales como: Ictericia, hepatomegalia, mala alimentación, vómitos, distensión abdominal y diarrea [28,83].

4.5. Evaluación diagnóstica.

Si bien las pruebas complementarias son poco específicas para el diagnóstico de sepsis, se suelen solicitar de forma rutinaria como protocolo durante la evaluación y seguimiento de sepsis neonatal de aparición precoz. Cuando se toma la decisión de realizar pruebas de laboratorio, la evaluación debe incluir como mínimo un hemocultivo.

4.5.1. Hemocultivo. El *gold standar* para el diagnóstico de sepsis neonatal se establece mediante un hemocultivo positivo. La recolección de dos hemocultivos puede aumentar la sensibilidad para aislar un patógeno y puede ayudar en la determinación de una especie contaminante; sin embargo, no es obligatorio. La sensibilidad de un solo hemocultivo (con ≥ 1 mililitro de sangre) para detectar bacteriemia neonatal se acerca al 90% [91]. La muestra de sangre se obtiene por flebotomía mediante catéteres recién insertados en el momento de la evaluación de la sepsis. Los nuevos sistemas automatizados de laboratorio han acortado el tiempo para identificar hemocultivos positivos. En la mayoría de los

casos de sepsis, los hemocultivos se vuelven positivos en un plazo de 24 a 36 horas [92].

4.5.2. Punción lumbar. En un neonato a término con buen aspecto con sospecha de sepsis, la probabilidad de meningitis es muy baja, por lo que no es necesaria la realización de punción lumbar de forma rutinaria. Sin embargo, está indicada cuando existe una fuerte sospecha clínica de infección independientemente de la profilaxis antibiótica intraparto de la madre. Se realizará además de manera sistemática a todo RN al que se aíse un patógeno en el hemocultivo.

El líquido cefalorraquídeo es incoloro, inodoro y transparente, descrito en ocasiones como “agua de roca”. La celularidad y bioquímica varía de acuerdo con la edad gestacional y sus cambios dependen de la etiología de la infección.

Tabla 1.- Valores normales de líquido cefalorraquídeo en neonatos [93].

	Leucocitos/μl	Proteínas (mg/dl)	Glucosa (mg/dl)
Prematuros	0–23 (PMN > 40%-60%)	45–200	30–100
RN < 7 días	0–20 (PMN > 50%-60%)	20–140	35–80
RN 7–28 días	0–20 (PMN > 20%)	15–100	40–80
RN > 1 mes	0–6 (PMN 0%)	10–45	40–80

PMN: Polimorfonucleares, RN: recién nacido.

Tabla 2.- Interpretación del líquido Cefalorraquídeo en neonatos [93].

	Leucocitos /μl	Proteínas (mg/dl)	Glucosa (mg/dl)
Bacteriana	50–30.000 (PMN)	> 100	< 40
Viral	< 500 linfocitos	< 100	Normal
Tuberculosa	25–100 linfocitos	> 100	< 40
Hongos	50–500 linfocitos	> 100	Normal o < 40
Herpética	0–500 linfocitos. Hasta 500 hematíes	60–200	Normal o < 40
Absceso cerebral	100–200 linfocitos/PMN	> 100	Normal

PMN: Polimorfonucleares.

Con la muestra se pueden realizar múltiples pruebas (tinción Gram, determinación de antígenos bacterianos, estudio de reacción de cadena de

polimerasa, serologías), sin embargo, el diagnóstico etiológico definitivo será mediante el cultivo.

4.5.3. Hemograma. Se valora principalmente el diferencial de leucocitos y proporción de neutrófilos inmaduros sobre los totales. Sin embargo, ninguno de estos parámetros es específico. El valor predictivo mejora si se obtiene a partir de las cuatro horas de vida [94,95]. Su interpretación debe considerar el momento de la evaluación, la EG del RN y las morbilidades maternas que pueden influir en la médula ósea fetal (preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino). Es poco sensible, pero tiene una especificidad del 90%.

Se han estudiado numerosos biomarcadores y citoquinas como parte del diagnóstico de sepsis. Muchos de ellos tienen una alta sensibilidad, pero muy baja especificidad y valor predictivo negativo, por lo que ninguno detecta de manera confiable una infección.

4.5.4. Proteína C Reactiva (PCR). Es el biomarcador más estudiado y utilizado en la sepsis, sobre todo en la de aparición precoz. Es una proteína de estructura pentamérica que pertenece a la familia de las pentraxinas y es considerada un reactante de fase aguda. Una vez que inicia un proceso inflamatorio, los leucocitos y macrófagos principalmente, segregan IL-6, IL-23, IL-1 β y TNF- α , y éstos a su vez, estimulan la producción de PCR a nivel hepático. Se eleva en varias condiciones inflamatorias no infecciosas como la fiebre materna, asfixia perinatal, aspiración meconial y hemorragia intraventricular. No hay un punto de corte establecido de acuerdo con la EG, peso al nacimiento u horas de vida, pero valores persistentemente normales (<1 mg/dl) ayudan a excluir la posibilidad de sepsis. Sin embargo, solicitar mediciones seriadas de forma rutinaria tampoco parece adecuada ya que esta práctica parece estar asociada con tasas más altas

de inicio de antibióticos y una duración más prolongada de la hospitalización sin ningún beneficio claro [2,96]. Niveles altos de PCR tampoco justifica el mantenimiento de antibióticos si además se tiene un hemocultivo negativo, por lo que habría que buscar otras causas no infecciosas de su elevación.

4.5.5. Procalcitonina (PCT). Es un polipéptido sérico, pre-hormona de la calcitonina, formada y secretada normalmente por las células C tiroideas. En procesos bacterianos también se sintetiza en el hígado, células neuroendocrinas del pulmón e intestino y en los polimorfonucleares de la sangre periférica. Normalmente sus niveles séricos son muy bajos y se eleva a las 2-4 horas del inicio de la infección bacteriana, con su pico máximo a las 18-24 horas y con una vida media de 24 horas. Tiene una sensibilidad entre el 72 y 79%, y una especificidad entre el 72 y 90% para detectar sepsis [97]. Existe controversia con respecto al punto de corte. Es más específica que la PCR para detectar infecciones bacterianas, pero tampoco es útil en la sepsis neonatal de aparición precoz, ya que, se eleva de forma fisiológica en las primeras 24 horas de vida y en varias condiciones no infecciosas como asfixia, inestabilidad hemodinámica, distrés respiratorio, etc.

4.5.6. Otros biomarcadores y citoquinas.

IL-6. Es una citoquina proinflamatoria y la más estudiada en el periodo neonatal. Los lipopolisacáridos de las bacterias, la IL-1, TNF- α y FAP estimulan su secreción por parte de los monocitos, células dendríticas, linfocitos B y T, células endoteliales, adipocitos, células endoteliales y fibroblastos. La IL-6 ejerce sus funciones en el sistema inmune mediante la activación de células B y la secreción de anticuerpos, además de estimular la diferenciación de células T citotóxicas y

la producción de PCR, amiloide sérico A, ferritina y algunas proteínas del complemento y la coagulación. Sus niveles se elevan de forma muy precoz en una infección, incluso antes de la aparición de las manifestaciones clínicas. Posee una vida media más corta que la PCR y la PCT, lo que hace que se vuelva indetectable en la mayoría de los pacientes con infección dentro de las 24-48 horas. Sin embargo, si se administra antibióticos, la disminución de sus niveles tiende a ser más rápida. Su sensibilidad en sangre de cordón umbilical es de 87-100%, con un valor predictivo negativo de 93-100% y si se combina con la PCR aumenta su rendimiento [98].

IL-8. Es una citoquina inflamatoria con igual mecanismo de síntesis y cinética que la IL-6. Su acción principal es la quimiotaxis de los polimorfonucleares. En los RN menores de 32 semanas de EG sus valores son más elevados que en los niños a término. La solicitud combinada con PCR, PCT o IL-6 aumenta su rendimiento en el diagnóstico de sepsis.

IL-10. Producida por los monocitos, macrófagos, células T, células B y células NK, a diferencia de las anteriores, es una citoquina antiinflamatoria clave en un proceso séptico, teniendo un papel importante en la segunda fase, ya que, regula la producción de las citoquinas proinflamatorias, especialmente TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ , y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos. Tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 84% para el diagnóstico de sepsis.

TNF- α . Tras la exposición al lipopolisacárido bacteriano se estimula su producción por parte de los macrófagos, monocitos y células dendríticas con una rápida elevación a los 30 minutos tras el estímulo, alcanzando su pico a los 90 minutos, con una vida media de 70 minutos aproximadamente [20]. El TNF- α

induce la síntesis de otras citocinas como la IL-1, IL-6 e IL-8 y a nivel endotelial tiene una acción procoagulante, además de vasodilatación, aumento de la permeabilidad, desarrollando edema, disminución del volumen sanguíneo e hipoproteinemia, progresando así al *shock*. Sus niveles no se ven alterados por la EG. No hay consenso en el punto de corte de los sus valores para el diagnóstico de sepsis y tienen una sensibilidad de 66-68% y una especificidad de 76-89%.

Antígenos de superficie. Una vez que se inicia la cascada inflamatoria tras un proceso infeccioso, en la superficie de los leucocitos se expresan diversos antígenos, los cuales pueden ser medidos por citometría de flujo. El más estudiado es el CD64, también llamada Receptor FcγRI. La expresión de dicho receptor puede aumentar hasta 10 veces en un periodo de 4-6 horas en la superficie de los polimorfonucleares activados. El CD64 es un receptor de alta afinidad principalmente para las IgG1 e IgG3, por lo tanto, su función principal es la de promover la fagocitosis. Tiene una sensibilidad entre el 75 y el 95% en sepsis neonatal de aparición precoz y entre el 77 y el 88% en el caso de sepsis tardía.

El uso rutinario de las citoquinas y otros biomarcadores en la práctica clínica es muy limitado debido sobre todo a los bajos niveles de detección, semivida muy corta, elevación en situaciones inespecíficas, falta de disponibilidad en muchos centros, costes, y la necesidad de equipos sofisticados, así como el largo tiempo necesario para su procesamiento.

4.5.7. Radiografía de tórax. Se debe solicitar únicamente en pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios. Las imágenes sugestivas de neumonía en el RN son inespecíficas y variadas que pueden ir desde la

condensación hasta al patrón intersticial, lo que conlleva a un reto diagnóstico ya que puede ser muy similar a otros procesos respiratorios como la taquipnea transitoria del RN, el síndrome de distrés respiratorio o el síndrome de aspiración meconial.

4.6. Régimen Antibiótico.

Una vez tomada la decisión de iniciar antibioterapia, el régimen empírico sugerido para sospecha de sepsis consiste en ampicilina más un aminoglucósido cubriendo así los patógenos más frecuentes, tanto para RN a término como prematuros, en estos últimos variando la dosis de acuerdo con la EG y el peso al nacimiento. La elección del aminoglucósido depende de los patrones locales de susceptibilidad. La gentamicina es la opción habitual; sin embargo, se prefiere la amikacina en centros con altas tasas de resistencia a la gentamicina entre los gramnegativos aislados.

Tabla 3.- Intervalo de dosis de ampicilina.

Ampicilina: 50 miligramos/kg de peso dosis.		
INTERVALO DE DOSIS		
EPM (semanas)	Edad postnatal (días)	Intervalo de dosis (horas)
≤ 29	0 a 28	12
	>28	8
30 a 36	0 a 14	12
	>14	8
37 a 44	0 a 7	12
	>7	8
≥ 45	todos	6

La edad postmenstrual (EPM) es equivalente a sumar la EG y la edad postnatal.

Si se aísla EGB en sangre el tratamiento debe durar 10 días y si se trata de una meningitis, se duplica la dosis habitual y el tratamiento será de al menos 14 días, en ausencia de complicaciones.

Tabla 4. Intervalo de dosis de gentamicina.

Gentamicina: la dosis varía de acuerdo con la EPM y a la función renal			
INTERVALO DE DOSIS			
EPM (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis (miligramos/kg de peso)	Intervalo de dosis (horas)
≤29	0 a 7	5	48
	8 a 28	4	36
	≥29	4	24
30 a 34	0 a 7	4.5	36
	>8	4	24
≥35	Todos	4	24

EPM: edad postmenstrual.

Tabla 6. Intervalo de dosis de amikacina de acuerdo con a la EPM.

EPM (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis
≤29	0 a 7	14 mg/kg cada 48 horas
	8 a 28	12 mg/kg cada 36 horas
	≥ 29	12 mg/kg cada 24 horas
30 a 34	0 a 7	12 mg/kg cada 36 horas
	≥ 8	12 mg/kg cada 24 horas
≥35	Todos	12 mg/kg cada 24 horas

Tabla 5. Intervalo de dosis de amikacina de acuerdo con el peso al nacer.

Peso	Edad postnatal	
	≤ 14 días	> 14 días
< 800 g	16 mg/kg cada 48 horas	20 mg/kg cada 42 horas
800-1200 g	16 mg/kg cada 42 horas	20 mg/kg cada 36 horas
1201-2000 g	15 mg/kg cada 36 horas	18 mg/kg cada 30 horas
2001-2800 g	15 mg/kg cada 36 horas	18 mg/kg cada 20 horas

EPM: edad postmenstrual.

Monitorización. Se debe obtener los niveles basales de BUN (nitrógeno ureico en la sangre por sus siglas en inglés) y creatinina al inicio del tratamiento con aminoglucósidos. No se requieren niveles séricos de los aminoglucósidos si se prevé un ciclo de tratamiento de ≤ 48 horas y la función renal es normal; sin embargo, los niveles deben obtenerse en RN que reciben un ciclo completo de tratamiento con alguno de los dos aminoglucósidos [99].

Uso de cefalosporinas de amplio espectro. Se deben añadir cefotaxima, ceftazidima o cefepima al régimen para neonatos con cualquiera de los siguientes síntomas:

- Enfermedad crítica.
- Factores de riesgo asociados con la resistencia a la ampicilina, es decir, colonización materna con microorganismos multirresistentes y/o tratamiento prenatal prolongado con ampicilina materna.
- Sospecha de meningitis.

Las Cefalosporinas no precisan de monitorización de niveles plasmáticos.

Tabla 7. Dosificación de Cefotaxima.

Cefotaxima		
EG (semanas)	Edad postnatal (días)	Régimen
Todas las semanas	< 7	50 mg/kg/dosis cada 12 horas
≤ 32	> 7	50 mg/kg/dosis cada 8 horas
> 32	> 7	50 mg/kg/dosis cada 6 horas

Tabla 8. Dosificación de Cefepima.

Cefepima	
Edad(días)	Régimen
≤ 28 días a término y pretérmino	50 miligramos/kg/dosis cada 12 horas
>28 días a término y pretérmino tardío	30 miligramos/kg/dosis cada 8 horas

En meningitis y sepsis por Pseudomonas aeruginosa o Enterobacter: 50 mg/kg/dosis cada 12 horas.

Tabla 9.- Dosificación de la Ceftazidima.

Ceftazidima: 30 miligramos/kg de peso dosis Intravenoso.		
INTERVALO DE DOSIS		
EPM (semanas)	Edad postnatal (días)	Intervalo de dosis (horas)
≤29	0 a 28	12
	> 28	8
30 a 36	0 a 14	12
	> 14	8
37 a 44	0 a 7	12
	> 7	8
≥ 45	Todos	8

La edad postmenstrual (EPM) es equivalente a sumar la EG y la edad postnatal

4.7. Diagnósticos

4.7.1. Sepsis comprobada por cultivo. En el RN con sepsis comprobada por cultivo, el curso habitual de tratamiento es de 10 días [42,83]. Es posible que se requieran ciclos de tratamiento más prolongados si se identifica un foco específico de infección (meningitis, osteomielitis o artritis séptica). La terapia antimicrobiana debe modificarse según el perfil de sensibilidad del patógeno aislado.

4.7.2 Sepsis probable pero no comprobada. Los RN con hallazgos preocupantes continuos a pesar de hemocultivos negativos, deben ser evaluados para buscar otras posibles explicaciones de sus hallazgos clínicos. Si

no se establece un diagnóstico alternativo para explicar los hallazgos, es razonable un tratamiento con antibióticos de 5 a 10 días para RN con un diagnóstico clínico de "probable sepsis".

4.7.3. Infección poco probable. Los antibióticos empíricos se inician en muchos RN con FRI, valores de laboratorio anormales y/o síntomas leves a moderados que posteriormente se resuelven. Es poco probable que se produzca sepsis neonatal de aparición precoz en estos RN si se mantienen asintomáticos y el hemocultivo es estéril a las 36 a 48 horas. La terapia antibiótica empírica debe suspenderse después de dos días, a menos que haya evidencia de infección en un sitio específico [2].

4.8. Pronóstico

La sepsis neonatal de aparición precoz es un factor importante de mortalidad, en RN a término o casi a término. La mortalidad es del 2-3% comparado con una mortalidad en prematuros y RN de MBPN de hasta el 30%. Desde la introducción de la profilaxis antibiótica intraparto, la muerte por EGB ha descendido hasta 1-2% en la sepsis neonatal de aparición precoz. La mortalidad es mayor cuando se trata de una infección por bacterias gramnegativas en comparación con las grampositivas [100,101]. La muerte asociada a *E. coli*. en los RN a término es de 5-10% [28, 101].

En relación con la morbilidad debida a la sepsis, aumenta el riesgo de enterocolitis necrosante, ductus arterioso persistente, mayor duración de la ventilación mecánica y hospitalización prolongada. Al igual que en las tasas de mortalidad, las bacterias gramnegativas aumentan la morbilidad y la estancia hospitalaria.

4.9. Prevención

Si bien desde la implementación sistemática de profilaxis antibiótica intraparto en embarazadas la tasa de incidencia de sepsis por EGB ha disminuido en los últimos años, continúa siendo frecuente, y dependiendo del entorno y de recursos, es el agente causal más frecuente. Inmediatamente que cesa el tratamiento antibiótico a la madre se coloniza de nuevo, por lo que, la incidencia de sepsis tardía por este germen se ha mantenido estable. La eficacia de la vacunación a la madre radica en la protección a su hijo no solo al nacimiento sino también en los primeros meses de vida.

Actualmente se están desarrollando vacunas específicas frente a EGB. Si bien el camino es largo, el objetivo final sería que se llegue a reemplazar la profilaxis antibiótica intraparto por la vacuna.

Los estudios de historia natural han correlacionado los niveles de anticuerpos IgG frente al polisacárido capsular específico con un menor riesgo de enfermedad invasiva por EGB. En el ensayo en fase II de Madhi et al., 2023 [\[102\]](#), se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de una vacuna 6-valente de EGB en mujeres embarazadas. Dicha vacunación se asoció con un aumento de anticuerpos frente a todos los serotipos en la madre y en el neonato, siendo dicho aumento dosis dependiente.

En otro estudio en Fase I, Pawlowski et al., 2022 [\[103\]](#) evaluaron la seguridad e inmunogenicidad de un prototipo de vacuna frente a EGB en mujeres adultas sanas. La IgG inducida por la vacuna favorece la opsonización y fagocitosis y previene la invasión a través del epitelio. Estos anticuerpos son de predominio IgG1, por lo que, los niveles fueron más altos en el RN que en la madre.

Así mismo, vacunas frente a *E. coli* se están desarrollando. En un estudio registrado Fase III [104] se está evaluando la administración de una vacuna 9-valente a personas mayores de 60 años. Sin embargo; para que esta vacuna se desarrolle para prevenir la sepsis precoz, habría que seleccionar cepas específicas que afectan a neonatos.

Si en el futuro estas vacunas se llegaran a implementar en las mujeres embarazadas sería un cambio en el paradigma y el comienzo de una nueva era en la salud pública y la prevención de la sepsis neonatal, donde los RN prematuros y los de MBPN serían los más beneficiados.

5. OPTIMIZACIÓN DE LA POLÍTICA ANTIBIÓTICA

5.1. Uso y abuso de antibióticos

Los antibióticos desde su descubrimiento, desarrollo, investigación, industrialización y prescripción, son los fármacos que revolucionaron y transformaron la medicina. Han salvado millones de vidas y han permitido el desarrollo de otras técnicas y procedimientos médicos complejos como trasplantes o amputaciones. La penicilina, descubierta en 1928 por Sir Alexander Fleming, marca el inicio de la era de los antibióticos y los siguientes veinte años se convirtieron en la era dorada, donde se patentiza y comercializa múltiples familias de estos fármacos. Desde entonces, el uso y abuso de los antimicrobianos ha desencadenado la aparición y diseminación comunitaria y hospitalaria de cepas multirresistentes, iniciándose en 2013 lo que se ha dado en llamar la era post antibiótica [105]. Si bien los antibióticos salvan vidas, desafortunadamente, se usan de forma incorrecta con mucha frecuencia, llegando a su pico más alto durante la pandemia por COVID-19, donde alrededor

del 75% de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico, pero solo el 8% de los pacientes hospitalizados padecían coinfecciones bacterianas. La tasa más alta de uso de antibióticos (81% de promedio mundial) se observó entre los pacientes que presentaban un cuadro grave.

En la medicina perinatal el uso excesivo de antimicrobianos también es un problema a nivel mundial. Durante la gestación, las mujeres están expuestas a varios medicamentos y los antibióticos están entre los más prescritos. Diversas causas hacen que el uso de antibióticos en la gestación sea habitual (corioamnionitis, RPM, fiebre materna intraparto, colonización por EGB, infecciones del tracto urinario, profilaxis en cesáreas). Sin embargo, en muchos casos se prescriben sin indicación [106]. De esta manera, el feto ya se encuentra expuesto a antibióticos incluso antes de nacer.

La tasa de prescripción de antibióticos en la etapa neonatal es la más alta que en cualquier época de la vida. Los prematuros y los RN de MBPN son los que más expuestos están, con unas tasas de uso de hasta 80% [107]. Aun teniendo riesgo bajo de sepsis, el 40% puede continuar recibiendo antibióticos de 4 a 7 días más [108].

El uso indiscriminado e inadecuado de antibióticos conlleva un impacto directo en la salud a corto y largo plazo con consecuencias asistenciales, sanitarias, epidemiológicas y de gestión.

5.1.1. Resistencia Bacteriana

Es la capacidad de la bacteria para sobrevivir a las concentraciones terapéuticas habituales utilizadas de un antibiótico en particular, como consecuencia, estos

fármacos se vuelven ineficientes, por lo que, cada vez las infecciones son más difíciles de tratar, a veces hasta imposible. Las resistencias bacterianas se desarrollaron desde el mismo momento en que se comenzaron a utilizar los antibióticos. En los años 40 se informó de una especie de *Staphylococcus* resistente a la penicilina, ya en 1964 se describió por primera vez las BLEE (betalactamasas de espectro extendido) en *E coli*. y en 1973 se reportó el caso de cepas de *Salmonella Typhi* resistentes a cloranfenicol, tetraciclinas, estreptomicina y a sulfamidas.

La crisis antibiótica desafortunadamente avanza a un ritmo igual o mayor que el descubrimiento de nuevas estrategias para detener las resistencias bacterianas, convirtiéndose en una seria amenaza para la salud pública. Se estima que para el año 2050 más de 10 millones de personas podrían morir anualmente a causa de infecciones por bacterias resistentes.

Mecanismo. La resistencia puede darse por dos vías: la natural (intrínseca) y la adquirida (extrínseca). La vía natural es la que está dada por las características propias de la bacteria (por ejemplo: las bacterias gramnegativas no son sensibles a la vancomicina debido a la estructura de su pared celular). La vía extrínseca se da por mutaciones y/o de la obtención de material genético externo. Estas mutaciones se dan de forma espontánea y pueden afectar tanto a los genes cromosómicos como a los plásmidos. La obtención e intercambio de material genético entre bacterias ocurre por 3 vías:

- Conjugación: el contacto físico directo entre dos bacterias provoca el intercambio de material genético.

- Transformación: una bacteria incorpora ADN libre en el medio, como resultado de la lisis de otras bacterias.
- Transducción: la transferencia de material genético se da de una bacteria a otra, utilizando como vehículo un bacteriófago.

Estos genes que confieren resistencia a los antimicrobianos están presentes tanto en el microbioma intestinal de lactantes a término y prematuros en entornos de UCIN, como en el de lactantes sanos [109,110] La presión selectiva de la exposición a los antibióticos puede impulsar a los organismos a desarrollar resistencia a los antimicrobianos a través del intercambio de genes de resistencia entre bacterias por cualquier vía de transmisión.

La bacteria se vuelve resistente mediante:

- Expulsión del antibiótico, disminuyendo así, la concentración intracelular del fármaco mediante un mecanismo activo llamado bombas de expulsión o sistema de eflujo.
- Neutralización del antimicrobiano mediante diversas enzimas bacterianas que lo inactivan, como puede ser el caso de las BLEE o carbapenemasas.
- Alteración o modificación del sitio de unión, provocando una pérdida de la afinidad y, por lo tanto, la acción del antibiótico, o la alteración de la permeabilidad bacteriana, impidiendo el ingreso del fármaco.

A una bacteria se la puede clasificar de acuerdo con sus características de resistencia en [111]:

- Multirresistencia (MDR, multidrug resistant): bacteria no sensible a al menos un antibiótico de tres familias o más.

- Resistencia extendida (XDR, extensively drug-resistant): ausencia de sensibilidad a al menos un antibiótico de todas las familias farmacológicas, excepto una o dos.
- Panresistencia (PDR pan drug-resistant por sus siglas en inglés): ausencia de sensibilidad a todos los antibióticos de todas las familias de fármacos habitualmente utilizadas en el tratamiento para esa bacteria.

Los carbapenémicos son la última línea de defensa antimicrobiana frente a gramnegativos multirresistentes; sin embargo, ya hay una creciente prevalencia de cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas, convirtiéndose una amenaza para la salud pública [112]. Por otra parte, el uso de cefalosporinas se ha asociado con la colonización intestinal por *Candida* en neonatos, lo que lo convierte en un factor de riesgo para desarrollar candidiasis invasiva [113]. Finalmente, el uso excesivo de vancomicina puede aumentar el riesgo de desarrollar *Enterococos* resistentes a la vancomicina y sepsis por bacterias gramnegativas [114,115].

El aumento de la mortalidad asociado a microorganismos multirresistentes en las UCIN puede atribuirse a una mayor virulencia, retrasos en la iniciación de antimicrobianos apropiados, y la falta de opciones de tratamiento con un adecuado perfil de seguridad [116].

5.1.2. Pronóstico neonatal. El microbioma neonatal es un complejo y dinámico ecosistema que interviene de manera directa e indirecta en la protección frente a patógenos. La exposición antibiótica en el periodo perinatal produce una reducción de la diversidad de especies comensales tales como el *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, la selección de patógenos oportunistas como

Enterobacterias y *Enterococcus* y una ganancia de los genes de resistencia que persisten más allá del período inmediato de exposición [[117-121](#)]. Esta alteración predispone principalmente a infecciones por bacterias gramnegativas.

Una revisión sistemática y un metaanálisis de 160 estudios observacionales que incluyeron 21 resultados en más de 22 millones de niños, encontraron que la exposición temprana a antibióticos se asoció con un mayor riesgo de diversas afecciones tales como: dermatitis atópica, síntomas alérgicos, alergias alimentarias, sibilancias o asma, sobrepeso u obesidad, artritis idiopática juvenil, psoriasis, trastornos del espectro autista y del desarrollo neurológico. El análisis también destacó los efectos dosis-respuesta y las asociaciones más fuertes son con antibióticos de amplio espectro [[122](#)].

5.2. Política antibiótica. La Conferencia de Expertos sobre el Uso Racional de Medicamentos, de la OMS (Nairobi 1985), definió: “El uso racional de medicamentos requiere que los pacientes reciban medicamentos apropiados para sus necesidades clínicas, en dosis que cumplan con sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor costo para ellos y su comunidad”.

Una política antibiótica se refiere al conjunto de estrategias y actividades llevadas a cabo para organizar el tratamiento antimicrobiano en una institución sanitaria, mejorar el uso apropiado de los antibióticos y conseguir resultados en la salud de los pacientes. Los principios esenciales que deben dirigir la política de antibióticos son: la medicina basada en la evidencia, la epidemiología local y la libertad de prescripción de los facultativos. Para la OMS es una prioridad establecer estrategias y políticas para combatir las resistencias bacterianas.

La optimización de la política antibiótica en España es necesaria desde el punto de vista asistencial (la mitad de las prescripciones son erróneas), epidemiológica (las tasas de resistencia son las más altas de Europa) y económica (el uso de antibióticos a nivel hospitalario es 40% superior a la media europea). En el año 2014 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud establece el Plan Nacional frente a la resistencia a los antibióticos (PRAN), cuyo objetivo principal es la reducción en la selección y diseminación de bacterias resistentes, por lo que a su vez establece la creación de los programas de optimización del uso de antibióticos (PROA). Este programa nace de la necesidad por optimizar el uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados con la finalidad de mejorar los resultados clínicos de los pacientes con enfermedades infecciosas, disminuir los efectos adversos asociados a su utilización, incluyendo la aparición y diseminación de resistencias, y asegurar la utilización de tratamientos coste-eficaces [\[123\]](#). Los PROA requieren de varios niveles de gestión, aplicación y monitorización para su adecuado funcionamiento.

Tabla 10. Marco normativo para la creación de PROA [124].

Ámbito	Responsable	Descripción
Nacional	Ministerio de Sanidad/AEMPS	Coordinación nacional: Creación de un registro nacional de programas/equipos de optimización de tratamiento antimicrobiano. La aplicación y desarrollo de los PROA en el ámbito de la atención primaria se realizará en cada CC. AA., de acuerdo con las especificidades de su estructura sanitaria. Creación de la estructura administrativa de gestión para la monitorización y adaptación de la estrategia de implementación de las medidas y acciones incluidas en esta iniciativa. Evaluación de la implementación de los requisitos establecidos en los PROA. Creación de herramientas informáticas de soporte a los PROA para la gestión de la optimización del tratamiento antimicrobiano para aquellos centros sanitarios que lo soliciten.
Autonómico y local (centros e instituciones sanitarias)	2. Comunidades autónomas (gerencias de los sistemas autonómicos de salud)	Adhesión al plan nacional contra la resistencia antimicrobiana. Existencia de un programa/equipo de optimización de tratamiento antimicrobiano en el centro (hospital, equipos de atención primaria) y con objetivos anuales verificables, que goce de reconocimiento institucional. Designación de un miembro del equipo directivo vinculado a los programas/equipos. Elaboración y difusión de al menos un informe anual de consumo de antimicrobianos, de acuerdo con los criterios preestablecidos. Elaboración y difusión de al menos un informe anual de resistencia antimicrobiana. Disponibilidad y difusión en el centro, de guías de tratamiento antimicrobiano actualizadas: propias/adaptadas/asimiladas. Ejecución de medidas/intervenciones de optimización de tratamiento Cada PROA deberá definir al menos uno de ellos entre sus objetivos anuales. Coordinación autonómica: Creación de un registro autonómico de programas/equipos de optimización de tratamiento antimicrobiano. Creación de la estructura administrativa/de gestión necesaria para la monitorización y adaptación de la estrategia de implementación.

Autonómico y local (centros e instituciones sanitarias)	3. Nivel local (gerencias de áreas de salud/gerencias hospitalarias/estructuras de calidad de los centros sanitarios)	Reconocimiento del programa/equipo de optimización de tratamiento antimicrobiano como iniciativa institucional de mejora de la calidad. Inclusión de objetivos de optimización de tratamiento antimicrobiano en la relación de objetivos de calidad de los distintos servicios. Implementación y adaptación de la herramienta informática de soporte a los PROA para la gestión de la optimización del tratamiento antimicrobiano.
---	---	--

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

CC. AA: comunidades autónomas.

PROA: Programas de optimización del uso de antimicrobianos.

Este tipo de estrategias han demostrado su eficacia, disminuyendo la prescripción y mejorando la sensibilidad [125]. En pediatría, debido a sus peculiaridades asistenciales y epidemiológicas, se ha creado un programa específico para este grupo poblacional.

En la isla de Gran Canaria, tanto el Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín como el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, ambos centros adscritos a la Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias forman parte del PROA, sin embargo; no se ha implementado un programa para pediatría y menos aún, uno específico en el área de neonatología.

Si bien en las últimas dos décadas a nivel mundial se ha reportado una disminución en el uso de antibióticos en neonatología [126,127], sigue siendo alta en relación con el diagnóstico confirmatorio de sepsis. En entornos y con recursos similares se han creado e implementado programas de optimización de antibióticos específicos para UCIN [128]. Dicho programa consiste en un equipo multidisciplinario que incluye neonatólogos, farmacéuticos, microbiólogos, enfermeras, profesionales de control de infecciones, educadores, y administrativos, cuyo objetivo principal es ofrecer recomendaciones

estandarizadas y basadas en la evidencia para el uso de antimicrobianos en entornos hospitalarios. Sobre una base de conocimientos y la última evidencia se debe plantear objetivos realistas y que involucren a cada una de las partes del programa.

Tabla 11. Principios de un PROA en una UCIN [129].

Componente	Fundamento	Ejemplo
Desarrollar un programa multidisciplinario	Involucrar a todas las partes interesadas para realización, implementación y difusión	Considerar para formar parte del programa: médicos y enfermeras neonatales, infectólogos, microbiólogos, expertos en epidemiología y estadística, familiares
Supervisar y comprobar datos (patrones de resistencia, métricas de uso de antibióticos)	Comprender las fortalezas y los desafíos del servicio de forma individual para abordar las brechas y establecer Objetivos realistas	Altas tasas de aislamiento de <i>Enterobacter spp</i> : motivar el enfoque en la administración de cefalosporinas
Medidas para el uso racional de antibióticos		
Utilizar herramientas y algoritmos de evaluación de riesgos	Reducir la exposición innecesaria a los antibióticos	Uso de calculadoras de sepsis en los RN > 35 semanas con FRI
Establecer sistemas para monitorear y limitar la duración de antibioticoterapia empírica	Acortar la duración de los antibióticos empíricos en la mayoría de los casos	Suspensión automática de antibióticos después de 36 horas administración si los cultivos son estériles
Elegir los antibióticos adecuados con espectro más reducido cuando los patógenos son identificados.	Reducir la aparición de resistencias debidas a la exposición innecesaria de antibiótico amplio espectro. Lograr mejores resultados terapéuticos.	Usar oxacilina, en lugar de vancomicina para infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la meticilina

RN: recién nacido.

FRI: Factores de riesgo infeccioso.

Desde el uso sistemático de profilaxis antibiótica intraparto en las embarazadas, la incidencia de sepsis neonatal de aparición precoz ha disminuido, por lo que, el uso de antibióticos en la mayoría de los RN > 35 semanas de EG asintomáticos con FRI es probablemente innecesario; y como primer paso y siendo parte de un principio básico de un PROA neonatal, los protocolos y guías de manejo se han actualizado en los últimos años. Se han establecido varios enfoques de tratamiento y manejo de los RN con FRI, igualmente aceptado y la decisión depende básicamente de la preferencia institucional.

Evaluación de riesgos categóricos. Este es el enfoque que se ha recomendado desde que se publicaron las primeras directrices de consenso para la prevención de la enfermedad perinatal por EGB en 1996 [34]. Este es el protocolo más conservador donde los RN sintomáticos o los que tengan buen aspecto, pero sean hijos de madres con fiebre intraparto $\geq 38^{\circ}\text{C}$, se someten a evaluación y reciben antibióticos empíricos. Los bebés nacidos de madres que tenían indicación de profilaxis antibiótica intraparto pero que no la recibieron o fue inadecuada, se realiza vigilancia clínica estrecha en el hospital para detectar signos de enfermedad durante un mínimo de 36 a 48 horas después del nacimiento. Si el RN desarrolla signos de infección debe someterse a una evaluación de sepsis y administrar antibióticos empíricos.

Calculadora de Riesgo de Sepsis Neonatal de Kaiser-Permanente del Norte de California (CRS). Herramienta de uso público y gratuito desarrollado por la división de investigación del grupo Kaiser Permanente, disponible en la página web de la institución [130]. Es una combinación de dos modelos de riesgo multivariante, uno basado en factores conocidos al nacer (EG, temperatura

materna intraparto más alta, estado de colonización materna por EGB, duración de la ruptura de membranas y tipo y duración de la administración de profilaxis antibiótica intraparto) y otro basado en la evolución del estado clínico del recién nacido durante las primeras 12 horas después del nacimiento [[131](#),[132](#)]. El algoritmo de manejo clínico fue validado en un estudio de más de 200.000 nacidos vivos ≥ 34 semanas de gestación [[132](#)]. La calculadora requiere que el usuario ingrese la incidencia local de sepsis.

Al seleccionar una respuesta a la pregunta sobre el tipo de antibióticos intraparto, sólo la penicilina, la ampicilina o la cefazolina deben considerarse "antibióticos específicos para el EGB" y el umbral de tiempo es al menos dos horas antes del parto. Si se usó clindamicina o vancomicina para la profilaxis antibiótica intraparto, esto debe ingresar en la calculadora como "sin antibióticos". Los modelos utilizados por la CRS están destinados a predecir la sepsis neonatal de aparición precoz causada por cualquier patógeno (no solo EGB) y también tienen en cuenta el uso de otros tipos de antibióticos intraparto, como los administrados a mujeres que tienen riesgo de corioamnionitis o tienen signos de padecerla.

La calculadora informa un valor de riesgo pre-test de acuerdo con los antecedentes maternos y posteriormente un valor post-test de acuerdo con la sintomatología del RN:

Clínicamente enfermo:

- Necesidad persistente de NCPAP / Gafas de alto flujo / ventilación mecánica fuera de la sala de partos.
- Inestabilidad hemodinámica que requiere fármacos vasoactivos.
- Encefalopatía neonatal /Depresión perinatal.
- Convulsiones.

- Puntuación de Apgar a los 5 minutos < 5.
- Necesidad de O₂ suplementario > 2 horas para mantener las saturaciones de oxígeno > 90% (fuera de la sala de partos)

Sintomatología Equívoca:

Al menos una anomalía fisiológica persistente > 4 horas (puede ser intermitente):

- Taquicardia (> 160 latidos por minuto).
- Taquipnea (>60 respiraciones por minuto).
- Inestabilidad de temperatura (>38 °C o <36,4 °C).
- Dificultad respiratoria (quejido, aleteo nasal o retracciones) que no requiere oxígeno suplementario.

Dos o más anomalías fisiológicas persistente > 2 horas (puede ser intermitente):

- Taquicardia (> 160 latidos por minuto).
- Taquipnea (60 respiraciones por minuto).
- Inestabilidad de temperatura (>38 °C o <36,4 °C).
- Dificultad respiratoria (quejido, aleteo o retracciones) que no requiere oxígeno suplementario.

Buen aspecto: Sin anomalías fisiológicas persistentes.

Para posteriormente dar una recomendación de acuerdo con el riesgo de sepsis neonatal de aparición precoz del paciente:

- Cuidados de rutina.
- Extraer hemocultivo y control de constantes vitales cada 4 horas.
- Antibioticoterapia e ingreso en UCIN.

Figura 1. Pantalla de visualización de la página web de la CRS [130].

Predictor

Scenario

Incidence of Early-Onset Sepsis

0.5/1000 live births (CDC nationa

Gestational age

39 weeks

0 days

Highest maternal antepartum temperature

37,6 Celsius

ROM (Hours)

19

Maternal GBS status

☒ Negative

☐ Positive

☐ Unknown

Type of intrapartum antibiotics

☐ Broad spectrum antibiotics > 4 hrs prior to birth

☐ Broad spectrum antibiotics 2-3.9 hrs prior to birth

☐ GBS specific antibiotics > 2 hrs prior to birth

☒ No antibiotics or any antibiotics < 2 hrs prior to birth

Calculate »

Clear

Risk per 1000/births

EOS Risk @ Birth

0.46

EOS Risk after Clinical Exam	Risk per 1000/births	Clinical Recommendation	Vitals
Well Appearing	0.19	No culture, no antibiotics	Routine Vitals
Equivocal	2.31	Blood culture	Vitals every 4 hours for 24 hours
Clinical Illness	9.72	Empiric antibiotics	Vitals per NICU

Classification of Infant's Clinical Presentation [Clinical Illness](#) [Equivocal](#) [Well Appearing](#)

Observación clínica. Los RN con buen aspecto nacidos de madres con fiebre intraparto $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y aquellos nacidos de madres que no recibieron profilaxis antibiótica intraparto o fue inadecuada, se someten a exploración física seriada (vigilancia clínica estrecha). A los bebés que desarrollan signos de enfermedad se les deben extraer cultivos e iniciar antibióticos empíricos.

HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

Hipótesis

La implementación de herramientas como la calculadora de riesgo de sepsis o de protocolos basados en la vigilancia clínica estrecha disminuye la solicitud de pruebas complementarias, los ingresos hospitalarios y el uso de antibióticos en recién nacidos ≥ 35 semanas de gestación con factores de riesgo infeccioso.

Justificación

El manejo de los pacientes asintomáticos con riesgo de sepsis precoz ha sido y sigue siendo un tema controvertido. A pesar de la actualización de diferentes guías de manejo en estos pacientes, todavía en la práctica médica habitual hay muchas discrepancias con respecto al diagnóstico y manejo de los mismos.

En el servicio de neonatología la toma de decisiones basadas en pruebas analíticas ha llevado al uso y el abuso de antibióticos en pacientes con baja probabilidad de sepsis con potenciales consecuencias a corto y largo plazo.

La implementación de un protocolo estandarizado basado en la evidencia clínica actual, ayudará a un manejo y tratamiento más homogéneo en los RN con factores de riesgo infeccioso, mejorando la calidad asistencial optimizando recursos sin que esto suponga un riesgo para los pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Principal

Optimizar la política antibiótica en el recién nacido a término o casi a término con factores de riesgo infeccioso en el servicio de neonatología.

Secundarios.

- Calcular la incidencia de sepsis de inicio precoz en el periodo de estudio.
- Describir las características epidemiológicas y clínicas de las madres y los recién nacidos con factores de riesgo infeccioso.
- Describir los principales factores de riesgo infeccioso asociados a la sepsis neonatal precoz.
- Identificar los gérmenes asociados a la sepsis neonatal.
- Investigar la relación entre la solicitud de analíticas sanguíneas y el uso de antibióticos.
- Implementar un protocolo basado en la calculadora de riesgo de sepsis neonatal para el diagnóstico y manejo del recién nacido a término o casi a término con factores de riesgo infeccioso
- Evaluar la eficacia del protocolo.

MATERIALES Y MÉTODOS

MATERIALES Y MÉTODOS

Criterios de Inclusión:

Recién nacidos de ≥ 35 semanas de edad gestacional nacidos en la maternidad del Complejo Hospitalario Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria en el periodo enero 2018 a diciembre 2020 con uno o más factores de riesgo infeccioso:

- Corioamnionitis.
- Fiebre materna intraparto $>38^{\circ}\text{C}$.
- Ruptura prematura de membranas >18 horas previas al parto.
- Colonización materna por EGB.

Criterios de exclusión:

Recién nacidos extramuros, con malformaciones congénitas mayores y niños con peso menor de 2000 gramos al nacimiento.

El presente trabajo cuenta con 2 fases de estudio:

- Estudio retrospectivo: 18 meses comprendidos entre el 1 de enero de 2018 y el 30 de junio de 2019, donde se realizó una evaluación hipotética de la implementación del uso de la calculadora de riesgo de sepsis
- Estudio prospectivo: 18 meses comprendidos entre el 1 de julio de 2019 y el 31 de diciembre de 2020, donde se elaboró un protocolo interno de manejo del recién nacido con factores de riesgo infeccioso basándose en la CRS.

Todos los pacientes con al menos un factor de riesgo infeccioso se evaluaron mediante el protocolo que está basado en la calculadora de riesgo de sepsis y sus recomendaciones.

En el caso de antecedente de corioamnionitis que siempre se consideró como riesgo intermedio y se ingresaba a estos pacientes para vigilancia clínica estrecha con extracción de hemocultivo.

La decisión final del manejo de estos pacientes era del clínico responsable.

Variables recogidas:

- **Edad materna:** en años.
- **Control de la gestación:** Si/No.
- **Diabetes:** No, Gestacional, Pregestacional.
- **Hipertensión arterial:** No, crónica, gestacional, inducida por el embarazo.
- **Presentación fetal:** Cefálico, de nalgas, transverso.
- **Tipo de parto:** Cefálico vaginal, de nalgas vaginal, fórceps, cesárea.
- **Edad gestacional:** en semanas.
- **Peso al nacer:** en gramos.
- **Restricción de crecimiento intrauterino:** Si/No.
- **Sexo:** hombre, mujer.
- **Gemelar:** Si/No.
- **Colonización materna frente al EGB:** Positiva, negativa, desconocido.
- **Profilaxis antibiótica intraparto específica frente al EGB:** administración de antibióticos específicos para EGB >2 horas previas al parto, administración de antibióticos específicos para EGB <2 horas previas al parto, no administrada.
- **Horas de bolsa rota:** en horas.
- **Temperatura materna máxima intraparto:** en grados centígrados.

- **Administración de Antibióticos de amplio espectro (diferentes a la profilaxis frente a EGB):** >4 horas previas al parto, 2-3.9 horas previas al parto, <2 horas previas al parto, no administrada.
- **Corioamnionitis:** Si/No.
- **Exploración Física en el Recién nacido:** Buen aspecto, equívoca, enfermedad clínica.
- **Solicitud de analítica:** Si/No.
- **Valor de Leucocitos:** Valor entero (n/μl).
- **PCR:** valor con un decimal (mg/dl).
- **Solicitud de Hemocultivo:** Si/No.
- **Germen aislado en Hemocultivo:** escribir el nombre.
- **Duración de antibióticos:** días.
- **Recomendaciones después de aplicar la CRS:** cuidados de rutina, extracción de hemocultivo y control de constantes vitales, ingreso e inicio de antibióticos.
- **Manejo actual:** cuidados de rutina, solicitud de analítica, extracción de hemocultivo y control de constantes vitales, ingreso e inicio de antibióticos. Este parámetro se recogió para estudiar el grado de concordancia entre las recomendaciones derivadas de la aplicación de la CRS y la clínica presentada por el paciente, con la actitud real llevada a cabo por los clínicos encargados de la asistencia al paciente.

La recogida de datos se realizó mediante hoja de cálculo de Excel y el análisis estadístico mediante el programa estadístico SPSS versión 25 (IBM Corp, Armonk, NY, EE. UU.) Las variables continuas de distribución normal se

expresan como media y desviación estándar (DE) y las diferencias entre grupos se estudiaron mediante el test de la t de Student. Las variables continuas que no se distribuyen normalmente se presentan como mediana y rango intercuartílico (RIC) y se compararon mediante la U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se expresan como proporciones (%) y se analizaron utilizando la prueba de la Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según fuera apropiado. Se realizó un análisis bivariado de las características de los pacientes, las intervenciones perinatales y los resultados. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con dos colas, y la significación estadística se estableció en $p < 0.05$.

Aspectos Éticos. Dado que se trata de un estudio observacional con datos anonimizados de las historias clínicas como parte del control de calidad de la actividad asistencial y de la adherencia a los protocolos del servicio, no se consideró necesario la firma de un formulario escrito de consentimiento informado. El presente proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del centro (Número de registro: 2021 -238 -1).

RESULTADOS

RESULTADOS

La [Figura 2](#) muestra el número de partos y RN atendidos en nuestra maternidad durante los periodos de estudio, las recomendaciones de manejo según la normativa vigente y la incidencia de sepsis neonatal de aparición precoz en cada periodo. Para el presente estudio, un total de 1.796 pacientes ≥ 35 semanas de EG con al menos un FRI (Período 1) se comparan con 1867 recién nacidos (Período 2) de iguales características. En el primer periodo 412 RN recibieron tratamiento antibiótico, con 3 hemocultivos positivos con una incidencia de 0,5‰, mientras que en el segundo periodo de estudio la incidencia de sepsis neonatal de aparición precoz, ligeramente menor fue de 0,37‰ con 2 hemocultivos positivos. La [tabla 12](#) recoge las principales características demográficas y clínicas de las madres y los RN en ambos periodos de estudio. La distribución por edad materna y la proporción de control del embarazo fue similar en los dos grupos. Los estados hipertensivos del embarazo fueron similares en ambos grupos, los diagnósticos de diabetes pregestacional o gestacional fue mayor durante el segundo período. La distribución de los FRI fue similar en ambos periodos, aunque la asociación de al menos tres de ellos fue más frecuente durante el segundo período. El uso tanto de antibióticos de amplio espectro como de antibióticos específicos contra EGB en las madres fue mayor durante el segundo período. No hubo diferencias en el modo de presentación fetal, tipo de parto, EG de los RN o peso al nacer entre períodos.

La [tabla 13](#) muestra los resultados principales, comparando los 2 periodos de estudio. La sintomatología (enfermedad clínica como equívoca), se presentó en igual proporción en ambos periodos. La solicitud de pruebas complementarias (hemograma con conteo total de leucocitos) se redujo significativamente de un

56,2% a un 37%, mientras que la solicitud de hemocultivo se redujo de un 22,9 a un 19,9%. No hubo diferencias en la proporción de hemocultivos positivos. El uso de antibióticos tuvo una reducción estadísticamente significativa de un 22,9% en el primer periodo a 12,4% en el segundo periodo y en el subgrupo de neonatos, hijos de madre con antecedentes de corioamnionitis, la reducción fue del 99,5% al 56,1%.

La [tabla 14](#) y la [tabla 15](#) muestran la distribución de los FRI y su relación con el hemocultivo positivo en el RN en los periodos 1 y 2 respectivamente. En el periodo 1, los dos pacientes que desarrollaron sepsis neonatal de aparición precoz por EGB, una madre tenía colonización vaginal-rectal positiva y había recibido tratamiento antibiótico durante el parto, pero la madre que tenía un resultado desconocido no recibió profilaxis antibiótica intraparto. El tercer caso de sepsis fue por *Proteus mirabilis*, el RN tenía como FRI materno, RPM > 18 horas previas al parto. Ningún caso de sepsis se reportó de los subgrupos de fiebre materna intraparto o corioamnionitis. En el periodo 2, se reportó un caso por *Dermatobacter hominis*, si bien tenía como FRI, la colonización para EGB, la madre no recibió antibióticos y se consideró como contaminante. El resto de los hemocultivos positivos pertenecen al grupo de hijos de madres con corioamnionitis del, y todas las madres recibieron tratamiento antibiótico de amplio espectro > 4 horas previas al parto.

La [tabla 16](#) muestra las características clínicas de los nueve pacientes en los 2 periodos de estudio cuyos resultados bacteriológicos fueron positivos (casos 1,2,3 pertenecen al periodo 1, el resto de los casos al periodo 2). Los 2 casos reportados por EGB fallecieron. El caso 1 presentó clínica desde el nacimiento mientras que el caso 3, la sintomatología inició a las 18 horas de vida, por lo que

en un inicio la calculadora estableció un riesgo bajo. El paciente 2, igualmente estuvo asintomático en las 14 horas de vida, completó el tratamiento con antibióticos y fue dado de alta sin incidencias. El paciente 4 tuvo un hemocultivo positivo para *Dermatobacter hominis* que fue considerado contaminante y solo recibió 4 días de antibióticos.

Los pacientes 5 y 6 tuvieron hemocultivos positivos para *E. coli*. El primero fue completamente asintomático durante toda su estancia, pero el segundo presentó síntomas inmediatamente después del nacimiento. Ambos recibieron tratamiento antibiótico con evolución favorable y fueron dados de alta sin incidencias.

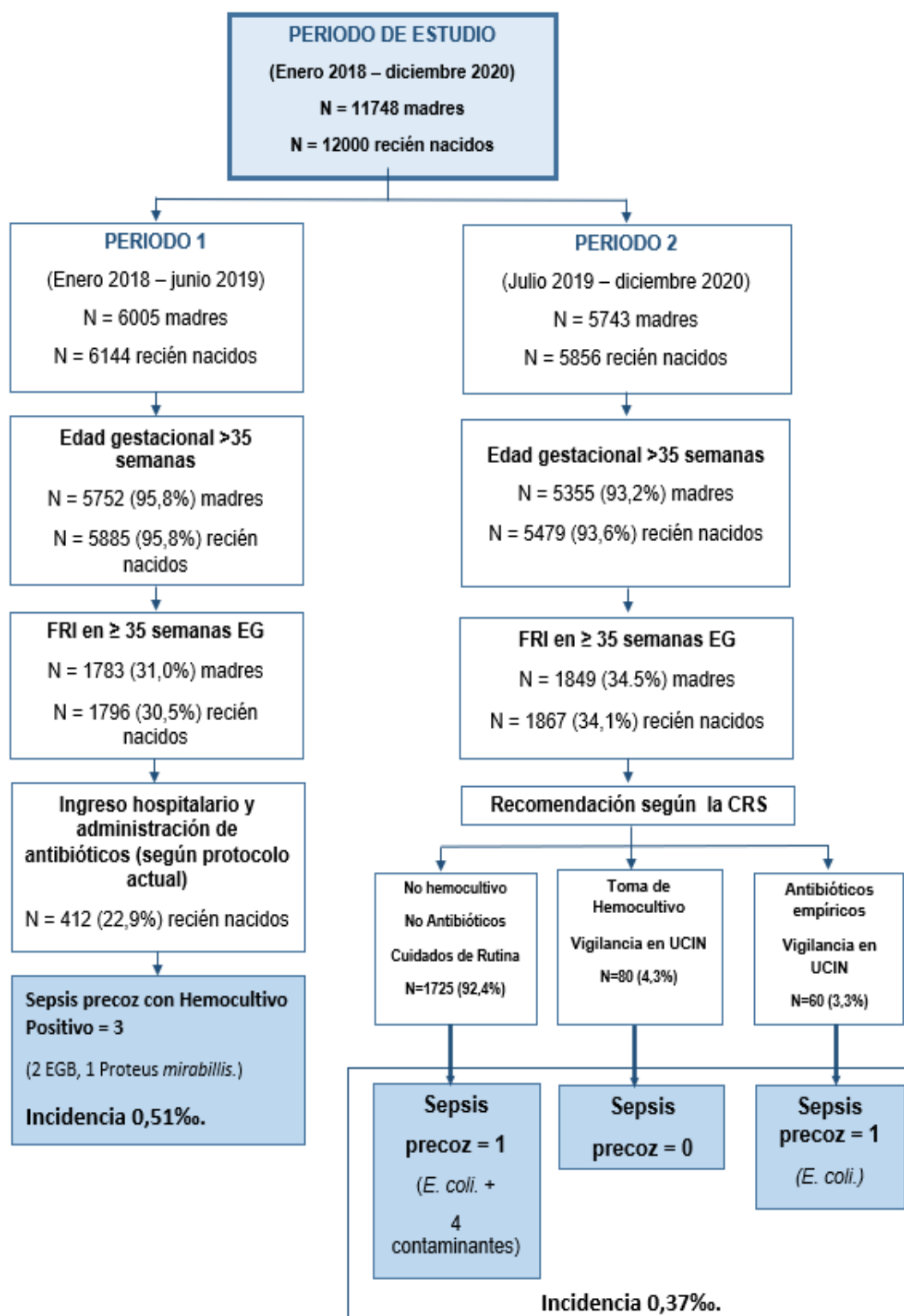
Los pacientes 7, 8 y 9 estuvieron asintomáticos, pero por los antecedentes de corioamnionitis, siguiendo el protocolo se decidió ingreso hospitalario para vigilancia y se extrajeron hemocultivos. Al recibir los resultados positivos y aunque fueron reportados como posibles contaminaciones, se inició terapia con antibióticos. Todos evolucionaron favorablemente y fueron dados de alta sanos.

La [tabla 17](#) muestra la concordancia del manejo de los pacientes con las recomendaciones de la CRS (post-test) y la exploración física. 125 pacientes que la CRS recomendó cuidados de rutina recibieron tratamiento antibiótico (1 de ellos era el paciente 5). Si la toma de decisiones se hubiese basado solamente en la exploración física, el uso de antibióticos hubiese sido solamente del 2,3%.

Finalmente, la [Figura 3](#) muestra que, a pesar de la gran dispersión de los datos, la utilización de la CRS “exige” puntuaciones más altas de riesgo para el uso de antibióticos que cuando se administran a criterio del clínico: mediana (RIC) de 6,3 (2,3– 11,8) vs 0,4 (9,2 – 2,3); $p < 0,001$. Por otra parte, respecto a la PCR, encontramos valores bajos tanto en aquellos casos en los que la CRS recomendó el uso de antibioterapia como en los casos en la que ésta se llevó a

cabo por indicación del clínico. Estos datos, junto con los de la [tabla 16](#), ponen de relieve el escaso valor de la PCR para guiar las decisiones clínicas en las fases iniciales de sospecha de sepsis neonatal precoz.

Figura 2. Total de pacientes atendidos, ingresos hospitalarios e incidencia de sepsis neonatal de aparición precoz en los 2 periodos de estudio.



EG: edad gestacional, FRI: factores de riesgo infeccioso, CRS: calculadora de riesgo de sepsis neonatal de Kaiser-Permanente del Norte de California. UCIN: Unidad de cuidados intensivos

Tabla 12. Características demográficas y clínicas de madres y recién nacidos de los dos periodos de estudio.

Características maternas y del recién nacido	Periodo 1 Madres = 1783 RN = 1796	Periodo 1 Madres = 1849 RN = 1867	p
Edad materna (años)^a	31,2 (30,9 – 31,5)	31,2 (30,9 – 31,5)	0,973
Control de la gestación	1765 (98,3)	1821 (97,5)	0,074
Diabetes (pregestacional o gestacional)	84 (4,7)	135 (7,2)	0,001
Hipertensión arterial crónica o inducida por el embarazo	75 (4,2)	79 (4,2)	0,500
Colonización materna frente al EGB	794 (44,2)	830 (44,5)	0,667
Profilaxis antibiótica intraparto específica frente al EGB	245 (13,6)	668 (35,8)	< 0,001
>18 horas de Bolsa Rota	897 (49,9)	883 (47,3)	0,109
Duración de la ruptura de membranas (horas)^a	23,8 (21,9 – 25,6)	22,4 (20,8 – 24,1)	0,289
Fiebre materna intraparto >38 °C	360 (20,0)	411 (22,0)	0,144
Antibióticos maternos intraparto (diferentes a la profilaxis frente a la colonización del EGB)	914 (52,4)	1064 (57,0)	0,005
Tres FRI (Colonización EGB positiva + >18 horas de bolsa rota + Fiebre materna intraparto >38 °C)	17 (0,9)	29 (1,6)	0,032
Corioamnionitis	215 (12,0)	221 (11,8)	0,900
Cualquier antibiótico administrado >2 horas previas al parto	1186 (66,0)	1494 (80,0)	<0,001

Presentación fetal	Cefálico	1768 (98,4)	1830 (98,0)	0,129
	De nalgas	28 (1,6)	33 (1,8)	
	Transverso	-	4 (0,2)	
Tipo de parto	Cefálico vaginal	1456 (81,1)	1499 (80,3)	0,933
	Fórceps	144 (8,0)	156 (8,3)	
	Cesárea	185 (10,3)	192 (10,3)	
	De nalgas vaginal	11 (0,6)	20 (1,1)	
Edad gestacional (semanas)^a		39,2 (39,2 – 39,3)	39,2 (39,2 – 39,3)	0,962
Peso al nacer (gramos)^a		3.284,8 (3.262,0 – 3.307,7)	3.295,1 (3.272,3 – 3.317,9)	0,534
Restricción de crecimiento intrauterino		45 (2,5)	36 (1,9)	0,141
Sexo (hombre)^b		-	980 (52,5)	-
Gemelar^b		-	51 (2,7)	-

Todos los valores son n (%), excepto cuando se especifique lo contrario.

^a Media e intervalo de confianza del 95%. ^b Datos no recopilados sistemáticamente durante el primer período.

EGB: estreptococo del grupo B

Tabla 13.- Principales resultados y comparación entre los lactantes nacidos en los dos períodos.

RESULTADOS	PERIODO 1		PERIODO 2		Riesgo Relativo RR (IC 95%)	Resultado menos probable	Resultado más probable	P
	N:1796	Frecuencia % (IC 95%)	N:1867	Frecuencia % (IC 95%)				
Síntomas: Equívoco o enfermedad clínica	135/1796	7,5 (6,3, 8,7)	139/1867	7,5 (6,3, 8,6)	0,99 (0,79, 1,24)			0,934
Contaje total de glóbulos blancos y PCR	1010/1796	56,2 (53,9, 58,5)	693/1867	37,1 (34,9, 39,3)	0,66 (0,61, 0,71)			<0,001
Extracción hemocultivo	412/1796	22,9 (21,0, 24,9)	372/1867	19,9 (18,1, 21,7)	0,87 (0,77, 0,98)			0,26
Hemocultivo positivo	6/412	1,5 (0,3, 2,6)	6/372	1,6 (0,3, 2,9)	1,00 (0,99, 1,02)			0,859
Ingreso hospitalario	412/1796	22,9 (21,0, 24,9)	370/1867	19,8 (18,0, 21,6)	0,86 (0,76, 0,98)			0,021
Antibioterapia (población total)	412/1796	22,9 (21,0, 24,9)	232/1867	12,4 (10,9, 13,9)	0,54 (0,47, 0,63)			<0,001
Antibioterapia (subgrupo Corioamnionitis)	214/215	99,5 (98,6, 100)	124/221	56,1 (49,5, 62,7)	0,56 (0,50, 0,63)			<0,001
Duración de antibióticos (días) *		3 (2 – 4)		3 (2 – 5)				0,01

Los Valores n/N son % (95% intervalo de confianza), excepto *: mediana (rango intercuartílico).
PCR: Proteína C Reactiva.

Tabla 14.- Distribución de Factores de Riesgo Infeccioso y relación con hemocultivo positivo en el recién nacido (Período 1).

Factor de riesgo infeccioso	N=1796		Antibióticos maternos intraparto	Tratamiento antibiótico en el Recién nacido	Duración del tratamiento antibióticos (días) ^a	Hemocultivo positivo en el Recién nacido
Colonización materna frente al EGB	Negativo	866 (48,2)	866/866(100)	279/866 (32,2)	3 (2 – 4)	-
	Positivo	794 (44,2)	633/794(79,8)	105/793 (13,2)	3 (2 – 5)	1 EGB
	Desconocido	137 (7,6)	73/137(53)	34/137 (24,8)	3 (2 – 5)	1 EGB
Ruptura de membranas >18 horas	897/1796 (49,9)		897/897 (100)	205/897 (22,9)	3 (2 – 5)	1 <i>Proteus mirabillis</i>
Fiebre materna >38 °C	360/1796 (20,0)		360/360 (100)	261/360 (72,5)	3 (2 – 4)	-
Corioamnionitis	215/1796 (12,0)		215/215 (100)	214/215 (99,5)	2 (2 – 3)	-
Todos los valores son n/N (%), excepto cuando se especifique lo contrario. ^a Media e intervalo de confianza del 95%.						
EGB: estreptococo del grupo B						

Tabla 15.- Distribución de factores de riesgo infeccioso y relación con hemocultivo positivo en el recién nacido (Período 2)

Factor de riesgo infeccioso	N=1867		Antibióticos maternos intraparto >2 horas previas al parto	Tratamiento antibiótico en el Recién nacido	Duración del tratamiento antibióticos (días) *	Hemocultivo positivo en el Recién nacido
Colonización materna frente al EGB	Negativo	882 (47,2)	818/882 (92,7) †	140/844 (15,8)	3 (2 – 5)	-
	Positivo	830 (44,5)	600/830 (72,3) †	70/835 (8,4)	3 (2 – 5)	1 <i>Dermatobacter hominis</i>
	Desconocido	155 (8,3)	76/155 (49,0) †	23/161 (14,3)	2 (2 – 3)	-
Ruptura de membranas >18 horas	897/1796 (49,9)		842/883 (95,4)	112/886 (12,6)	3 (2 – 5)	-
Fiebre materna > 38°C	360/1796 (20,0)		375/412 (91,0)	169/415 (40,7)	3 (2 – 5)	-
Corioamnionitis	215/1796 (12,0)		212/221 (95,9)	125/223 (56,1)	3 (2 – 4.75)	2 <i>Escherichia Coli</i> . 1 <i>Staphylococcus epidermidis</i> . 1 <i>Moraxella osloensis</i> . 1 <i>Pseudomonas fluorescens</i> .

Todos los valores son n/N (%), excepto cuando se especifique lo contrario.
 *Mediana y Rango Inter cuartil. Sólo se incluyen aquellos pacientes que recibieron antibióticos.
 † Se administraron antibióticos a algunos pacientes debido a una indicación diferente o adicional a la colonización por EGB.
EGB: estreptococo del grupo B.

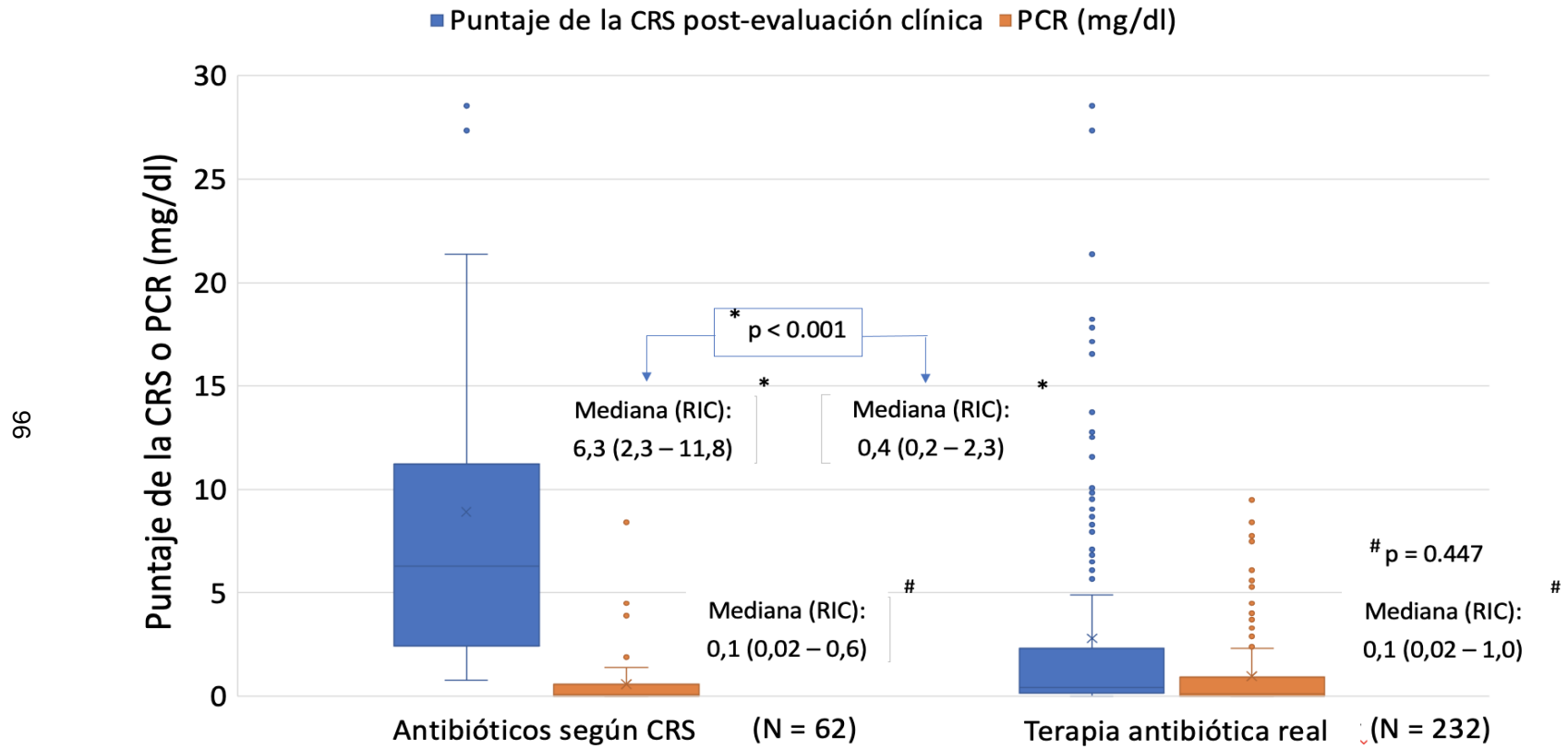
Tabla 16.- Presentación clínica y evolución de los pacientes con hemocultivo positivo.

C a s o	EG	Síntomas en la primera evaluación	Riesgo sepsis neonatal de aparición precoz según CRS	Recomendación CRS	Inicio de ATB (horas)	Contaje de glóbulos blancos (células x10 ³ /μL)	PCR (mg/dl)	Hemocultivo	Duración ATB (días)	Resultado
1	41+1	Enfermedad Clínica	2,07	Hemocultivo, antibióticos, cuidados en UCIN.	1	9.5	7,2	EGB	3	Fallece
2	39+0	Equívoco (inicialmente asintomático)	0,38	No antibióticos, cuidados de rutina	14	9.3	0,8	<i>Proteus mirabilis.</i>	14	Curación, alta
3	35+6	Equívoco (inicialmente asintomático)	0,02	No antibióticos, cuidados de rutina.	18	2.3	0,66	EGB	4	Fallece
4	40+1	Equívoco	0,61	No antibióticos, cuidados de rutina.	1	17	3,0	<i>Dermatobacter hominis.</i>	4	Curación, alta

Tabla 17. Concordancia entre las recomendaciones de la CRS y la exploración física con el manejo actual de los pacientes.

		MANEJO ACTUAL		
		Observación clínica	Analítica sanguínea*	Antibióticos
Recomendación según CRS (post-test)	No cultivos, sin antibióticos, signos vitales rutinarios	1485 (79,5)	115 (6,2)	125 (6,7)
	Hemocultivo, control de constantes cada 4 horas	12 (0,6)	18 (1,0)	50 (2,7)
	Antibióticos empíricos, ingreso en UCIN	0 (0,0)	5 (0,3)	57 (3,1)
Exploración física	Buen aspecto	1488 (79,7)	124 (6,6)	116 (6,2)
	Equívoco	9 (0,5)	11 (0,6)	77 (4,1)
	Clínicamente enfermo	0 (0,0)	3 (0,2)	39 (2,1)
<i>Todos los valores N/n (%).</i> <i>* Analítica sanguínea incluye conteo total de glóbulos blancos, PCR y/o hemocultivo.</i> <i>UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales, CRS: Calculadora de Riesgo de Sepsis Neonatal de Kaiser-Permanente del Norte de California.</i>				

Figura 3. Relación entre las recomendaciones de la CRS y la PCR.



PUBLICACIONES Y PRESENTACIONES EN CONGRESOS

PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS

Publicación 1

Título: Management of neonates with 35 weeks of gestational age or more with infectious risk factors at birth: opportunities for improvement

Autores: Mazabanda López DA, Taboada Rubinos C, Hernández Ortega A, Pérez Guedes LDM, Urquía Martí L, García-Muñoz Rodrigo F.

Revista: Journal of Perinatal Medicine 50(8):1150-1156.

doi: [10.1515/jpm-2021-0372](https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0372). PMID: 35533646.

Fecha de publicación: Mayo 2022

Factor de Impacto (2023): 1.9 (Q2)

Diego Andrés Mazabanda López, Carla Taboada Rubinos, Andrea Hernández Ortega, Lucía del Mar Pérez Guedes, Lourdes Urquía Martí and Fermín García-Muñoz Rodrigo*

Management of neonates with 35 weeks of gestational age or more with infectious risk factors at birth: opportunities for improvement

<https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0372>

Received July 27, 2021; accepted April 10, 2022;

published online May 11, 2022

Abstract

Objectives: The Northern California Kaiser-Permanente Neonatal Sepsis Risk Calculator (SRC) has proved to be safe and effective in reducing laboratory tests, hospital admissions, and administration of antibiotics to patients at risk of early-onset neonatal sepsis (EONS). Many studies have focused on maternal chorioamnionitis as the principal risk factor for EONS. We wanted to know if the use of the SRC could be equally efficient in the context of several other infectious risk factors (IRF), in addition to chorioamnionitis, such as intrapartum maternal fever, GBS colonization and/or prolonged rupture of membranes (PROM).

Methods: Systematic study of neonates with ≥ 35 weeks gestational age (GA), born in our tertiary university hospital during a period of 18 months. Patients were retrospectively assessed with the SRC and its recommendations were compared with the actual management. A bivariate analysis of perinatal interventions, and outcomes was performed.

Results: A total of 5,885 newborns were born during the study period and 1783 mothers (31%) had at least one IRF. The incidence of culture-proven EONS was 0.5%. The use of the SRC would have reduced laboratory evaluations (CBC and CRP) from 56.2 to 23.3%, and blood cultures, hospital admissions and antibiotic therapy from 22.9 to 15.5%, 17.8 and 7.6%, respectively. The management based

on patients' symptoms would have shown a reduction to 7.5% in all the outcomes of interest.

Conclusions: Both, the SRC and the management based on clinical findings, are safe and efficient to reduce the number of analytical studies, hospital admissions and administration of antibiotics to neonates with IRF.

Keywords: antibiotic therapy; early-onset neonatal sepsis; infectious risk factors; maternal chorioamnionitis; sepsis workup.

Introduction

The optimal management of the asymptomatic term or near-term newborn with infectious risk factors (IRF) remains controversial for clinicians [1]. Traditional IRFs include maternal third trimester urinary tract infection or vaginal or rectal colonization by group B streptococcus (GBS), a previous infant with an early-onset neonatal sepsis (EONS) by GBS, prolonged rupture of membranes (PROM) (longer than 18 or 24 h), intrapartum maternal fever, and chorioamnionitis. In the past, most recommendations and algorithms used for the management of newborns with IRF were based on studies prior to the systematic use of intrapartum antibiotic prophylaxis against GBS, the most frequently pathogen isolated in EONS [2]. On the other hand, chorioamnionitis has received a special attention since it is diagnosed in 0.1–2% of all pregnancies, with a higher incidence at lower gestational ages (GA) [3], increasing the risk of EONS [4]. For this reason, most scientific societies, including the American Academy of Pediatrics [5], a decade ago recommended that all infants born to mothers with chorioamnionitis should be evaluated with laboratory tests, including a blood culture, and should be treated with broad spectrum antibiotics for at least 48 h. More recently, this approach began to be reevaluated [6]. Several studies and expert opinions suggested that such an approach was probably unnecessary in many infants or even harmful, interfering with breastfeeding and the establishment of the maternal-infant bond, altering the patient microbiota with unknown long-term

*Corresponding author: Fermín García-Muñoz Rodrigo, Division of Neonatology, Hospital Universitario Materno-Infantil de Las Palmas, Avenida Marítima del Sur S/N, 35016 Las Palmas de Gran Canaria, Spain, Phone: +34 928444505, Fax: +34 928 444694, E-mail: fgarciamu@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-6028-9158>

Diego Andrés Mazabanda López, Carla Taboada Rubinos, Andrea Hernández Ortega, Lucía del Mar Pérez Guedes and Lourdes Urquía Martí, Division of Neonatology, Hospital Universitario Materno-Infantil de Las Palmas, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

consequences, and increasing the risk of side effects of medication or errors related to health care [6, 7]. In addition, other studies with large populations of asymptomatic term or near-term newborns with IRF showed that the probability of developing an EONS was nearly absent [8, 9]. Furthermore, the usefulness of laboratory tests, such as complete blood cell count (CBC) has been questioned [10], and even the performance of routine blood cultures in asymptomatic patients may not be beneficial since the results can be difficult to interpret, as in cases of contaminated cultures or transient bacteremia in patients who already receive antibiotics and in whom the blood culture was not repeated before treatment [1].

Over the past decade, the Northern California Kaiser-Permanente Neonatal Sepsis Risk Calculator (SRC) was developed in North America [11–13], based on objective parameters commonly available at the time of delivery, as well as on the clinical evaluation of the newborn in the first hours of life. The calculator considers the current incidence of bacteriologically confirmed EONS in the center, the newborn GA in weeks and days, the mother's maximum temperature during delivery, her GBS status (positive, negative, or unknown), and whether she received antibiotics during delivery, as well as the type of antibiotics and their duration. The calculator carries out recommendations for the management of patients, in addition, considering the clinical condition of the patient, differentiating clinical illness from equivocal symptoms or well appearing infants [13]. The application of this tool has been shown to be safe in different settings and several authors have reported its efficacy in reducing laboratory tests, hospital admissions and administration of antibiotics to patients [14–16].

The aim of our study was to know the proportion of newborns with IRF born in our maternity, how many of them were evaluated by laboratory tests or blood culture, and how many were admitted and receive antibiotics according to the usual protocols during the study period. Most importantly, we wanted to know if the use of the SRC could reduce the number of sepsis workups and hospital admissions, and if it could safely help to optimize the use of antibiotics in our setting in the context of IRF, including chorioamnionitis, but also intrapartum maternal fever without chorioamnionitis, GBS colonization and PROM, or the combination of them. Additionally, the safety and efficiency of the management based on close clinical observation and regular physical examination of the infant was also studied.

Subjects and methods

We carried out a systematic study of all newborns with a GA ≥ 35 weeks, born in our tertiary university hospital during a period of 18 months (January/2018 to June/2019). Our center, Las Palmas Children's Hospital, serves a mixed urban and rural population of around 850,000 people in Gran Canaria. This is the only facility with a level 3 NICU, being a reference for the entire province, which includes two other islands with a total of 1.13 million inhabitants. Healthy newborns are cared for in the maternity ward together with their mothers. When surveillance or more complex treatments are necessary, patients are admitted to the neonatal general ward, to the intermediate care ward or to the NICU of the Neonatology Service, according to the severity of their condition.

We reviewed the maternal and neonatal clinical records and collected sociodemographic and clinical data according to a pre-specified data collection form. Outborn infants and patients with major congenital anomalies were excluded. We also excluded infants with birth weight less than 2,000 g, as they are generally admitted to the neonatal general ward per protocol, regardless of whether they have IRF or not. During this period, the clinical management of patients was carried out based on local protocols, mostly derived from international recommendations [2, 5] (Supplementary Figure 1). The IRF considered for the present study were maternal GBS status, intrapartum maternal fever $\geq 38^\circ\text{C}$, PROM ≥ 18 h, and clinical chorioamnionitis diagnosed by the attending obstetrician and registered in the maternal clinical record. All patients with at least one IRF underwent a retrospective risk assessment for EONS according to the SRC. The main outcome of the study was to compare the proportion of laboratory tests, blood cultures, hospital admissions and administration of antibiotics carried out during the period, with those that would have been carried out according to the SRC recommendation, and with those that would have occurred with the management based initially on the patient clinical observation and regular physical examination. In our center, during the period 2017–2019, the incidence of EONS was 0.39‰. However, for the risk calculation, a more conservative value of 0.5‰ was adopted.

The statistical analysis was performed with the SPSS package, version 25 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Continuous variables with normal distribution are expressed as mean and standard deviation (SD) and the differences between groups were studied with the Student's *t*-test. When not normally distributed they are expressed as median and interquartile range (IQR) and were compared with the Mann-Whitney *U* test. Qualitative variables are expressed as proportions (%) and were analyzed with the Chi-square or Fisher's exact test, as appropriate. A bivariate analysis of patient characteristics, perinatal interventions, and outcomes was performed. All statistical tests were two-tailed, and statistical significance was established at $p < 0.05$.

The study was approved by the Center's Research Ethics Committee (Code: 2019-381-1). Given the use of anonymized data from medical records as part of the quality control of the healthcare activity, written informed consent from parents or caregivers was not deemed necessary.

Results

During the study period, 6,005 deliveries were assisted in our maternity with a total of 6,144 newborns. Of the total deliveries, 5,752 (95.8%) were gestations of ≥ 35 weeks, with a total of 5,885 newborns. Of these 5,752 mothers, 1,783 (31%) had at least one IRF, affecting to a total of 1,796 newborns (30.5%). For the present study, six newborns with a GA of 35 weeks and a birth weight less than 2,000 g were excluded.

The demographics and clinical characteristics of the mothers and newborns with and without IRF are summarized in Table 1. The age distribution of the mothers was similar in both groups, as was the type of delivery. Mothers with IRF were less frequently diabetic or hypertensive. The proportion of low-birth weight infants was lower among patients with IRF, but they were more frequently hospitalized than the newborn from the general population. Table 2 shows the proportion of newborns with IRF who underwent laboratory tests, and/or blood cultures, who were admitted to the hospital and who received empirical antibiotic therapy due to the risk or suspicion of EONS. It also shows the projection of what would have happened if the SRC or a management based exclusively on the

patient's clinical condition had been used. All outcomes of interest would have improved and the administration of antibiotics, specifically, would have been reduced from 22.9% to 7.5–7.6% of patients. Table 3 shows the distribution of the IRF and the proportion of mothers and infants that received antibiotic therapy, as well as the result of the infants' blood cultures, which were positive in 3 cases (0.5%). Seventeen mothers exhibited all three IRF (GBS colonization, fever, and PROM ≥ 18 h), but none of their children developed EONS with a positive blood culture.

The clinical evolution of the patients with a positive blood culture is summarized in Table 4. Two of them (cases 1 and 2) presented with clinical symptoms at the time of the first evaluation and the SRC strongly recommended evaluation and administration of antibiotics. Patient one died on day three of life and Patient two was treated for 10 days, and the evolution was favorable (see Table 4 for details). Patient number three, a late preterm of 35-week GA, with unknown maternal colonization at the time of delivery, 1 h of ROM, and afebrile mother, was asymptomatic during the first 16 h of life and the SRC yielded a low risk, recommending routine observation. Subsequently, he exhibited hypoglycemia and poor feeding, and a sepsis workup was indicated showing leukopenia, but normal C-reactive protein (CRP). Although empirical antibiotic therapy was immediately started, the evolution was unfavorable developing disseminated intravascular coagulation, severe brain haemorrhage, and multi-organ failure, dying on day four of life.

No readmissions for EONS were found after hospital discharge. Only a 5-day-old female infant without IRF, who was discharged from the maternity ward at 48 h of age with

Table 1: Demographic and clinical characteristics of mothers and newborns from the general population and the population with infectious risk factors (IRF).

Maternal and newborn characteristics		General population Mothers = 5,752 Newborns = 5,885	Mothers with IRF Mothers = 1,783 Newborns = 1,796
Maternal age, years	<18	46 (0.8)	11 (0.6)
	18–34	3,842 (66.8)	1,200 (67.3)
	>34	1,864 (32.4)	572 (32.1)
Gestational or pregestational diabetes		486 (8.4)	84 (4.7)
Chronic or pregnancy-induced hypertension		462 (8.0)	75 (4.2)
Type of delivery	Vaginal	4,635 (78.8)	1,456 (81.1)
	Forceps	576 (9.8)	144 (8.0)
	Cesarean section	628 (10.7)	185 (10.3)
Infant birth-weight, g	Vaginal breech	46 (0.8)	11 (0.6)
	<2,500	612 (10.4)	106 (5.9)
	2,500–4,000	4,910 (83.4)	1,558 (86.7)
Hospital admission of the newborn	>4,000	363 (6.2)	132 (7.3)
		812 (13.8)	412 (22.9)

All values are n (%). IRF, Infectious Risk Factors.

Table 2: Main outcomes and comparison with the projection if the Kaiser-Permanente Neonatal Sepsis Risk Calculator had been used or if the initial management had been based on the clinical findings.

Outcomes	Actual n=1,796	Projection according to the EONS risk calculator n=1,796	Management according to the patient's symptoms n=1,796
Complete blood count and C-reactive protein	1,010 (56.2)	418 (23.3)	135 (7.5)
Blood culture	412 (22.9)	275 (15.3)	135 (7.5)
Hospital admission	412 (22.9)	319 (17.8)	135 (7.5)
Antibiotic therapy	412 (22.9)	136 (7.6)	135 (7.5)

All values are n (%). EONS, Early-onset neonatal sepsis.

Table 3: Distribution of Infectious Risk Factors and relationship with positive blood culture in the newborn.

Infectious risk factor		n=1796	Maternal antibiotic therapy	Newborn antibiotic therapy	Duration of newborn treatment (days) ^a	Positive blood culture of the newborn
Maternal GBS colonization	Negative	866/1796 (48.2)	866/866 (100)	279/866 (32.2)	3 (2–4)	–
	Positive	793/1796 (44.2)	633/793 (79.8)	105/793 (13.2)	3 (2–5)	1 GBS ^b
	Unknown	137/1796 (7.6)	73/137 (53.3)	34/137 (24.8)	3 (2–5)	1 GBS ^b
PROM ≥ 18 h		897/1796 (49.9)	897/897 (100)	205/897 (22.9)	3 (2–5)	1 <i>Proteus mirabilis</i> ^c
Fever ≥ 38 °C		360/1796 (20.0)	360/360 (100)	261/360 (72.5)	3 (2–4)	–
Chorioamnionitis		215/1796 (12.0)	215/215 (100)	214/215 (99.5)	2 (2–3)	–

All values are n/N (%). PROM, Prolonged Rupture of Membranes; GBS, Group B Streptococcus. ^aMedian and Interquartile Range. Only those patients who received antibiotics are included. ^bOf the two patients who developed early-onset neonatal sepsis by GBS, the mother with a positive vaginal-rectal colonization had received intrapartum antibiotic therapy, but the mother with an unknown result did not. ^cThe mother of the infant who developed sepsis by *Proteus mirabilis* had received broad-spectrum antibiotics for more than 4 h.

Table 4: Clinical presentation and evolution of patients with a positive blood culture.

Case	GA (weeks)	Symptoms at the time of the first assessment	Risk of EONS by SRC (%)	SRC recommendation	Antibiotic start (hours)	WBC count (cells/mm ³)	CRP (mg/dl)	Blood culture	Duration of antibiotic therapy (days)	Outcome
1	41 ⁺¹	Perinatal asphyxia. Foul smelling amniotic fluid. Meconium aspiration	2.07	Empiric antibiotics Vitals per NICU	1	9,500	7.2	GBS	3	Death
2	39 ⁺⁰	Tachypnea maintained for more than 12 h	0.38	Empiric antibiotics Vitals per NICU	14	9,900	0.8	<i>Proteus mirabilis</i>	10	Discharge healthy
3	35 ⁺⁶	Initially asymptomatic. At 16 h of life: Hypoglycemia and poor feeding	0.02	No culture No antibiotics Routine vitals	18	2,300	0.66	GBS	4	Death

GA, Gestational age; EONS, Early-onset neonatal sepsis; SRC, Northern California Kaiser-Permanente Neonatal Sepsis Risk Calculator; WBC, White blood cells; CRP, C-Reactive protein; GBS, Group B Streptococcus.

a normal physical examination, was readmitted on day five of life due to fever, and the blood culture was positive for *Escherichia coli*. She received antibiotic treatment for 10 days with a favorable evolution.

Discussion

As shown in the results section and in Tables 1 and 2, approximately one third of the newborns ≤35 weeks GA in our setting were exposed to some IRF. Some analytical studies (CBC and CRP) were carried out in half of them, representing 17.2% of the total population. In addition, a blood culture was obtained, and antibiotics administered to 412 patients, 7% of the total group of infants. Thus, approximately 137 newborns received antibiotic therapy

for each case of bacteriologically confirmed EONS. These figures are similar to those previously reported in the literature, in which, according to commonly used guidelines, 15–20% of newborns ≥35 weeks of GA undergo a sepsis workup for risk or suspicion of EONS, and 5–8% are treated with antibiotics [17–19]. Our results show the potential of both, the SRC and the management based on clinical findings, to reduce the number of analytical studies (CBC, CRP, and blood cultures), hospital admissions and administration of antibiotics to neonates with IRF in our setting. Similar findings have been recently reported by several authors [14–16]. However, it has also been pointed out that even asymptomatic newborns without IRF can develop EONS [20], as was the case of our third patient that developed clinical symptomatology at 16 h of life, being evaluated for sepsis and admitted for antibiotic therapy. He

exhibited neutropenia (634 neutrophils/ mm^3) and GBS was isolated in the blood culture. In this case, neither the SRC nor the initial clinical evaluation in the first 12 h of life could anticipate the development of an EONS.

Although some authors have drawn attention to the possible lack of safety of the management based on the SRC [21], in our study we found no inferiority with respect to routine management. The recent systematic review and meta-analysis by Achten et al. concluded that the use of the SRC is useful to reduce the use of antibiotics, without neglecting to diagnose a significant number of newborns with EONS [16].

Perhaps the most controversial infectious risk group regarding its management using the SRC is that of patients with antecedents of maternal chorioamnionitis. At the end of the last century, the incidence of EONS in infants born to mothers with chorioamnionitis was reported between 80 and 200 cases per thousand live newborns [22, 23]. Subsequently, intrapartum antibiotic therapy significantly reduced this incidence and, although it varies according to center, it is currently estimated to be around 4‰ (95% CI 0.5–7.5‰) [24]. This condition, in fact, was not included in the original design of the calculator due to the subjective component of the diagnosis [12]. However, the SRC currently allows adjustment of the baseline risk of sepsis from 0.1 to 4‰. In our center, during the study period, 213 mothers of the 5,752 included (3.7%) were diagnosed with clinical chorioamnionitis and received intrapartum antibiotic therapy. Of the 215 exposed children (two twin pregnancies), none developed culture proven EONS. However, this was the risk group in which newborns received antibiotics most frequently (99.5%), followed by infants whose mothers had intrapartum fever (72.5%). The overall duration of antibiotic therapy was (median and IQR) 3 (2–4) days, similar for all risk groups.

The design of our study, together with the small number of patients with a positive blood culture, do not allow us to study the value of the CBC or CRP in the early diagnosis of EONS, although infants with infection had lower total leukocyte counts (mean [SD]): 7,233 (4,277) vs. 17,607 (6,312) cells/ mm^3 (not significant), and higher CRP: 2.8 (3.7) vs. 1.2 (2.3) mg/dl ($p=0.005$). Previous studies have already shown the low value of the leukocyte count, although patients with confirmed sepsis tend to have lower total leukocyte and neutrophil counts [25]. In our study, 55 newborns (3.1%) received antibiotics for seven or more days, based mainly on the clinical evolution and/or the persistent elevation of acute phase reactants. This could be due to concerns about the possible existence of “blood culture negative sepsis” [26]. In this regard, emphasis should be placed on obtaining

appropriate samples to avoid contamination, as well as obtaining sufficient blood for culture since, as previously demonstrated, a 1 mL sample reaches a sensitivity of 100% in the detection of pathogens in blood [27]. In our cohort, only two blood cultures (0.5%) were considered contaminated, one by *Micrococcus luteus* and another by *Rothia dentocariosa* [28], which represents a good result considering the reported variability among centers, which range between 0.6% and more than 6% [29]. The value of CRP has also been widely questioned due to its low sensitivity and its elevation in multiple non-infectious processes [30]. In the case of the evaluation of late sepsis (>72 h) some authors consider it more useful to increase the volume of blood for culture than its use for the determination of acute phase reactants [31, 32].

Another controversial issue is the possible influence of antibiotics administered to the mother, which could make the newborn's cultures negative. In our center, the culture medium used is the BD BACTEC Peds Plus/F (digested soy-casein broth enriched with CO_2), which contains resins capable of neutralizing the antibiotic activity, although this capacity may vary depending on the dose of the antibiotic and the time of sample collection. In addition, the resins present in this medium could not be able to adequately neutralize preparations containing meropenem or antifungals (fluconazole) [33].

Our study has some limitations. First, it is a hypothetical single-center study with retrospectively collected data, so its internal validity depends on the accuracy of the data collection. Furthermore, culture confirmed EONS is a rare event and more prospective studies would be necessary to accurately assess the sensitivity and specificity of any diagnostic tool to allow the generalizability of the results. But it also has some strengths. Our study comprises a complete cohort of babies born during a defined period of time, including patients with different IRF, not just maternal chorioamnionitis, or infants who received antibiotics, like most similar studies. Modern electronic medical record systems make data collection and patient monitoring relatively easy and reliable.

In conclusion, both the SRC and the management based on clinical findings appear to be appropriate and safe tools for reducing the number of laboratory tests, blood cultures, and hospital admissions, as well as the use of antibiotics in term and near-term newborns with IRF. Nevertheless, the clinical surveillance of infants with IRF remains an essential aspect of clinical practice. The effectiveness of this approach is currently being evaluated prospectively in our center.

Research funding: There was no funding for this research.

Author contributions: All authors have accepted responsibility for the entire content of this manuscript and approved its submission.

Competing interests: The Authors declare no conflict of interest.

Informed consent: Informed consent was deemed not necessary for this study given the use of anonymized data from medical records as part of the quality control of the healthcare activity.

Ethical approval: The local Institutional Review Board approved the study.

Data availability: Deidentified individual data are available on request.

References

- Hooven TA, Polin RA. Time to overhaul the "Rule out sepsis" workup. *Pediatrics* 2017;140:e20171155.
- Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Division of bacterial diseases, national center for immunization and respiratory diseases, centers for disease control and prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep (Morb Mortal Wkly Rep)* 2010;59:1–36.
- García-Muñoz Rodrigo F, Galán Henríquez G, Figueras Aloy J, García-Alix Pérez A. Outcomes of very-low-birth-weight infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis: a multicentre study. *Neonatology* 2014;106:229–34.
- Galán Henríquez G, García-Muñoz Rodrigo F. Chorioamnionitis and neonatal morbidity: current perspectives. *Res Rep Neonatol* 2017;7:41–52.
- Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012;129:1006–15.
- Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. *J Pediatr* 2015;166:1070–4.
- Mukhopadhyay S, Lieberman ES, Puopolo KM, Riley LE, Johnson LC. Effect of early-onset sepsis evaluations on in-hospital breastfeeding practices among asymptomatic term neonates. *Hosp Pediatr* 2015;5:203–10.
- Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, Cason S, Ottolini MG. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:430–4.
- Cantoni L, Ronfani L, Da Riol R, Demarini S, Perinatal Study Group of the Region Friuli-Venezia Giulia. 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. *J Pediatr* 2013;163:568–73.
- Jackson GL, Engle WD, Sendelbach DM, Vedro DA, Josey S, Vinson J, et al. Are complete blood cell counts useful in the evaluation of asymptomatic neonates exposed to suspected chorioamnionitis? *Pediatrics* 2004;113:1173–80.
- Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics* 2011;128:e1155–63.
- 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.
- Northern California Kaiser-Permanente. Neonatal early-onset sepsis calculator. Available from: <https://neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org>. Visited March 2021.
- 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.
- Strunk T, Buchiboyina A, Sharp M, Nathan E, Doherty D, Patole S. Implementation of the neonatal sepsis calculator in an Australian tertiary perinatal centre. *Neonatology* 2018;113:379–82.
- 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.
- Mukhopadhyay S, Eichenwald EC, Puopolo KM. Neonatal early-onset sepsis evaluations among well-appearing infants: projected impact of changes in CDC GBS guidelines. *J Perinatol* 2013;33:198–205.
- 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. *Joint Comm J Qual Patient Saf* 2016;42:232–9.
- 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.
- 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:e20182894.
- Carola D, Vasconcellos M, Sloane A, McElwee D, Edwards C, Greenspan J, et al. Utility of early-onset sepsis risk calculator for neonates born to mothers with chorioamnionitis. *J Pediatr* 2018;195:48–52.e1.
- Yoder PR, Gibbs RS, Blanco JD, Castaneda YS, St Clair PJ. A prospective, controlled study of maternal and perinatal outcome after intra-amniotic infection at term. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:695–701.
- Sperling RS, Ramamurthy RS, Gibbs RS. A comparison of intrapartum versus immediate postpartum treatment of intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol* 1987;70:861–5.
- Braun D, Bromberger P, Ho NJ, Getahun D. Low rate of perinatal sepsis in term infants of mothers with chorioamnionitis. *Am J Perinatol* 2016;33:143–50.
- Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics* 2010;126:903–9.
- Cantey JB, Baird SD. Ending the culture of culture-negative sepsis in the neonatal ICU. *Pediatrics* 2017;140:e20170044.

Publicación 2

Título: Improved efficiency in the management of newborns with infectious risk factors by the sepsis risk calculator and clinical observation

Autores: Mazabanda López DA, Urquía Martí L, Reyes Suárez D, Siguero Onrubia M, Borges Luján M, García-Muñoz Rodrigo F.

Revista: Jornal de Pediatria; 100(1):100-107.

doi: [10.1016/j.jpmed.2023.07.008](https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2023.07.008).

Fecha de publicación: Enero 2024.

Factor de Impacto (2023): 2,8 (Q1)



Jornal de
Pediatria
www.jpmed.com.br



CORRIGENDUM

**Corrigendum to <Improved efficiency in the
management of newborns with infectious risk factors by
the sepsis risk calculator and clinical observation>
<Jornal de Pediatria 100 (2024) 100/107>**

**Diego Andrés Mazabanda López^a, Lourdes Urquia Martí^b, Desiderio Reyes Suárez^b,
Marta Sigüero Onrubia^b, Moreyba Borges Luján^b, Fermín García-Muñoz Rodrigo^{b,*}**

^a General University Hospital Dr. Balmis, Neonatal Unit, Alicante, Spain

^b Hospital Universitario Materno-Infantil de Las Palmas, Division of Neonatology, University of Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC), Las Palmas de Gran Canaria, Spain

The authors regret to inform that affiliation b was incomplete. The full and corrected affiliation is as follows: Hospital Universitario Materno-Infantil de Las Palmas, Division of Neonatology, University of Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC), Las Palmas de Gran Canaria, Spain.

The authors would like to apologise for any inconvenience this may have caused.



ORIGINAL ARTICLE

Improved efficiency in the management of newborns with infectious risk factors by the sepsis risk calculator and clinical observation



Diego Andrés Mazabanda López ^{1a}, Lourdes Urquía Martí ^{1b}, Desiderio Reyes Suárez ^{1b}, Marta Siguero Onrubia ^{1b}, Moreyba Borges Luján ^{1b}, Fermín García-Muñoz Rodrigo ^{1b,*}

^a General University Hospital Dr. Balmis, Neonatal Unit, Alicante, Spain

^b Hospital Universitario Materno-Infantil de Las Palmas, Division of Neonatology, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

Received 7 June 2023; accepted 24 July 2023

Available online 24 September 2023

KEYWORDS

Antibiotic therapy;
Early-onset neonatal
sepsis;
Infectious risk
factors;
Maternal
chorioamnionitis;
Sepsis workup

Abstract

Objective: To evaluate the efficiency of the sepsis risk calculator and the serial clinical observation in the management of late preterm and term newborns with infectious risk factors.

Method: Single-center, observational, two-phase cohort study comparing the rates of neonates born ≥ 35 weeks' gestation, ≥ 2000 g birthweight, and without major congenital anomalies, who were screened and/or received antibiotics for early-onset neonatal sepsis risk at our center during two periods, before (January/2018–June/2019) and after (July/2019–December/2020) the implementation of the sepsis risk calculator.

Results: A total of 1796 (Period 1) and 1867 (Period 2) patients with infectious risk factors were included. During the second period, tests to rule out sepsis were reduced by 34.0 % (RR, 95 %CI): 0.66 (0.61, 0.71), blood cultures by 13.1 %: 0.87 (0.77, 0.98), hospital admissions by 13.5 %: 0.86 (0.76, 0.98) and antibiotic administration by 45.9 %: 0.54 (0.47, 0.63). Three cases of early-onset neonatal sepsis occurred in the first period and two in the second. Clinical serial evaluation would have detected all true cases.

Conclusions: The implementation of a sepsis risk calculator in the management of newborns ≥ 35 weeks GA, ≥ 2000 g birthweight, without major congenital anomalies, with infectious risk factors is safe and adequate to reduce laboratory tests, blood cultures, hospital admissions, and antibiotics administration. Serial clinical observation, in addition, could be instrumental to achieve or even improve this goal.

Data regarding the first period mentioned in this study were already published as a "hypothetical study", as is stated in the text (Mazabanda López DA, et al. Management of neonates with 35 weeks of gestational age or more with infectious risk factors at birth: opportunities for improvement. *J Perinat Med* 2022;50:1150–6.). However, the present study is a prospective analysis that shows the real improvements derived from the intervention of interest. Deidentified individual data are available on request.

* Corresponding author.

E-mail: fgarciamu@gmail.com (F. García-Muñoz Rodrigo).

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2023.07.008>

0021-7557/© 2023 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Early-onset neonatal sepsis (EONS) is a life-threatening condition in the immediate neonatal period, defined as bacteremia or bacterial meningitis occurring within the first 72 h after birth. Commonly, a positive culture is considered a case of EONS when a known pathogenic species is isolated, the patient exhibits compatible symptoms, and receives an appropriate course of antibiotics. Traditional infectious risk factors (IRF) are maternal vagino-rectal colonization by group B streptococci (GBS), prolonged rupture of membranes (≥ 18 h), intrapartum maternal fever, and maternal chorioamnionitis (MCA). MCA has received special attention since it affects 0.1–2 % of all pregnancies, its incidence is higher at lower gestational ages (GA) and increases the risk of EONS.^{1,2} However, over the past two decades, as the use of intrapartum antibiotics has increased, a decrease in the incidence of EONS has been observed, even among infants born to mothers with chorioamnionitis.³ On the other hand, several studies indicate that the use of antibiotics in most newborns is probably unnecessary and could even be harmful. Broad-spectrum antibiotics can alter the patient's microbiota with long-term consequences.^{4,5} Furthermore, admission of newborns for administration of antibiotics could interfere with breastfeeding and the establishment of the mother-infant bond and increase the risk of errors related to healthcare or medication side effects.^{6,7} In addition, other studies with large populations of term or near-term infants with IRF who were asymptomatic showed that the risk of developing EONS was extremely low.⁸ Based on all this evidence, current guidelines for the management of at-risk patients have been updated.^{9,10} Although the assessment and management of infants with IRF is common in clinical practice, it remains a great challenge to identify which babies are at high risk of EONS and, therefore, to establish the indication to initiate early broad-spectrum antibiotic therapy.¹¹ As a consequence, there is still a wide variability in clinical practice.¹²

A body of evidence has accumulated to date showing that the use of a multivariate risk assessment, such as the Northern California Kaiser-Permanente Neonatal Sepsis Risk Calculator (SRC)¹³ is associated with a significant reduction in the use of empirical antibiotics in neonates with IRF. However, the available evidence regarding its safety is limited, so more studies are needed, especially outside the US, where the SRC was initially developed.¹⁴ In our center, a previous retrospective study seeking to optimize the use of antibiotics in newborns ≥ 35 weeks GA showed that the use of the SRC would have decreased significantly the number of infectious workups and hospital admissions of newborns with IRF, as well as the proportion of infants receiving antibiotics.¹⁵ The objective of the present study was to prospectively evaluate the efficiency of the implementation of the SRC in our setting and to know if a management based on clinical observation would have been equally safe and efficient. The authors hypothesized that the implementation of

the SRC would reduce laboratory draws, hospital admissions, and the administration of broad-spectrum antibiotics to neonates ≥ 35 weeks GA with IRF and that the management based on clinical observation would not be inferior.

Methods

The authors carried out a systematic, observational, two-phase cohort study, of the management of newborns ≥ 35 weeks GA with IRF, born in our maternity hospital comparing two 18-month periods. During Period 1 (January 1, 2018 to June 30, 2019), before the introduction of the SRC, management criteria were based on local protocols, mostly derived from international recommendations.¹⁵ During the second Period (July 1, 2019 to December 31, 2020), after the introduction of the SRC, an internal management protocol for newborns with IRF was developed based on the SRC. All patients with at least one IRF were evaluated using the protocol, although the final management decision rested with the attending neonatologist. The main outcomes were the proportion of analytical studies, blood cultures, hospital admissions, and antibiotic administration before and after the implementation of the SRC. Maternal and neonatal medical records were reviewed, collecting sociodemographic and clinical data on a predesigned collection form. Outborn patients and newborns with major congenital anomalies were excluded. Newborns weighing less than 2000 g were also excluded since they are admitted regardless of the IRF. The IRFs considered for this study were: positive maternal GBS-vagino-rectal exudate, intrapartum maternal fever $\geq 38^\circ\text{C}$, prelabor rupture of membranes ≥ 18 h, and MCA, as registered by the attending obstetrician in the maternal clinical record. In the studied center, during the period 2017–2019 (3 years), the incidence of early neonatal sepsis was 0.39‰. However, to calculate the risk using the SRC, the slightly more conservative value of 0.5‰ was used. Infants with MCA were considered directly as medium risk and managed accordingly. For these patients, given the increased risk of EONS, a pre-test risk of 4‰ has been recommended.¹⁶

Statistical analysis

Data were collected in an Excel spreadsheet and statistical analysis was performed with the statistical software SPSS v.25 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Continuous variables with a normal distribution are expressed as mean and standard deviation (SD) and the differences between groups were studied using the Student's *t* test. Continuous variables not normally distributed are presented as the median and interquartile range (IQR) and were compared using the Mann–Whitney *U* test. Qualitative variables are expressed as proportions (%) and were analyzed using the Chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. A bivariate analysis of patient characteristics, perinatal interventions, and

outcomes was performed. The Risk Ratio (RR) for the main outcomes was calculated by Poisson regression with robust estimation of the variance and is expressed as RR and 95 % confidence intervals (95 % CI). All statistical tests were two-tail performed, and statistical significance was set at p -value <0.05 .

This project was approved by the Centre's Research Ethics Committee (Registration Number: 2021-238-1). Since this is an observational study with anonymized data from medical records as part of the quality control of care activity and of adherence to the unit protocols, signing a written informed consent form was not deemed necessary.

Results

Figure 1 shows the number of deliveries and newborns assisted in the maternity hospital during the study periods, the management recommendations according to the current protocols, and the incidence of EONS in each period. The results of Period 1 have been published in detail previously.¹⁵ For the present study a total of 1796 patients ≥ 35 weeks GA with at least one IRF (Period 1) are compared to 1867 newborns (Period 2) with similar characteristics.

The demographic and clinical characteristics of the mothers and newborns with IRF in the two study periods are summarized in Table 1. The maternal age distribution and the proportion of pregnancy control, at least one prenatal visit to an obstetrical team, was similar in the two groups. Hypertensive states of pregnancy were similar in both groups, but the diagnoses of pregestational or gestational diabetes were higher during the second period. The distribution of IRF was similar in both periods, although the association of at least three of them was more frequent during the second period. The use of both, broad-spectrum antibiotics and specific antibiotics against GBS, was higher during the second period. There were no differences in mode of presentation, type of delivery or infants' GA or birthweight between periods.

Table 2 shows the proportion of newborns with IRF who underwent laboratory tests, blood cultures, hospital admission, and/or who received antibiotic therapy, empirically or due to suspected EONS, in the two study periods. Although the proportion of patients with equivocal or clinical disease and the proportion of positive blood cultures were similar, during the second-period tests to rule out sepsis were reduced by 34.0 % (from 56.2 % in Period 1 to 37.1 % in Period 2), blood cultures by 13.1 % (from 22.9 % to 19.9 %), hospital admissions by 13.5 % (from 22.9 % to 19.8 %) and the administration of antibiotics by 45.9 % (from 22.9 % to 12.4 %). Attending doctors complied with the SRC recommendations on 1560 (83.6 %) occasions. However, in 240 (12.9 %) patients in whom routine observation was recommended, laboratory tests or hospital admission were carried out. In addition, in 50 (2.7 %) patients in whom laboratory tests and close observation without antibiotic therapy were recommended, antibiotics were finally administered. On the contrary, the remaining 17 patients (0.9 %) were managed more conservatively than recommended by the SRC (Supplementary Table 1).

Table 3 shows the distribution of IRF and the maternal and newborn antibiotic therapy administered, together with

the positive blood cultures results and the bacteria isolated. Finally, Supplementary Table 2 shows the clinical characteristics of the six patients whose bacteriological results were positive. All patients had normal laboratory tests, including leukocyte count and C-reactive protein. Patient 1 had a positive blood culture for *Dermatobacter hominis* that was considered a contaminant and received only 4 days of antibiotics. Patients 2 and 3 had positive blood cultures for *E. coli*. The first was completely asymptomatic throughout his stay, but the second appeared ill immediately after birth. Both received antibiotic therapy with favorable evolution and were discharged without incidents. Patients 4, 5 and 6 did not present symptoms at birth but due to a history of MCA, hospital admission for surveillance was decided and blood cultures were obtained. Given the positive results, although reported as possible contaminations, antibiotic therapy was started. All of them evolved favorably and were discharged healthy.

Discussion

In the present study a total of 11,364 newborns ≥ 35 weeks GA, 3663 (32.2 %) were exposed to some IRF. Once the use of the SRC was implemented in the Department, there was a reduction in the request for analytical studies from 56.2 % to 37.1 %. Like previous studies,¹⁷⁻²¹ the present results clearly show the utility of the SRC as part of the protocol for the management of newborns ≥ 35 weeks GA with IRF to reduce blood draws, hospital admissions, and the use of antibiotics. However, although the authors managed to significantly reduce the rate of antibiotic use by 45.9 %, from 22.9 % to 12.4 %, it is still above the 5 to 8 % rate referred by others.¹⁴ Furthermore, a recent study suggests that serial clinical observation could safely reduce the use of antibiotic therapy even to one-third of that recommended by the SRC.²² In that study only 1.9 % of infants received antibiotics for a short period of time. In the present study, if the decision to screen and treat or not had been based on clinical findings and physical examination in the first hours of life, the total number of patients treated could have been between 2 and 6 % (Supplementary Table 1).

The incidence of MCA in the studied center (3.7 %) is slightly higher than that reported in the literature,^{1,2,23} and this subgroup of patients is the one that most frequently receives antibiotic therapy in our setting. However, the authors also managed to reduce its administration by 43.6 %, from 99.5 % to 56.1 % in this group of infants (Table 2). In a recent study, Money et al. showed that it would be possible to safely reduce the use of antibiotics in well-appearing infants born to mothers with MCA from 99.7 % to 2.5 % with the use of SRC.²⁴ Some authors recommend attributing a higher risk to these patients, assigning them a pre-test risk of 4%.¹⁶ At the time of the study the authors used a pre-test risk of 0.5‰ for all infants. However, patients with a history of MCA were considered intermediate risk and a blood culture was obtained systematically in these cases. The use of a pre-test risk of 4‰ also gives this recommendation, and it is the one the authors currently use. This strategy allowed us to detect bacteremia in patient number 2. *E. coli* was isolated and antibiotic therapy started at 14 h of life and the infant evolved favorably. In summary, all the patients

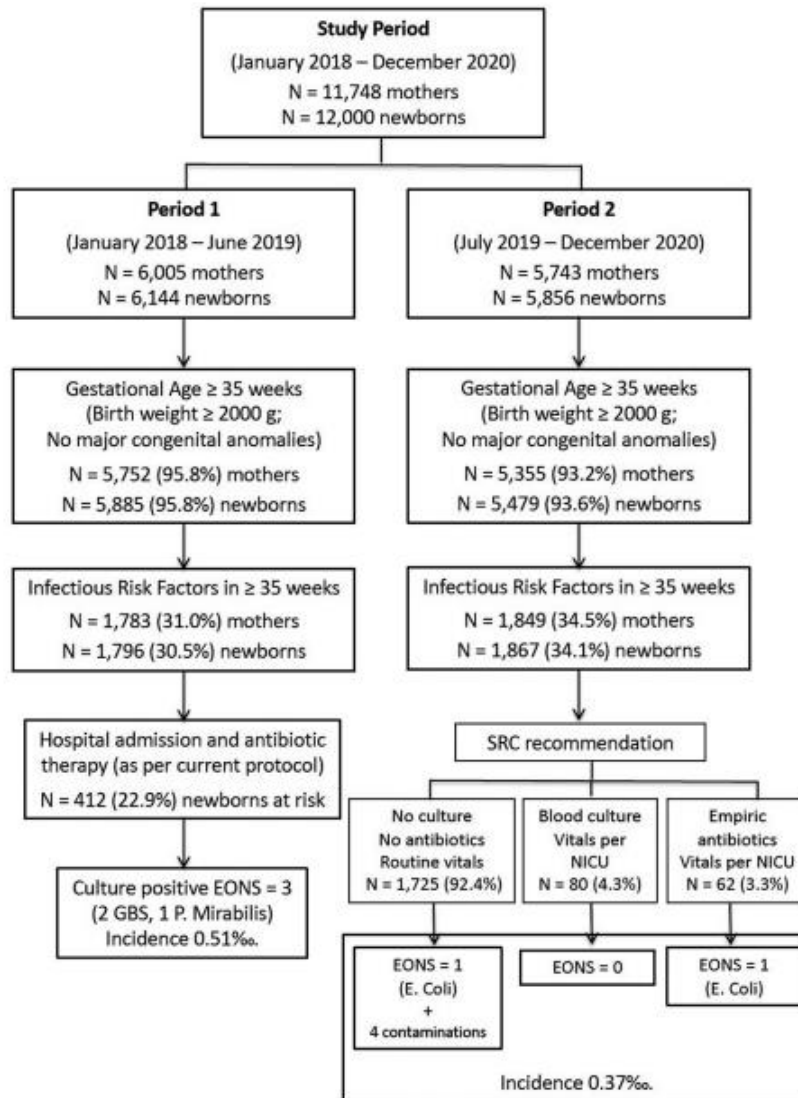


Figure 1 Flowchart. Number of deliveries and newborns assisted in our maternity hospital during the two study periods, management recommendations, and incidence of early-onset neonatal sepsis in each period.

Table 1 Demographic and clinical characteristics of mothers and newborns from two periods of study: Period 1 (January/2018 to June/2019) and Period 2 (July/2019 to December/2020), before and after the implementation of the Kaiser-Permanente Neonatal Sepsis Risk Calculator.

Maternal and newborn characteristics and perinatal interventions		Period 1 Mothers = 1783 Newborns = 1796	Period 2 Mothers = 1849 Newborns = 1867	p
Maternal age (years) ^a		31.2 (30.9–31.5)	31.2 (30.9–31.5)	0.973
Control of gestation ^b		1765 (98.3)	1821 (97.5)	0.074
Gestational or pregestational diabetes		84 (4.7)	135 (7.2)	0.001
Chronic or pregnancy-induced hypertension		75 (4.2)	79 (4.2)	0.500
Maternal GBS colonization		794 (44.2)	830 (44.5)	0.667
Maternal antibiotic prophylaxis specific for GBS colonization		245 (13.6)	668 (35.8)	< 0.001
ROM $\geq$ 18 h		897 (49.9)	883 (47.3)	0.109
Duration of membranes rupture (hours) ^c		23.8 (21.9–25.6)	22.4 (20.8–24.1)	0.289
Fever $\geq$ 38 °C		360 (20.0)	411 (22.0)	0.144
Maternal intrapartum antibiotics (other than prophylaxis for GBS colonization)		914 (52.4)	1064 (57.0)	0.005
Three IRF (Positive maternal GBS colonization + ROM $\geq$ 18 h + Fever $\geq$ 38 °C)		17 (0.9)	29 (1.6)	0.032
Chorioamnionitis		215 (12.0)	221 (11.8)	0.900
Any intrapartum maternal antibiotics more than 2 h before delivery		1186 (66.0)	1494 (80.0)	< 0.001
Fetal presentation	Cephalic	1768 (98.4)	1830 (98.0)	0.129
	Breech	28 (1.6)	33 (1.8)	
	Transverse	-	4 (0.2)	
Type of delivery	Vaginal cephalic	1456 (81.1)	1499 (80.3)	0.933
	Forceps	144 (8.0)	156 (8.3)	
	Cesarean section	185 (10.3)	192 (10.3)	
	Vaginal breech	11 (0.6)	20 (1.1)	
Gestational age (weeks) ^a		39.2 (39.2–39.3)	39.2 (39.2–39.3)	0.962
Infant Birthweight (grams) ^a		3284.8 (3262.0–3307.7)	3295.1 (3272.3–3317.9)	0.534
Intrauterine Growth Restriction		45 (2.5)	36 (1.9)	0.141
Sex (males) ^c		-	980 (52.5)	-
Multiples ^c		-	51 (2.7)	-

All values are n (%), except when otherwise specified. IRF, Infectious Risk Factors. ROM, Rupture of membranes.

^a Mean and 95 % confidence interval.

^b At least one prenatal visit to an obstetrical team.

^c Data not systematically collected during the first period.

diagnosed with EONS in whom a pathogen was isolated in the blood culture presented clinical symptoms in the first 24 h, except in one case in which *E. Coli* was isolated in the blood culture obtained due to a history of MCA. The significance of a positive blood culture in an asymptomatic newborn has been controversial for a long time.²⁵ It is difficult to establish whether these infants would develop symptoms if they were not treated and to differentiate true EONS from transient bacteremia.

In our setting, many clinicians still rely on white cell count and acute phase reactants, such as CRP or procalcitonin, for guidance in antibiotic administration. As shown in [Supplementary Figure 1](#), providers prescribe antibiotics with significantly lower risk scores than the SRC: median (IQR) 0.4 (0.2–2.3) vs 6.3 (2.3–11.8); $p < 0.001$ (Panel A). This is mainly due to the prescription of antibiotics in asymptomatic patients with a history of MCA and, although not statistically significant, higher CRP values (Panel B). However, several studies have shown the low predictive value of laboratory tests.²⁶ In fact, when CRP is excluded from the sepsis

workup panel, it is possible to reduce around 30 % the exposure of patients to antibiotics without additional risks.²⁷

The present study has limitations. Firstly, this study reflects the experience of a single center and, since patient management is a provider-dependent decision, the recommendations derived from the SRC are not always rigorously followed. The authors achieved 83.6 % compliance with the SRC recommendations, which means that further improvements are still possible. Sometimes, after the successful introduction of new practices, if strict quality control is not maintained, customs are relaxed, and less motivated clinicians return to old practices. A Quality Improvement project on this subject is currently underway in our Unit.

The present study has also some strengths. The prospective data from this study add to existing evidence showing the successful use of the SRC in infants admitted to a regional referral level III teaching hospital. The authors studied systematically all newborns during a specific period of time, including those with any of the IRFs considered in the SRC. MCA is considered an important IRF and is given

Table 2 Main outcomes and comparison between infants born in the two periods, before (January/2018 to June/2019) and after (July/2019 to December/2020), the implementation of the Kaiser-Permanente Neonatal Sepsis Risk Calculator (Risk ratios calculated by Poisson regression; Period 1 as reference).

Outcomes	Period 1		Period 2		Risk Ratio, RR (95 % CI)	p
	N = 1796	Frequency % (95 % CI)	N = 1867	Frequency % (95 % CI)		
Symptoms: Equivocal or clinical illness	135/1796	7.5 (6.3, 8.7)	139/1867	7.5 (6.3, 8.6)	0.99 (0.79, 1.24)	0.934
Complete Blood Count and C-Reactive Protein	1010/1796	56.2 (53.9, 58.5)	693/1867	37.1 (34.9, 39.3)	0.66 (0.61, 0.71)	< 0.001
Blood culture obtained	412/1796	22.9 (21.0, 24.9)	372/1867	19.9 (18.1, 21.7)	0.87 (0.77, 0.98)	0.026
Positive blood culture ^a	6/412	1.5 (0.3, 2.6)	6/372	1.6 (0.3, 2.9)	1.00 (0.99, 1.02)	0.859
Hospital admission	412/1796	22.9 (21.0, 24.9)	370/1,867	19.8 (18.0, 21.6)	0.86 (0.76, 0.98)	0.021
Antibiotic therapy (total population)	412/1796	22.9 (21.0, 24.9)	232/1,867	12.4 (10.9, 13.9)	0.54 (0.47, 0.63)	< 0.001
Antibiotic therapy (in infants exposed to MCA)	214/215	99.5 (98.6, 100)	124/221	56.1 (49.5, 62.7)	0.56 (0.50, 0.63)	< 0.001
Duration of antibiotic therapy (days) ^b	3 (2–4)		3 (2–5)			0.100

Values are n/N and % (95 % confidence intervals), except ^b: median (interquartile range). ^a Includes 3 possible contaminations during Period 1 and 4 during Period 2. MCA, Maternal chorioamnionitis.

Table 3 Distribution of Infectious Risk Factors and relationship with positive blood culture in the newborn (Period 2).

Infectious risk factor	N = 1867	Maternal antibiotic therapy (more than 2 h before delivery)	Newborn antibiotic therapy	Duration of newborn treatment (days) ^a	Positive blood culture of the newborn
Maternal GBS colonization					
Negative	882/1867 (47.2)	818/882 (92.7) ^b	140/844 (15.8)	3 (2–5)	-
Positive	830/1867 (44.5)	600/830 (72.3) ^b	70/835 (8.4)	3 (2–5)	1 <i>Dermatobacter hominis</i> ^c
Unknown	155/1867 (8.3)	76/155 (49.0) ^b	23/161 (14.3)	2 (2–3)	-
ROM ≥ 18 h	883/1867 (47.3)	842/883 (95.4)	112/886 (12.6)	3 (2–5)	-
Fever ≥ 38°C	412/1867 (22.1)	375/412 (91.0)	169/415 (40.7)	3 (2–5)	-
Chorioamnionitis	221/1867 (11.8)	212/221 (95.9)	125/223 (56.1)	3 (2–4.75)	2 <i>Escherichia Coli</i> 1 <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1 <i>Moraxella osloensis</i> 1 <i>Pseudomonas fluorescens</i>

All values are n/N (%), except

^a Median (interquartile range). ROM, Rupture of Membranes. GBS, Group B Streptococcus.

In "Duration of newborn treatment" only patients who received antibiotics are included.

^b Antibiotics were administered to some patients because of an indication different from or in addition to GBS colonization.

^c This isolation was considered a contamination. The mother of this patient did not receive intrapartum antibiotic therapy. The mothers of the other five infant in whom bacteria were isolated in the blood culture had been diagnosed with chorioamnionitis and had received broad-spectrum antibiotics for more than 4 h.

special consideration. Our digital system for recording medical histories makes data collection and patient follow-up easy and reliable. Finally, the hospital has a Maternal-Neonatal Joint Hospitalization Unit, so all patients with intermediate-risk could be admitted with their mother for close clinical monitoring until the result of the blood culture is available.

Conclusions

The implementation of the SRC in the management guidelines for newborns ≥ 35 weeks GA and ≥ 2000 g birthweight with IRF is safe and adequate to reduce laboratory tests, blood cultures, and hospital admissions, as well as the use of antibiotics. In our setting, strategies are still needed to further reduce the overuse of antibiotics. Given that not every case of EONS is predictable,⁹ serial clinical observation of at-risk infants remains the most important aspect of clinical practice. As almost all infants with proven sepsis will develop symptoms in the first 48 h of life, close observation could be instrumental in achieving or even improving all those goals.²⁸

Funding sources

There was no funding for this research.

Conflicts of interest

No financial benefits have been received or will be received from any party related directly or indirectly to the subject of this article.

Acknowledgements

The authors are greatly indebted to all the personnel, mostly doctors and nurses, participating in the care of the babies and their families.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.jpmed.2023.07.008.

References

- García-Muñoz Rodrigo F, Galán Henríquez G, Figueras Aloy J, García-Alix Pérez A. Outcomes of very-low-birth-weight infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis: a multicentre study. *Neonatology*. 2014;106:229–34. Erratum in: *Neonatology*. 2015;107:42.
- Galán Henríquez G, García-Muñoz Rodrigo F. Chorioamnionitis and neonatal morbidity: current perspectives. *Res Rep Neonatol*. 2017;7:41–52.
- Braun D, Bromberger P, Ho NJ, Getahun D. Low rate of perinatal sepsis in term infants of mothers with chorioamnionitis. *Am J Perinatol*. 2016;33:143–50.
- Fjalstad JW, Esaiassen E, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:569–80.
- Penders J, Kummeling I, Thijs C. Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;38:295–302.
- Mukhopadhyay S, Lieberman ES, Puopolo KM, Riley LE, Johnson LC. Effect of early-onset sepsis evaluations on in-hospital breastfeeding practices among asymptomatic term neonates. *Hosp Pediatr*. 2015;5:203–10.
- Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. *J Pediatr*. 2015;166:1070–4.
- Cantoni L, Ronfani L, Da Riol R, Demarini S. Perinatal Study Group of the Region Friuli-Venezia Giulia. 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. *J Pediatr*. 2013;163:568–73.
- 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:e20182894.
- Paul SP, Khattak H, Kini PK, Heaton PA, Goel N. NICE guideline review: neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment (NG195). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2022;107:292–7.
- Proclanoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr*. 2020;96:80–6.
- Mukhopadhyay S, Taylor JA, Von Kohorn I, Flaherman V, Burgos AE, Phillipi CA, et al. Variation in sepsis evaluation across a national network of nurseries. *Pediatrics*. 2017;139:e20162845.
- Northern California Kaiser-Permanente. Neonatal early-onset sepsis calculator. Available at: <https://neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org>
- 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.
- Mazabanda López DA, Taboada Rubinos C, Hernández Ortega A, Pérez Guedes LD, Urquía Martí L, García-Muñoz Rodrigo F. Management of neonates with 35 weeks of gestational age or more with infectious risk factors at birth: opportunities for improvement. *J Perinat Med*. 2022;50:1150–6.
- 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.
- Mukhopadhyay S, Eichenwald EC, Puopolo KM. Neonatal early-onset sepsis evaluations among well-appearing infants: projected impact of changes in CDC GBS guidelines. *J Perinatol*. 2013;33:198–205.
- 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.
- Strunk T, Buchiboyina A, Sharp M, Nathan E, Doherty D, Patole S. Implementation of the neonatal sepsis calculator in an Australian tertiary perinatal centre. *Neonatology*. 2018;113:379–82.
- Benincasa BC, Silveira RC, Schlatter RP, Balbinotto Neto G, Proclanoy RS. Multivariate risk and clinical signs evaluations for early-onset sepsis on late preterm and term newborns and their economic impact. *Eur J Pediatr*. 2020;179:1859–65.

21. Deshmukh M, Mehta S, Patole S. Sepsis calculator for neonatal early onset sepsis - a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34:1832–40.
22. Berardi A, Zinani I, Bedetti L, Vaccina E, Toschi A, Toni G, et al. Should we give antibiotics to neonates with mild non-progressive symptoms? A comparison of serial clinical observation and the neonatal sepsis risk calculator. *Front Pediatr.* 2022;10:882416.
23. Beck C, Gallagher K, Taylor LA, Goldstein JA, Mithal LB, Gernand AD. Chorioamnionitis and risk for maternal and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2021;137:1007–22.
24. Money N, Newman J, Demissie S, Roth P, Blau J. Anti-microbial stewardship: antibiotic use in well-appearing term neonates born to mothers with chorioamnionitis. *J Perinatol.* 2017;37:1304–9.
25. Albers WH, Tyler CW, Boxerbaum B. Asymptomatic bacteremia in the newborn infant. *J Pediatr.* 1966;69:193–7.
26. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 2010;37:421–38.
27. Singh N, Gray JE. Antibiotic stewardship in NICU: de-implementing routine CRP to reduce antibiotic usage in neonates at risk for early-onset sepsis. *J Perinatol.* 2021;41:2488–94.
28. Frymoyer A, Joshi NS, Allan JM, Cohen RS, Aby JL, Kim JL, et al. Sustainability of a clinical examination-based approach for ascertainment of early-onset sepsis in late preterm and term neonates. *J Pediatr.* 2020;225:263–8.

PRESENTACIONES EN CONGRESOS

Presentación 1.

Título: Utilidad de la calculadora de riesgo de sepsis neonatal en la optimización del manejo de neonatos ≥ 35 semanas EG

Autores: Diego Andrés Mazabanda López, Carla Taboada Rubinos, Andrea Hernández Ortega, Lucía del Mar Pérez Guedes, Lourdes Urquía Martí, Fermín García-Muñoz Rodrigo

Congreso: XXVIII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal, VIII Congreso de Enfermería Neonatal

Tipo de Presentación: Comunicación oral

Fecha: 2021

CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN

El Comité del **XXVIII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal**
VIII Congreso de Enfermería Neonatal,

Certifica que los autores:

Diego Andrés Mazabanda López, Carla Taboada Rubinos, Andrea
Hernandez Ortega, Lucía del Mar Pérez Guedes, Lourdes Urquía
Martí, Fermín García-Muñoz Rodrigo

han presentado el trabajo aceptado como Comunicación Oral SENEo titulado:

**UTILIDAD DE LA CALCULADORA DE RIESGO DE SEPSIS
NEONATAL EN LA OPTIMIZACIÓN DEL MANEJO DE NEONATOS $\geq$
35 SEMANAS EG.**

En el **XXVIII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal – VIII Congreso de
Enfermería Neonatal,**

Celebrado en formato virtual del 25 al 29 de octubre de 2021.

DOCUMENTO FIRMADO DIGITALMENTE



Manuel Sánchez Luna
Presidente SENEo



Mª José Cano Ochoa
Presidenta de la SEEN

Presentación 2.

Título: Asistencia a recién nacidos ≥ 35 semanas de edad gestacional con factores de riesgo infeccioso: oportunidades de mejora.

Autores: **Diego Andrés Mazabanda López**, Carla Taboada Rubinos, Andrea Hernández Ortega, Lucía del Mar Pérez Guedes, Lourdes Urquía Martí, Fermín García-Muñoz Rodrigo

Congreso: XXIX Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal, IX Congreso de Enfermería Neonatal

Tipo de Presentación: Comunicación oral

Fecha: 2023

Presentación 3.

Título: Manejo de recién nacidos con factores de riesgo infeccioso mediante la calculadora de riesgo de sepsis y la observación clínica

Autores: **Diego Andrés Mazabanda López**, Lourdes Urquía Martí, Desiderio Reyes Suarez, Marta Sigüero Onrubia, Moreyba Borges Luján, Fermín García-Muñoz Rodrigo

Congreso: XXIX Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal, IX Congreso de Enfermería Neonatal

Tipo de Presentación: Comunicación oral

Fecha: 2023



CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN

El Comité del **XXIX Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal**
IX Congreso de Enfermería Neonatal,

Certifica que los autores:

Diego Andrés Mazabanda López, Lourdes Urquía Martí, Desiderio
Reyes Suárez, Marta Siguero Onrubia, Moreyba Borges Luján, Fermín
García-Muñoz Rodrigo

han presentado el trabajo aceptado como Comunicación Oral SENEo titulado:

**MANEJO DE RECIÉN NACIDOS CON FACTORES DE RIESGO
INFECCIOSO MEDIANTE LA CALCULADORA DE RIESGO DE
SEPSIS Y LA OBSERVACIÓN CLÍNICA.**

En el **XXIX Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal – IX Congreso de
Enfermería Neonatal,**

Celebrado en Santiago de Compostela del 4 al 6 de octubre de 2023.

Manuel Sánchez Luna
Presidente SENEo

Mª José Cano Ochoa
Presidenta de la SEEN

Trabajos publicados con ISBN 978-84-09-54435-6

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Incidencia

El Complejo Hospitalario Materno-Infantil de Las Palmas de Gran Canaria es una institución adscrita a la consejería de sanidad de Canarias y el servicio de neonatología es catalogado como una unidad de nivel de complejidad IIIC. En nuestro estudio de un total de 11.364 RN $\geq$ 35 semanas de EG nacidos en la maternidad, 3.663 (32,2%) estuvieron expuestos al menos a un FRI. No hubo diferencias significativas con respecto a las características clínicas de las madres en los 2 periodos de estudio, salvo por una mayor incidencia de diabetes gestacional o pregestacional. La incidencia de sepsis neonatal de aparición precoz ha disminuido en los últimos 20 años desde la administración sistemática de la profilaxis antibiótica intraparto, con variaciones de acuerdo con el entorno o al grupo de pacientes. Flannery et al., 2022 [\[133\]](#) en su estudio multicéntrico con datos recogidos durante 16 años reportó que, si bien la sepsis precoz afecta principalmente a RN prematuros y de MBPN, en el RN pretérmino tardío y a término la incidencia en países industrializados se sitúa en tasas entre 1-2‰. El estudio de Stoll et al., 2020 [\[31\]](#) reporta una incidencia de 1,08‰. En España, Fernández Colomer et al., 2020 [\[134\]](#) con el estudio del Grupo Castrillo que lo conforman 44 hospitales secundarios y terciarios informaban una incidencia de sepsis neonatal de aparición precoz de 1,2‰. Nuestro estudio informa de una incidencia menor que la reportada, con tasas de 0,51‰ y 0,37‰ en el primer y segundo periodo respectivamente, con una incidencia acumulada en los 2 periodos de 0,44‰. Dado que la incidencia puede variar ampliamente de un año a otro, durante el presente estudio intentamos ser más conservadores y

utilizamos una tasa ligeramente superior, del 0,5‰ al momento de introducir los datos en la CRS, para mayor seguridad.

Si bien nuestras tasas son menores que la media nacional, en entornos similares, han informado incidencias aún más bajas como lo hizo Giannoni et al., 2018 [\[135\]](#) con una incidencia de 0,28‰, lo cual sugiere que aún existe un importante margen de mejora en la prevención de la sepsis neonatal precoz en nuestro medio.

Factores de riesgo infeccioso

Estudios globales informan unas tasas de colonización de EGB en mujeres embarazadas que pueden ir desde el 15 al 40%, con diferencias en relación con la etnia. Nuestro estudio reporta una colonización del 14,65% de las embarazadas ≥ 35 semanas de EG y representa el 44,3% de los FRI en los dos periodos. Datos similares se reportan en España, como el estudio de Alvarez-Santás et al., 2018 [\[136\]](#) que informaron una tasa de colonización de 17,3%; mientras tanto, Ramos et al., 2009 [\[137\]](#) reportaron una tasa de colonización de EGB de 13,4% en mujeres extranjeras frente al 5,6% en españolas. No consideramos la autodenominación étnica de las madres y de sus hijos como una variable relevante, por lo que no se recogió. Sin embargo, estudios reportan mayor incidencia de sepsis neonatal de aparición precoz en niños de raza negra [\[138\]](#). Esto precisamente puede estar explicado por una mayor tasa de colonización de EGB en mujeres negras.

Si bien en el periodo de estudio no hubo cambios relevantes en los protocolos asistenciales por parte del servicio de Ginecología y Obstetricia de nuestro centro, la cobertura antibiótica específica frente a EGB fue mayor en el segundo

periodo, pasando de un 13,6% a un 35,8% ($p < 0,01$), por motivos que desconocemos. La RPM ≥ 18 horas tiene una incidencia de 16,02 % de las embarazadas ≥ 35 semanas de EG de nuestro estudio. Nuestros datos duplican a los reportados en la literatura, como los de La Academia Americana de Ginecología y Obstetricia, que ha informado una incidencia de 8% [139]. Existen diferentes protocolos de actuación ya que se sabe que el 95% de las mujeres con RPM se pondrán de parto después de 72 horas. Por este motivo en nuestro centro se sigue una actitud expectante y no se induce el parto, lo que podría justificar las tasas altas de RPM. Sin embargo, la inducción se ha relacionado con mejores resultados neonatales [49].

Desde el uso de la anestesia raquídea se empezó a informar de un posible aumento en la incidencia de fiebre materna intraparto [140]. Towers et al., 2017 [57] reportó una incidencia de fiebre materna intraparto de 6,8%. Nuestro estudio presenta una incidencia prácticamente igual de 6,9% en las embarazadas ≥ 35 semanas de EG.

De todos los FRI, la corioamnionitis es el que recibe más atención, ya que es el que históricamente se ha relacionado con mayor riesgo de sepsis neonatal de aparición precoz. La incidencia es muy variable, tal como lo reporta el metaanálisis de Wood et al., 2019 [66], con tasas que varían desde el 0.6% al 19.7%, con una incidencia global de 3,9%, que coincide exactamente con la nuestra. Sin embargo, nuestra incidencia está calculada en embarazos ≥ 35 semanas de EG, y dado que la incidencia es mayor en pretérminos, nuestra incidencia global seguramente es mayor. Además, otros autores solo reportan incidencias de 1-2% en embarazos a término [141].

Microbiología

En nuestro estudio el 44% de los casos de sepsis neonatal de aparición precoz confirmados microbiológicamente son debidos a EGB y *E.coli* (4 de los 9 casos). Datos similares han sido reportados en estudios de grandes poblaciones. En el estudio de Stoll et al., 2011 [28] el 76% de casos en sepsis neonatal de aparición precoz en RN a término fueron causados por EGB, mientras *E. coli* se aisló en el 81% de los casos de sepsis en pretérminos.

En el estudio de Schrag et al., 2016 [142] con 1484 casos de sepsis confirmada microbiológicamente, el 60% de los hemocultivos se aislaron EGB y *E. coli*. Datos similares fueron reportados por Polcwiartek et al., 2021 [143], donde el EGB fue el causante de sepsis en el 40% de los casos.

Desde la implementación de la profilaxis antibiótica intraparto, en los últimos años parece existir una tendencia al descenso en la incidencia de sepsis neonatal de aparición precoz por EGB con un aumento de los casos producidos por *E.coli*. Así lo reporta Joshi et al., 2022 [144] en un estudio con una población de 2.872.964 RN, con un aumento de la incidencia de sepsis neonatal de aparición precoz por *E.coli* ($p < 0,01$) y disminución la causada por EGB ($p = 0,04$), tanto en prematuros como en RN a término. Datos similares fueron reportados por Stoll et al., 2020 [31], con *E.coli* como causante de sepsis neonatal de aparición precoz en 36,6% de los casos, en comparación con EGB con un 30,2%. Esta tendencia parece que también se está dando en nuestra unidad, ya que los 2 casos encontrados de sepsis por EGB se dieron en el primer periodo de estudio.

Si bien hay otros agentes causales de sepsis neonatal de aparición precoz (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Candida*) [28], en nuestro estudio no se aislaron, salvo el caso 2, en el que el hemocultivo fue positivo para *Proteus mirabilis*, descrito como etiología infrecuente de infección. Los otros 4 gérmenes positivos en hemocultivo se consideraron como contaminantes.

Implementación del protocolo basado en la CRS y la vigilancia clínica

En una primera fase, el estudio retrospectivo donde se analizó de forma hipotética cuáles hubieran sido los resultados si se hubiesen tomado decisiones clínicas en base a las recomendaciones de la CRS, mostró el potencial beneficio de la herramienta [145].

Posteriormente, en el estudio prospectivo, una vez que se implementó el protocolo, nuestros resultados muestran claramente la utilidad de la CRS como parte del protocolo para el manejo de recién nacidos ≥ 35 semanas de EG con FRI con una reducción en la solicitud en las pruebas complementaria para descartar sepsis del 34,0% (RR, IC 95%): 0,66 (0,61, 0,71), de la extracción de hemocultivos en 13,1%: 0,87 (0,77, 0,98), ingresos hospitalarios en un 13,5%: 0,86 (0,76, 0,98) y administración de antibióticos en un 45,9%: 0,54 (0,50, 0,63). Datos similares arroja un metaanálisis y revisión sistemática realizada por Deshmukh et al., 2021 [146] reportando una reducción en el uso de antibióticos con un OR (IC 95%) de 0.22 (0.14 - 0.36); $p < 0,00001$, pruebas de laboratorio (OR = 0.14 (0.08-0.27); $p < 0.00001$), e ingresos en la unidad neonatal (OR = 0.24 (0.11-0.51); $p = 0.0002$).

El periodo neonatal es la época de la vida con más exposición a antibióticos, llegando a un 80% en los prematuros y los de RN de MBPN [107]. En nuestra unidad, las tasas de uso de antibiótico en RN ≥ 35 semanas de EG previo a la implementación del protocolo era de 22,9%, pudiendo reducir estas cifras al 12,4% ($p < 0,001$) tras la puesta en marcha del mismo. Sin embargo, todavía está muy por encima de la media reportada en otros estudios, como el de Kuzniewicz et al., 2017 [147] que informaba unas tasas de uso de antibióticos de 5,5% y de 2,6% antes y después de la implementación de la CRS respectivamente. Achten et al., 2018 [148], informaron unas tasas del 2,7% después de la implementación; mientras que, Strunk et al., 2018 [149] en su estudio prospectivo, redujeron sus tasas de uso de antibióticos de un 13,7% a un 8,2%.

El subgrupo de hijos de madres con corioamnionitis es el que con más frecuencia recibe antibióticos, Sin embargo, también logramos reducir su administración en un 43,6% (del 99,5% al 56,1%) (Tabla 16). En el estudio de Money et al., 2017 [150] se informó que el uso de la calculadora podría reducir el uso de antibióticos en hijos de madres con antecedentes de corioamnionitis de 99% a 2,5% ($p < 0.0001$), además de la duración del tratamiento de 2,08 a 0,05 días de promedio ($p < 0.0001$). Otros estudios reportan igualmente reducción de antibióticos, aunque con resultados más discretos como el de Grev et al., 2024 [151], con una reducción de tasas antes y después del 100 al 75% respectivamente. En nuestro caso, los RN hijos de madres con antecedentes de corioamnionitis se consideraron de riesgo intermedio y se solicitó sistemáticamente un hemocultivo y se ingresó para vigilancia clínica, aunque estuviesen asintomáticos. Por esta razón la reducción de solicitud de hemocultivos, a diferencia de la solicitud de analítica sanguínea no fue

significativa. Sin embargo, esta estrategia nos permitió detectar bacteriemia en el paciente número 5, en el que se aisló *E. coli* en el hemocultivo y se inició antibioterapia a las 14 horas de vida y el lactante evolucionó favorablemente.

La CRS es una herramienta que tiene en cuenta múltiples variables y nos informa de la posibilidad de sepsis específica para cada paciente de acuerdo con sus antecedentes, por lo que, incluso en pacientes asintomáticos puede recomendar el inicio de antibióticos si calcula que el riesgo es muy alto por algún FRI como, por ejemplo, fiebre materna intraparto elevada. Bernardi et al., 2020 [152] en su estudio con RN $\geq$ 35 semanas de EG con FRI, informaron el uso de antibióticos en 1,9% de pacientes si se seguía el protocolo de vigilancia clínica estrecha en comparación con el 5,4% si se seguía las recomendaciones de la CRS ($p < 0,0001$). En nuestro estudio si la decisión de iniciar antibióticos se hubiera basado solo en la exploración física, únicamente el 2,1% de los pacientes hubieran recibido antibióticos (tabla 20).

Si bien la CRS está diseñada para la valoración de los pacientes en las primeras 12 horas de vida, estadísticamente no hay cambios si la valoración se amplía a 24 horas [131]. De hecho, en la práctica clínica los propios autores recomiendan ampliar la valoración hasta las 24 horas si se desea ser más conservador.

Aquí radica la importancia de la vigilancia clínica estrecha para detectar pacientes que en un principio están asintomáticos, ya que alrededor del 95% de aquellos que desarrollan sepsis, presentan clínica en las primeras 48 horas de vida. En nuestro estudio, todos los pacientes diagnosticados de sepsis neonatal de aparición precoz en quienes se aisló un patógeno en el hemocultivo presentaron síntomas clínicos en las primeras 24 horas (excepto el caso del paciente 5 en el que se aisló *E. coli* en el hemocultivo realizado debido a

antecedentes de corioamnionitis pero que estuvo asintomático en todo momento). Además, los pacientes 2 y 3, que presentaron clínica a las 14 horas, la CRS recomendó controles de rutina en la primera evaluación.

Evaluación diagnóstica y tratamiento

Todos los pacientes con un hemocultivo positivo presentaron clínica en las primeras 24 horas de vida, salvo el caso 5 que estuvo asintomático en todo momento. El caso 1 y 3 fallecieron debido a sepsis precoz por EGB. Los pacientes 4, 5 el agente causal fue *E.coli*, recibieron antibióticos y fueron dados de alta sin incidencias. Los pacientes 6,7,8 y 9 se aislaron gérmenes que fueron considerados contaminantes, permaneciendo asintomáticos en todo momento.

Si bien tenemos una reducción en la solicitud de pruebas complementarias (cuenta de leucocitos y PCR) en un 34,0% (RR, IC95%): 0,66 (0,61, 0,71), estas aún son elevadas y tienen una utilidad cuestionable. Hornik et al., 2012 [95] reportaron que si bien la leucopenia, neutropenia y la relación de células inmaduras/leucocitos totales se asociaban a mayor riesgo de sepsis (OR: 5,38, 6,84 y 7,97, respectivamente), sin embargo, presentaban una sensibilidad baja (0,3%-54,5%) para todos los índices de recuento completo de células sanguíneas analizados. En el estudio de Dhudasia et al., 2023 [153] reportaron mucha variabilidad de la sensibilidad y especificidad de acuerdo con el momento de extracción de la PCR, además al dejar de solicitarla de forma rutinaria se redujo la evaluación de sepsis neonatal de aparición precoz de 74,5% a 50,5%, el inicio de antibióticos de 65,0% a 50,8% y prolongación de antibióticos en ausencia de sepsis neonatal de aparición precoz de 17,3% a 7,2%.

La Figura 3 muestra cómo los clínicos prescriben antibióticos con puntuaciones de riesgo significativamente más bajas que la CRS. Esto se debe principalmente

a la prescripción de antibióticos en pacientes asintomáticos, pero con antecedentes de corioamnionitis y, aunque no estadísticamente significativo, a valores de PCR más elevados.

La eliminación de la solicitud de PCR en la evaluación de sepsis neonatal de aparición precoz, podría ser parte de la implementación de un PROA neonatal.

La importancia de un hemocultivo positivo en un RN asintomático ha sido controvertida durante mucho tiempo [154], ya que es difícil establecer si estos bebés desarrollarán síntomas si no reciben tratamiento o simplemente se trata de una bacteriemia transitoria. Los pacientes 7,8 y 9 estuvieron asintomáticos en todo momento y se decidió tratarlos por el antecedente de corioamnionitis a pesar de que los hemocultivos fueron reportados como contaminantes.

El tratamiento antibiótico empírico que recibieron estos pacientes fue ampicilina y gentamicina, cubriendo así los 2 gérmenes causales más frecuentes. El betalactámico cubre a EGB (además hace sinergia con el aminoglucósido), mientras que la gentamicina cubre a cepas susceptibles de *E. coli*. En el estudio Flannery et al., 2022 [155] se encontró que hasta el 8% de los casos de sepsis neonatal de aparición precoz eran causados por patógenos resistentes a la combinación de estos dos fármacos. Sin embargo, en nuestro estudio los gérmenes fueron sensibles a estos antibióticos y los pacientes tuvieron una cobertura antibiótica adecuada. Hay que tener en cuenta también los otros agentes causales infrecuentes que no estarían cubiertos por el tratamiento antimicrobiano inicial, como *S. aureus*, tanto sensibles a la meticilina como cepas resistentes a la misma, bacterias gramnegativas resistentes a la gentamicina, *streptococcus viridians*, *candida*, etc.

La morbilidad es mayor cuando se trata de una infección por bacterias gramnegativas en comparación con las grampositivas [100,101]. Sin embargo; en nuestro estudio los pacientes 4 y 5 diagnosticados de sepsis por *E. coli* evolucionaron favorablemente y fueron dados de alta sin incidencias.

Gestión sanitaria

La implementación de un protocolo para reducir el uso de antibióticos es un principio básico para la optimización de la política antibiótica y la base para la creación de un PROA neonatal en la Unidad. Esta herramienta permite reducir la solicitud de análisis, el uso de antibióticos, la iatrogenia y ayuda a evitar la separación y mantener el vínculo madre-hijo. También es efectiva si lo vemos desde el punto de vista de gestión de recursos, ya que hay ahorros directos e indirectos del uso y abuso de antibióticos (disminución del uso y duración, utilización de fármacos más baratos, reducción de resistencias, ahorro de costes innecesarios en la atención médica, etc.).

Tomando en cuenta que las características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio son similares en ambos periodos, la disminución total de días de antibiótico que conseguimos fue de 719, lo que representa un ahorro para el Servicio Canario de Salud de 688.104 euros en los 18 meses del estudio prospectivo.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, este estudio refleja la experiencia de un único centro con una baja incidencia de sepsis neonatal de aparición precoz con cultivo positivo. Esto dificulta la evaluación de la verdadera sensibilidad de la herramienta. En segundo lugar, dado que la decisión de evaluación y manejo depende del clínico a cargo del paciente en ese momento, las recomendaciones derivadas del CRS no siempre se siguen con rigor.

Nosotros llegamos a un 83,6% de cumplimiento de las recomendaciones del CRS, lo que significa que hay margen de posibles mejoras. A veces, después de la introducción exitosa de nuevas prácticas, si no se mantiene un estricto control de calidad, los profesionales pueden volver a las prácticas previas.

Nuestro estudio también tiene algunas fortalezas. Los datos prospectivos de este estudio se suman a la evidencia existente que muestra el uso exitoso del CRS en bebés nacidos en un hospital universitario nivel III. Estudiamos sistemáticamente a todos los RN durante un período específico incluyendo aquellos con al menos un FRI considerados en la CRS. La corioamnionitis se considera un factor de riesgo importante y se le da especial consideración. Nuestro sistema informatizado e historia clínica digital hacen que la recopilación de datos y el seguimiento del paciente sean fáciles y confiables. Finalmente, nuestro hospital cuenta con una Unidad de Hospitalización Mixta Materno-Neonatal (llamada "Hospitalización Conjunta"), por lo que todos los pacientes con nivel intermedio de riesgo pueden ser ingresados con su madre para un estrecho seguimiento clínico hasta el resultado del hemocultivo

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- La implementación de un protocolo basado en la Calculadora de riesgo sepsis neonatal y la vigilancia clínica estrecha para el manejo de recién nacidos ≥ 35 semanas de edad gestacional con factores de riesgo infeccioso es bastante seguro y adecuado para reducir la solicitud de pruebas de laboratorio, ingresos hospitalarios y uso de antibióticos y mejorar la gestión de recursos.
- La incidencia de sepsis de aparición precoz en los tres años de estudio es de 0,44‰ y los patógenos aislados más frecuentemente en el hemocultivo son *Escherichia. coli.* y *Streptococo* del grupo B.
- La ruptura prematura de membranas es el factor de riesgo infeccioso más frecuente en recién nacidos ≥ 35 semanas de edad gestacional y la corioamnionitis es el factor de riesgo infeccioso que más se asocia el uso de antibióticos en el recién nacido.
- El uso de pruebas de laboratorio como la PCR y el recuento de leucocitos carecen de valor para predecir la sepsis neonatal y la vigilancia clínica estrecha en los pacientes asintomáticos con factores de riesgo infeccioso es el aspecto más importante en la práctica clínica.
- El tratamiento empírico basado en ampicilina y gentamicina sigue siendo efectivo para la cobertura bacteriana más frecuente.
- Se requieren mejorar las estrategias para reducir aún más el uso de antibióticos perinatales.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Raju, T. N., Higgins, R. D., Stark, A. R., & Leveno, K. J. (2006). Optimizing Care and Outcome for Late-Preterm (Near-Term) Infants: A Summary of the Workshop Sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. PEDIATRICS, 118(3), 1207-1214. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0018>
2. Puopolo, K. M., Benitz, W. E., Zaoutis, T. E., COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, & COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES (2018). Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics, 142(6), e20182894. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2894>
3. Jefferies A. L. (2017). Management of term infants at increased risk for early-onset bacterial sepsis. Paediatrics & child health, 22(4), 223–228. <https://doi.org/10.1093/pch/pxx023>
4. Khaertynov, K. S., Boichuk, S. V., Khaiboullina, S. F., Anokhin, V. A., Andreeva, A. A., Lombardi, V. C., Satrutdinov, M. A., Agafonova, E. A., & Rizvanov, A. A. (2017). Comparative Assessment of Cytokine Pattern in Early and Late Onset of Neonatal Sepsis. Journal of immunology research, 2017, 8601063. <https://doi.org/10.1155/2017/8601063>
5. Wynn, J. L., & Wong, H. R. (2010). Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. Clinics in perinatology, 37(2), 439–479. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2010.04.002>
6. Kan, B., Razzaghian, H. R., & Lavoie, P. M. (2016). An Immunological Perspective on Neonatal Sepsis. Trends in molecular medicine, 22(4), 290–302. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.02.001>

7. Nguyen, D. N., Stensballe, A., Lai, J. C., Jiang, P., Brunse, A., Li, Y., Sun, J., Mallard, C., Skeath, T., Embleton, N. D., Berrington, J. E., & Sangild, P. T. (2017). Elevated levels of circulating cell-free DNA and neutrophil proteins are associated with neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis in immature mice, pigs and infants. *Innate immunity*, 23(6), 524–536. <https://doi.org/10.1177/1753425917719995>
8. Niewiesk S. (2014). Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies. *Frontiers in immunology*, 5, 446. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00446>
9. Kohler, P. F., & Farr, R. S. (1966). Elevation of cord over maternal IgG immunoglobulin: evidence for an active placental IgG transport. *Nature*, 210(5040), 1070–1071. <https://doi.org/10.1038/2101070a0>
10. Wessel, R. E., & Dolatshahi, S. (2023). Quantitative mechanistic model reveals key determinants of placental IgG transfer and informs prenatal immunization strategies. *PLoS computational biology*, 19(11), e1011109. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1011109>
11. Jallow, S., Cutland, C. L., Masbou, A. K., Adrian, P., & Madhi, S. A. (2017). Maternal HIV infection associated with reduced transplacental transfer of measles antibodies and increased susceptibility to disease. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 94, 50–56. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.07.009>
12. Alonso, S., Vidal, M., Ruiz-Olalla, G., González, R., Manaca, M. N., Jairoce, C., Vázquez-Santiago, M., Balcells, R., Vala, A., Rupérez, M., Cisteró, P., Fuente-Soro, L., Cova, M., Angov, E., Nhacolo, A., Sevene, E., Aponte, J. J.,

- Macete, E., Aguilar, R., Mayor, A., ... Moncunill, G. (2021). Reduced Placental Transfer of Antibodies Against a Wide Range of Microbial and Vaccine Antigens in HIV-Infected Women in Mozambique. *Frontiers in immunology*, 12, 614246. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.614246>
13. Jamieson, D. J., & Rasmussen, S. A. (2022). An update on COVID-19 and pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(2), 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.054>
14. Influenza in Pregnancy: Prevention and Treatment: ACOG Committee Statement No. 7. (2024). *Obstetrics and gynecology*, 143(2), e24–e30. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005479>
15. Kampmann, B., Madhi, S. A., Munjal, I., Simões, E. A. F., Pahud, B. A., Llapur, C., Baker, J., Pérez Marc, G., Radley, D., Shittu, E., Glanternik, J., Snaggs, H., Baber, J., Zachariah, P., Barnabas, S. L., Fausett, M., Adam, T., Perreras, N., Van Houten, M. A., Kantele, A., ... MATISSE Study Group (2023). Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *The New England journal of medicine*, 388(16), 1451–1464. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216480>
16. Li, J., Jia, H., Cai, X., Zhong, H., Feng, Q., Sunagawa, S., Arumugam, M., Kultima, J. R., Prifti, E., Nielsen, T., Juncker, A. S., Manichanh, C., Chen, B., Zhang, W., Levenez, F., Wang, J., Xu, X., Xiao, L., Liang, S., Zhang, D., ... MetaHIT Consortium (2014). An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nature biotechnology*, 32(8), 834–841. <https://doi.org/10.1038/nbt.2942>

17. Underwood, M. A., Mukhopadhyay, S., Lakshminrusimha, S., & Bevins, C. L. (2020). Neonatal intestinal dysbiosis. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 40(11), 1597–1608. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00829-2>
18. Sorbara, M. T., Dubin, K., Littmann, E. R., Moody, T. U., Fontana, E., Seok, R., Leiner, I. M., Taur, Y., Peled, J. U., van den Brink, M. R. M., Litvak, Y., Bäuml, A. J., Chaubard, J. L., Pickard, A. J., Cross, J. R., & Pamer, E. G. (2019). Inhibiting antibiotic-resistant Enterobacteriaceae by microbiota-mediated intracellular acidification. *The Journal of experimental medicine*, 216(1), 84–98. <https://doi.org/10.1084/jem.20181639>
19. Travier, L., Alonso, M., Andronico, A., Hafner, L., Disson, O., Lledo, P. M., Cauchemez, S., & Lecuit, M. (2021). Neonatal susceptibility to meningitis results from the immaturity of epithelial barriers and gut microbiota. *Cell reports*, 35(13), 109319. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109319>
20. Machado, J. R., Soave, D. F., da Silva, M. V., de Menezes, L. B., Etchebehere, R. M., Monteiro, M. L., dos Reis, M. A., Corrêa, R. R., & Celes, M. R. (2014). Neonatal sepsis and inflammatory mediators. *Mediators of inflammation*, 2014, 269681. <https://doi.org/10.1155/2014/269681>
21. Wynn, J. L., & Wong, H. R. (2010). Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clinics in perinatology*, 37(2), 439–479. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2010.04.002>
22. Kara, S., Emeksiz, Z., Alioğlu, B., & Dallar Bilge, Y. (2016). Effects of neonatal sepsis on thrombocyte tests. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal*

- Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 29(9), 1406–1408.
<https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1049523>
23. Fleischmann-Struzek, C., Goldfarb, D. M., Schlattmann, P., Schlapbach, L. J., Reinhart, K., & Kisson, N. (2018). The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *The Lancet. Respiratory medicine*, 6(3), 223–230. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30063-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30063-8)
24. Oza, S., Lawn, J. E., Hogan, D. R., Mathers, C., & Cousens, S. N. (2015). Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. *Bulletin of the World Health Organization*, 93(1), 19–28. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.139790>
25. Bizzarro, M. J., Raskind, C., Baltimore, R. S., & Gallagher, P. G. (2005). Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*, 116(3), 595–602. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0552>
26. Puopolo, K. M., & Eichenwald, E. C. (2010). No change in the incidence of ampicillin-resistant, neonatal, early-onset sepsis over 18 years. *Pediatrics*, 125(5), e1031–e1038. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1573>
27. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance (ABCS) Report, Emerging Infections Program Network, group B Streptococcus, 2021. Disponible en: https://www.cdc.gov/abcs/downloads/GBS_Surveillance_Report_2021.pdf (Acceso el 20 marzo de 2024).
28. Stoll, B. J., Hansen, N. I., Sánchez, P. J., Faix, R. G., Poindexter, B. B., Van Meurs, K. P., Bizzarro, M. J., Goldberg, R. N., Frantz, I. D., 3rd, Hale, E. C.,

- Shankaran, S., Kennedy, K., Carlo, W. A., Watterberg, K. L., Bell, E. F., Walsh, M. C., Schibler, K., Laptook, A. R., Shane, A. L., Schrag, S. J., ... Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2011). Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*, 127(5), 817–826. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2217>
29. Stoll, B. J., Hansen, N. I., Bell, E. F., Walsh, M. C., Carlo, W. A., Shankaran, S., Laptook, A. R., Sánchez, P. J., Van Meurs, K. P., Wyckoff, M., Das, A., Hale, E. C., Ball, M. B., Newman, N. S., Schibler, K., Poindexter, B. B., Kennedy, K. A., Cotten, C. M., Watterberg, K. L., D'Angio, C. T., ... Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2015). Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*, 314(10), 1039–1051. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10244>
30. Flannery, D. D., Edwards, E. M., Coggins, S. A., Horbar, J. D., & Puopolo, K. M. (2022). Late-Onset Sepsis Among Very Preterm Infants. *Pediatrics*, 150(6), e2022058813. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-058813>
31. Stoll, B. J., Puopolo, K. M., Hansen, N. I., Sánchez, P. J., Bell, E. F., Carlo, W. A., Cotten, C. M., D'Angio, C. T., Kazzi, S. N. J., Poindexter, B. B., Van Meurs, K. P., Hale, E. C., Collins, M. V., Das, A., Baker, C. J., Wyckoff, M. H., Yoder, B. A., Watterberg, K. L., Walsh, M. C., Devaskar, U., ... Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2020). Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of *Escherichia coli*, and the Need for Novel Prevention

Strategies. JAMA pediatrics, 174(7), e200593.

<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0593>

32. Regan, J. A., Klebanoff, M. A., & Nugent, R. P. (1991). The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. *Vaginal Infections and Prematurity Study Group. Obstetrics and gynecology*, 77(4), 604–610.
33. Boyer, K. M., Gadzala, C. A., Kelly, P. D., Burd, L. I., & Gotoff, S. P. (1983). Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *The Journal of infectious diseases*, 148(5), 802–809. <https://doi.org/10.1093/infdis/148.5.802>
34. Verani, J. R., McGee, L., Schrag, S. J., & Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2010). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 59(RR-10), 1–36.
35. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. (2020). *Obstetrics and gynecology*, 135(2), e51–e72. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003668>
36. Faxelius, G., Bremme, K., Kvist-Christensen, K., Christensen, P., & Ringertz, S. (1988). Neonatal septicemia due to group B streptococci--perinatal risk factors and outcome of subsequent pregnancies. *Journal of perinatal medicine*, 16(5-6), 423–430. <https://doi.org/10.1515/jpme.1988.16.5-6.423>
37. Carstensen, H., Christensen, K. K., Grennert, L., Persson, K., & Polberger, S. (1988). Early-onset neonatal group B streptococcal septicaemia in siblings.

The Journal of infection, 17(3), 201–204. [https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(88\)96426-2](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(88)96426-2)

38. Persson, K., Christensen, K. K., Christensen, P., Forsgren, A., Jörgensen, C., & Persson, P. H. (1985). Asymptomatic bacteriuria during pregnancy with special reference to group B streptococci. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 17(2), 195–199. <https://doi.org/10.3109/inf.1985.17.issue-2.11>
39. Boyer, K. M., & Gotoff, S. P. (1985). Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections. *Antibiotics and chemotherapy*, 35, 267–280. <https://doi.org/10.1159/000410380>
40. Kobayashi, M., McGee, L., Chochua, S., Apostol, M., Alden, N. B., Farley, M. M., Harrison, L. H., Lynfield, R., Vagnone, P. S., Smelser, C., Muse, A., Thomas, A. R., Deng, L., Metcalf, B. J., Beall, B. W., & Schrag, S. J. (2020). Low but Increasing Prevalence of Reduced Beta-lactam Susceptibility Among Invasive Group B Streptococcal Isolates, US Population-Based Surveillance, 1998-2018. *Open forum infectious diseases*, 8(2), ofaa634. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa634>
41. McGee, L., Chochua, S., Li, Z., Mathis, S., Rivers, J., Metcalf, B., Ryan, A., Alden, N., Farley, M. M., Harrison, L. H., Snippes Vagnone, P., Lynfield, R., Smelser, C., Muse, A., Thomas, A. R., Schrag, S., & Beall, B. W. (2021). Multistate, Population-Based Distributions of Candidate Vaccine Targets, Clonal Complexes, and Resistance Features of Invasive Group B Streptococci Within the United States, 2015-2017. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 72(6), 1004–1013. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa151>

42. Edwards MS, Nizet V, Baker CJ. Group B Streptococcal Infections. En: Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 8va edición, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, et al (Eds), Elsevier, Philadelphia 2016. p.411.
43. Fairlie, T., Zell, E. R., & Schrag, S. (2013). Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset group B streptococcal disease. *Obstetrics and gynecology*, 121(3), 570–577.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318280d4f6>
44. Barber, E. L., Zhao, G., Buhimschi, I. A., & Illuzzi, J. L. (2008). Duration of intrapartum prophylaxis and concentration of penicillin G in fetal serum at delivery. *Obstetrics and gynecology*, 112(2 Pt 1), 265–270.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31817d0246>
45. Malak, T. M., & Bell, S. C. (1994). Structural characteristics of term human fetal membranes: a novel zone of extreme morphological alteration within the rupture site. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 101(5), 375–386.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1994.tb11908>.
46. Lei, H., Furth, E. E., Kalluri, R., Chiou, T., Tilly, K. I., Tilly, J. L., Elkon, K. B., Jeffrey, J. J., & Strauss, J. F., 3rd (1996). A program of cell death and extracellular matrix degradation is activated in the amnion before the onset of labor. *The Journal of clinical investigation*, 98(9), 1971–1978.
<https://doi.org/10.1172/JCI119001>
47. Liang, D. K., Qi, H. B., Luo, X., Xiao, X. Q., & Jia, X. Y. (2014). Comparative study of placental α -microglobulin-1, insulin-like growth factor binding protein-1 and nitrazine test to diagnose premature rupture of membranes: a

- randomized controlled trial. The journal of obstetrics and gynaecology research, 40(6), 1555–1560.
48. Hannah, M. E., Ohlsson, A., Farine, D., Hewson, S. A., Hodnett, E. D., Myhr, T. L., Wang, E. E., Weston, J. A., & Willan, A. R. (1996). Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. TERMPROM Study Group. The New England journal of medicine, 334(16), 1005–1010.
 49. Bellussi, F., Seidenari, A., Juckett, L., Di Mascio, D., & Berghella, V. (2021). Induction within or after 12 hours of ≥ 36 weeks' prelabor rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis. American journal of obstetrics & gynecology MFM, 3(5), 100425. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100425>
 50. Saccone, G., & Berghella, V. (2015). Antibiotic prophylaxis for term or near-term premature rupture of membranes: metaanalysis of randomized trials. American journal of obstetrics and gynecology, 212(5), 627.e1–627.e6279. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.12.034>
 51. Wojcieszek, A. M., Stock, O. M., & Flenady, V. (2014). Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term. The Cochrane database of systematic reviews, 2014(10), CD001807. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001807.pub2>
 52. Park, C. K., Isayama, T., & McDonald, S. D. (2016). Antenatal Corticosteroid Therapy Before 24 Weeks of Gestation: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstetrics and gynecology, 127(4), 715–725. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001355>

53. Roberts, D., Brown, J., Medley, N., & Dalziel, S. R. (2017). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. The Cochrane database of systematic reviews, 3 (3), CD004454. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub3>
54. Kenyon, S., Boulvain, M., & Neilson, J. (2003). Antibiotics for preterm rupture of membranes. The Cochrane database of systematic reviews, (2), CD001058. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001058>
55. Aker, D. B., Schulman, E. B., Ransil, B. J., Sachs, B. P., & Friedman, E. A. (1987). The normal parturient's admission temperature. American journal of obstetrics and gynecology, 157(2), 308–311. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(87\)80158-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(87)80158-8)
56. Smulian, J. C., Bhandari, V., Vintzileos, A. M., Shen-Schwarz, S., Quashie, C., Lai-Lin, Y. L., & Ananth, C. V. (2003). Intrapartum fever at term: serum and histologic markers of inflammation. American journal of obstetrics and gynecology, 188(1), 269–274. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.11>
57. Towers, C. V., Yates, A., Zite, N., Smith, C., Chernicky, L., & Howard, B. (2017). Incidence of fever in labor and risk of neonatal sepsis. American journal of obstetrics and gynecology, 216(6), 596.e1–596.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.022>
58. Hensel, D., Zhang, F., Carter, E. B., Frolova, A. I., Odibo, A. O., Kelly, J. C., Cahill, A. G., & Raghuraman, N. (2022). Severity of intrapartum fever and neonatal outcomes. American journal of obstetrics and gynecology, 227(3), 513.e1–513.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.05.031>

59. Lieberman, E., Lang, J. M., Frigoletto, F., Jr, Richardson, D. K., Ringer, S. A., & Cohen, A. (1997). Epidural analgesia, intrapartum fever, and neonatal sepsis evaluation. *Pediatrics*, 99(3), 415–419.
<https://doi.org/10.1542/peds.99.3.415>
60. Heesen, M., Klöhr, S., Rossaint, R., Straube, S., & Van de Velde, M. (2012). Labour epidural analgesia and anti-infectious management of the neonate: a meta-analysis. *Journal of perinatal medicine*, 40(6), 625–630.
<https://doi.org/10.1515/jpm-2012-0064>
61. Higgins, R. D., Saade, G., Polin, R. A., Grobman, W. A., Buhimschi, I. A., Watterberg, K., Silver, R. M., Raju, T. N. K., & Chorioamnionitis Workshop Participants (2016). Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstetrics and gynecology*, 127(3), 426–436.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001246>
62. Cappelletti, M., Presicce, P., & Kallapur, S. G. (2020). Immunobiology of Acute Chorioamnionitis. *Frontiers in immunology*, 11, 649.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00649>
63. Park, C. W., Moon, K. C., Park, J. S., Jun, J. K., Romero, R., & Yoon, B. H. (2009). The involvement of human amnion in histologic chorioamnionitis is an indicator that a fetal and an intra-amniotic inflammatory response is more likely and severe: clinical implications. *Placenta*, 30(1), 56–61.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.09.017>

64. Waites, K. B., Katz, B., & Schelonka, R. L. (2005). Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. *Clinical microbiology reviews*, 18(4), 757–789. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.4.757-789.2005>
65. Romero, R., Miranda, J., Kusanovic, J. P., Chaiworapongsa, T., Chaemsaihong, P., Martinez, A., Gotsch, F., Dong, Z., Ahmed, A. I., Shaman, M., Lannaman, K., Yoon, B. H., Hassan, S. S., Kim, C. J., Korzeniewski, S. J., Yeo, L., & Kim, Y. M. (2015). Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques. *Journal of perinatal medicine*, 43(1), 19–36. <https://doi.org/10.1515/jpm-2014-0249>
66. Woodd, S. L., Montoya, A., Barreix, M., Pi, L., Calvert, C., Rehman, A. M., Chou, D., & Campbell, O. M. R. (2019). Incidence of maternal peripartum infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*, 16(12), e1002984. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002984>
67. Seaward, P. G., Hannah, M. E., Myhr, T. L., Farine, D., Ohlsson, A., Wang, E. E., Haque, K., Weston, J. A., Hewson, S. A., Ohel, G., & Hodnett, E. D. (1997). International Multicentre Term Prelabor Rupture of Membranes Study: evaluation of predictors of clinical chorioamnionitis and postpartum fever in patients with prelabor rupture of membranes at term. *American journal of obstetrics and gynecology*, 177(5), 1024–1029. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(97\)70007-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(97)70007-3)
68. Yoon, B. H., Romero, R., Moon, J. B., Shim, S. S., Kim, M., Kim, G., & Jun, J. K. (2001). Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with

- preterm labor and intact membranes. American journal of obstetrics and gynecology, 185(5), 1130–1136. <https://doi.org/10.1067/mob.2001.117680>
69. Newton, E. R., Prihoda, T. J., & Gibbs, R. S. (1989). Logistic regression analysis of risk factors for intra-amniotic infection. Obstetrics and gynecology, 73(4), 571–575.
70. Cheng, Y. W., Delaney, S. S., Hopkins, L. M., & Caughey, A. B. (2009). The association between the length of first stage of labor, mode of delivery, and perinatal outcomes in women undergoing induction of labor. American journal of obstetrics and gynecology, 201(5), 477.e1–477.e4777. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.05.024>
71. Park, H. S., Romero, R., Lee, S. M., Park, C. W., Jun, J. K., & Yoon, B. H. (2010). Histologic chorioamnionitis is more common after spontaneous labor than after induced labor at term. Placenta, 31(9), 792–795. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.06.013>
72. Bauer, M. E., Lorenz, R. P., Bauer, S. T., Rao, K., & Anderson, F. W. J. (2015). Maternal Deaths Due to Sepsis in the State of Michigan, 1999-2006. Obstetrics and gynecology, 126(4), 747–752. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001028>
73. ACOG Clinical Practice Update: Update on Criteria for Suspected Diagnosis of Intraamniotic Infection. Obstetrics & Gynecology 144(1):p e17-e19, July 2024. | DOI: 10.1097/AOG.0000000000005593
74. Chapman, E., Reveiz, L., Illanes, E., & Bonfill Cosp, X. (2014). Antibiotic regimens for management of intra-amniotic infection. The Cochrane database

- of systematic reviews, 2014(12), CD010976.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010976.pub2>
75. Kenyon, S., Boulvain, M., & Neilson, J. P. (2013). Antibiotics for preterm rupture of membranes. The Cochrane database of systematic reviews, 2013(12), CD001058. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001058.pub3>
76. Ohlsson, A., & Shah, V. S. (2014). Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. The Cochrane database of systematic reviews, (6), CD007467. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007467.pub4>
77. Kim, C. J., Romero, R., Chaemsaihong, P., Chaiyasit, N., Yoon, B. H., & Kim, Y. M. (2015). Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. American journal of obstetrics and gynecology, 213(4 Suppl), S29–S52.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.040>
78. Jain, V. G., Willis, K. A., Jobe, A., & Ambalavanan, N. (2022). Chorioamnionitis and neonatal outcomes. Pediatric research, 91(2), 289–296.
<https://doi.org/10.1038/s41390-021-01633-0>
79. Venkatesh, K. K., Glover, A. V., Vladutiu, C. J., & Stamilio, D. M. (2019). Association of chorioamnionitis and its duration with adverse maternal outcomes by mode of delivery: a cohort study. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology, 126(6), 719–727.
<https://doi.org/10.1111/1471-0528.15565>
80. Tita, A. T., & Andrews, W. W. (2010). Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. Clinics in perinatology, 37(2), 339–354.
<https://doi.org/10.1016/j.clp.2010.02.003>

81. Venkatesh, K. K., Jackson, W., Hughes, B. L., Laughon, M. M., Thorp, J. M., & Stamilio, D. M. (2019). Association of chorioamnionitis and its duration with neonatal morbidity and mortality. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 39(5), 673–682. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0322-0>
82. Beck, C., Gallagher, K., Taylor, L. A., Goldstein, J. A., Mithal, L. B., & Gernand, A. D. (2021). Chorioamnionitis and Risk for Maternal and Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*, 137(6), 1007–1022. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004377>
83. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: *Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 8th ed, Remington JS, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2016. p.217.
84. Allerberger, F., & Wagner, M. (2010). Listeriosis: a resurgent foodborne infection. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 16(1), 16–23. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03109.x>
85. Cherubin, C. E., Appleman, M. D., Heseltine, P. N., Khayr, W., & Stratton, C. W. (1991). Epidemiological spectrum and current treatment of listeriosis. *Reviews of infectious diseases*, 13(6), 1108–1114. <https://doi.org/10.1093/clinids/13.6.1108>
86. Elinav, H., Hershko-Klement, A., Valinsky, L., Jaffe, J., Wiseman, A., Shimon, H., Braun, E., Paitan, Y., Block, C., Sorek, R., Nir-Paz, R., & Israeli Listeria Study Group (2014). Pregnancy-associated listeriosis: clinical characteristics and geospatial analysis of a 10-year period in Israel. *Clinical infectious*

- diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 59(7), 953–961. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu504>
87. Varghese, A., Korgenski, K., Crandall, H., & Bonkowski, A. (2019). 1516. Early-Onset Neonatal Sepsis Due to *Haemophilus influenzae*. *Open Forum Infectious Diseases*, 6(Supplement_2), S552. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz360.1380>
88. Lanzieri, T. M., Dollard, S. C., Josephson, C. D., Schmid, D. S., & Bialek, S. R. (2013). Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics*, 131(6), e1937–e1945. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0076>
89. Donda, K., Sharma, M., Amponsah, J. K., Bhatt, P., Okaikoi, M., Chaudhari, R., & Dapaah-Siakwan, F. (2019). Trends in the incidence, mortality, and cost of neonatal herpes simplex virus hospitalizations in the United States from 2003 to 2014. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 39(5), 697–707. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0352-7>
90. Osborn, L. M., & Bolus, R. (1985). Temperature and fever in the full-term newborn. *The Journal of family practice*, 20(3), 261–264.
91. Schelonka, R. L., Chai, M. K., Yoder, B. A., Hensley, D., Brockett, R. M., & Ascher, D. P. (1996). Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *The Journal of pediatrics*, 129(2), 275–278. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70254-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70254-8)
92. Kuzniewicz, M. W., Mukhopadhyay, S., Li, S., Walsh, E. M., & Puopolo, K. M. (2020). Time to Positivity of Neonatal Blood Cultures for Early-onset Sepsis.

- The Pediatric infectious disease journal, 39(7), 634–640.
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002632>
93. Reguera, R. M. (2014). Interpretación del líquido cefalorraquídeo. Anales de Pediatría Continuada, 12(1), 30-33. [https://doi.org/10.1016/s1696-2818\(14\)70164-7](https://doi.org/10.1016/s1696-2818(14)70164-7)
94. Newman, T. B., Puopolo, K. M., Wi, S., Draper, D., & Escobar, G. J. (2010). Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. Pediatrics, 126(5), 903–909. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0935>
95. Hornik, C. P., Benjamin, D. K., Becker, K. C., Benjamin, D. K., Jr, Li, J., Clark, R. H., Cohen-Wolkowicz, M., & Smith, P. B. (2012). Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. The Pediatric infectious disease journal, 31(8), 799–802. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318256905c>
96. Brown, J. V. E., Meader, N., Cleminson, J., & McGuire, W. (2019). C-reactive protein for diagnosing late-onset infection in newborn infants. The Cochrane database of systematic reviews, 1(1), CD012126. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012126.pub2>
97. Hedegaard, S. S., Wisborg, K., & Hvas, A. M. (2015). Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis--a systematic review. Infectious diseases (London, England), 47(3), 117–124. <https://doi.org/10.3109/00365548.2014.971053>
98. Çelik, H. T., Portakal, O., Yiğit, Ş., Hasçelik, G., Korkmaz, A., & Yurdakök, M. (2016). Efficacy of new leukocyte parameters versus serum C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 in the diagnosis of neonatal sepsis.

- Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society, 58(2), 119–125. <https://doi.org/10.1111/ped.12754>
99. Rao, S. C., Srinivasjois, R., & Moon, K. (2016). One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. The Cochrane database of systematic reviews, 12(12), CD005091. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005091.pub4>
 100. Benjamin, D. K., DeLong, E., Cotten, C. M., Garges, H. P., Steinbach, W. J., & Clark, R. H. (2004). Mortality following blood culture in premature infants: increased with Gram-negative bacteremia and candidemia, but not Gram-positive bacteremia. Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association, 24(3), 175–180. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211068>
 101. Weston, E. J., Pondo, T., Lewis, M. M., Martell-Cleary, P., Morin, C., Jewell, B., Daily, P., Apostol, M., Petit, S., Farley, M., Lynfield, R., Reingold, A., Hansen, N. I., Stoll, B. J., Shane, A. L., Zell, E., & Schrag, S. J. (2011). The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005–2008. The Pediatric infectious disease journal, 30(11), 937–941. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318223bad2>
 102. Madhi, S. A., Anderson, A. S., Absalon, J., Radley, D., Simon, R., Jongihlati, B., Strehlau, R., van Niekerk, A. M., Izu, A., Naidoo, N., Kwatra, G., Ramsamy, Y., Said, M., Jones, S., Jose, L., Fairlie, L., Barnabas, S. L., Newton, R., Munson, S., Jefferies, Z., ... Jansen, K. U. (2023). Potential for Maternally Administered Vaccine for Infant Group B Streptococcus. The New England journal of medicine, 389(3), 215–227. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116045>

103. Pawlowski, A., Lannergård, J., Gonzalez-Miro, M., Cao, D., Larsson, S., Persson, J. J., Kitson, G., Darsley, M., Rom, A. L., Hedegaard, M., Fischer, P. B., & Johansson-Lindbom, B. (2022). A group B Streptococcus alpha-like protein subunit vaccine induces functionally active antibodies in humans targeting homotypic and heterotypic strains. *Cell reports. Medicine*, 3(2), 100511. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100511>
104. A study of vaccination with 9-valent extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* vaccine (ExPEC9V) in the prevention of invasive extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* disease in adults aged 60 Years and older with a history of urinary tract infection in the past 2 Years ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04899336>. Acceso el 15 de enero, 2025.
105. Múnera, J. M. V., & Quiceno, J. N. J. (2020). Resistencia antimicrobiana en el siglo XXI: ¿hacia una era postantibiótica? *Revista de la Escuela Nacional de Salud Pública*, 38(1), 1-6. <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v38n1e337759>
106. Andrikopoulou, M., Huang, Y., Duffy, C. R., Stern-Ascher, C. N., Wright, J. D., Goffman, D., D'Alton, M. E., & Friedman, A. M. (2019). Antibiotic Use Without Indication During Delivery Hospitalizations in the United States. *Obstetrics and gynecology*, 134(4), 718–725. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003485>
107. Huncikova, Z., Stensvold, H. J., Øymar, K. A. A., Vatne, A., Lang, A. M., Støen, R., Brigtsen, A. K., Moster, D., Eriksen, B. H., Selberg, T., Rønnestad, A., & Klingenberg, C. (2024). Variation in antibiotic consumption in very

- preterm infants-a 10 year population-based study. The Journal of antimicrobial chemotherapy, 79(1), 143–150.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkad358>
108. Ting, J. Y., Roberts, A., Sherlock, R., Ojah, C., Cieslak, Z., Dunn, M., Barrington, K., Yoon, E. W., Shah, P. S., & Canadian Neonatal Network Investigators (2019). Duration of Initial Empirical Antibiotic Therapy and Outcomes in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, 143(3), e20182286.
<https://doi.org/10.1542/peds.2018-2286>
 109. Zeissig, S., & Blumberg, R. S. (2014). Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease. *Nature immunology*, 15(4), 307–310. <https://doi.org/10.1038/ni.2847>
 110. Fouhy, F., Ogilvie, L. A., Jones, B. V., Ross, R. P., Ryan, A. C., Dempsey, E. M., Fitzgerald, G. F., Stanton, C., & Cotter, P. D. (2014). Identification of aminoglycoside and β -lactam resistance genes from within an infant gut functional metagenomic library. *PloS one*, 9(9), e108016.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108016>
 111. Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Harbarth, S., Hindler, J. F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D. L., Rice, L. B., Stelling, J., Struelens, M. J., Vatopoulos, A., Weber, J. T., & Monnet, D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical*

- Microbiology and Infectious Diseases, 18(3), 268–281.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
112. Rahmat Ullah, S., Irum, S., Mahnoor, I., Ismatullah, H., Mumtaz, M., Andleeb, S., Rahman, A., & Jamal, M. (2024). Exploring the resistome, virulome, and mobilome of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates: deciphering the molecular basis of carbapenem resistance. BMC genomics, 25(1), 408. <https://doi.org/10.1186/s12864-024-10139-y>
 113. Benjamin, D. K., Jr, Stoll, B. J., Gantz, M. G., Walsh, M. C., Sánchez, P. J., Das, A., Shankaran, S., Higgins, R. D., Auten, K. J., Miller, N. A., Walsh, T. J., Laptook, A. R., Carlo, W. A., Kennedy, K. A., Finer, N. N., Duara, S., Schibler, K., Chapman, R. L., Van Meurs, K. P., Frantz, I. D., 3rd, ... Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2010). Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. Pediatrics, 126(4), e865–e873.
<https://doi.org/10.1542/peds.2009-3412>
 114. Rubinstein, E., & Keynan, Y. (2013). Vancomycin-resistant enterococci. Critical care clinics, 29(4), 841–852. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2013.06.006>
 115. Van Houten, M. A., Uiterwaal, C. S., Heesen, G. J., Arends, J. P., & Kimpen, J. L. (2001). Does the empiric use of vancomycin in pediatrics increase the risk for Gram-negative bacteremia? The Pediatric infectious disease journal, 20(2), 171–177. <https://doi.org/10.1097/00006454-200102000-00011>
 116. Tsai, M. H., Chu, S. M., Hsu, J. F., Lien, R., Huang, H. R., Chiang, M. C., Fu, R. H., Lee, C. W., & Huang, Y. C. (2014). Risk factors and outcomes for

- multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. *Pediatrics*, 133(2), e322–e329. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1248>
117. Gasparrini, A. J., Wang, B., Sun, X., Kennedy, E. A., Hernandez-Leyva, A., Ndao, I. M., Tarr, P. I., Warner, B. B., & Dantas, G. (2019). Persistent metagenomic signatures of early-life hospitalization and antibiotic treatment in the infant gut microbiota and resistome. *Nature microbiology*, 4(12), 2285–2297. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0550-2>
 118. Greenwood, C., Morrow, A. L., Lagomarcino, A. J., Altaye, M., Taft, D. H., Yu, Z., Newburg, D. S., Ward, D. V., & Schibler, K. R. (2014). Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *The Journal of pediatrics*, 165(1), 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.010>
 119. Zwittink, R. D., Renes, I. B., van Lingen, R. A., van Zoeren-Grobbe, D., Konstanti, P., Norbruis, O. F., Martin, R., Groot Jebbink, L. J. M., Knol, J., & Belzer, C. (2018). Association between duration of intravenous antibiotic administration and early-life microbiota development in late-preterm infants. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 37(3), 475–483. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3193-y>
 120. Zhou, P., Zhou, Y., Liu, B., Jin, Z., Zhuang, X., Dai, W., Yang, Z., Feng, X., Zhou, Q., Liu, Y., Xu, X., & Zhang, L. (2020). Perinatal Antibiotic Exposure Affects the Transmission between Maternal and Neonatal Microbiota and Is Associated with Early-Onset Sepsis. *mSphere*, 5(1), e00984-19. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00984-19>

121. Zhu, D., Xiao, S., Yu, J., Ai, Q., He, Y., Cheng, C., Zhang, Y., & Pan, Y. (2017). Effects of One-Week Empirical Antibiotic Therapy on the Early Development of Gut Microbiota and Metabolites in Preterm Infants. *Scientific reports*, 7(1), 8025. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08530-9>
122. Duong, Q. A., Pittet, L. F., Curtis, N., & Zimmermann, P. (2022). Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*, 85(3), 213–300. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.01.005>
123. MacDougall, C., & Polk, R. E. (2005). Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clinical microbiology reviews*, 18(4), 638–656. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.4.638-656.2005>
124. Plan Nacional Resistencia Antibióticos (PRAN). Programas de optimización de uso de antibióticos (PROA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Junio 2017 [consultado 16 de septiembre de 2024] Disponible en: https://www.resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2022-04/prorgramas_de_optimizacion_de_uso_de_antibioticos_proa.pdf
125. Peñalva, G., Fernández-Urrusuno, R., Turmo, J. M., Hernández-Soto, R., Pajares, I., Carrión, L., Vázquez-Cruz, I., Botello, B., García-Robredo, B., Cámara-Mestres, M., Domínguez-Camacho, J. C., Aguilar-Carnerero, M. M., Lepe, J. A., de Cueto, M., Serrano-Martino, M. C., Domínguez-Jiménez, M. C., Domínguez-Castaño, A., Cisneros, J. M., & PIRASOA-FIS team (2020). Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship programme in primary care on infections caused by extended-spectrum β -lactamase-

- producing *Escherichia coli* in the community: an interrupted time-series analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(2), 199–207.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30573-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30573-0)
126. Flannery, D. D., Ross, R. K., Mukhopadhyay, S., Tribble, A. C., Puopolo, K. M., & Gerber, J. S. (2018). Temporal Trends and Center Variation in Early Antibiotic Use Among Premature Infants. *JAMA network open*, 1(1), e180164.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.016>
127. Flannery, D. D., Zevallos Barboza, A., Mukhopadhyay, S., Gerber, J. S., McDonough, M., Shu, D., Hennessy, S., Wade, K. C., & Puopolo, K. M. (2024). Antibiotic use among extremely low birth-weight infants from 2009 to 2021: a retrospective observational study. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, fetalneonatal-2023-326734. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-326734>
128. Ting, J. Y., Paquette, V., Ng, K., Lisonkova, S., Hait, V., Shivanada, S., Tilley, P., Osiovich, H., & Roberts, A. (2019). Reduction of Inappropriate Antimicrobial Prescriptions in a Tertiary Neonatal Intensive Care Unit After Antimicrobial Stewardship Care Bundle Implementation. *The Pediatric infectious disease journal*, 38(1), 54–59.
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002039>
129. Fung, G. P. G., & Ting, J. Y. (2024). Re-thinking the norms of antibiotic prescribing in the neonatal intensive care unit. *Clinics in Perinatology*.
<https://doi.org/10.1016/j.clp.2024.10.009>
130. <https://neonatalesepsiscalculator.kaiserpermanente.org/>

131. Escobar, G. J., Puopolo, K. M., Wi, S., Turk, B. J., Kuzniewicz, M. W., Walsh, E. M., Newman, T. B., Zupancic, J., Lieberman, E., & Draper, D. (2014). Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns $\geq$ 34 weeks' gestation. *Pediatrics*, 133(1), 30–36. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1689>.
132. Escobar, G. J., Puopolo, K. M., Wi, S., Turk, B. J., Kuzniewicz, M. W., Walsh, E. M., Newman, T. B., Zupancic, J., Lieberman, E., & Draper, D. (2014). Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns $\geq$ 34 weeks' gestation. *Pediatrics*, 133(1), 30–36. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1689>.
133. Flannery, D. D., Puopolo, K. M., Hansen, N. I., Sánchez, P. J., Stoll, B. J., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2022). Neonatal infections: Insights from a multicenter longitudinal research collaborative. *Seminars in perinatology*, 46(7), 151637. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2022.151637>
134. Fernandez Colomer, B., Cernada Badia, M., Coto Cotallo, D., Lopez Sastre, J., & Grupo Castrillo Network (2020). The Spanish National Network "Grupo Castrillo": 22 Years of Nationwide Neonatal Infection Surveillance. *American journal of perinatology*, 37(S 02), S71–S75. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714256>.
135. Giannoni, E., Agyeman, P. K. A., Stocker, M., Posfay-Barbe, K. M., Heininger, U., Spycher, B. D., Bernhard-Stirnemann, S., Niederer-Loher, A., Kahlert, C. R., Donas, A., Leone, A., Hasters, P., Relly, C., Riedel, T., Kuehni, C., Aebi, C., Berger, C., Schlapbach, L. J., & Swiss Pediatric Sepsis Study (2018). Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort

- Study. The Journal of pediatrics, 201, 106–114.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.048>
136. Álvarez-Santás, E. M., Jaqueti-Aroca, J., García-Arata, I., Molina-Esteban, L., García-Martínez, J., & Prieto-Menchero, S. (2018). Tasas de colonización por *Streptococcus agalactiae* en gestantes españolas y extranjeras en el Hospital Universitario de Fuenlabrada [Colonization rates by *Streptococcus agalactiae* in Spanish and foreign pregnant women in the Fuenlabrada University Hospital]. *Revista española de quimioterapia : publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 31(3), 274–277.
137. Ramos, J. M., Milla, A., López-García, P., & Gutiérrez, F. (2009). Estudio de colonización por *Streptococcus agalactiae* en gestantes extranjeras y españolas, en Elche y Comarca [Colonization by *Streptococcus agalactiae* in foreign and Spanish gestating women in the area of Elche (Spain)]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 27(4), 249–251.
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.04.008>
138. Spiel, M. H., Hacker, M. R., Haviland, M. J., Mulla, B., Roberts, E., Dodge, L. E., & Young, B. C. (2019). Racial disparities in intrapartum group B *Streptococcus* colonization: a higher incidence of conversion in African American women. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 39(3), 433–438. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0308-3>
139. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. (2020). *Obstetrics and gynecology*, 135(3), e80–e97.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003700>

140. Braun, D., Bromberger, P., Ho, N. J., & Getahun, D. (2016). Low Rate of Perinatal Sepsis in Term Infants of Mothers with Chorioamnionitis. *American journal of perinatology*, 33(2), 143–150. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1560045>
141. Seong, H. S., Lee, S. E., Kang, J. H., Romero, R., & Yoon, B. H. (2008). The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor. *American journal of obstetrics and gynecology*, 199(4), 375.e1–375.e3755. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.06.040>
142. Schrag, S. J., Farley, M. M., Petit, S., Reingold, A., Weston, E. J., Pondo, T., Hudson Jain, J., & Lynfield, R. (2016). Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*, 138(6), e20162013. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2013>
143. Polcwiartek, L. B., Smith, P. B., Benjamin, D. K., Zimmerman, K., Love, A., Tiu, L., Murray, S., Kang, P., Ebbesen, F., Hagstrøm, S., Clark, R. H., & Greenberg, R. G. (2021). Early-onset sepsis in term infants admitted to neonatal intensive care units (2011-2016). *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 41(1), 157–163. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00860-3>
144. Joshi, N. S., Huynh, K., Lu, T., Lee, H. C., & Frymoyer, A. (2022). Epidemiology and trends in neonatal early onset sepsis in California, 2010-2017. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 42(7), 940–946. <https://doi.org/10.1038/s41372-022-01393-7>

145. Mazabanda López, D. A., Taboada Rubinos, C., Hernández Ortega, A., Pérez Guedes, L. D. M., Urquía Martí, L., & García-Muñoz Rodrigo, F. (2022). Management of neonates with 35 weeks of gestational age or more with infectious risk factors at birth: opportunities for improvement. *Journal of perinatal medicine*, 50(8), 1150–1156. <https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0372>.
146. Deshmukh, M., Mehta, S., & Patole, S. (2021). Sepsis calculator for neonatal early onset sepsis - a systematic review and meta-analysis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 34(11), 1832–1840. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1649650>.
147. Kuzniewicz, M. W., Puopolo, K. M., Fischer, A., Walsh, E. M., Li, S., Newman, T. B., Kipnis, P., & Escobar, G. J. (2017). A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. *JAMA pediatrics*, 171(4), 365–371. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.4678>
148. Achten, N. B., Dorigo-Zetsma, J. W., van der Linden, P. D., van Brakel, M., & Plötz, F. B. (2018). Sepsis calculator implementation reduces empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis. *European journal of pediatrics*, 177(5), 741–746. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3113-2>
149. Strunk, T., Buchiboyina, A., Sharp, M., Nathan, E., Doherty, D., & Patole, S. (2018). Implementation of the Neonatal Sepsis Calculator in an Australian

- Tertiary Perinatal Centre. Neonatology, 113(4), 379–382.
<https://doi.org/10.1159/000487298>
150. Money, N., Newman, J., Demissie, S., Roth, P., & Blau, J. (2017). Anti-microbial stewardship: antibiotic use in well-appearing term neonates born to mothers with chorioamnionitis. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 37(12), 1304–1309.
<https://doi.org/10.1038/jp.2017.137>
151. Grev, J. E., Van Tol, M., Welker, B., Schumacher, B., Mulder, L., Dykstra, A., & Richards, L. (2024). Antibiotic Stewardship in Chorioamnionitis Exposed Neonates, A Quality Improvement Project. *South Dakota medicine : the journal of the South Dakota State Medical Association*, 77(7), 300–303.
152. Berardi, A., Zinani, I., Bedetti, L., Vaccina, E., Toschi, A., Toni, G., Lecis, M., Leone, F., Monari, F., Cozzolino, M., Zini, T., Boncompagni, A., Iughetti, L., Miselli, F., & Lugli, L. (2022). Should we give antibiotics to neonates with mild non-progressive symptoms? A comparison of serial clinical observation and the neonatal sepsis risk calculator. *Frontiers in pediatrics*, 10, 882416.
<https://doi.org/10.3389/fped.2022.882416>
153. Dhudasia, M. B., Benitz, W. E., Flannery, D. D., Christ, L., Rub, D., Remaschi, G., Puopolo, K. M., & Mukhopadhyay, S. (2023). Diagnostic Performance and Patient Outcomes With C-Reactive Protein Use in Early-Onset Sepsis Evaluations. *The Journal of pediatrics*, 256, 98–104.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.12.007>

154. Albers, W. H., Tyler, C. W., & Boxerbaum, B. (1966). Asymptomatic bacteremia in the newborn infant. *The Journal of pediatrics*, 69(2), 193–197.
[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(66\)80319-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(66)80319-0)
155. Flannery, D. D., Puopolo, K. M., Hansen, N. I., Gerber, J. S., Sánchez, P. J., Stoll, B. J., & for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2022). Antimicrobial Susceptibility Profiles Among Neonatal Early-onset Sepsis Pathogens. *The Pediatric infectious disease journal*, 41(3), 263–271.
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003380>

ANEXOS

ANEXOS

Certificado de aprobación del Comité de Ética de la Investigación/ Comité de la Investigación con Medicamentos (CEI/CEIm) de Las Palmas.



Servicio
Canario de la Salud
CEI/CEIm de Las Palmas



Gobierno
de Canarias
Consejería de Sanidad

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN/COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña María Dolores Fiuza Pérez, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación/Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEI/CEIm) de Las Palmas.

CERTIFICA:

Que este Comité, según consta en el Acta 6/2021 de fecha 02/07/2021, ha evaluado la propuesta del promotor MAZABANDA LOPEZ DIEGO ANDRES para que se realice el PROYECTO DOCENTE titulado:

"Antibioterapia en el Recién Nacido a Término o próximo a término con factores de riesgo infeccioso. Optimización de la política antibiótica en un Servicio de Neonatología. *.

Promotor: MAZABANDA LOPEZ DIEGO ANDRES
Código CEIm de Las Palmas: 2021-238-1

Código EudraCT:
Código Protocolo:
Docs. con versiones:

Tipo documento	Subtipo	Versión-Fecha
Protocolo		V. 1 de 21/05/2021

CEIC de Referencia: CEI/CEIM HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRIN.
Datos del Investigador Principal:

Nombre	Centro	Servicio
DIEGO ANDRES MAZABANDA LOPEZ	Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil	Neonatología

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el PROYECTO DOCENTE .

Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y el modo de reclutamiento.

El investigador y su equipo se comprometen a cumplir las recomendaciones y directrices de Buena Práctica Clínica aplicables a este tipo de estudios y la Declaración de Helsinki actualizada.

En la dirección https://sede.gobiernodecanarias.org/sede/verifica_doc?codigo_rde=
puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de
documento electrónico siguiente:
00YVIBsrqApESX08ve5ipcf4uu0_Pg7A





Servicio
Canario de la Salud
CEI/CEIm de Las Palmas



Gobierno
de Canarias

Consejería de Sanidad

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto este COMITÉ resuelve que el estudio queda **APROBADO** con fecha de hoy.

Que este Comité, tanto en su composición como en los PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

Con la elevación de este Dictamen a la Dirección Gerencia de este Centro para valoración de su Conformidad, terminan las acciones competencia de este CEI/CEIm sobre su estudio.

Que en dicha reunión se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que, en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, dicho miembro no participa en la evaluación ni el dictamen del propio protocolo.

Lo que firmo en Las Palmas de Gran Canaria

La Secretaria Técnica

Fdo.: Dra Dña Maria Dolores Fluza Pérez

En la dirección https://sede.gobcanarias.org/sede/verifica_doc?codigo_nde=
puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de
documento electrónico siguiente:
00YvIBsrqAOpE5X08ve51pcf4uu0_Pg7A





ANEXO I:

La Composición actual del Comité es la siguiente:

Presidente:

- VICENTE OLMO QUINTANA - FEA- Farmacia AP

Vicepresidente:

- ANTONIO GARCÍA QUINTANA - FEA-Cardiología HUGCDN

Secretario:

- M^a DOLORES FIUZA PEREZ - FEA-Epidemióloga Clínica HUGCDN

Vocales:

- DAVID AGUIAR BUJANDA - FEA- Oncología Médica HUGCDN
- JESUS MARÍA GONZALEZ MARTIN - Estadístico U. Investigación HUGCDN
- FRANCISCO JOSÉ NAVARRO VÁZQUEZ. - FEA-Técnico Salud Pública AP
- JORGE ARENCIBIA BORREGO - FEA-Medicina Interna HUGCDN
- JUANA TERESA RODRIGUEZ SOSA - FEA-Psiquiatría HUGCDN
- MARÍA DOLORES JARILLO LOPEZ-MORA - DUE HUGCDN
- MIREYA AMAT LOPEZ - FEA-Farmacia HUGCDN
- ATTENYA ÁLAMO MEDINA - FEA-Farmacia CHUIMI
- JOSÉ LUIS ALONSO BILBAO - FEA-Medicina Preventiva A.P
- MAURO BORONAT CORTÉS - FEA-Endocrinología CHUIMI
- ELISABETH CHENEAU - DUE Docencia Salud Mental CHUIMI
- FÉLIX LÓPEZ BLANCO - Profesor Farmacología UPLGC
- JOSÉ JUAN MORALES CASTRO - DUE CHUIMI
- OCTAVIO RAMÍREZ GARCÍA - FEA-Ginecología y Obstetricia CHUIMI
- JULIO ÁNGEL DE SANTIAGO ANGULO - Ldo. en Derecho
- ANTONIO TUGORES CESTER - FEA-Unidad de Investigación CHUIMI
- BLANCA VALENCIANO FUENTE - FEA-Pediatría CHUIMI
- JORGE SOLÉ VIOLAN - FEA-Medicina Intensiva HUGCDN
- ELISABET GUERRA HERNÁNDEZ - FEA- Anestesiología y Reanimación HUGCDN
- ASUNCIÓN ACOSTA MÉRIDA - FEA-Cirugía General y Digestiva HUGCDN
- DANIEL LOPEZ FERNANDEZ - Fisioterapeuta Rehabilitación HUGCDN
- EMILIO JOSÉ SANZ ÁLVAREZ - FEA-Farmacología HUC
- BERNARDINO CLAVO VARAS - FEA-Unidad de Investigación HUGCDN
- CARMEN GONZÁLEZ VECINO - Miembro no lego
- CASIMIRA DOMÍNGUEZ CABRERA - FEA-Análisis Clínico HUGCDN
- MARGARITA MEDINA CASTELLANO - FEA-Ginecología y Obstetricia CHUIMI
- DULCE MARÍA PRINZ DÍAZ - Lda. en Derecho Asesoría Jurídica CHUIMI
- HÉCTOR GONZÁLEZ DE LA TORRE - Matrón
- MARIA HERNANDEZ APOLINARIO - FEA-Pediatría CHUIMI





Servicio
Canario de la Salud
CEI/CEIm de Las Palmas



Gobierno
de Canarias

Consejería de Sanidad

ANEXO II:

Centros colaboradores:

Investigadores:

DIEGO ANDRES MAZABANDA LO- PEZ	Complejo Hospitalario Universita- rio Insular Materno Infantil	Neonatología
FERMÍN GARCÍA-MUÑOZ RO- DRIGO	Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil	Neonatología

Este documento ha sido firmado electrónicamente por:	
MARGA DOLORES FIJZA PEREZ -	Fecha: 31/03/2022 - 09:50:21
En la dirección https://sede.gobiernodecanarias.org/sede/verifica_doc?codigo_nde= puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente: 00TviBsrqAOpE5X0Bve51pcf4uu0_Pg7A	 
El presente documento ha sido descargado el 31/03/2022 - 14:11:47	