




**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

# UAB

Universitat Autònoma  
de Barcelona

Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia  
Escola de Doctorat de la Universitat Autònoma de Barcelona

TESI DOCTORAL

EVOLUCIÓ DE LA SÈPSIA NEONATAL PRECOÇ EN UN  
HOSPITAL DE TERCER NIVELL; IMPACTE DEL PROTOCOL  
DE PROFILAXI DAVANT L'*STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*  
(EGB) I EFECTE DE LA IMPLANTACIÓ D'UN NOU  
PROTOCOL D'ACTUACIÓ DAVANT EL RISC D'INFECCIÓ  
NEONATAL BASAT EN L'OBSERVACIÓ CLÍNICA

DOLORS ESTEBAN OLIVA

Director:

DR. CARLOS RODRIGO GONZALO DE LIRIA



Barcelona, 2023





**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia  
Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, Medicina Preventiva i Salut Pública

TESI DOCTORAL

**Evolució de la sèpsia neonatal precoç en un hospital  
de tercer nivell: impacte del protocol de profilaxi  
davant l'*Streptococcus agalactiae* (EGB) i efecte de la  
implantació d'un nou protocol d'actuació davant el risc  
d'infecció neonatal basat en l'observació clínica**

**DOLORS ESTEBAN OLIVA**

Director de la Tesi:

**DR. CARLOS RODRIGO GONZALO DE LIRIA**

Badalona, 2023



«La vida no viscuda és una malaltia de la que ens podem arribar a morir»

Carl Gustav Jung



## AGRAÏMENTS

Vull agrair al Dr. Carlos Rodrigo, Director Clínic de Pediatria de l'Hospital Germans Trias i Pujol, professor titular de pediatria de la U.A.B, la seva tasca docent, la seva ajuda en la coordinació de l'estudi, el seu temps dedicat el seu gran esforç com a tutor i director de tesi.

Gràcies a la Dra Paula Sol Ventura per la seva inestimable col·laboració amb la base de dades, l'anàlisi estadística i la interpretació dels resultats, la seva paciència en les hores compartides i pels seus ensenyaments.

Al Dr. Wifredo Coroleu, perquè ell va ser el que em va animar a iniciar aquest projecte, em va guiar en els primers passos i m'ha acompanyat durant la seva elaboració, aportant-me la seva qualitat professional i la seva rigurositat.

Al Dr. Yaroslau Compta per la seva valuosa orientació i assessorament en el disseny de l'estudi i per la seva disponibilitat incondicional.

Als meus companys Marta Arola, Andrea Carmona, Roser Porta i Pablo González pel treball compartit. Sense ells aquest estudi no hauria estat possible.

El meu agraïment a tots els companys de Neonatologia, metges, infermeres, auxiliars, per la seva excel·lent tasca en la cura dels nounats.

A la Marga Forns pel seu suport moral en tots aquests anys. Sé que allà on sigui estarà orgullosa.

Gràcies als meus pares, perquè ells són els responsables de que hagi arribat fins aquí.

Als meus fills Adrià i Clàudia per aportar-me alegria il·lusió i ànims durant l'elaboració de la tesi.

I per últim al Marc, pel camí recorregut junts i el seu suport incondicional.





# ÍNDEX DE CONTINGUTS

<b>1. ACRÒNIMS I ABREVIATURES .....</b>	<b>15</b>
<b>2. RESUM.....</b>	<b>19</b>
<b>3. SUMMARY .....</b>	<b>25</b>
<b>4. INTRODUCCIÓ.....</b>	<b>31</b>
4.1. Definició de sèpsia .....	32
4.2. Sèpsia neonatal.....	40
4.2.1. Particularitats de les definicions d'infecció en nounats.....	41
4.2.2. Definició de sèpsia neonatal.....	43
4.2.3 Tipus d'infeccions neonatals.....	45
4.2.4. Fisiopatologia de la sèpsia neonatal vertical i el part prematur .....	53
4.2.5. Factors de risc de la sèpsia neonatal de transmissió vertical .....	58
4.2.6. Factors protectors de la sèpsia neonatal de transmissió vertical .....	64
4.2.7. Microorganismes causals de la sèpsia vertical.....	66
4.2.8. Clínica de la sèpsia neonatal vertical.....	79
4.2.9. Diagnòstic de la sèpsia neonatal precoç .....	82
4.2.10. Nous protocols d'actuació davant la sèpsia vertical.....	90
4.2.11. Tractament de la sèpsia vertical .....	98
<b>5. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI .....</b>	<b>103</b>
<b>6. HIPÒTESI I OBJECTIUS.....</b>	<b>109</b>
6.1 Hipòtesi.....	109
6.2. Estudi 1: Evolució de la Sèpsia vertical.....	109

6.2.1. Objectius principals .....	109
6.2.2. Objectius secundaris .....	109
<b>6.3. Estudi 2: Impacte de la implantació del protocol     basat en l'observació clínica.....</b>	<b>110</b>
6.3.1. Objectius principals .....	110
6.3.2. Objectius secundaris .....	110
<b>7. DISSENY I METODOLOGIA (EVOLUCIÓ DE LA SÈPSIA VERTICAL) .....</b>	<b>115</b>
7.1. Àmbit d'estudi .....	115
7.2. Disseny de l'estudi .....	115
7.2.1. Primer període.....	115
7.2.2. Segon període.....	116
7.3. Població i mostra.....	116
7.3.1. Selecció de la mostra. Tècnica de mostreig.....	117
7.4. Variables estudiades (sèpsia vertical en funció dels anys).....	117
7.4.1. Variable principal.....	117
7.4.2. Variables secundàries .....	117
7.5. Variables d'estudi (sèpsia EGB i no EGB) .....	120
7.5.1. Variable principal.....	120
7.5.2. Variables secundàries .....	120
7.6. Mètode de recollida i anàlisi estadística de les dades .....	122
7.6.1. Mètode de recollida.....	122
7.6.2. Anàlisi estadística de les dades.....	123
7.6.3 Software emprat al procediment.....	123
7.6.4. Aprovació pel comitè d'ètica d'investigació clínica del centre .....	123
<b>8. RESULTATS EVOLUCIÓ DE LA SÈPSIA VERTICAL .....</b>	<b>127</b>
8.1. Descripció de l'evolució demogràfica .....	127
8.1.1. Evolució del número de parts i número de naixements .....	127
8.1.2. Número d'ingressos a la Unitat Neonatal i procedència dels ingressos.....	131

8.1.3. Nadons vius de pes <1500g (1988-2021) .....	135
8.1.4. Mortalitat per anys.....	137
<b>8.2. Descripció de l'evolució de les gestants .....</b>	<b>138</b>
8.2.1. Colonització per EGB.....	138
8.2.2. Profilaxi antibiòtica intrapart .....	144
<b>8.3. Evolució de la sèpsia vertical .....</b>	<b>145</b>
8.3.1. Incidència .....	145
8.3.2. Microorganismes responsables de la sèpsia vertical .....	147
8.3.3. Comparativa de la sèpsia vertical en funció dels dos períodes.....	149
<b>8.4. Sèpsia vertical per EGB comparat amb microorganismes no EGB .....</b>	<b>171</b>
8.4.1. Evolució en els anys .....	171
8.4.2. Incidència de la sèpsia per EGB i per altres microorganismes .....	174
8.4.3. Característiques de les mares (EGB/no EGB).....	176
8.4.4. Característiques del part (EGB/no EGB).....	178
8.4.5. Característiques neonatals.....	179
8.4.6. Manifestacions clíniques dels nadons amb sèpsia per EGB comparat amb altres microorganismes.....	184
8.4.7. Alteracions analítiques (sèpsia EGB/sèpsia per altres microorganismes).....	188
8.4.8. Evolució dels nadons.....	189
8.4.9. Mètode diagnòstic (EGB/noEGB) .....	190
<b>9. DISSENY I METODOLOGIA DE L'ESTUDI «EFECTE DE LA IMPLANTACIÓ D'UN NOU PROTOCOL D'ACTUACIÓ DAVANT EL RISC D'INFECCIÓ NEONATAL BASAT EN L'OBSERVACIÓ CLÍNICA».....</b>	<b>193</b>
9.1. Àmbit d'estudi .....	193
9.2. Disseny de l'estudi .....	193
9.2.1. Primer període.....	194

9.2.2. Segon període.....	194
<b>9.3. Població i mostra.....</b>	<b>194</b>
9.3.1. Selecció de la mostra. Tècnica de mostreig.....	195
<b>9.4. Variables estudiades .....</b>	<b>195</b>
9.4.1. Variable principal.....	195
9.4.2. Variables secundàries .....	95
<b>9.5. Anàlisi estadística de les dades .....</b>	<b>197</b>
9.5.1. Anàlisi descriptiva .....	197
9.5.2. Anàlisi bivariant .....	197
9.5.3. Software emprat al procediment.....	198
9.5.4. Aprovació pel Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica del centre.....	198
<b>10. RESULTATS DE L'ESTUDI «EFECTE DE LA IMPLANTACIÓ D'UN NOU PROTOCOL D'ACTUACIÓ DAVANT EL RISC D'INFECCIÓ BASAT EN L'OBSERVACIÓ CLÍNICA».....</b>	<b>201</b>
10.1. Factors de risc per infecció neonatal .....	203
10.2. Característiques neonatals .....	204
10.3. Realització d'exploracions complementàries .....	205
10.4. Ingress a Unitat Neonatal i administració d'antibiòtics.....	206
<b>11. DISCUSSIÓ: .....</b>	<b>213</b>
11.1. Troballes i contrast d'hipòtesi .....	213
11.1.1. Estat de colonització de les gestants al moment del part i profilaxi antibiòtica intrapart .....	213
11.1.2. Incidència de la sèpsia vertical.....	215
11.1.3. Evolució de la sèpsia vertical.....	216
11.1.4. Sèpsia vertical per EGB comparat amb microorganismes no EGB .....	224
11.1.5. Impacte del protocol d'observació	

clínica davant del risc d'infecció neonatal:.....	227
<b>12. CONCLUSIONS .....</b>	<b>235</b>
<b>13. ANNEXOS .....</b>	<b>239</b>
13.1. Annex1: dictamen del comitè d'ètica .....	239
13.2. Annex 2: Dictamen del comitè d'ètica.....	240
<b>14. ÍNDEX DE TAULES, GRÀFICS I FIGURES .....</b>	<b>245</b>
14.1. Índex de taules.....	245
14.2. Índex de gràfics .....	247
14.3. Índex de Figures .....	249
<b>15. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>253</b>



# **ACRÒNIMS I ABREVIATURES**





## 1. ACRÒNIMS I ABREVIATURES

<b>AAP:</b>	Acadèmia Americana de Pediatria.
<b>ACOG:</b>	Acadèmia Americana d'Obstetrícia i Ginecologia.
<b>APCs:</b>	Cèl·lules presentadores d'antígens.
<b>ATB:</b>	Antibiòtics.
<b>APP:</b>	Amenaça de part prematur.
<b>Bpm:</b>	Batecs per minut.
<b>CDC:</b>	Centers of Disease Control.
<b>Cm:</b>	Centímetres.
<b>CMI:</b>	Concentració mínima inhibidora.
<b>CPAP:</b>	«Continuous Positive Airway Pressure».
<b>CRN:</b>	Calculadora de Risc Neonatal.
<b>DS:</b>	Desviacions estàndard.
<b>EECC:</b>	Exploracions complementàries.
<b>EGB:</b>	<i>Streptococcus agalactiae</i> o Estreptococ del Grup B.
<b>EOS:</b>	Early-onset-sepsis.
<b>EU:</b>	Estats Units.
<b><i>E. coli:</i></b>	<i>Escherichia coli</i> .
<b>FRI:</b>	Factors de Risc d'Infecció.
<b>G:</b>	grams.
<b>GBS:</b>	Group B streptococcus.
<b>HIV:</b>	Hemorràgia Intraventricular.
<b>HUGTP:</b>	Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

<b>IgA:</b>	Immunoglobulina A.
<b>IgG:</b>	Immunoglobulina G.
<b>IL-1:</b>	Interleucina-1.
<b>IL-6:</b>	Interleucina-6.
<b>IL-8:</b>	Interleucina-8.
<b>IL-12:</b>	Interleucina -12.
<b>INR:</b>	International normalized Ratio.
<b>Nt/Ni:</b>	Ratio de neutròfils immadurs/neutròfils totals.
<b>PAI:</b>	Profilaxi antibiòtica intrapart.
<b>PCR:</b>	Proteïna C Reactiva.
<b>PCT:</b>	Procalcitonina.
<b>PL:</b>	Punció lumbar.
<b>RT-PCR:</b>	Reacció en cadena de la polimerasa a temps real.
<b>RNAT:</b>	Nounat a terme.
<b>RNPT:</b>	Nounat preterme.
<b>RPM:</b>	Ruptura prematura de membranes.
<b>Sat O2:</b>	Saturació d'oxigen.
<b>SCO:</b>	Serial Clinical Observation.
<b>SEN:</b>	Societat Espanyola de Neonatologia
<b>SG:</b>	Setmanes de gestació.
<b>SIRS:</b>	Síndrome de Resposta Immunitària Sistèmica.
<b>SNP:</b>	Sèpsia Neonatal Precoç.
<b>TNF<math>\alpha</math>:</b>	Factor de necrosi tumoral $\alpha$
<b>UCIN:</b>	Unitat de Cures Intensives neonatals.
<b>VIH:</b>	Virus de la Immunodeficiència Humana.
<b>VVN:</b>	Valor predictiu negatiu.
<b>VVP:</b>	Valor predictiu positiu.
<b>VLBW:</b>	Very low birth weight.

# RESUM

---



## 2. RESUM

**INTRODUCCIÓ:** La sèpsia neonatal vertical és causa important de morbi-mortalitat en el període neonatal. Des de la introducció del cribratge sistemàtic vagino-rectal de l'*Streptococcus agalactiae* o Estreptococ del Grup B (EGB) ha descendit la seva incidència, tot i que aquesta s'ha mantingut constant en els darrers anys. La simptomatologia en els nadons infectats sol ser precoç, tot i que inespecífica, fet que resulta un repte diagnòstic. Com a conseqüència, molts nadons són avaluats i tractats de manera empírica a l'espera de cultius.

Recentment, la utilització de l'observació clínica seriada recolzada per la calculadora de risc neonatal està en augment i s'ha establert com una eina diagnòstica segura i eficaç en nadons de  $\geq 35$  setmanes amb factors de risc d'infecció, asimptomàtics al naixement. Al gener de 2021 s'implanta al nostre centre un nou protocol basat en l'observació clínica.

L'objectiu d'aquest estudi és en primer lloc revisar els casos de sèpsia precoç o vertical comprovada entre 1988-2021; analitzar la taxa de sèpsia precoç en funció dels anys i estratègies de prevenció i en funció del microorganisme causal (sèpsia per EGB i altres microorganismes).

En segon lloc analitzar l'efecte de la implantació del protocol basat en l'observació clínica en els nadons amb factors de risc d'infecció, comparant la cohort en la que es realitzava l'estratègia diagnòstica tradicional.

**PACIENTS I MÈTODES:** Estudi epidemiològic de recollida de dades a partir de històries clíniques. Es recullen 62 nounats amb sèpsia precoç nascuts entre el 01/01/1988 i el 31/12/2021. A la primera anàlisi separem els nounats en dos períodes, amb punt de tall el 1998, any d'introducció del protocol per la profilaxi per l'EGB (cultiu universal 35-37 setmanes, antibioticoteràpia intrapart). Es recullen 29 pacients al primer període i 33 al segon. En un

segon anàlisi separem els nadons segons hagin presentat sèpsia per EGB o per altres microorganismes (30 pacients amb sèpsia per EGB i 32 pacients amb sèpsia per altres microorganismes).

El segon es tracta d'un estudi observacional descriptiu amb grup de control històric. S'inclouen nadons amb edat gestacional  $\geq 35$  setmanes i factors de risc d'infecció, asimptomàtics al naixement. Es recullen 172 pacients a partir de la implantació del nou protocol (febrer- novembre 2021). Es compara amb una cohort prèvia de 138 pacients on s'emprava l'estratègia convencional (gener 2020-gener 2021).

Tots els tests estadístics han estat bilaterals amb nivell de significació  $p < 0,05$ .

**RESULTATS:** La incidència de sèpsia vertical al període d'estudi és de 1,12/1000 nounats vius (51,6% a terme i 48,4% preterme). Els nadons de pes  $< 1500\text{g}$  suposen el 22,6% del total de casos. El principal microorganisme és l' EGB (48,2%) seguit de l' *Escherichia coli* (*E.coli*, 14,5%). En el cas dels nadons  $< 1500\text{g}$  el principal microorganisme és l'*E.coli* (28,6%). La incidència de la sèpsia vertical es redueix significativament a partir de 1998 (2,21/1000 nounats vius al primer període i 0,78/1000 nounats vius de 1998 a 2021). No hi ha diferències significatives entre els dos grups en les variables perinatals ni les característiques al naixement. L'inici de la clínica no s'allarga més de 32 hores, amb una mitja de 14 hores.

El mètode diagnòstic principal és l'hemocultiu (94% dels pacients) augmentant en el segon període la realització tècniques de reacció en cadena de la polimerasa (RT-PCR), increment estadísticament significatiu ( $p < 0,025$ ). La mortalitat és d'un 27,4%, amb una reducció en el segon període tot i que no és estadísticament significativa.

La incidència de sèpsia per EGB disminueix a partir de 1998 (1,6/1000 nounats vius de al període 1 i 0,21/1000 nounats vius al període 2), amb augment dels altres microorganismes (0,19/1000 nounats vius al període 1 (P1) i 0,59/1000 nounats vius al període 2 (P2). El principal increment és degut a les sèpsies per *E.coli* (0,07/1000 nounats vius al P1 respecte a 0,1/1000 nounats vius al P2). La sèpsia per altres microorganismes es dona en nadons

de menor edat gestacional, augmentant el número de prematurs ( $p < 0,001$ ) així com els nadons de pes  $< 1500\text{g}$  ( $p < 0,001$ ).

Respecte al segon estudi trobem que el factor de risc més important és la bossa trencada  $\geq 18$  hores (62,6%), seguit de la febre materna intrapart (35,4%) i la colonització materna per EGB (28,4%). No hi ha diferències significatives entre les dues cohorts en les variables perinatals ni en la necessitat de reanimació. Trobem una reducció estadísticament significativa de realització d'exploracions complementàries en el segon període (97,1% respecte a 9,3%,  $p < 0,0001$ ). La reducció encara és menor en el cas de realització de segona analítica (23,2% P1 respecte a 0,58% P2  $P < 0,0001$ ). Hi ha una reducció dels ingressos (8,7% al P1 respecte 1,7% al P2 =  $P < 0,006$ ) així com d'administració d'antibiòtics Trobem una sèpsia per *E. Coli* al P1 i cap al P2.

**CONCLUSIONS:** La incidència de sèpsia vertical es redueix de manera estadísticament significativa a partir del 1998, moment de la implantació de la profilaxi per EGB . Trobem una reducció de sèpsia vertical per EGB a partir del 1998 amb augment paral·lel d'infeccions per altres microorganismes diferents de l'EGB, principalment *E. coli*. L'inici de la clínica és precoç, no allargant-se més de 32 hores, amb una mitja de 14 hores. Els nadons amb sèpsia vertical per altres microorganismes són d'edat gestacional inferior, augmentant el número de nadons prematurs així com pacients de pes  $< 1500\text{g}$ . L'observació clínica en els pacients de  $\geq 35$  setmanes asimptomàtics és una eina diagnòstica segura i eficaç per la identificació de pacients amb risc de sèpsia vertical. Ha suposat una reducció de realització d'analítiques, disminució d'ingressos i d'administració d'antibiòtics. No s'observa una demora del diagnòstic ni casos de sèpsia vertical no diagnosticats.





# SUMMARY

---



### 3. SUMMARY

**BACKGROUND:** Vertical neonatal sepsis is a major cause of morbidity and mortality in the neonatal period. Since the introduction of systematic vagino-rectal screening of the Group B streptococcus (GBS), its incidence has decreased, although it has remained constant in recent years.

Symptomatology in infected babies is usually early, although nonspecific, which is a diagnostic challenge. As a result, many babies are empirically evaluated and treated while waiting for cultures.

Recently, the use of serial clinical observation supported by the neonatal risk calculator is increasing and has been established as a safe and effective diagnostic tool, in babies aged  $\geq 35$  weeks with risk factors for infection, asymptomatic at birth.

In January 2021, a new protocol based on clinical observation is implemented in our center.

The aim of this study is firstly to review the cases of early or vertical sepsis confirmed between 1988-2021; to analyse the rate of early sepsis according to the years and prevention strategies and according to the causative microorganism (sepsis due to GBS and other microorganisms).

Secondly, to analyse the effect of the implementation of the protocol based on clinical observation in babies with infection risk factors, comparing the cohort in which the traditional diagnostic strategy was carried out.

**METHODS AND STUDY POPULATION:** Epidemiological study of data collection from clinical histories. 62 newborns with early-onset-sepsis (EOS) born between 01/01/1988 and 12/31/2021 are collected. In the first analysis, we separated the newborns into two periods, with a cut-off point in 1998, the year of introduction of the GBS prophylaxis protocol (universal culture 35-37

weeks, intrapartum antibiotic therapy). 29 patients are collected in the first period and 33 in the second. In a second analysis, we separated the babies according to whether they had sepsis due to GBS or other microorganisms (30 patients with sepsis due to GBS and 32 patients with sepsis due to other microorganisms).

The second is a descriptive observational study with a historical control group. Babies with gestational age  $\geq 35$  weeks and risk factors for infection, asymptomatic at birth, are included. 172 patients are collected from the implementation of the new protocol of serial clinic observation (SCO) (February-November 2021). It is compared with a previous cohort of 138 patients where the conventional strategy was used (January 2020-January 2021).

All statistical tests were bilateral with a significance level of  $p < 0.05$ .

**RESULTS:** The incidence of vertical sepsis in the study period is 1.12/1000 live newborns (51.6% term and 48.4% preterm). Babies weighing  $< 1500$ g (VLBW) account for 22.6% of all cases. The main microorganism is GBS (48.2%) followed by *E.coli*, (14.5%). In the case of babies  $< 1500$ g, the main microorganism is *E.coli* (28.6%). The incidence of culture-proven-early-onset-sepsis is significantly reduced since 1998 (2.21/1000 live newborns in the first period and 0.78/1000 live newborns from 1998 to 2021). There are no significant differences between the two groups in perinatal variables or characteristics at birth. The onset of the clinic is early (on average the first 14 hours of life). The incidence of sepsis due to GBS decreases from 1998 (1.6/1000 live newborns in period 1 and 0.21/1000 live newborns in period 2), with an increase in other microorganisms (0.19/1000 live newborns in period 1 (P1) and 0.59/1000 live newborns in period 2 (P2). The main increase is due to sepsis due to *E.coli* (0.07/1000 live newborns in P1 compared to 0.1/1000 live newborns in P2). Sepsis due to other microorganisms occurs in babies of lower gestational age, increasing the number of premature babies ( $p < 0,001$ ) as well as babies weighing  $< 1500$ g ( $p < 0,001$ ).

Regarding the second study, we find that the most important risk factor is prolonged ruptured of membranes  $\geq 18$  hours prior to delivery (62.6%), followed by intrapartum maternal fever (35.4%) and maternal colonization by GBS (28.4%). There are no significant differences between the two cohorts in perinatal variables or in the need for resuscitation. We found a statistically significant reduction in the performance of complementary examinations in SCO group (97.1% compared to 9.3%,  $p < 0.0001$ ). The reduction is even smaller in the case of a second analysis (23.2% P1 compared to 0.58% P2  $P < 0.0001$ ). There is a reduction in income (8.7% in P1 vs 1.7% in P2  $P < 0.006$ ) as well as administration of antibiotics. We find sepsis due to *E. coli* in P1 and towards P2.

**CONCLUSIONS:** The incidence of EOS significantly decreased since 1998, when GBS prophylaxis was implemented. We find a reduction in vertical sepsis due to GBS from 1998 with a parallel increase in infections by other microorganisms, mainly *E. coli*. The onset of clinic doesn't last more than 32 hours, with an average of 14 hours. Babies with vertical sepsis due to other microorganisms are of lower gestational age, increasing the number of premature babies as well as patients weighing  $< 1500$ g.

Clinical observation in asymptomatic patients  $\geq 35$  weeks is a safe and effective diagnostic tool to identify patients at risk of EOS and has resulted in a reduction in the performance of analyses, as well as a decrease in admissions and the administration of antibiotics. There is no delay in diagnosis or undiagnosed cases of EOS.



# INTRODUCCIÓ

---





## 4. INTRODUCCIÓ

La sèpsia neonatal precoç segueix sent una de les principals causes de morbiditat i mortalitat neonatal (1).

La patogènia consisteix en la colonització del tracte genital de la mare i del compartiment uterí amb flora gastrointestinal i genitourinària i la posterior transició a infecció invasiva del fetus o el nounat via ascendent (hematògena) o per contacte en passar el fetus pel canal del part (2,3).

La seva incidència s'estima que és de 0,54 a 1,19/1000 nounats vius i suposa de 9 a 12 ingressos/1000 ingressos a les unitats neonatals. Existeixen variacions d'incidència significatives segons el pes en néixer (sent més freqüent en nounats de menys de 1500 grams) (5,6).

Al 2013, 6,3 milions de nens van morir al món, la meitat dels quals per causes infeccioses i dos cinquens durant el període neonatal, predominantment per infeccions, incloent sèpsia (7). Les infeccions són responsables del 40% de les morts neonatals (els primers 28 dies de vida).

El 1990 les Nacions Unides i la Organització Mundial de la Salut (WHO) van prioritzar la reducció de la mortalitat pel 2015. Tot i això, el 2013, un 44% de morts en nens de menys de 5 anys es van produir durant el període neonatal. Tot i els majors avenços en Medicina Perinatal, 4 de cada 10 nens amb sèpsia moren o presenten alteracions en el desenvolupament posterior (8).

La sèpsia és, per tant, una patologia d'especial rellevància a Neonatologia, tant per la seva freqüència com per la morbi-mortalitat associada.

Es considera sèpsia precoç aquella que apareix durant les primeres 72 hores de vida i segueix sent una de les principals causes de mortalitat infantil i de seqüeles en els supervivents.

La sèpsia precoç més freqüent i letal en nadons prematurs de molt baix pes (<1500 g) ja que la immaduresa dels mecanismes de defensa, junt a la utilització de procediments invasius en aquests nadons els fa més susceptibles a les infeccions.

Així els nadons prematurs presenten una incidència de mortalitat més alta per sèpsia que altres grups d'edat. Als Estats Units (EU) s'ha reportat que el 36% dels nounats nascuts abans de les 28 setmanes presenten al menys una infecció sistèmica durant la seva hospitalització amb un 50% de mortalitat (8). En un estudi realitzat per Stoll et al. en prematurs extrems de 1993 a 2001 (9) el 65% dels nadons desenvolupaven almenys una infecció.

Comparat amb els nadons a terme, la sèpsia en prematurs és 1000 vegades més freqüent i està associada amb elevada mortalitat i seqüeles neurològiques. En aquest sentit se sap que els prematurs de baix pes amb infecció tenen més risc d'alteracions neurològiques en general (O.R=1,3-1,8 depenent de la definició d'infecció) i de paràlisi cerebral en particular (O.R=1,3-1,6) (10).

Gràcies a la profilaxi antibiòtica intrapart per prevenir la infecció per Estreptococ del grup B (EGB) les infeccions precoces per EGB han disminuït en un 80% al llarg dels anys (11). Aquesta reducció ha implicat el corresponent augment en la proporció de sèpsia vertical per altres microorganismes (12).

Per tant, un dels objectius de la present tesi és valorar al llarg dels anys l'evolució de les sèpsies precoces, des de l'era prèvia a les estratègies de prevenció de l'EGB, fins a l'actualitat, revisant els diferents protocols establerts, les característiques demogràfiques de mares i nens, els microorganismes responsables i la seva evolució posterior.

#### 4.1. DEFINICIÓ DE SÈPSIA

La **sèpsia** o septicèmia (3,13-15) (del grec septos «podridura») és la resposta inflamatòria sistèmica provocada per l'organisme (hoste) davant una infecció bacteriana, vírica o fúngica, amb una finalitat defensiva.

Galè i Cels van descriure els signes de la inflamació, que segueixen a la infecció com rubor (vasodilatació perifèrica), calor (febre), dolor i tumefacció (augment de la permeabilitat capil·lar) així com disfunció orgànica.

Aquesta situació, derivada de l'activació del sistema immunitari, es coneix com **síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SRIS)** i provoca canvis hemodinàmics i altres manifestacions clíniques que suposen una elevada mortalitat i morbiditat.

La sèpsia és una síndrome complexa, difícil de definir, diagnosticar i tractar.

L'ús de diferents terminologies (sèpsia, septicèmia, shock sèptic) han generat confusió durant molt temps donant lloc a un coneixement imprecís del mateix.

El concepte modern de sèpsia s'ha centrat en la resposta als organismes invasors. Així, la seva definició s'ha revisat en quatre ocasions, en 1992 (16), 2001 (17) 2016 (18) i 2020 però cap d'aquestes definicions, emperò, inclou els nounats.

La primera revisió, realitzada arran d'una reunió de consens a Chicago en 1991 on es van reunir «l'American College of Chest Physicians (ACCP)» i la «Society of Critical Care Medicine (SCCM), amb l'objectiu de definir la sèpsia així com altres termes relacionats per desenvolupar guies per la investigació de noves teràpies, van arribar als següents diagnòstics:

- Infecció: fenomen microbià caracteritzat per una resposta inflamatòria davant la presència de microorganismes o la invasió d'un teixit normalment estèril per aquests organismes.
- Bacterièmia: la presència d'una bactèria a la sang.
- Síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SRIS): resposta inflamatòria a una varietat de diferents insults. La resposta es manifesta per dos o més condicions:
  - Temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ .
  - Freqüència cardíaca superior a 90 batecs per minuts.
  - Freqüència respiratòria  $> 20$  respiracions per minut o  $\text{PaCO}_2 < 32$  mm Hg.

- Glòbuls blancs >12.000 o <4000 o més de 10% de formes immadures a la sèrie blanca (bandes).
- Xoc sèptic: sèpsia que indueix a hipotensió, tot i l'adequat aportació de fluids amb la presència d'anomalies a la perfusió que poden incloure, acidosi làctica, oligúria o una alteració aguda de l'estat mental. Els pacients que estiguin rebent agents inotròpics o vasopressors pot ser que no estiguin hipotensos en el moment que es mesurin les anomalies de la perfusió.

D'aquesta manera es va popularitzar el concepte de SIRS, com a troballes després de l'activació generalitzada del sistema immune, independentment de la causa desencadenant. Aquesta definició incloïa criteris clínics i de laboratori.

Les definicions acordades descriuen la resposta seqüencial de l'hoste davant una infecció o agressió. Són una progressió, des de la infecció localitzada fins la resposta sistèmica. Aquesta resposta, provocada per l'alliberació de citocines proinflamatòries i activació de la cascada de coagulació, pot acabar provocant una trombosi microvascular sistèmica, fallada multi orgànica i finalment la mort.

Tot i que aquestes definicions van ser motiu de controvèrsia entre la comunitat científica, es van començar a utilitzar en sèpsia d'adults.

El 2001, es realitza una nova conferència internacional a Washington, amb més representació europea, on es mantenen els conceptes que s'havien descrit 10 anys abans de sèpsia, sèpsia severa i xoc sèptic, i s'inclouen algunes novetats (17) com un llistat més específic de símptomes i signes de SIRS:

- Variables generals:
  - Febre (temperatura central >38,3°C) o hipotèrmia (temperatura central <36°C).
  - Freqüència cardíaca >90/min o >2DS sobre el valor normal per edat.
  - Taquipnea.

- Alteració de l'estat mental.
- Edema significatiu, o balanç hídric positiu (>20mL/Kg en les darreres 24 hores).
- Hiperglucèmia (glucosa plasmàtica >120 mg/dL o 7,7 mmol/L) en l'absència de diabetis.
- Variables inflamatòries:
  - Leucocitosi (leucòcits >12.000 micromol/L).
  - Leucopènia (leucòcits <4000 micromol/L).
  - Recompte normal de glòbuls blancs o leucòcits amb >10% de formes immadures.
  - Proteïna C reactiva (PCR)>2DS sobre el valor normal.
  - Procalcitonina (PCT) en plasma >2DS per sobre del valor normal.
- Variables hemodinàmiques:
  - Hipotensió arterial (Tensió arterial sistòlica <90 mm Hg o Tensió arterial mitja TAM) < a 70 mm Hg o descens de la tensió arterial sistòlica >40 mmHg en adults o < 2DS sobre el valor normal per edat.
  - Saturació venosa mixta (SvO<sub>2</sub>) >70% \*.
  - Índex cardíac >3,5 L/min.
- Disfunció orgànica:
  - Hipòxia arterial (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300).
  - Oligúria (diüresi <0,5 ml/Kg/h durant almenys 2 hores).
  - Augment de creatinina >0,5 mg/dL al dia.
  - Anomalies de la coagulació (INR>1,5 o aPTT (>60 segons).
  - Ili paralític (absència de sorolls intestinals).
  - Trombopènia (recompte de plaquetes <100.000 micromol/L).
  - Hiperbilirubinèmia (bilirubina plasmàtica >4mg/dL o >70 mmol/L).

- Alteracions de la perfusió:
  - Hiperlactacidèmia (>1 mmol/L).
  - Disminució de l'ompliment capil·lar o livedo reticularis.

\* En nens la saturació venosa >70% és normal (normal entre 75-80%) i l'índex cardíac entre 3,5 i 5,5 també és normal. Mai es poden utilitzar com a signes de sèpsia en nadons o nens.

S'aprofundeix en l'ús d'escapes de gravetat per la sèpsia. Es proposa un sistema d'estadiatge anomenat PIRO (Predisposició, Infecció, Resposta i disfunció Orgànica). Tot i això, aquestes definicions no permeten una estratificació clara de la resposta de l'hoste a la infecció.

Aquestes definicions són crítiques per determinar la incidència de sèpsia, millorar el diagnòstic i el tractament. Per bé que s'introdueixen algunes puntualitzacions referents a la població pediàtrica, no poden ser aplicables als nens ja que contenen molts signes clínics i dades de laboratori específics per adults.

El 2002, una nova conferència amb seu a San Antonio (EU), va adequar totes aquestes definicions a diferents grups d'edat pediàtrica, incloent nens (menors de 18 anys) i nadons a terme (major i igual a 37 setmanes) (19-21). El document final no es publica fins el 2005.

En aquest consens es diferencien els nens segons 6 grups d'edat:

- Nounat acabat de néixer: 0 dies a 1 setmana de vida.
- Nounat: des de la primera setmana de vida fins el mes de vida.
- Lactant : des del mes de vida fins a l'any de vida.
- Preescolar: de 2 a 5 anys.
- Escolar de 6 a 12 anys.
- Adolescent i adult jove: de 13 a 18 anys.

En aquest consens conclouen que les recomanacions bàsiques de la definició de SIRS són aplicables als nens, aportant valors de normalitat específics per cada grup d'edat. També es tenen en compte algunes peculiaritats, com que la taquicàrdia i la taquipnea són símptomes comuns

en moltes patologies pediàtriques. També remarquen que la bradicàrdia pot ser un signe de SIRS en menors d'un any.

A més, per a diagnosticar la SIRS pediàtrica es requereix una alteració de la temperatura o alteració de la sèrie blanca. Així conclouen en les diferents definicions per la població pediàtrica:

- SIRS: la presència de almenys dos dels següents criteris, sent necessari una alteració de la temperatura o del recompte leucocitari:
  - Temperatura central  $>38,5^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ .
  - Taquicàrdia: definida com freqüència cardíaca (FC)  $>2\text{DS}$  sobre el valor normal per edat sense un estímul extern, medicació crònica o estímul dolorós. O una elevació persistent inexplicada durant 30 minuts fins a 4 hores. O bradicàrdia en nadons  $<1$  any (definida com la FC  $<$  percentil 10 segons l'edat en absència d'estímul vagal extern, medicació betabloquejant o malaltia cardíaca congènita. O una baixada de la tensió inexplicada durant 30 minuts.
  - Taquipnea: freqüència respiratòria (FR)  $>2\text{DS}$  per sobre de l'edat del nen o requeriment de ventilació mecànica per un procés agut no relacionat a una malaltia neuromuscular o a anestèsia general.
  - Elevació dels glòbuls blancs (leucocitosi) o disminució (leucopènia) segons l'edat (leucopènia que no sigui secundària a quimioteràpia).
- Infecció:
  - Infecció confirmada: síndrome causada per un patògen confirmat per cultiu positiu (hemocultiu o cultiu de líquid cefaloraquidi (LCR).
  - Sospita d'infecció: alteració clínica, analítica, d'imatge o de proves de laboratori (per exemple alteració de la sèrie blanca o rash purpúric o petequial i cultius estèrils negatius).
- Sèpsia: SIRS en la presència o com a resultat d'una infecció provada o sospitada.



- Sèpsia severa: sèpsia junt amb un dels següents:
  - Disfunció cardiovascular.
  - Destret respiratori agut.
  - Dos o més falles orgàniques (respiratori, renal, neurològic, hematològic o hepàtic).
- Xoc sèptic: sèpsia i disfunció cardiovascular.

Respecte als nens, es consideren criteris de disfunció orgànica:

- **Disfunció cardiovascular**: tot i l'administració de bolus de líquid isotònic ( $\geq 40$  ml/Kg en una hora) i almenys una de les següents:
  - Hipotensió: tensió  $<$ percentil 5 per l'edat o tensió sistòlica  $<2DS$  per edat.
  - Necessitat de drogues vasoactives per mantenir una tensió normal (dopamina  $>5$  micrograms/Kg/min o dobutamina, adrenalina o noradrenalina en qualsevol dosis).
  - Dos dels següents:
    - Acidosi metabòlica inexplicada (excés de base  $>-5$  mEq/L).
    - Augment del lactat  $>2$  vegades sobre el límit de la normalitat.
    - Oligúria (diüresi  $<0,5$ ml/Kg/h).
    - Ompliment capil·lar allargat ( $>5$  segons).
    - Diferència de temperatura central i perifèrica  $>3^{\circ}C$ .
- **Disfunció respiratòria** (almenys una de les següents):
  - $PaO_2/FiO_2 <300$  en absència de cardiopatia cianosant o malaltia respiratòria preexistent.
  - $PaCO_2 >65$  torr o 20 mmHg sobre la  $PaCO_2$  basal.
  - Requeriments de  $FiO_2 >50\%$  per mantenir saturació  $\geq 92\%$ .
  - Necessitat de ventilació mecànica invasiva o no invasiva.

- **Disfunció neurològica:**
  - Escala de coma de Glasgow  $\leq 11$ .
  - Canvi agut en l'estat mental amb reducció de l'escala de coma de Glasgow  $\geq 3$  punts comparada amb el nivell basal.
- **Disfunció hematològica:**
  - Recompte de plaquetes  $< 80.000/\text{mm}^3$  o reducció del 50% del recompte plaquetari respecte al valor superior obtingut en els darrers 3 dies (per pacients oncològics o hematològics crònics).
  - INR (de l'anglès *International normalized ratio*)  $> 2$ .
- **Disfunció renal** (almenys un):
  - Creatinina sèrica  $> 2$  vegades límit superior normal per edat o elevació dos vegades sobre el nivell basal.
- **Disfunció hepàtica:**
  - Bilirubina total  $\geq 4$  mg/dL (no aplicable a nounats).
  - Valor de GPT o ALT 2 vegades superior pel valor normal per edat.

Els marcadors bioquímics com la proteïna C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT), la interleucina-6 (IL6) i la interleucina-8 (IL8) poden ser marcadors potencials, però no es poden utilitzar per predir la sèpsia, ja que tenen elevada sensibilitat però poca especificitat.

Tot i això, aquest consens exclou de manera explícita els prematurs, ja que la conferència es va realitzar des de la perspectiva de les unitats pediàtriques o mixtes.

El 2020, al darrer consens de internacional de definicions de sèpsia i xoc sèptic (18) es defineix «sèpsia» com una disfunció orgànica que posa en perill la vida causada per una resposta inadequada de l'hoste a la infecció i «xoc sèptic» com el conjunt de sèpsies que provoquen anomalies cel·lulars, metabòliques o circulatòries que són els suficientment greus per augmentar la mortalitat. L'últim consens de sèpsia inclòs en la «Surviving

Sepsis Campaign» conclou que són necessàries eines de cribratge per tal d'identificar pacients amb sèpsia i xoc sèptic.

En aquest consens es mantenen els diagnòstic d sèpsia i xoc sèptic, emfatitzant en el fracàs multiorgànic més que en els resultats microbiològics. La presència de disfunció orgànica en adults amb sospita de sèpsia ha mostrat un augment de mortalitat en les unitats de cures intensives. A més existeix una relació lineal entre el nombre d'òrgans en insuficiència i la mortalitat relacionada amb la sèpsia (22,23).

## 4.2. SÈPSIA NEONATAL

La sèpsia neonatal (24-28) és una síndrome clínica que apareix en els nadons durant els primers 28 dies de vida, manifestada per signes sistèmics d'infecció i l'aïllament d'un microorganisme en sang o líquid cefaloraquídi (29).

Existeix una gran heterogeneïtat en la definició de sèpsia neonatal. La presència d'un hemocultiu positiu constitueix el «*gold standard*» per al diagnòstic de sèpsia neonatal.

Revisant històricament, ja el 1966 i el 1974 es defineix la sèpsia neonatal com una malaltia bacteriana que apareix durant els primers 30 dies de vida i que afecta principalment el corrent sanguini i freqüentment les meninges (30,31).

En 1983, Harris i Polin van dir «tot i que és molt poc freqüent la troballa de sèpsia bacteriana comprovada, les infeccions amb disseminació bacteriana durant el primer mes de vida segueixen sent una causa important de mortalitat i morbiditat neonatal». En aquell moment, com la mortalitat neonatal encara era important, la proporció d'infeccions era baixa, comparada amb la proporció actual, en un context de mortalitat més baixa (32).

El 1981, Dashefsky la defineix com a «una síndrome clínica caracteritzada per signes generals d'infecció acompanyat de bacterièmia en el primer mes de vida (33). Es va passar a pensar que el microorganisme lesionava directament a l'hoste i que aquest, en reaccionar davant aquestes toxines microbianes produïa el dany tissular i altres efectes nocius de la sèpsia (34).

Així, les infeccions neonatals van passar a ser considerades una síndrome clínica amb manifestacions diverses.

Com hem vist anteriorment, en els darrers consensos de sèpsia, els nadons prematurs estan exclosos en les definicions pediàtriques i no queden reflectits al consens d'experts pediàtrics.

El 2014 es revisa la terminologia de sèpsia per a nounats (29) per tal de d'investigar si les definicions pediàtriques de sèpsia i síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SIRS) es poden aplicar a aquest grup de pacients. Hofer et al examinen retrospectivament 476 nounats a terme i troben que les definicions de consens només es poden aplicar a un 53% de nadons amb sèpsia precoç comprovada.

Per tant s'intenta buscar una definició més acurada de la sèpsia neonatal (28).

#### **4.2.1. Particularitats de les definicions d'infecció en nounats**

En els nounats trobem diferents limitacions a l'hora d'utilitzar les definicions pediàtriques:

- Els glòbuls blancs o leucòcits tenen una elevada especificitat i valor predictiu negatiu ( 73,7-99% i >99,8%) però la sensibilitat és baixa (0,3-54,5%) (36). Els leucòcits poden estar elevats en diferents situacions, com davant una hipertensió materna, segons el sexe del nadó, segons l'edat en hores i el mètode d'obtenció de la sang. L'impacte de l'edat gestacional en els valors normals de leucòcits també s'han de tenir en compte. Schmutz et al van estudiar els valors de neutròfils totals >30.000 obtinguts en nadons de 23 a 42 setmanes incloent 852 nadons <28 setmanes de gestació. Els valors superiors i inferiors de neutròfils totals des del naixement fins el tercer dia de vida van variar de 1500 a 41.000/microlitre; des del tercer dia fins el 10è dia van variar de 1100 a 15300/microlitre (37). Hornik va examinar la utilitat de els valors de leucòcits i els índexs de leucòcits (el número total de leucòcits, l'índex de neutròfils immadurs/neutròfils totals i el valor total de neutròfils) en >200.000 nadons (incloent nadons a terme i preterme) i va

concloure que cap paràmetre de leucòcits té suficient utilitat per identificar els nadons amb sèpsia precoç o sèpsia tardana (36,38).

- La temperatura central, criteri de sèpsia en pacients adults i pediàtrics, té limitacions significatives en nadons preterme. Els nadons preterme no poden mantenir una temperatura basal degut a la immaduresa fisiològica, i requereixen incubadores servo-controlades per mantenir-la. Generalment la hipotèrmia és normalment secundària a una temperatura inadequada de l'entorn més que provocada per sèpsia.
- La definició de sèpsia en adults i nens és estàtica. Això és particularment rellevant en el nounat on l'adaptació a la vida extrauterina pot provocar problemes respiratoris que se solucionen amb el temps. Per tant pot limitar el diagnòstic de sèpsia, que és un concepte dinàmic, complex i heterogeni.

A més, diverses variables els fan més susceptibles a la infecció:

- Els nounats tenen una resposta immune innata i adaptativa a la infecció disminuïda en comparació amb els adults (com ja veurem més endavant). Aquesta disminució de l'activitat cel·lular redueix el reconeixement dels patògens, la resposta immunitària, disminueix l'activitat de les citocines i del sistema immunitari adaptatiu. En comparació amb els adults, els nounats tenen un risc especialment elevat de sèpsia bacteriana (39).
- Els nounats estan exposats a una sèrie de factors que poden predisposar a la infecció, com la colonització materna per EGB, la ruptura prematura de membranes o la corioamniotitis.
- La presentació clínica sol ser més subtil i poc específica, incloent alteracions de l'alimentació, letargia i destret respiratori (40). Els professionals han de tenir una resposta acurada i ràpida alhora de diagnosticar i tractar els nadons amb sospita de sèpsia, pel risc elevat de morbi-mortalitat i la presentació similar a altres patologies del període neonatal. La sospita d'infecció i la sèpsia són les causes més freqüents d'ingrés en el període neonatal (41) i suposen una de les àrees de major despesa sanitària (42).

- La sèpsia en el període neonatal pot provocar complicacions a curt i a llarg termini (43).
- Aquest risc de complicacions és especialment important en nadons prematurs ja que presenten una immaduresa dels mecanismes de resposta innata i adaptativa i requereixen més intervencions mèdiques que poden alterar les barreres anatòmiques normals (44). Hi ha una relació inversa entre la incidència de sèpsia i l'edat gestacional i el pes en néixer (45). Els prematurs que presenten un episodi de sèpsia tenen alt risc de fallada multi orgànica (46). La mortalitat durant l'episodi pot arribar a ser d'un 35% en el cas de presentar una sèpsia precoç així com conseqüències negatives a llarg termini (10,47). En el cas de presentar una sèpsia tardana la mortalitat varia entre el 18 i el 36% (41).

El desenvolupament i acceptació d'un consens per definir la sèpsia neonatal és necessària per millorar el futur d'aquests nens.

#### **4.2.2. Definició de sèpsia neonatal**

Atesa l'elevada mortalitat que suposa en el període neonatal, la infecció materna i neonatal s'ha identificat com una de les àrees prioritàries pels clínics i els investigadors d'arreu del món (49).

Actualment no existeix una definició de sèpsia neonatal internacionalment unificada, ja que les diferents definicions varien considerablement (29,50) .

Existeix un interès en aconseguir una definició validada per consens de la sèpsia neonatal així com mètodes de diagnòstic ràpid per millorar el tractament dels nounats amb sèpsia i millorar la seva evolució posterior. A més una definició consensuada de sèpsia pot limitar l'ús d'antibiòtics, identificar els nadons amb risc de complicacions en el desenvolupament i facilitar estudis posteriors (51).

Per poder comparar entre unitats neonatals s'han realitzats nombrosos estudis clínics, emprant definicions heterogènies de sèpsia neonatal de difícil aplicació alhora d'establir comparacions. En un intent per pal·liar aquest problema i per evitar interpretacions diferents entre resultats no

comparables, a Espanya en 1995, una sèrie de responsables dels serveis de neonatologia de 37 hospitals de segon i tercer nivell van formar el «Grupo Castrillo». Des de la seva constitució, aquest grup ve realitzant reunions anuals entorn a temes relacionats amb la infecció neonatal. Han publicat diversos treballs i els seus resultats han estat comunicats en diferents congressos nacionals i internacionals, fet que fan a aquest grup, un referent en la patologia infecciosa neonatal a Espanya (52).

L'any de la seva formació, amb l'objectiu de realitzar nombrosos estudis epidemiològics d'àmbit nacional, aquest grup va arribar a les següents definicions de consens:

- **Sèpsia comprovada:** presència documentada de símptomes o signes clínics d'infecció, dades analítiques i hemocultiu o cultiu de líquid cefaloraquidi (LCR) positiu o reacció en cadena de polimerasa (RT-PCR) positiva en sang o LCR.
- **Sèpsia clínica:** constatació de símptomes o signes clínics i dades analítiques suggestius d'infecció i negativitat de les proves microbiològiques.
- **Bacterièmia asimptomàtica:** absència de simptomatologia d'infecció, normalitat de marcadors biològics i hemocultiu positiu o RT-PCR en sang positiva.
- **Absència d'infecció:** absència de símptomes o signes clínics, marcadors biològics normals i hemocultiu negatiu.

Atenent el temps transcorregut des de la seva publicació i la difusió d'altres consensos internacionals de sèpsia, ha quedat clar que aquestes definicions són millorables. A més, van ser desenvolupades pensant en estudis epidemiològics, assignant als pacients a diferents grups de forma retrospectiva, que no és ideal per treballs que precisen una selecció immediata de pacients, com és el cas dels assajos clínics.

El 2002, la informació proporcionada pel «Grupo Castrillo» va ser complementada pel grup SEN1500. La Societat Espanyola de Neonatologia (SENeo), sabent la importància de l'existència de bases de dades per conferir major nivell d'evidència científica a la pràctica mèdica, va elaborar

un projecte de «Red Española de Unidades Neonatales». Dins d'aquest projecte, es troba la base de dades denominada «Base de datos de recién nacidos menores de 1.500g, SEN 1500». En aquesta base de dades on participen 44 unitats neonatals, i de la qual el nostre hospital forma part des de la seva creació, podem trobar:

- 1) Estudi prospectiu de morbi-mortalitat.
- 2) Recollida de dades sobre factors socioeconòmics.
- 3) Recollida de dades sobre el desenvolupament neuropsicològic als 2 anys.

Un dels ítems analitzats en aquesta base de dades, dins del primer apartat, és la presència d'infeccions precoces o tardanes en el grup de nounats de pes igual o inferior a 1.500gr.

Tenint en compte tot aquest cos d'evidència, en resum la sèpsia neonatal es podria definir en l'actualitat, com el conjunt de signes clínics o analítics derivats de la invasió i proliferació demostrada microbiològicament de bacteries, virus o fongs, en el torrent sanguini del nounat i que es manifesta durant els primers 28 dies de vida o les 46 setmanes d'edat postconcepcional.

Així es considera sèpsia neonatal, el conjunt de signes clínics o analítics que es manifesten durant els primers 28 dies de vida com a resultat d'una infecció demostrada microbiològicament.

#### **4.2.3. Tipus d'infeccions neonatals**

S'han emprat diversos criteris de classificació de les infeccions que fan referència fonamentalment a:

- agent etiològic de la infecció.
- via d'adquisició.
- moment en el que es produeix el contagi.
- edat en la que es manifesta la infecció.

Els microorganismes habitualment contaminen la pell i/o les mucoses del nounat i posteriorment arriben al torrent sanguini en travessar la barrera



cutània-mucosa. Segons l'edat d'aparició i la via mitjançant la qual aquests microorganismes colonitzen al nou-nat les infeccions es poden diferenciar en:

#### **4.2.3.1. Sèpsia neonatal precoç (de transmissió vertical)**

Causada per microorganismes del canal genital matern i que arriben al fetus per via ascendent (del líquid amniòtic) o per contacte directe amb les secrecions contaminades en passar pel canal del part. La sèpsia de transmissió vertical habitualment apareix durant les primeres 72 hores de vida i és per això que també es coneixen amb la terminologia de sèpsia precoç. Tot i això en alguns casos poden aparèixer en dies posteriors (com és el cas de la sèpsia per EGB on es considera sèpsia precoç aquella que apareix durant els primers 7 dies de vida) fet que pot portar a error.

#### **4.2.3.2. Sèpsia neonatal tardana (35)**

És aquella que apareix a partir de les 72 hores de vida. Es pot diferenciar en:

- a) **Sèpsia nosocomial:** aquella ocasionada per microorganismes presents en el entorn hospitalari i que contaminen al nadó per contacte; ja sigui contacte amb el personal sanitari (mans contaminades) o material diagnòstic o terapèutic contaminat.
- b) **Sèpsia comunitària:** és aquella causada per microorganismes d'ambient extra hospitalari. Predominantment són d'origen urinari (rars en aquesta època de la vida).

Tot i això, aquest criteri cronològic per diferenciar el tipus de sèpsia no està exempt d'errors, ja que hi ha sèpsies de transmissió vertical d'inici tardà, i segons aquest criteri no serien considerades com a tals, i sèpsies nosocomials d'inici precoç que serien classificades falsament com a verticals.

Per això, en aquesta tesi doctoral, parlarem de la sèpsia segons el mecanisme de transmissió i no segons el moment d'aparició dels símptomes, evitant així barrejar infeccions de diferents patogènia, etiologia i tractament (50,53).

#### 4.2.3.3. Sèpsia neonatal de transmissió vertical

La sèpsia neonatal de transmissió vertical és deguda a infeccions perinatals o durant el treball de part. Es defineix com aquella que apareix durant les primeres 72 hores de vida (demostrada pel creixement un microorganisme patogen el sang o líquid cefalorraquidi). Aquesta definició microbiològica difereix de les definicions funcionals de sèpsia emprades en pacients pediàtrics i adults, en els quals la definició es basa en signes i símptomes que condicionaran una sèrie d'intervencions diagnòstiques i terapèutiques (com ara utilització de fàrmacs vasoactius) (54)

Segueix sent una de les causes més importants de morbi-mortalitat en el període neonatal.

La seva incidència s'estima entre 0,54 a 1,19/1000 nounats vius segons diferents estudis realitzats (55,56)

Abans de la implantació de la profilaxi per l'EGB la seva incidència a EU era de 3 a 4 casos per cada 1000 nounats vius. Actualment, la incidència en nadons a terme ha disminuït fins el 0,5-1 de cada 1000 nadons vius (57)

A nivell nacional, en un estudi recent realitzat pel Grupo Castrillo del qual formem part des del 2021, on recullen dades dels darrers 22 anys a Espanya, observen un descens de la incidència de sèpsia vertical d'un 50-60%, de 2,4/1000 nadons vius en 1996 a 1-1,2/1000 nadons vius de 2002 a 2018 (58). Aquesta incidència encara ha disminuït el 2021 sent de 0,83/1000 nounats vius (segons dades estadístiques proporcionades pel Grupo Castrillo). Els microorganismes responsables més freqüents són l'EGB (33,1%) i l'*Escherichia coli* (*E. coli*) (29,3%). La incidència de l'EGB s'ha reduït significativament del 1,25 a 0,21/1000 nadons vius mentre que l' *E.coli* ha presentat un augment significatiu, principalment en nadons de menor edat gestacional (52,58).

En les darreres dades publicades a Catalunya, la incidència de la sèpsia neonatal precoç per EGB ha disminuït d'un 1,92/1000 nounats vius el 1994 a 0,26/1000 nounats vius després de la implantació de les polítiques de prevenció actuals (59).

Tot i haver disminuït la seva incidència segueix sent una de les patologies més freqüents en el període neonatal, provocant una elevada morbi-mortalitat. Un 60% d'aquests nadons requeriran ingrés a les Unitats de Cures Intensives neonatals i 2-3% moriran tot i aquestes cures (60,61).

La incidència està molt influenciada per l'edat gestacional i el pes en néixer. Així en nadons preterme (nascuts abans de les 37 setmanes) la incidència augmenta unes set vegades (incidència de 3,7 de cada 1000 nadons vius) i unes 20 vegades en nadons de molt baix pes (10,96 de cada 1000 nadons vius en nadons de <1500 grams). (62)

El principal microorganisme implicat és l'EGB, tot i que la seva incidència ha disminuït significativament des del seu cribratge en les gestants i la implantació de la profilaxi antibiòtica intrapart (PAI) que durant els anys ha presentat diverses modificacions.

Tot i que la incidència de sèpsia vertical és elevada comparada amb la majoria d'infeccions invasives en grups de població d'edats posteriors, la incidència segueix sent baixa perquè l'edat de presentació és molt curta (0-3 dies de vida). Els estudis unicèntrics, malgrat les seves limitacions són importants per a l'avaluació de l'evolució de la sèpsia vertical i dels canvis en els microorganismes implicats, sobretot per veure les diferències entre subgrups, com ara nadons prematurs o de baix pes per edat gestacional.

#### *4.2.3.3.1. Fisiopatologia de la sèpsia neonatal de transmissió vertical*

La sèpsia vertical s'inicia a l'úter i va ser originàriament descrita com la síndrome d'infecció amniòtica (63,64). El mecanisme de contagi sol ser a partir de microorganismes que colonitzen el tracte genitourinari i gastrointestinal matern que contaminen el fetus per via ascendent (progressant pel canal del part fins arribar al líquid amniòtic) amb la subseqüent colonització i infecció invasiva del fetus o aspiració fetal del líquid amniòtic infectat. També pot ser provocada per contacte directe amb secrecions contaminades per dit canal. De manera menys freqüent la contaminació pot ser per via hematògena (65). Un exemple d'aquesta última via de contagi és la provocada per *Listeria monocytogenes* que sol ser transmesa de la mare al fetus per contaminació hematògena a través

de la placenta abans del part, i sol ser provocada per la ingestió d'aliments contaminats (66).

L'etiologia sol ser fonamentalment bacteriana, sent la sèpsia causada per fongs i virus menys de l'1% dels casos.

Les bactèries poden envair l'úter ascendint des de la vagina pel cèrvix, migrant des de la cavitat abdominal fins les trompes de Falopi, o per via hematògena a través de la placenta.

En les dones amb part prematur amb membranes intactes, els microorganismes més freqüentment identificats són el *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealitycum*, *Gardnerella vaginalis* i bacteroides, microorganismes amb relativament poca virulència.

Els microorganismes associats amb corioamnionitis i infecció fetal després de la ruptura de membranes són principalment l'EGB i l'*E. coli*. Els organismes vaginals sembla que ascendeixen inicialment a l'espai coriodesidual.

#### 4.2.3.3.2. Resposta immune del nounat davant la infecció

La resposta immune del nounat engloba els sistemes d'immunitat innata i adquirida (67).

La immunitat innata és la primera resposta a la infecció i hi participen fagòcits i la cascada del complement. La immunitat innata també interacciona amb la immunitat adquirida amb les cèl·lules T i B per generar respostes de memòria davant antígens que el cos ha trobat prèviament.

La immunitat adquirida és més lenta però més específica, i dirigida per limfòcits del nounat si bé es beneficia d'anticossos materns adquirits. De fet, el nounat té diferents deficiències en la immunitat, que fan que augmentin la seva vulnerabilitat davant la infecció.

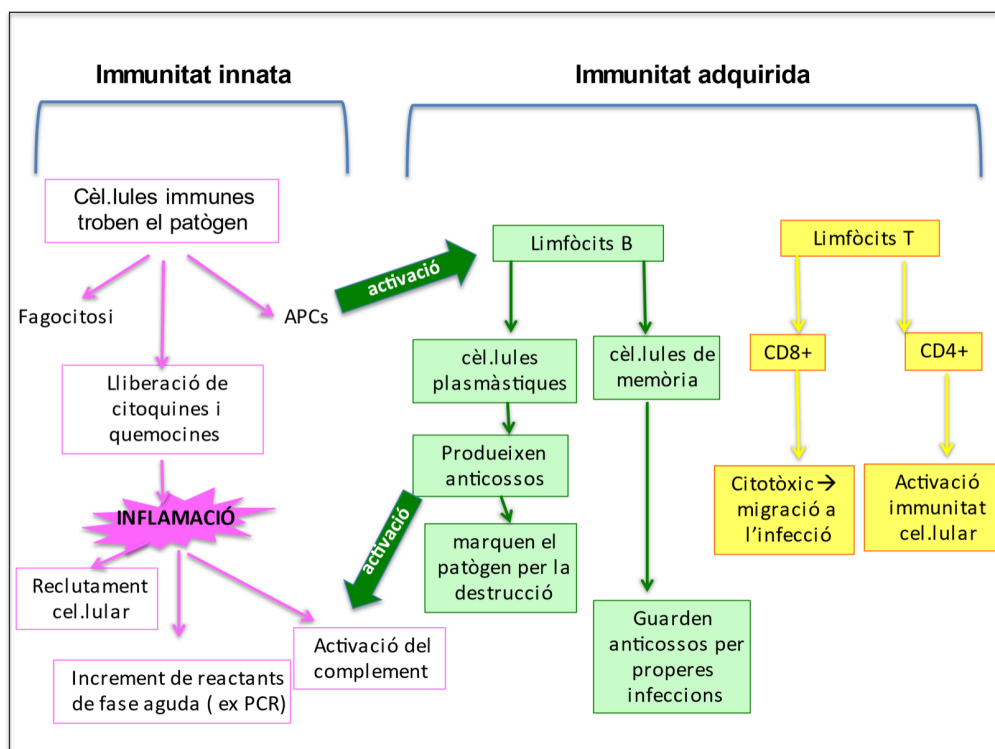
#### 4.2.3.3.3. Immunitat innata

La immunitat innata (68) abasta l'epiteli, diversos tipus de cèl·lules, citocines i la cascada del complement, que són activats durant els primes dies després del naixement.

La pell i les membranes epitelials del tracte respiratori i gastrointestinal són una barrera davant l'entrada del microorganisme patògen. Si aquesta barrera estrena les cèl·lules immunes fagociten el patògen, activen el sistema immune adquirit com cèl·lules presentadores d'antigen (APCs de les sigles en anglès) i alliberen citocines per reclutar cèl·lules immunes addicionals. Les cèl·lules del sistema immune innat inclouen neutròfils, macròfags i cèl·lules dendrítiques i el sistema del complement (69).

Els neutròfils són els primers que responen en la resposta immunitària innata produeixen proteïnes antimicrobianes i poden fagocitar directament les bacteries.

**Figura 1: Esquema de resposta immune innata i adquirida** (esquema modificat de l'article «A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. Advances» (67):



Els monòcits es diferencien en macròfags que tenen una funció similar als neutròfils en les seves capacitats fagocítiques. Els macròfags

també alliberen citocines que estimulen la producció de components antimicrobians com la proteïna C reactiva (PCR) i actuen com APCs per identificar i marcar patògens per a la seva destrucció.

Les cèl·lules dendrítiques són altres APCs especialitzades i actuen en la resposta adaptativa a través de la producció d'anticossos i cèl·lules de memòria.

El sistema del complement marca els patògens per la seva eliminació, estimulen la inflamació per atreure els fagòcits al lloc d'infecció i destrueixen els patògens.

El sistema immunitari innat del nou-nat no està desenvolupat i actua de manera diferent que en l'edat adulta, fent que el nou-nat sigui més susceptible a la infecció.

La barrera cutània és més immadura i té una funció disminuïda, inversament proporcional a l'edat gestacional i de manera freqüent és trencada per procediments invasius (col·locació de catèters i tubs endotraqueals).

El número de neutròfils és inferior i tenen inhibida l'activitat migratòria i fagocítica. El número de monòcits augmenta de manera inversa a l'edat gestacional (sent major en número quan més immadur és el nou-nat). Tot i això el seu reclutament i la seva resposta quimiotàctica es deficitària, provocant una resposta inflamatòria insuficient qualitativament malgrat la seva importància quantitativa. A més, els monòcits neonatals tenen reduïdes les habilitats de presentació d'antígens, sobretot en nadons prematurs. Mentre que el número de macròfags augmenta els primers dies després del naixement, partint d'un número inicial es baix per la deficiència en l'activació. Els macròfags disponibles tenen disminuïdes les habilitats proinflamatòries. Les cèl·lules dendrítiques són immadures i són incapaces d'activar la resposta adaptativa. Les proteïnes implicades en la reacció de la cascada del complement només són del 10 al 80% del número normal en els adults provocant una disminució del reclutament cel·lular, fagocitosis i lisi cel·lular.

#### 4.2.3.3.4. *Immunitat adquirida*

La resposta immunitària adquirida (70) requereix l'exposició de l'antigen perquè sigui eficaç. A l'ambient extrauterí, el sistema de resposta immune

adquirit comença a desenvolupar la resposta mitjançant la construcció de memòria cel·lular després de l'exposició a patògens. Aquesta memòria provoca una resposta més forta i eficient davant del mateix patògen si el troba en un futur. La resposta immune adquirida engloba mecanismes mediatos per cèl·lules i mecanismes humorals (producció d'anticossos).

La immunitat cel·lular és dirigida per les cèl·lules T CD4+ que activen diferents cèl·lules immunes mitjançant la producció de citocines així com per les cèl·lules T CD8+ supressores que tenen un rol citotòxic.

Les cèl·lules T CD4+ conegudes com «T *helpers*» o cèl·lules Th es classifiquen en Th1 i Th2. Les cèl·lules Th1 tenen un paper molt important en la resposta inflamatòria contra els patògens microbians. Les cèl·lules Th2 segreguen citocines i activen la resposta inflamatòria contra paràsits i al·lèrgens.

La immunitat humoral està protagonitzada per les cèl·lules B que produeixen anticossos, actuen com a APCs per activar les cèl·lules CD4+ i responen a antígens ja coneguts davant exposicions repetides. Els anticossos produïts per les cèl·lules B activen els components cel·lulars del sistema innat, a través del complement o directament inhibeixen patògens. Aquest tipus d'immunitat en primer moment s'adquireix via transplacentària a través del pas de la immunoglobulina G (IgG) i a través de la lactància materna pel pas de immunoglobulina A (IgA). Aquests anticossos adquirits via materna són transitoris, però donen protecció durant un temps mentre que el nou-nat encara no ha produït els seus propis.

Al nou-nat no hi ha resposta prèvia per iniciar la memòria, com a conseqüència de l'esterilitat de l'ambient uterí. A més, tal i com hem exposat prèviament, la resposta immune adquirida és deficient. La immaduresa de la via antiinflamatòria, les capacitats citotòxiques disminuïdes de les cèl·lules CD8+ i el desenvolupament de cèl·lules supressores en el nou-nat rau en la necessitat del fetus d'evitar una resposta immune davant antígens materns. Si bé això és útil durant la vida intrauterina, aquestes característiques augmenten la susceptibilitat del nou-nat a la infecció. El número de cèl·lules Th1, fonamentals per estimular la resposta inflamatòria és reduït, i per tant, la resposta immune adquirida o adaptativa requereix de 5 a 7 dies des del part

per a desenvolupar-se. Durant aquest període els nadons són dependents de la resposta adaptativa i de la immunitat passiva adquirida a través de les immunoglobulines maternes (71).

Tots els nounats tenen nivells baixos de IgG, especialment els nadons prematurs, ja que el pas transplacentari comença en el segon trimestre, de manera lenta, augmentant en les darreres setmanes de gestació, fent que aquests nadons tinguin més risc d'infecció.

#### **4.2.4. Fisiopatologia de la sèpsia neonatal vertical i el part prematur**

La Organització Mundial de la Salut (OMS) defineix el part prematur com aquell que es dona abans de les 37 setmanes de gestació. El part prematur és un problema important en els països en vies de desenvolupament en termes de mortalitat, morbiditat, cost econòmic i impacte social (62,72).

Al món, 15 milions de nadons neixen prematurament, representant un 11,1% del total de parts (73).

Comparat amb els nadons a terme els nadons prematurs tenen 40 vegades més risc de mortalitat i un augment significatiu en l'aparició de complicacions majors. La prematuritat és la principal causa de morbi-mortalitat perinatal (un 75% de les causes de mortalitat, i responsable d'un 50% de les causes de morbiditat).

Els avenços a neonatologia en les darreres dècades han suposat un augment de la supervivència dels nadons extremadament prematurs, però això també s'ha associat amb un increment de la morbiditat i seqüeles posteriors (60).

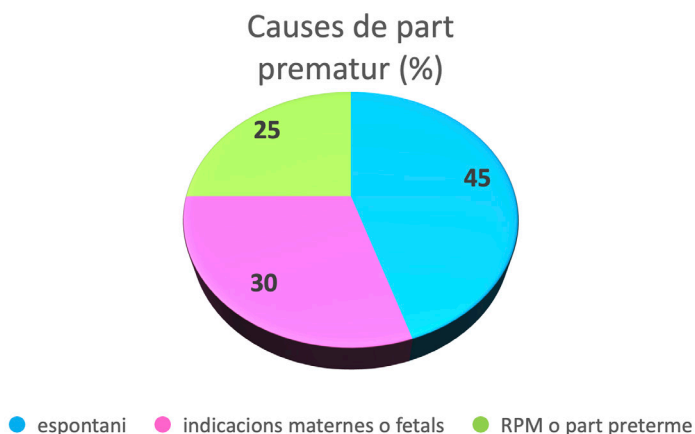
L'etiologia de la prematuritat és multifactorial, (75) incloent factors fetals, placentaris, uterins i materns (76).

Podem classificar el part prematur en:

- 1) Produït per indicacions maternes o fetals (30-35%).
- 2) Inici espontani de part prematur amb membranes íntegres (40-45%).
- 3) Part prematur amb ruptura prematura de membranes (RPM) 25-30% (72).



**Gràfic 1: Causes de part prematur** (font obtinguda de l'article «Epidemiology and causes of preterm birth» (72):



Els nadons prematurs també es poden classificar segons l'edat gestacional:

- Prematurs extrems aquells que neixen abans de les 28 setmanes (5%).
- Prematurs severs aquells que neixen entre 28 i 31 setmanes (15%).
- Prematurs moderats aquells nascuts entre les 32-33 setmanes (20%).
- Prematurs tardans: els nascuts entre les 34 i 36 setmanes (60-70%).

Tot i que el 50% de parts prematurs l'etiologia és desconeguda, les infeccions són una causa important de desencadenant del part prematur. Es pensa que un 25-40% de parts prematurs són causats per infecció, tot i que aquest percentatge segurament està infraestimat, ja que la infecció intrauterina és difícil d'identificar amb tècniques convencionals (72).

En molts casos la relació entre part prematur i infecció no és aparent clínicament. Tot i això, la evidència histològica de inflamació de la decídua, membranes fetals o del cordó umbilical són relativament freqüents.

La primera evidència de infecció intrauterina abans de la ruptura prematura de membranes va ser als anys 70 quan es van cultivar líquid amniòtic de 10 dones amb part prematur amb membranes intactes i 7 presentaven infecció (77).

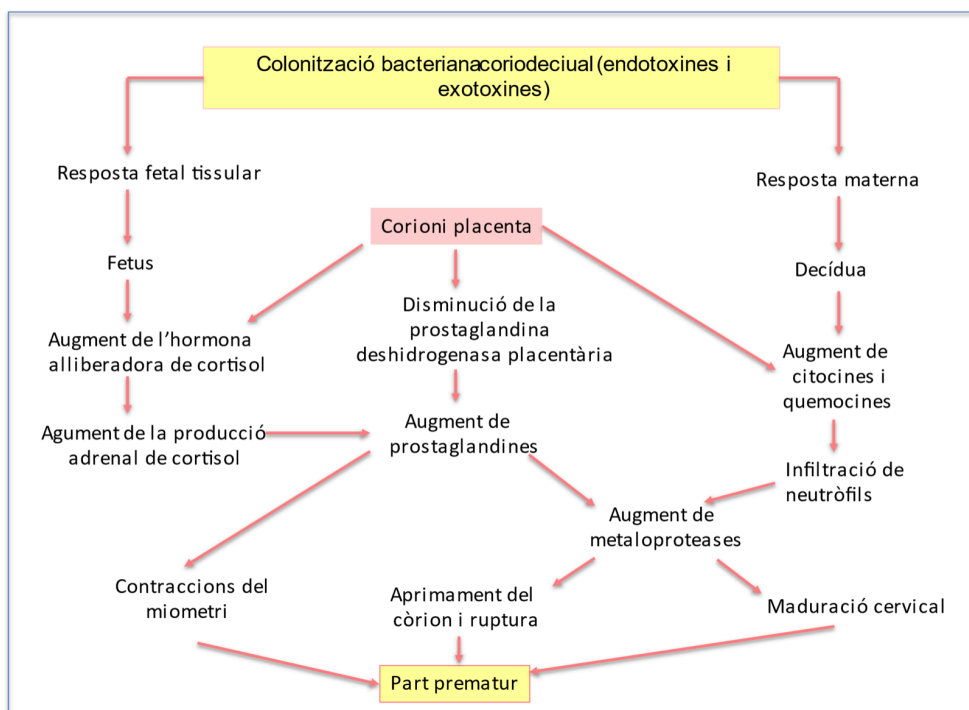
En les dones que presenten part prematur amb membranes intactes, les bacteries que es troben més freqüentment són l'*Ureaplasma urealyticum*, el *Mycoplasma hominis* i la *Gardnerella vaginalis* (microorganismes amb poca virulència) (78,79).

Els microorganismes que estan associats freqüentment amb la infecció del tracte genital en les dones no embarassades, com la *Neisseria gonorrhoeae* i la *Chlamydia trachomatis* es troben rarament abans de la ruptura de membranes, mentre que l'EGB i l'*E. coli* es troben relacionats amb infecció del líquid amniòtic.

Diferents investigadors han mostrat diferents empremtes microbiològiques en la cavitat amniòtica (per exemple, les dones amb reacció en cadena de polimerasa (RT-PCR) en líquid amniòtic positiva per *Ureaplasma urealyticum* però cultiu negatiu, tenen incidència similar de part prematur que les dones amb cultius positius pel mateix microorganisme) (80,81).

Els mecanismes que provoquen que la infecció desencadeni el part prematur estan relacionades amb l'activació del sistema immune innat. Els microorganismes són reconeguts com a receptors, per exemple com a «*toll-like receptors*», que provoquen l'alliberació de citocines (com la interleucina 8 o la interleucina 1 beta i el factor de necrosi tumoral). Les endotoxines microbianes i les citocines proinflamàtores estimulen la producció de prostaglandines i altres mediadors inflamatoris i la degradació de enzims de la matriu. Les prostaglandines estimulen la contractilitat uterina, mentre que la degradació de la matriu extracel·lular provoca la ruptura prematura de membranes.

**Figura 2: Infecció intrauterina i part prematur:** font obtinguda de l'article:«Intrauterine infection and preterm delivery» (81):



La relació entre part prematur i infecció no és consistent a través de les edats gestacionals. Així com la infecció és rara en els prematurs tardans (34-36 setmanes de gestació) està present en la majoria de parts prematurs de menys de 30 setmanes, tal i com mostren els exàmens histològics de les membranes fetals. Així en prematurs de 21-24 setmanes, molts dels parts espontanis es produeixen per infecció de les membranes fetals, comparat amb el 10% entre les 35-36 setmanes.

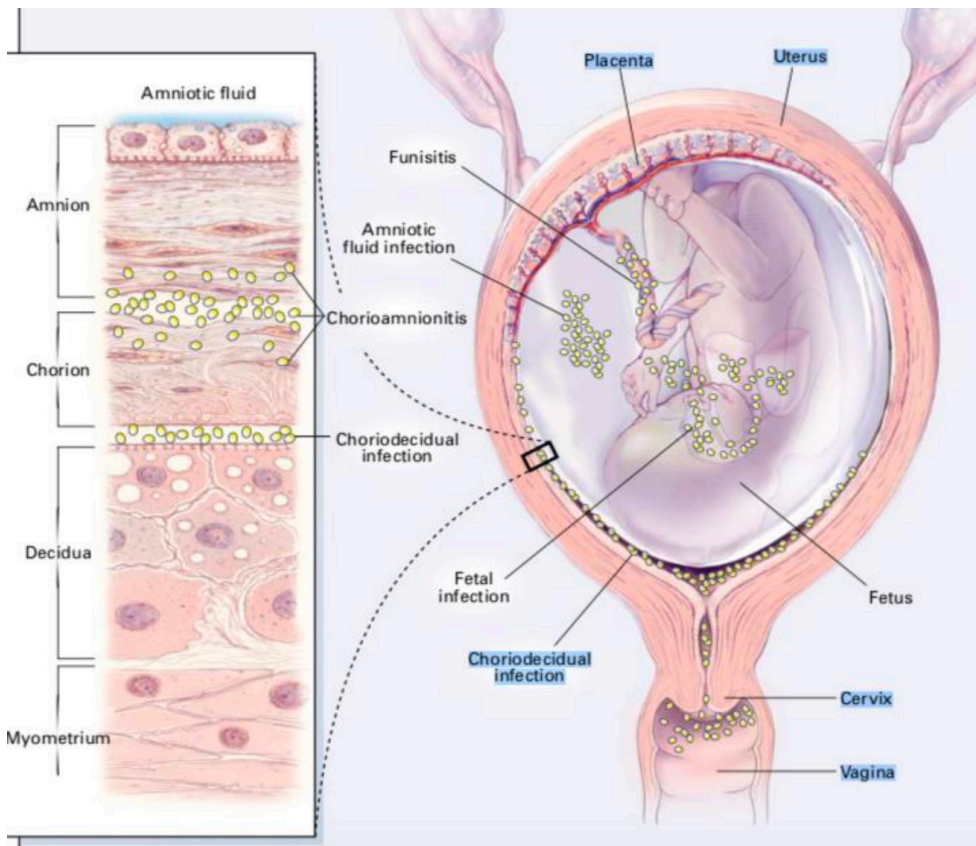
Els microorganismes poden arribar a la cavitat amniòtica de diferents maneres:

- 1) Via ascendent des de la vagina i el cèrvix.
- 2) Per via hematògena a través de la placenta.
- 3) Per via retrògrada a través de les trompes de Falopi.
- 4) De manera accidental durant procediments invasius.

La via més freqüent és la via ascendent.

Les infeccions bacterianes en l'úter poden produir-se entre els teixits materns i les membranes fetals (espai coriodesidual), entre les membranes fetals (amnion i corion) a la placenta, al líquid amniòtic al cordó umbilical o al fetus (81).

**Figura 3: mecanismes d'infecció al fetus** (font obtinguda de l'article «Intrauterine infection and preterm delivery». The New England Journal of Medicine (20)):



La infecció a les membranes fetals, documentada amb les troballes histològiques o el cultiu s'anomena **corioamnionitis** (75).

La infecció del cordó umbilical rep el nom de **funisitis** (75).

La infecció del líquid amniòtic és denominada **amnionitis**.

#### 4.2.5. Factors de risc de la sèpsia neonatal de transmissió vertical

Els factors de risc per a la sèpsia precoç vertical es poden diferenciar en tres categories (82):

- Colonització materna (determinada per el cultiu positiu del tracte genital matern amb o sense símptomes d'infecció).
- Factors de risc materns (ruptura perllongada de membranes, prematuritat o ruptura prematura de membranes abans de les 37 setmanes).
- Infecció materna: confirmada per la presència de cultius positius (bacterièmia, infeccions urinàries, amnionitis o corioamnionitis).

Aquests factors de risc es poden identificar fins al 60% de casos de sèpsia vertical i estan descrits a la **taula 1**.

- 1) La colonització materna per EGB ja va ser demostrada en els anys 70 com el factor de risc més important per la sèpsia per EGB com veurem més endavant. Benitz et al van demostrar en un estudi realitzat entre 1970 i 1990 que la colonització materna per EGB és per si sola el major predictor de sèpsia precoç per EGB (83).

Respecte a la colonització per EGB pot augmentar el risc de sèpsia qualsevol de les següents situacions:

- Cultiu positiu vagino-rectal realitzat durant el tercer trimestre de la gestació actual.
- Bacteriúria documentada en la gestació prèvia (la bacteriúria està associada amb una forta colonització en el tracte recte-vaginal).
- RT-PCR per EGB positiu.

Les peculiaritats de la sèpsia per EGB seran tractades posteriorment de manera més acurada.

- 2) Ruptura de membranes de 18 o més hores: el risc de sèpsia augmenta de 1 a 10% quan les membranes s'han trencat més de 18 hores. Existeixen estudis que indiquen que la ruptura de bossa de

més de 18 hores es produeix en 12,5% dels parts i està associada a augment de risc d'infecció.

- 3) Prematuritat: aquells nadons que neixen abans de les 37 setmanes (com ja hem vist en l'apartat anterior).
- 4) Febre materna intrapart: definida com la temperatura axil·lar major o igual a 39°C o major o igual a 38°C en dues determinacions o amb més factors de risc. Tot i que els pediatres generalment pensen que la febre materna augmenta el risc de sèpsia vertical, no sempre la febre materna suposa un risc d'infecció, ja que no sempre està associada a ella. És per això que ha aparegut una nova terminologia per a diferenciar els casos de febre materna aïllada, amb aquells casos associats a inflamació, infecció intrauterina o ambdues (triple I) i que desenvoluparem al següent apartat.
- 5) Corioamnionitis: factor de risc més important relacionat amb totes les sèpsies de transmissió vertical i de la que tractarem en el següent apartat (84).

#### Taula 1. Factors de risc per la Sèpsia neonatal precoç (SNP)

1. Colonització per EGB, bacteriúria, o infecció per EGB durant l'embaràs, amb profilaxi antibiòtica intrapart (PAI) no realitzada o profilaxi incompleta.
  - 1.1. Sèpsia per EGB en gestació prèvia.
2. Ruptura perllongada de membranes ( $\geq 18$  hores).
3. Prematuritat (<37 setmanes de gestació).
4. Febre materna intrapart (Temperatura  $\geq 39^\circ\text{C}$  o  $\geq 38^\circ\text{C}$  i altre factor de risc).
5. Corioamnionitis

##### 4.2.5.1. Corioamnionitis i concepte de triple I (85)

Es defineix corioamnionitis com la infecció del líquid amniòtic, les membranes, la placenta o la decídua.

La corioamniotitis és un dels factors de risc més importants per a la sèpsia neonatal, **és una causa freqüent de part prematur** i pot provocar problemes en el nou-nat, incloent seqüeles al neurodesenvolupament (86,87).

La corioamnionitis pot induir el part prematur a través de la resposta inflamatòria materna, ja que la infecció bacteriana pot estimular l'excreció d'endotoxines i exotoxines així com citocines de la decidua i de les membranes fetals que indueixen contraccions uterines i ruptura de les membranes fetals com ja hem vist anteriorment.

El terme de corioamnionitis existeix des de fa més de 40 anys (66). En el sentit estricte el terme implica que la dona embarassada té una alteració inflamatòria o infecciosa del còrion, de la membrana amniòtica o de totes dues.

El seu diagnòstic pot ser clínic, microbiològic (cultius positius de placenta o líquid amniòtic) o histopatològic (evidència microscòpica d'infecció o inflamació de placenta).

Així, segons la presència o absència de signes clínics i/o de laboratori, la corioamnionitis pot classificar-se en corioamnionitis clínica o corioamnionitis subclínica/histològica.

A la **taula 2** es recullen els criteris diagnòstics clàssics de corioamnionitis.

#### Taula 2. Criteris de corioamnionitis

Febre materna (T<sub>ax</sub> ≥ 38°C) + almenys dos dels següents criteris

1. Leucocitosi materna (>15.000 leucòcits)
2. Taquicàrdia materna (>100 batecs/min)
3. Taquicàrdia fetal (>160 batecs/min)
4. Irritabilitat uterina
5. Líquid amniòtic pudent

Quan no es compleixen els criteris per establir el diagnòstic de corioamnionitis clínica, per l'absència de febre o altres criteris, es planteja el diagnòstic de sospita d'infecció intraamniòtica subclínica. Aquesta entitat pot manifestar-se en la gestació preterme, com hem vist prèviament, com una amenaça de part prematur (APP) i ruptura prematura de membranes (RPM).

Les dades que fan sospitar infecció intramniòtica es recullen a la **taula 3**.

**Taula 3. Criteris de corioamnionitis subclínic**

1. Glucosa <14 mg/dL en líquid amniòtic
2. Presència de microorganismes a la tinció de gram
3. Presència de >30 leucòcits/mm <sup>3</sup> en líquid amniòtic
4. Cultiu de líquid amniòtic positiu

Per altra banda, el criteri de corioamnionitis engloba a la seva definició un grup heterogeni de condicions que inclouen inflamació i infecció intrauterines.

Per això no s'aconsegueixen establir una relació directa amb el grau d'afectació materna i fetal, en la majoria dels casos, fet que dificulta poder donar un diagnòstic i un pronòstic en aquests pacients.

S'estima que la infecció intraamniòtica complica entre el 2-5% de gestacions a terme (88). El risc d'infecció intrauterina augmenta a partir de les 40 setmanes de gestació.

La infecció intrauterina pot provocar moltes complicacions, tant en la mare com en el nadó.

En la mare s'han descrit casos de sèpsia materna, infecció de la ferida cutània, necessitat d'histerectomia, endometritis postpart, hemorràgia postpart, síndrome de destret respiratori agut, i necessitat d'ingrés a la unitat de cures intensives així com un augment de la mortalitat materna (89).

En el nadó està associada a elevada morbiditat a curt i llarg termini. A curt termini, augmenta el risc de sèpsia, pneumònia neonatal, meningitis i de la mortalitat. A llarg termini s'associa a displàsia broncopulmona (90) i paràlisi cerebral (91).

Tot i això, el sobrediagnòstic de corioamnionitis pot provocar efectes adversos en emprar tractaments innecessaris. El tractament antibiòtic durant el part és segur per la mare en general, però pot tenir efectes adversos. S'ha descrit una prevalença d'anafilàxia de 2,7 per cada 100.000 parts (92).



A més, el diagnòstic de corioamnionitis pot tenir implicacions importants en l'avaluació i el maneig del nou-nat. De manera freqüent implica estudis de laboratori, ingrés a les unitats neonatals amb la conseqüent separació mare-fill i les implicacions negatives sobre la lactància materna, augment d'exposició de nadons sans a l'ambient de la unitat neonatal que pot augmentar el risc d'adquirir infeccions per bacteries multi-resistents, i el tractament antibiòtic d'aquests nadons que s'ha vist que pot tenir efectes en la microbiota i efectes a llarg termini (més risc d'asma, d'obesitat i problemes en el futur). (93)

Per a definir la corioamnionitis és necessària la presència de febre materna, que és present en un terç dels parts i que pot ser deguda a altres factors intrauterins o extrauterins com són les infeccions urinàries o respiratòries, deshidratació, hipertiroïdisme, analgèsia epidural o prostaglandines administrades per la inducció del part.

Totes aquestes situacions poden portar al diagnòstic de «sospita de corioamnionitis» que implicarà diagnòstic de sèpsia o sospita de sèpsia neonatal i inici d'antibiòtic innecessari en aquests pacients.

Per això al 2015 es va realitzar una reunió d'experts que incloïa ginecòlegs i neonatòlegs per tal de aclarir el diagnòstic i el maneig de les gestants que eren diagnosticades de corioamnionitis així com el maneig dels seus nadons (94). A partir d'aquesta reunió han sortit múltiples publicacions i s'ha consolidat una nova terminologia per diferenciar els casos de febre materna aïllada, d'aquells casos amb inflamació o infecció intrauterina o ambdues (triple I).

La classificació d'aquesta nova terminologia es mostra a la **taula 4** (85).

**Taula 4. Classificació de febre materna aïllada i Triple I**

Febre materna aïllada (no triple I)	Febre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ o febre 38-39 $^{\circ}\text{C}$ que es manté després de 30 minuts després de la primera determinació
Sospita de triple I	Febre d'origen no clar + qualsevol de les següents situacions: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Taquicàrdia fetal durant almenys 10 minuts</li> <li>2. Leucocitosi materna (<math>&gt;15.000</math> leucòcits/mm<sup>3</sup>) en absència de tractament amb corticoides</li> <li>3. Líquid purulent procedent del canal cervical</li> </ol>
Triple I confirmada	Tots els anteriors +: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gram de líquid amniòtic positiu</li> <li>2. Glucosa <math>&lt;14\text{mg/dL}</math> o cultiu de líquid amniòtic positiu</li> <li>3. Estudi histològic de placenta compatible amb infecció.</li> </ol>

El maneig de les gestants (95) segons el Comitè Obstètric de l'Acadèmia Americana de Ginecologia i Obstetrícia es resumeix en els següents apartats (96):

- El diagnòstic de febre materna aïllada es realitzarà quan la temperatura materna estigui entre 38 i 39 $^{\circ}\text{C}$  sense factors de risc presents i sense que es mantingui en el temps.
- El diagnòstic de sospita d'infecció intraamniòtica es realitzarà quan la temperatura materna sigui igual o superior a 39 $^{\circ}\text{C}$  o quan la temperatura sigui entre 38-39 $^{\circ}\text{C}$  mantinguda 30 minuts després de la primera determinació.
- Davant de la sospita d'infecció intraamniòtica s'ha d'establir objectivament el diagnòstic mitjançant l'amniocentesi, si es possible, per tal de confirmar la sospita (tinció de gram, nivells baixos de glucosa o confirmació anatomopatològica). Si es confirma, s'hauran d'iniciar antibiòtics intrapart per tal de reduir el risc de sèpsia neonatal. Els antibiòtics intrapart han demostrat el descens de la morbiditat materna i l'estada hospitalària.

#### 4.2.6. Factors protectors de la sèpsia neonatal de transmissió vertical

- Profilaxi antibiòtica intrapart (PAI) anti-estreptocòcica complerta:

Com veurem més endavant, es considera profilaxi complerta l'administració de beta-lactàmics (penicil·lina, ampicil·lina, cefazolina) per via endovenosa almenys 4 hores abans del naixement en gestants de risc d'infecció per EGB.

Diversos estudis n'avalen la seva efectivitat i farmacocinètica, documentant una reducció en la colonització vaginal materna i en conseqüència neonatal, amb un bon pas transplacentari, trobant concentracions a sang de cordó per sobre de la concentració mínima inhibidora (CMI) entre les 2 i 4 hores de l'administració a la mare.

- Administració d'antibiòtics intrapart per sospita de corioamnionitis:

Habitualment ampicil·lina i gentamicina, independentment de l'estat matern de portadora de l'EGB amb un interval entre la seva administració i el part de 4 hores o més.

- Lactància materna:

Els beneficis nutricionals, cognitius, emocionals i immunològics han estat extensament descrits (97). La llet materna protegeix contra microorganismes específics (virus, bacteries i paràsits) així com contra malalties concretes (èntero-colitis necrotitzant, bacterièmia, meningitis, infeccions del tracte respiratori, malalties gastrointestinals) (98).

La lactància materna conté una gran quantitat de molècules bioactives que protegeixen contra la infecció, incloent el creixement de flora comensal, la disminució de colonització d'enteropatògens, l'aportació d'immunoglobulines (per exemple immunoglobulina IgA), àcids grassos poli-insaturats de cadena llarga i lactoferrina (99). Aquestes propietats estan presents tant en la llet materna, com sobretot en el calostre (llet dels primers dies).

La lactoferrina, que està en gran concentració al calostre, té un efecte immunomodulador, incloent la inhibició de l'adhesió bacteriana i la formació de biofilm, unint-se a les endotoxines dels patògens bacterians i bloquejant els receptors, essencials per la invasió epitelial dels microorganismes (això provoca una prevenció de la translocació bacteriana, proporcionant un efecte antiinflamatori i antiinfecció) (100).

També s'han identificat microorganismes a la llet. La majoria són comensals i probiòtics per a l'intestí. Entre ells trobem estafilococs, estreptococs i bacteries làcties (gènere *Lactobacillus*). Les bacteries presents a la llet poden desenvolupar un paper important en la prevenció de malalties infeccioses i en la maduració del sistema immune, confeccionant la microbiota del nounat.

Tot i això, alguns microorganismes presents a la llet, poden passar al nounat causant infeccions significatives, com ara el virus de la immunodeficiència humana.

Altres com l'EGB s'han reportat ocasionalment, sobretot en casos de sèpsia tardana, on s'han trobat colonitzant cavitat nasal i oral del nounat així com la llet materna (101), però estudis posteriors suggereixen que la transmissió pot produir-se per contacte amb la mare més que pel pas per la llet materna. A més se sap que algunes mares produeixen certs sucres protectors en la seva llet que podrien ajudar a prevenir la infecció.

#### 4.2.7. Microorganismes causals de la sèpsia vertical

La sèpsia de transmissió vertical pot ser produïda per bacteries, fongs o virus. Els microorganismes es descriuen a la **taula 5**.

**Taula 5. Etiologia de la sèpsia de transmissió vertical**

---

##### BACTERIS GRAM POSITIUS

- *Streptococcus agalactiae*
  - *Listeria monocytogenes*
  - *Enterococcus spp.*
  - *Streptococcus pyogenes*
  - *Streptococcus viridans*
  - *Streptococcus pneumoniae*
- 

##### BACTERIS GRAM NEGATIUS

- *Escherichia Coli*
  - *Klebsiella spp.*
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - *Haemophilus influenzae*
- 

##### VIRUS

- Citomegalovirus
  - Enterovirus
  - Parechovirus
  - Herpes simplex virus
- 

##### FONGS

- *Candida spp.*
- 

L'etiologia sol ser fonamentalment bacteriana, com hem dit anteriorment.

Els microorganismes més freqüents són l'*E. coli* i l'EGB que suposen conjuntament un 70% dels casos, tant en nadons a terme com en nadons prematurs (27,102). Als nadons a terme l'EGB és el microorganisme més freqüent, mentre que als nadons prematurs és l'*E. coli* i altres bacils gram negatius (103).

Altres microorganismes causals són altres estreptococs (sobretot l'*Streptococcus viridans* i l'*Streptococcus pneumoniae* (104), l'*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, bacils gram negatius entèrics (*Enterobacter spp.*, *Haemophilus spp.* i *Listeria monocytogenes*). Els agents causals de la sèpsia vertical han anat variant durant el temps, com veurem posteriorment.

Les infeccions víriques, incloent virus de l'herpes simple, enterovirus i parechovirus entren en el diagnòstic diferencial de les bacterianes, perquè la seva forma de presentació moltes vegades pot simular una sèpsia. En cas de sospita (per exemple pleocitosi limfocitària en LCR) existeixen tècniques RT-PCR específiques per als diferents virus (105,106).

Respecte a les infeccions fúngiques, rarament provoquen sèpsia precoç i el fong més freqüent és *Candida spp.* causant de sèpsia vertical predominantment en nadons prematurs de baix pes (107). També es pot manifestar en forma de candidiasi sistèmica, amb aparició de símptomes les primeres 24 hores de vida.

#### **4.2.7.1. Sèpsia per EGB**

##### **4.2.7.1.1. Generalitats**

L'EGB (108), és un diplococ aerobi gram positiu pertanyent al gènere *Streptococcus* dins del qual s'engloben els beta-hemolítics.

Es caracteritza per presentar en la seva paret el grup B d'antígens del sistema de Lancefield.

L'EGB té diferents factors de virulència que l'ajuden arribar a les cèl·lules de l'hoste i evitar el sistema immune.

- Posseeix una càpsula polisacàrida rica en àcid siàlic que li permet evitar la seva fagocitosi pel sistema immune.
- La càpsula també conté «pilis», que són estructures que ajuden a la bactèria a arribar i ancorar-se a la cèl·lula hoste.

Produeix una beta-hemolisina, toxina formadora de porus que destrueix les cèl·lules vermelles de l'hoste, provocant hemòlisi. Aquesta hemolisina està lligada a la producció d'un pigment taronja característic.

L'EGB produeix diferents productes bacterians. La majoria de les cadenes posseeixen C5a-asa, un enzim de la classe de serina esterasa que inactiva el component del complement C5a. El C5a és un potent quimiotàctic pels neutròfils. Per tant, aquest enzim ajuda

a les bactèries a evitar el sistema immune de l'hoste al dificultar l'acumulació de neutròfils al lloc de la infecció.

El gènere *Streptococcus* creix en nombrosos medis de cultiu donant lloc en els medis d'Agar sang a colònies de de 3-4 mm de diàmetre, griseses, llises i de vores definides. Les colònies s'envolten de zones de  $\beta$ -hemòlisi que per algunes soques és detectable només quan es retira la colònia de l'agar.

Existeixen altres medis com el medi de Granada que permet la diferenciació de l'EGB fàcilment ja que les colònies adquireixen una coloració ataronjada quan s'incuben en condicions d'anaerobiosi. La detecció del EGB amb el mètode Granada no detecta les soques no hemolítiques, ja que aquestes no produeixen aquest pigment. S'estima que un 3-5% de gestants embarassades estan colonitzades per EGB no hemolítics. Al no produir hemolisina, aquestes soques són menys virulentes i provoquen sèpsia neonatal en menor percentatge. Tot i això, poden ser causa de falsos negatius en la colonització materna (109).

L'EGB es divideix en nou serotipus amb base en la presència de polisacàrids capsulars (Ia, Ib, II, i III a VIII). Els serotipus Ia, Ib, II, III i V són els que causen al voltant de 95% dels casos d'infecció per aquest microorganisme als Estats Units. Des dels anys 90 s'ha observat un augment del serotipus V, tant en nens com en adults, representant un percentatge de 14-16% dels serotipus aïllats.

El serotipus III és el majoritari tant en la sèpsia precoç com en la tardana. És el serotipus que més freqüentment s'aïlla en nadons amb meningitis. El serotipus III té una durada de colonització major en embarassades, sent el serotips més invasiu i el més comú en nadons de menys de 7 dies d'edat (110).

#### 4.2.7.1.2. Colonització de les gestants

Els estreptococs són pobladors comuns de les vies gastrointestinals i genitourinàries. Amb menor freqüència colonitzen la faringe.

S'estima que una de cada 5 dones embarassades a tot el món és portadora d'EGB segons la OMS, i que 21,7 milions són portadores. Moltes d'elles no estan identificades i per tant no rebrien tractament.

El EGB colonitza el tracte genital en aproximadament un 18% de dones embarassades, La majoria els serotipus I-V, tot i que hi ha variabilitat regional i distribució dels serotipus segons els llocs del món (111,112). Així en dones del Carib pot arribar al 35% mentre que en dones embarassades del Sud Est asiàtic la colonització és del 11%. Als Estats Units es considera que la colonització varia entre el 10 i el 30% amb variació segons l'edat materna i la raça (100).

La colonització pot ser constant o intermitent (del 17 al 28% de les gestants colonitzades el primer trimestre estan colonitzades en el segon i tercer trimestre o al arribar al final de la gestació (114).

#### *4.2.7.1.3. Mecanisme de transmissió de l'EGB*

L'EGB colonitza de manera asimptomàtica el tracte gastrointestinal, genitourinari i vaginal de les dones sanes.

Se sap que en absència de profilaxi antibiòtica intrapart un 50% de nadons fills de mares colonitzades estaran colonitzats, i d'aquests 1-2% desenvoluparan una sèpsia vertical (115,116)

Durant l'embaràs, l'EGB pot pujar des de la vagina a l'espai intrauterí, provocant part prematur i mort fetal. S'estima que entre les dones colonitzades durant la gestació, hi ha un risc relatiu de 1.21 de part prematur comparat amb gestants no colonitzades, augmentant aquest risc a 1.98 en el cas de bacteriúria per EGB (117,118).

A més, pot provocar infecció neonatal precoç en passar el nadó pel canal del part.

Els símptomes, com veurem més endavant, inclouen bacterièmia i pneumònia, mentre que meningitis, osteomielitis i infeccions de teixits tous són menys freqüents (57,119).

Els factors de risc per la infecció per EGB poden estar identificats en més del 60% de casos de sèpsia precoç (120). Aquests factors són:

- L'edat gestacional: a menor edat gestacional, els nadons tenen menys anticossos protectors i per tant son més susceptibles a la infecció sistèmica (72).



- La duració perllongada de la ruptura de membranes promou el procés de l'ascensió del microorganisme i la infecció del compartiment intrauterí i del fetus.
- La raça afroamericana, i de manera menys consistent l'edat materna <20 anys s'han associat a augment de risc de colonització materna i de sèpsia vertical per EGB (121).
- La bacteriúria per EGB s'ha associat a un nivell superior de colonització materna i per tant un augment del risc de la colonització neonatal i de la infecció (122).
- Tenir un nadó previ amb una sèpsia precoç per EGB augmenta el risc en el següent embaràs, fet que pot ser provocat per una pobre resposta d'anticossos materns a la colonització o altres factors immunes específics.
- La febre materna: pot reflectir la resposta inflamatòria a la infecció intraamniòtica i és un factor predictor important per la infecció neonatal precoç.
- Factors obstètrics poden augmentar el risc d'ascensió de les bactèries, com exàmens vaginals, monitorització invasiva i ruptura de membranes.

L'EGB també pot provocar infecció neonatal tardana que apareix entre els set dies de vida i els tres mesos d'edat. S'ha descrit relació amb lactància materna, que en alguns estudis de pacients amb sèpsia tardana s'han arribat a trobar un 25% de colonització en la llet (123). Tot i això la llet materna aporta anticossos protectors davant el EGB, i per tant no està tan clar si és el mecanisme de transmissió o simplement és el reflex de l'alta colonització materna (124).

En aquests casos és més freqüent la meningitis, tot i que també es pot presentar com bacterièmia, infecció del tracte urinari, osteomielitis o infeccions de teixits tous (125,126).

#### 4.2.7.1.4. *Evolució històrica de la prevenció per EGB*

L'EGB va ser identificat per primera vegada el 1887 com a causa de mastitis bovina i posteriorment va ser aïllat de la vagina humana i associat a causes de patologies en els éssers humans. El 1935 Lancefield va descriure la colonització en el tracte vaginal de dones asimptomàtiques, tot i això la seva patogenicitat no va ser descrita fins el 1938 quan es van reportar tres infeccions postpart amb evolució fatal (127).

La malaltia invasiva per EGB va ser rarament identificada en humans fins el 1960, quan es van publicar una sèrie d'infeccions en adults i en noutats (128).

En la dècada dels 70 van sorgir nombrosos estudis sobre l'EGB conclouent que la sèpsia per EGB era la causa més freqüent de sèpsia neonatal (116). Diferents estudis van trobar una incidència de 2-3 casos/1000 nadons vius), essent la seva incidència més freqüent que l'herpes neonatal, la sífilis congènita o la rubèola congènita. En aquell moment es deia que mentre el cribratge d'herpes, rubèola o sífilis i el tractament adequat era considerat una part de la pràctica obstètrica, el maneig dels nadons amb malaltia invasiva per EGB era vist com un problema únicament dels pediatres.

El 1980 diferents estudis van mostrar que la infecció neonatal precoç per EGB (aquella que es donava en nadons de <7 dies de vida) es podia prevenir mitjançant l'administració d'antibiòtics profilàctics a les mares colonitzades per EGB durant el part.

El 1986, Boyer i Gottof van demostrar que l'ús de la penicil·lina endovenosa intrapart era eficaç per a prevenir la sèpsia precoç per EGB, en els nadons fills de mare colonitzada per EGB o amb factors de risc (part prematur, ruptura de bossa de més de 12 hores d'evolució) (129). Estudis prospectius utilitzant penicil·lina o eritromicina intrapart van mostrar resultats similars.

Durant la dècada dels 90 es van identificar els candidats a la quimioprofilaxi intrapart segons el cribratge en l'embaràs i segons els factors de risc. Així, el 1996 es van publicar les primeres guies de consens per la prevenció de la infecció neonatal per EGB. Aquestes guies van ser elaborades pels «Centers for Disease Control and Prevention» (CDC) en col·laboració amb l'«American

Academy of Obstetrician and Gynecology (ACOG)» i l'«American Academy of Pediatrics (AAP). En aquestes guies es va recomanar la realització d'un cultiu vaginal i un rectal entre la setmana 35 i 37 a les gestants i l'administració de profilaxi intrapart a aquelles gestants colonitzades. En el cas que aquest cultiu no s'hagués realitzat o el resultat fos desconegut en el moment del part es realitzaria profilaxi intrapart a aquelles gestants amb factors de risc per sèpsia neonatal (prematuritat, febre intrapart o ruptura perllongada de membranes) (130).

Aquesta mesura va significar una reducció d'un 65% de la incidència de sèpsia vertical per EGB, passant del 1,7 casos per cada 1000 nadons vius a 0,6 casos per cada 1000 nadons vius en 1996 (131,132).

Espanya va ser el primer país europeu on es va posar en marxa un programa eficaç de prevenció de la infecció per EGB. Les primeres recomanacions per la prevenció de la infecció precoç per EGB van ser publicades en 1998 i van ser actualitzades en 2003 per la «Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)», la «Sociedad Española de Neonatología (SEN)», la «Sociedad Española de Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)» i la «Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria» (133).

Després d'aplicar aquestes estratègies de prevenció, la incidència de sèpsia neonatal va disminuir de manera significativa al nostre país (134,135).

Paral·lelament el 1994, es va constituir a Catalunya un grup format per membres de les societats catalanes d'Obstetrícia i Ginecologia, Pediatria, Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica per tal d'estudiar la situació epidemiològica de la infecció perinatal per EGB a Catalunya i promoure les mesures de profilaxi i que ha resultat en diverses publicacions (134-138).

A nivell mundial, es publica una actualització el 2002, on les CDC després de revisar les seves recomanacions anteriors, emfatitzen en el desenvolupament d'una estratègia basada en el cribratge d'EGB mitjançant el cultiu vagino-rectal així com la profilaxi intrapart de les dones embarassades demostrar-se que aquesta recomanació té més efecte protector en relació amb l'estratègia basada en factors de risc (131).

El 2010 el CDC realitza una nova guia de prevenció de l'EGB (11) on hi ha notables canvis respecte a les guies prèvies. En aquestes guies es torna a recomanar el cultiu vagino-rectal per disminuir el número de falsos negatius, s'introdueixen les tècniques d'amplificació d'àcids nucleics i la RT-PCR per optimitzar la detecció de l'EGB, i inclou el maneig neonatal basant-se en factors de risc materns i estat clínic del nadó en néixer per tal de reduir avaluacions innecessàries per nadons a terme asimptomàtics sense factors de risc (139,140).

La implantació d'aquestes estratègies han suposat que la sèpsia neonatal vertical per EGB encara es redueixi més. En un estudi realitzat per l'Active Bacterial Core surveillance (ABCs) en col·laboració amb la CDC en 10 estats d'Estats Units realitzat entre 2006 i 2015 es va veure una reducció de la sèpsia neonatal per EGB de 0,37 per cada 1000 nadons vius en 2006 a 0,23 per cada 1000 nadons vius a 2015 (61).

El 2019 apareixen noves guies de prevenció de l'EGB, en les que se segueix recomanant el cribratge universal de la colonització vagino-rectal materna entre les 36 i 37 setmanes (endarrerint-se una setmana) així com el maneig neonatal del nadó amb sospita de sèpsia precoç (1,54,141,142).

Diferents estudis han demostrat una reducció de la sèpsia neonatal vertical per la prevenció de l'EGB des de l'inici de la profilaxi antibiòtica intrapart, resultant una reducció d'un 80% de la sèpsia per EGB (143,144).

La reducció d'aquesta incidència s'ha acompanyat amb un augment de parts i nadons exposats a antibiòtics, la majoria innecessaris. Com hem vist anteriorment, els antibiòtics poden alterar la flora materna i fetal, i per tant alterar el desenvolupament del sistema immunitari (120). A més l'augment de la utilització dels antibiòtics augmenta la resistències antibiòtiques.

Al nostre país, es va detectar una reducció de la sèpsia vertical del 87% al 1999 (136), i posteriorment s'ha mantingut estable amb lleugeres fluctuacions per sota de 0,5/1000 nadons vius (52).

Paral·lelament s'ha observat un increment en l'exposició a antibiòtics intrapart (103).

La profilaxi antibiòtica intrapart per tant, sempre s'ha vist com una estratègia parcial per prevenir la sèpsia precoç, en part per la potencial emergència de resistència davant els antibiòtics de primera línia de profilaxi per l'EGB, sobretot a betalactàmics, i en part perquè l'exposició antibiòtica intrapart pot augmentar el risc de sèpsia deguda a microorganismes diferents a l'EGB (145).

#### *4.2.7.1.5. Prevenció de la infecció neonatal per EGB*

Sense mesures preventives, entre l'1 i el 2% dels nounats de mares colonitzades per estreptococ B hemolític del grup B (EGB) desenvolupen sèpsia vertical.

L'administració d'antibiòtics profilàctic abans del part interromp la transmissió vertical de l'EGB i disminueix la incidència de la sèpsia precoç per EGB.

La profilaxi antibiòtica intrapart disminueix aquesta incidència actuant en tres punts:

- 1) Disminuint la colonització vaginal materna de manera transitòria.
- 2) Prevenint la colonització de superfícies i de les membranes mucoses en el fetus o el nadó.
- 3) Adquirint nivells d'antibiòtics en la sang del nadó sobre la concentració mínima inhibidora (CMI) per combatre l'EGB.

Les guies actuals per tant es basen en la identificació de les dones amb alt risc de colonització per EGB i/o la transmissió de l'EGB al nadó per facilitar la profilaxi selectiva.

L'Acadèmia americana d'obstetrícia i ginecologia (ACOG) actualment recomana la detecció prenatal en les dones embarassades mitjançant cultius vaginals i rectals obtinguts entre les 36 0/7 i les 37 6/7 setmanes de gestació (146).

També està recomanada la realització del cultiu en aquelles gestants que presenten part prematur o ruptura prematura de membranes abans de les 37 0/7 setmanes.

En el cas que es detecti la colonització materna mitjançant un urinocultiu durant la gestació, no serà necessari tornar a realitzar el cultiu, ja que es considerarà a la gestant com colonitzada.

La profilaxi antibiòtica intrapart s'administrarà en aquelles dones amb:

- Evidència de colonització per EGB al final de la gestació (cultiu vagino-rectal positiu en el cribratge universal a les 36-37 setmanes).
- Bacteriúria identificada en qualsevol trimestre de la gestació.
- Nadó previ afecte de sèpsia per EGB.
- Cultiu d'EGB desconegut però amb factors de risc durant el part:
  - Part prematur (abans de les 37 setmanes).
  - Febre materna intrapart: temperatura major o igual a 39°C o major o igual a 38°C que persisteix en una segona determinació als 30 minuts.
  - Bossa trencada major o igual a 18 hores.
  - RT-PCR d'EGB peripart positiva: es realitzarà RT-PCR en el moment del part, amb resultats disponibles en poques hores, en cas que hagin passat més de 5 setmanes de la realització dels cultius materns, o en el cas que no hagin estat realitzats).
  - RT-PCR per EGB peripart negativa però que s'associï a part prematur, bossa trencada de més de 18 hores o febre materna intrapart. Se sap que poden haver falsos negatius per la tècnica de la RT-PCR (entre 7 i 10%) en diferents estudis.
  - Dones colonitzades en una gestació prèvia (se sap que les dones colonitzades en una gestació tenen un 50% de risc d'estar colonitzades en següents embarassos) (147).

Únicament es considerarà una profilaxi adequada l'administració de penicil·lina, ampil·lina o cefazolina i si han passat almenys 2 hores de la última dosi, tot i que l'ideal és que hagin passat almenys 4 hores abans de la última dosi (132,136).

La utilització d'altres antibiòtics en dones al·lèrgiques a betalactàmics com la clindamicina o la vancomicina poden aportar alguna protecció davant

l'EGB. Tot i això s'ha de seguir considerant com profilaxi no adequada degut a la falta de dades farmacocinètiques i a l'augment de resistències (149).

L'Acadèmia americana d'Obstetrícia i Ginecologia en les darreres recomanacions emfatitza en realitzar un test d'al·lèrgia a la penicil·lina a les dones amb història d'al·lèrgia poc consistent o incerta per tal de poder utilitzar betalactàmics per a la profilaxi (150).

#### **4.2.7.2. Sèpsia per *E. coli***

L'*E. coli* és la segona causa de sèpsia vertical a nounats, suposant un 24% del total d'episodis, sobretot en nounats preterme (un 81%) (63,151).

Quan es consideren els nadons de molt baix pes, l'*E. coli* és el patogen més freqüent (incidència d'un 33,4% en un gran estudi multicèntric) (103).

La major supervivència dels nadons de molt baix pes pot ser un factor determinant de l'augment d'incidència de sèpsia vertical per *E. coli*. (152) Un estudi recent realitzat a Estats Units mostra una incidència de 0,28/1000 nounats vius (63). La incidència de sèpsia per gram negatius també pot estar augmentant per l'increment de la profilaxi materna per l'EGB. Els microorganismes coliformes, incloent l'*E. coli*, són colonitzadors freqüents del canal vaginal matern, i els nadons els adquireixen just abans del part. La sèpsia vertical per *E. coli* es presenta normalment com una bacterièmia amb o sense meningitis en el moment del part. També es pot presentar en forma de xoc sèptic amb característiques clíniques associades a endotoxèmia.

L'estructura antigènica de l'*E. coli* és complexa i diversa. Alguns factors de virulència han estat identificats per ser importants en la sèpsia neonatal. L'antigen capsular K1 present en algunes cadenes està associat a meningitis neonatal i és el factor de virulència més ben conegut. És un àcid polisiàlic que evita l'acció opsonofagocítica (153) i és indistint immunoquímicament de l'antigen capsular del serogrup B de la *Neisseria meningitidis*.

Els nadons amb les cadenes antigèniques K1 tenen un augment de morbiditat i mortalitat comparat amb nadons infectats amb altres cadenes, i la severitat està relacionada amb la quantitat i la persistència de les cadenes de l'antigen K1 en el líquid cefalorraquidi.

Altres factors de virulència associat a la sèpsia vertical són la resistència al complement mediat per la proteïna lipopolisacàrida O i el grup de proteïnes de superfície que ajuden en la unió i la invasió del endoteli cerebral (incloent la OmpA, IbeA- Ibe C i el CNF1) (154).

#### 4.2.7.3. Sèpsia per *Listeria monocytogenes*

La *Listeria monocytogenes* és un bacil gram positiu anaerobi facultatiu intracel·lular responsable de la listeriosi, malaltia poc freqüent, transmesa pels aliments, que pot arribar a tenir una elevada morbi-mortalitat.

La listeriosi es pot presentar en forma de gastroenteritis aïllada en individus immunocompetents, fins a bacterièmia i afecció neurològica central que pot anar des de la meningitis a la rombencefalitis (neurolisteriosi) en individus immunocompromesos i d'elevada edat, així com a sèpsia vertical neonatal.

A nivell neonatal, la seva incidència és baixa de 2 a 13 de cada 100.000 nounats vius en Estats Units i Europa (155,156), tot i que s'han descrit diversos pics (per exemple a Sud Àfrica el 2017, amb més de 1000 casos, incloent un 42% de fetus i nounats infectats) (157). És més freqüent en nadons prematurs, suposant un 5% de sèpsies verticals en aquest grup de pacients.

Es tracta d'un microorganisme que té l'habilitat de sobreviure a terra i és típicament adquirit per la dieta a través d'aliments contaminats, carns, aus de corral i productes làctics no pasteuritzats (molts dels brots s'han associat a productes no pasteuritzats i productes derivats de la carn processada). La seva habilitat per viure en temperatures fredes li confereixen un gran avantatge biològic.

L'embaràs és el major factor de risc per a la listeriosi, amb una incidència de 10 a 100 vegades superior en aquest grup que en la població general (158).

La infecció per *Listeria* durant l'embaràs pot provocar contraccions uterines, precipitació del part o alteració de la freqüència cardíaca fetal així com avortaments; és responsable d'un 25% de pèrdues fetals (159), sèpsia precoç o tardana i meningitis (160).



Les troballes a la mare poden incloure corioamnionitis, amb abscessos placentaris i part prematur. El 70% d'infeccions en els nounats es donen en nadons nascuts abans de les 35 setmanes.

La seva patogènia no està del tot definida, però el tracte gastrointestinal sembla ser la porta d'entrada com a resultat d'un menjar contaminat. El microorganisme passa la barrera intestinal, i es dissemina via hematògena podent passar la barrera placentària, provocant la infecció placentària i fetal. La infecció en el fetus també pot ser deguda a la inhalació de líquid amniòtic contaminat, ja que s'han trobat troballes histopatològiques en pulmons i teixits intestinals.

Els nadons prematurs estan predisposats a la infecció invasiva per *Listeria* per la immaduresa de la immunitat cel·lular i per tant la disminució de la resposta, associat amb la disminució de producció d'interferó gamma (TNF-Gamma) i l'interleucina 12 (IL12) (147).

La listeriosi neonatal es pot presentar com a sèpsia vertical i en 50% estarà associat a simptomatologia materna. Les signes i símptomes materns poden variar des de gastroenteritis, miàlgies i clínica sistèmica de bacterièmia amb febre elevada. En el cas dels nounats, molts casos de sèpsia vertical es manifesten en el moment del part: apnea, destret respiratori, cianosi i líquid amniòtic meconial (que pot aparèixer en qualsevol edat gestacional quan la infecció per *Listeria* està present). També pot presentar-se en forma de pneumònia, rash granulomatós (anomenat «granulomatosis infantisepticum», consistent en pústules amb base eritematosa). Aquest rash indica infecció severa i la biòpsia revela infiltrat leucocitari amb bacils gram positius visibles al microscopi.

#### **4.2.7.4. Sèpsia per altres microorganismes gram negatius**

La sèpsia vertical per bacils gram negatius (a part de l'*E. coli*) és menys freqüent, però hi ha casos descrits, i segueix sent una causa important de sèpsia tardana. *Enterobacter* spp, *Klebsiella* spp, i altres enterobactèries són microorganismes que es troben en sèpsies neonatals, ja que posseeixen una càpsula polisacàrida que contribueix a la seva virulència, prevenint l'opsonització, fagocitosi i lisi bacteriana. *Citrobacter* spp i *Cronobacter*

*sakasakii* suposen menys del 5% de les sèpsies bacterianes en nadons de molt baix pes, però són importants degut a l'associació amb meningitis amb abscessos cerebrals i seqüeles neurològiques posteriors (161,162).

#### 4.2.7.5. Sèpsia per *Staphylococcus aureus* i altres estafilococs

L'*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) i altres estafilococs (com els estafilococs plasmocoagulasa negatius) són causes freqüents de sèpsia tardana, sobretot nosocomial, principalment en nadons prematurs. Tot i això s'han descrit casos de sèpsia vertical per *S. aureus* principalment en nadons prematurs. La realització de procediments invasius (com l'amniocentesi o l'amnioinfusió) són factors de risc en la majoria dels casos (156).

#### 4.2.8. Clínica de la sèpsia neonatal vertical

La clínica de la infecció vertical en els nounats varia segons l'edat gestacional i la severitat de la malaltia (102). Aquesta clínica pot variar, des de signes subtils, fins a l'aparició d'un shock sèptic (164). Atès que aquests símptomes poden ser subtils i inespecífics, és molt important detectar els nounats amb factors de risc de sèpsia i tenir un alta sospita quan apareix algun símptoma en aquests nadons (64,165).

Els nadons poden presentar signes generals com letargia, hipotèrmia, rebuig de la ingesta, anúria i acidosi.

A nivell general, aquests símptomes es poden dividir en:

- Alteració en la transició a la vida extrauterina: els següents signes durant el treball de part o el període neonatal immediat poden ser indicadors inicials de sèpsia:
  - Taquicàrdia fetal: que pot ser deguda a infecció intraamniòtica.
  - Líquid amniòtic meconial: que pot indicar patiment durant el treball de part (166)
  - Puntuació en el test d'Apgar  $\leq 6$  als 5 minuts que està associat a un augment de risc de sèpsia vertical (167).
- Inestabilitat tèrmica: la temperatura d'un nadó afecte de sèpsia pot ser elevada, disminuïda o normal. La hipotèrmia pot ser un signe

precoç. Rarament presentaran febre (només si la mare té febre, poden estar febrils després del part).

- Signes respiratoris i cardiopulmonars: els signes respiratoris i cardiorrespiratoris són freqüents en els nadons infectats. Aproximadament un 85% de nadons amb sèpsia vertical es presentaran amb destret respiratori (taquipnea, gemec respiratori...) (63). L'apnea és menys freqüent, apareixent en un 38% dels casos, i sent més freqüent en nadons preterme que en nadons a terme.
  - La pneumònia pot ser una forma de presentació, així la persistència de la circulació pulmonar amb hipertensió pulmonar persistent.
  - Els símptomes cardíacs poden incloure cianosi, dessaturacions, bradicàrdia i taquicàrdia, disminució de la perfusió perifèrica, disminució de l'ompliment capil·lar i hipotensió. La taquicàrdia és una troballa freqüent però poc específica. L'aparició d'hipotensió i disminució de la perfusió perifèrica son indicadors més sensibles de sèpsia, però acostumen a ser símptomes d'aparició tardana, quan la sèpsia ja està instaurada. En un estudi prospectiu, 40% dels nounats amb sèpsia van requerir expandors de volum i 29% van requerir suport vasopresor (151).
- Símptomes neurològics: els símptomes neurològics inclouen letargia, hipotonia, disminució de la ingesta i convulsions. Les convulsions són una forma poc freqüent de presentació de sèpsia neonatal, però estan associades a alta probabilitat d'infecció. En un estudi prospectiu d'una unitat neonatal, 38% dels nadons amb convulsions, tenien una sèpsia com a factor etiològic principal (168). Les convulsions es presenten en un 20-50% de nadons amb meningitis neonatal (169).
- Altres símptomes: l'aparició d'altres símptomes com icterícia, hepatomegàlia, vòmits, distensió abdominal o diarrea, poden ser inici d'una sèpsia vertical. Clàssicament es deia que la hipoglucèmia podia ser un símptoma inicial de sèpsia, però en darreres revisions

es conclou que la hipoglicèmica aïllada no es considera un signe d'infecció (54).

És important estar atents a canvis subtils el l'estat respiratori dels nadons, en la inestabilitat respiratòria o en els problemes en l'alimentació que poden ser els primers signes d'una infecció que pot arribar a comprometre la vida del pacient.

#### **4.2.8.1. Clínica de la sèpsia neonatal vertical en nadons a terme**

La clínica sol presentar-se les primeres 6 hores de vida, i la majoria es presenten durant les primeres 24 hores de vida (80-90% les primeres 24-48 hores de vida (54,170).

Com s'ha esmentat anteriorment, el quadre clínic sol ser inespecífic fent que el diagnòstic sigui un repte pel neonatòleg, degut a la immaduresa del sistema immune, que fa que els signes i símptomes puguin ser subtils (171).

Molts dels nadons inicien quadre respiratori, que pot emmascarar altre diagnòstic com el d'una cardiopatia congènita, un pneumotòrax, una taquipnea transitòria, una hèrnia diafragmàtica congènita o altres masses congènites del tòrax.

L'ecografia toràcica, la radiografia de tòrax i la gasometria poden ajudar al diagnòstic diferencial.

En el cas de la sèpsia vertical tots els sistemes poden estar afectats. L'afectació del sistema nerviós central pot provocar irritabilitat, letargia, convulsions i bombament de la fontanel·la anterior.

En nadons asimptomàtics és important la revisió dels factors de risc materns, per tal de realitzar una avaluació sistemàtica com exposem al següent apartat.

En el cas de presentar «rash», convulsions, meningoencefalitis o disfunció hepàtica o miocàrdica, haurem de pensar en l'etiologia vírica com un possible diagnòstic.

#### **4.2.8.2. Clínica de la sèpsia neonatal vertical en nadons preterme**

Els nadons prematurs tenen una clínica de presentació encara més inespecífica. Poden presentar apnea, bradicàrdia i cianosi com a primer símptoma d'infecció. La letargia i la disminució de l'activitat així com un increment de l'esforç respiratori poden ser formes de presentació.

També poden presentar fluctuacions de la temperatura, amb tendència a la hipotèrmia (172).

Els símptomes són més greus en infeccions per microorganismes gram negatius i en cas d'infeccions fúngiques (173).

#### **4.2.9. Diagnòstic de la sèpsia neonatal precoç**

El diagnòstic de la sèpsia neonatal es basa en la combinació de signes clínics i paràmetres de laboratori. Tot i això, arribar a diagnosticar la sèpsia neonatal és difícil, ja que no sempre existeixen factors de risc, els signes clínics són inespecífics així com els paràmetres de laboratori. En el cas d'un nadó amb sospita d'infecció, s'ha de realitzar un hemocultiu, així com idealment un cultiu de líquid cefalorraquidi. El cultiu d'orina (urinocultiu) no està indicat, ja que la infecció urinària en el cas de la sèpsia vertical és molt infreqüent (com hem comentat anteriorment, la via d'infecció és ascendent a través del canal del part o via hematògena) (174).

##### **4.2.9.1. Hemocultiu**

L'hemocultiu es considera *el gold standard* del diagnòstic. Perquè el diagnòstic sigui fiable és necessari les màximes tècniques d'asèpsia així com un mínim de sang extreta (mínim 1mL) fet que a vegades és difícil en el nadó (175). La utilització d'un cultiu aerobi i un anaerobi pot optimitzar la troballa de microorganismes, en el cas de que siguin anaerobis els causants de la sèpsia. A més, la majoria dels patògens neonatals, incloent l'EGB i *Staphylococcus aureus* poden créixer en condicions anaeròbies. El cultiu anaerobi forma part de l'avaluació de sèpsia en pacients obstètriques i altres pacients adults. La seva utilització pot ajudar a millorar el diagnòstic. El resultat dels cultius actuals pot trigar 24-36 hores, comparat amb cultius

tradicionals que trigaven 48-72 hores. El fet que hagi poca quantitat de sang pot ser causa de falsos negatius (176).

Una alternativa descrita en recents estudis és la obtenció de sang del cordó umbilical en els nadons d'alt risc d'infecció (177,178).

Aquesta tècnica, realitzada de manera estèril, pot aconseguir un volum major de sang (uns 2 ml) i té alta sensibilitat i especificitat pel diagnòstic de sèpsia vertical. A més, pot evitar la demora de l'inici del tractament antibiòtic així com múltiples procediments dolorosos i la separació mare fill durant aquests procediments (179).

#### **4.2.9.2. Tècniques de biologia molecular**

Tot i que el «*gold standard*» en el diagnòstic de la sèpsia vertical segueix sent l'hemocultiu, el tractament antibiòtic durant el part i el reduït volum de les mostres, pot fer que hi hagi un número de nadons amb hemocultius falsament negatius. Els avenços en microbiologia molecular han proporcionat noves tècniques pel diagnòstic d'infecció. Aquest estudis, basats en sistemes d'amplificació de DNA bacterià en temps real, es poden realitzar en menys de 12 hores i poden tenir més sensibilitat que els cultius microbiològiques. A més, en ser un mètode automatitzat poden reduir la càrrega assistencial (26,180).

La detecció de DNA bacterià en mostres de sang o líquid cefalorraquidi representen un complement al hemocultiu en el diagnòstic de la sèpsia, sent un mètode ràpid i sensible. Un recent metanàlisi mostra una elevada sensibilitat i especificitat d'aquestes tècniques (181).

La RT-PCR en temps real és una tècnica d'amplificació genètica que permet quantificar el DNA o RNA bacterià amplificat en cada moment. Mitjançant la detecció de fluorescència podem mesurar durant l'amplificació la quantitat de DNA sintetitzat. La quantitat de fluorescència emesa serà proporcional a la quantitat de DNA de la mostra (182).

Avantatges de la RT-PCR en temps real:

- amplificació en un sistema tancat.
- permet quantificació d'àcid nucleic present a la mostra.

- mètode més sensible, específic i més reproduïble.
- ràpid i automatitzat.
- requereix poc volum de sang.

L'inconvenient és que és un mètode d'alt cost econòmic i que pot donar falsos positius (per colonització bacteriana o contaminació) o falsos negatius, si l'agent etiològic no està inclòs en el panell buscat. A més, té com a limitacions que no es pot diferenciar entre infecció activa i recent ni proporcionar informació de la susceptibilitat antibiòtica (183).

Les tècniques d'hibridació (per exemple hibridació in situ) no han estat avaluades encara pel diagnòstic de la infecció en el nou-nat.

A partir del 2006 s'inicia la utilització de la RT-PCR bacteriana en temps real com a complement de diagnòstic de la sèpsia neonatal a l'Hospital Germans Trias i Pujol.

Les indicacions de la seva realització són:

- fills de mares que han rebut profilaxi antibiòtica intrapart: fet que pot ser causa de falsos negatius en l'hemocultiu.
- clínica altament suggestiva de sèpsia neonatal amb cultius negatius.

#### **4.2.9.3. Punció lumbar**

El líquid cefaloraquidi ha d'obtenir-se idealment abans de l'inici dels antibiòtics, en aquells nadons amb alt risc de sèpsia neonatal, sobretot en els nadons críticament malalts, tot i que la seva interpretació pot ser difícil.

Però si la situació del nadó és crítica no s'ha de diferir l'inici de l'antibioteràpia per la realització de la punció lumbar. El 4% de nadons amb sèpsia vertical presenten meningitis, però només la meitat dels diagnòstics es realitzen a partir del cultiu del líquid cefaloraquidi, fet que reflexa les dificultats pràctiques de la realització de la punció lumbar (63,184). La punció lumbar s'ha de realitzar en el cas de que creixi un microorganisme a l'hemocultiu, per tal d'optimitzar el tipus d'antibiòtic (que penetri a través de la barrera hematoencefàlica) i la durada del tractament (més llarga en el cas d'afecció intratecal). En la majoria de nadons amb hemocultiu

negatiu no s'haurà de realitzar punció lumbar. La incidència de meningitis confirmada per cultiu en absència de bacterièmia és de 2 casos per cada 100.000 nadons vius (151).

#### 4.2.9.4. Hemograma

El recompte de glòbuls blancs (leucòcits), el ràtio de neutròfils immadurs/ neutròfils totals (Ni/Nt) i el número absolut de neutròfils, són comunament emprats en el diagnòstic de la sèpsia vertical. Tot i això, cap d'aquests són particularment útils pel diagnòstic de sèpsia.

Quant al número de glòbuls blancs, la seva utilitat en el diagnòstic de sèpsia vertical no ha estat encara provat, ja que té un baix valor predictiu positiu (VPP) i baix valor predictiu negatiu (VPN), però alguns estudis han mostrat que un valor normal de leucòcits, pot excloure el diagnòstic de sèpsia (185).

Molts factors clínics poden afectar el recompte de glòbuls blancs (leucòcits) i el seu diferencial, incloent l'edat gestacional al naixement, el sexe i el tipus de part (178,186). La depressió del moll d'os atribuïble a preeclàmpsia materna o a insuficiència placentària i l'exposició perllongada a factors inflamatoris, com la ruptura prematura de membranes pot fer que el seu valor sigui alterat tot i absència d'infecció.

El valor dels neutròfils és dependent de l'edat del nadó, presentant un pic entre les 12-14h de vida (187), amb valors variables posteriorment. La neutropènia té més especificitat pel diagnòstic de sèpsia però la definició de neutropènia és dependent de l'edat gestacional, el tipus de part i l'altitud (188).

Investigadors de dos grans estudis multicèntrics van trobar que cap dels components dels glòbuls blancs s'associaven a sèpsia precoç. Valors extrems (leucopènia  $<5000$  leucòcits/camp; Ni/Nt  $>0,3$ ; neutròfils totals  $<2000$ ) estaven associats a més especificitat però amb poca sensibilitat (178,189). La leucopènia s'associava a sèpsia vertical, amb baixa sensibilitat (29%) però elevada especificitat (91%). La leucocitosi no estava associada a sèpsia vertical.



El recompte plaquetari tampoc és sensible ni específic pel diagnòstic de la sèpsia neonatal i tampoc és útil per monitoritzar la resposta del tractament (190).

#### **4.2.9.5. Reactants de fase aguda**

Hi ha diferents reactants de fase aguda estudiats en la sèpsia neonatal (191). La proteïna C reactiva (PCR) i la procalcitonina (PCT) són els reactants de fase aguda més estudiats en la sèpsia neonatal.

La PCR és el reactant de fase aguda més àmpliament utilitzat pel diagnòstic de la sèpsia. Es pot realitzar a la majoria de laboratoris i ha estat extensament estudiat (192).

Es tracta d'una proteïna pentamèrica que es troba a les parets cel·lulars, a les membranes biològiques i als lipopolisacàrids (193). La fosfocolina és el major lligand a la PCR. Després d'una infecció bacteriana, citocines com la IL-6, IL-1 i el factor de necrosi tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) estimulen la formació de la PCR per part dels hepatòcits.

La PCR augmenta les primeres 10-12 hores de la infecció amb un pic a es 24-36 hores de vida, tenint una vida mitja de 36-50 hores. L'elevació de la PCR és lenta durant les primeres 24-48 hores de la infecció fa que presenti poca sensibilitat pel diagnòstic de sèpsia. Mesures successives de la PCR poden augmentar la seva sensibilitat pel diagnòstic de la sèpsia, i també ha estat utilitzada per la monitorització del tractament antibiòtic i la resposta al tractament en nadons infectats (194). Valors normals successius de PCR són un fort indicador d'absència d'infecció (VPN 99%), i poden ser utilitzats com a guia per suspendre antibiòtics.

Els estudis que han avaluat el paper de la PCR en el diagnòstic de sèpsia vertical han reportat diferents sensibilitats i especificitats, amb una gran variabilitat que va del 29 al 100% i el 6 al 100% respectivament (182).

Les diferències en les sensibilitats i especificitats poden ser explicades per variacions en la definició de sèpsia, per diferents tests emprats, diferents punts de tall (el més freqüentment ment utilitzat és un valor igual o superior a 10-15 mg/L).

Diferents factors no infecciosos poden augmentar el nivell de la PCR, com la síndrome d'aspiració meconial, la persistència de la circulació fetal, l'exposició prenatal a glucocorticoides materns, la febre materna durant el part, la ruptura perllongada de membranes, un part instrumentat, el destret respiratori, l'asfíxia perinatal, l'administració de surfactant, l'hemorràgia interventricular (HIV), i el pneumotòrax, fent que sigui un marcador poc específic de la sèpsia vertical.

La combinació de la PCR amb altres biomarcadors (com la procalcitonina o la IL-6) pot augmentar la sensibilitat durant les primers fases de la sèpsia (196).

La PCT és un altre reactant de fase aguda, pro-pèptid de la calcitonina produït principalment pels monòcits i els hepatòcits que s'eleva significativament durant les infeccions neonatals, així com en nens i adults. Els nivells de PCT no estan afectats pels nivells de calcitonina. El nivell normal en els nounats de més de 72h de vida és de  $<0,1$  ng/ml (197,198).

La PCT s'eleva davant la resposta inflamatòria sistèmica (SRIS) especialment produïda per una infecció bacteriana sistèmica. El seu valor augmenta ràpidament, a les 2-4 hores des de l'exposició a les endotoxines bacterianes, i arribant al seu pic màxim a les 6-8 hores. El seu valor pot augmentar fins 1000 vegades i aquests nivells estan correlacionats amb la severitat de la malaltia i la mortalitat. La vida mitja és de 24-30 hores en sang perifèrica.

La seva ràpida elevació en infeccions bacterianes fa que sigui un bon marcador pel diagnòstic inicial de sèpsia, comparat amb la PCR, ja que té més sensibilitat i especificitat (198). Altre avantatge de la PCT és que les seves concentracions es mantenen elevades, comparat amb altres biomarcadors com el factor de necrosi tumoral (TNF- $\alpha$ ) i la IL-6, fent que la PCT sigui més útil en la predicció de la severitat de la infecció i la resposta al tractament (199).

El problema de la PCT és que aquesta pot augmentar en situacions no infeccioses durant el període neonatal immediat en absència d'infecció (part prematur, asfíxia perinatal, fills de mares amb corioamnionitis, destret respiratori, inestabilitat hemodinàmica i fills de mares diabètiques,

administració de surfactant), així com en condicions fisiològiques (durant el postpart) fent que sigui un marcador poc sensible i específic per la sèpsia precoç, i més útil pel diagnòstic de la sèpsia tardana.

Citocines, quemocines i altres biomarcadors: diferents citocines proinflamatòries com la IL-6 i el TNF- $\alpha$ , així com citocines antiinflamatòries (IL-4 i IL-10) estan elevades en pacients infectats comparats amb pacients sense infecció (185). Les principals es descriuen a continuació. Tot i que tenen un paper prometedor en el diagnòstic de la sèpsia neonatal, el seu elevat cost i l'absència d'un panel diagnòstic, fan que per ara tinguin un valor més experimental que pràctic.

La IL-6 és un biomarcador utilitzat pel diagnòstic de sèpsia neonatal. La IL-6 és produïda pels limfòcits B i T en el moment de la infecció, així com pels monòcits, els fibroblasts i les cèl·lules endotelials. Aquesta IL-6 indueix a les cèl·lules hepàtiques a produir reactants de fase aguda com la PCR. En els últims 20 anys, hi ha hagut múltiples estudis d'investigació del paper de la IL-6 com a marcador de resposta inflamatòria del nadó i per tant de sèpsia precoç (187).

L'avantatge de la utilització de la IL-6 és que té una elevació molt ràpida davant la infecció, i pot ser un marcador precoç de sèpsia i l'inconvenient és que té una vida mitja molt curta i el seu nivell es normalitza a les 24 hores d'inici d'antibiòtics. Els nivells de IL-6 en cordó umbilical són elevats en nadons amb sèpsia vertical i per tant s'han fet diversos estudis amb la seva detecció en cordó umbilical. S'ha vist que en cordó umbilical tenen elevada sensibilitat (87-100%) i alt valor predictiu negatiu (93-100%) (201)

La combinació de IL6 amb altre marcador com el TNF-alfa té mes sensibilitat i valor predictiu negatiu pel diagnòstic de la sèpsia vertical (189).

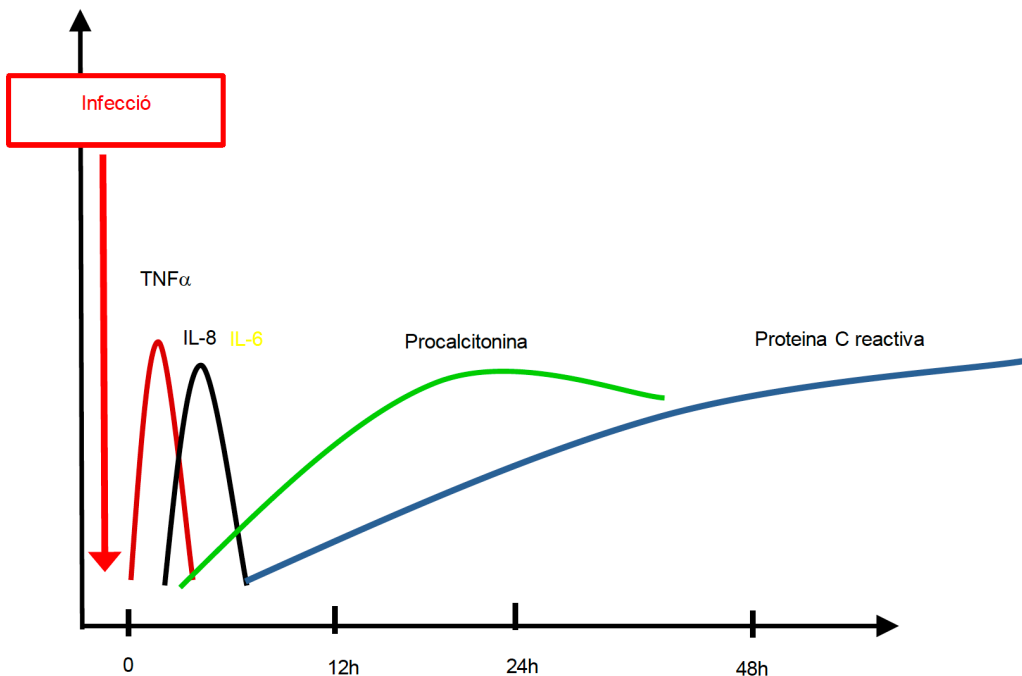
Altres interleucines, com la Interleucina-8 (IL-8) s'han estudiats com a marcadors pel diagnòstic de la sèpsia. La IL-8 és un mediador pro inflamatori que se secreta per monòcits, macròfags i cèl·lules endotelials davant diferents estímuls. La seva concentració augmenta de manera precoç després de la infecció, en 1-3 hores i la seva vida mitja és de menys de 4 hores. Es considerada un indicador precís d'infecció amb sensibilitats de 80 a 91% i especificitats de 76-100%. Molts estudis de recerca han demostrat que pot ser un marcador

precoç de la sèpsia neonatal. Per tant és un dels marcadors potencials pel diagnòstic d'infecció. Tot i això encara està en experimentació i fan falta més estudis clínics per veure la seva utilitat (203).

El factor de necrosi tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) és altre citocina proinflamatòria produïda durant la infecció sistèmica. És similar a la IL-6 amb una elevació ràpida en 2-4 hores de la infecció. La seva elevació no està afectada per l'edat gestacional del nou-nat. Les seves concentracions són més elevades en nadons amb sèpsia que en nadons sans. En un estudi realitzat en 117 nous-nats, van veure que la combinació de IL-6 i TNF- $\alpha$  era útil pel diagnòstic de sèpsia (204), tot i que un recent metanàlisi mostra que el seu valor com a eina diagnòstica és moderat (amb una sensibilitat del 66% i una especificitat del 76%) (205).

Existeixen altres marcadors potencials com citocines, reactants de fase aguda i proteïnes (proteïna amiloide, presepsina CD14, proteïna lligada a lipopolisacàrids, LBP) que s'han estudiat com a possibles marcadors de sèpsia vertical. Tot i això, no són accessibles pel diagnòstic de rutina.

**Gràfic 2: Esquema d'elevació de reactants de fase aguda i citocines proinflamatòries en resposta a la infecció:** (figura basada en les referències 204 i 205)



#### **4.2.9.6. Proteòmica i metabolòmica en el diagnòstic de la sèpsia vertical**

La proteòmica és una tècnica prometedora pel diagnòstic de la sèpsia neonatal.

Tot i que la proteòmica ens dona informació de l'expressió funcional de proteïnes en persones sanes i en presència de malaltia, la seva introducció en la rutina clínica està obstaculitzada per la baixa sensibilitat a la pràctica clínica, ja que moltes proteïnes poden ser senyal de malaltia i la seva concentració és baixa.

En estudis recents, s'han trobat alguns marcadors d'infecció intraamniòtica. Per exemple Buhimschi va presentar un model basat en la proteòmica (SELDI-TOF MS) que mirat en líquid amniòtic reflexa la infecció intraamniòtica i la inflamació. Es basa en la presència o absència de 4 biomarcadors, entre els que està la S100A8, que trobat al líquid amniòtic és un gran predictor d'augment de sèpsia vertical.

També s'han fet estudis proteòmics en sang de cordó umbilical on s'han vist alterades diferents proteïnes hepàtiques en presència d'infecció (haptoglobina, afetoproteïna, apolipoproteïnes...). Així es tracta d'una eina en investigació, que en el futur pot ser útil per diagnòstic precoç de la sèpsia vertical.

També la metabolòmica, basada en la capacitat de reconèixer metabòlits de baix pes molecular per espectrometria de masses, és una tècnica en investigació, que sembla tenir una elevada sensibilitat i especificitat.

#### **4.2.10. Nous protocols d'actuació davant la sèpsia vertical**

Com hem vist anteriorment, els signes d'infecció en el nounat, tot i que poden ser subtils i inespecífics apareixen en el 90% les primeres 24 hores de vida, motiu pel qual és molt important l'observació estreta durant aquest període (206,207).

Atès el risc que suposa, tradicionalment diferents comitès i organitzacions han recomanat la realització d'exploracions complementàries en nounats

amb factors de risc d'infecció (208). Les proves de laboratori en pacients de risc tenen una sensibilitat i especificitat baixes, junt amb els infructuosos intents de posar en marxa escales per identificar de forma precoç els nounats amb factors de risc que desenvoluparan una sèpsia i condicionen un ingrés innecessari per iniciar tractament antibiòtic. Ja hem vist també, que això suposa una separació mare-fill, dificultant la instauració de la lactància materna, i a més implica la realització d'exploracions complementàries dolorosos, i l'inici de tractaments no exempts d'efectes adversos.

Després de l'aplicació de les mesures preventives per la prevenció de la sèpsia vertical i el descens de la seva incidència, s'han proposat canvis en el maneig d'aquests nadons (54,142,174,209).

L'evidència científica, mostra que la majoria dels nadons que desenvolupen una sèpsia ho fan durant les primeres 48 hores de vida. L'observació clínica davant les proves de laboratori no mostra un inici més tardà del tractament ni suposa un augment de la taxa de morbi-mortalitat. És per això que sembla factible que la vigilància clínica estreta sigui suficient per la detecció dels nounats amb sèpsia vertical. A més això suposa evitar la separació mare-fill, l'alteració de la microbiota intestinal i del sistema immune provocat per l'inici de tractament antibiòtic innecessari.

En les darreres recomanacions de l'Acadèmia Americana de Pediatria es proposen tres models per identificar els nadons amb risc de sèpsia vertical (54,142). En aquestes dues publicacions es diferencia entre els nadons nascuts amb 35 o més setmanes i aquells nascuts abans de les 35 setmanes.

Cada estratègia d'actuació té els seus avantatges i les seves limitacions i cadascuna és raonable per tal d'identificar els nadons amb sospita de sèpsia. Cap d'elles pot ser utilitzada per identificar immediatament aquells nadons amb sèpsia ni per evitar el tractament d'un gran número de nadons que no estan infectats. Cadascuna, a més, inclou una sèrie de mesures per controlar als nadons que no han estat identificats inicialment, i per minimitzar la durada dels antibiòtics en aquells no infectats. Així cada centre ha de decidir quina estratègia seguir, segons les característiques individuals.

#### **4.2.10.1. Maneig basat en els factors de risc categòrics (estratègia categòrica)**

El maneig basat en els factors de risc inclou una sèrie de condicions que fan identificar aquells nadons d'alt risc de sèpsia vertical. Els algoritmes de maneig de la sèpsia per EGB han estat utilitzats com a estratègia de prevenció de totes les sèpsies precoces (113,131,140,210).

Els factors de risc emprats en aquests algoritmes inclouen:

- 1) Tot nadó amb clínica d'infecció.
- 2) Nadó fill de mare diagnosticada de corioamnionitis clínica.
- 3) Fill de mare colonitzada per EGB que no ha rebut profilaxi antibiòtica adequada, amb bossa trencada major o igual a 18 hores, o part abans de les 37 setmanes.
- 4) Fill de mare colonitzada per EGB que no ha rebut profilaxi antibiòtica però sense altres factors de risc.

S'han publicat diferents versions d'aquest algoritme, des de 1996 i s'han anat incorporant algoritmes locals.

L'avantatge d'emprar els factors de risc categòrics és que estan focalitzats a evitar els efectes de l'EGB i en la freqüència de l'avaluació neonatal (211-214).

Els inconvenients o limitacions són que no hi ha una clara definició de malaltia o clínica d'infecció, hi ha dificultats per arribar al diagnòstic de certesa de corioamnionitis, la inconsistència de l'antibioticoteràpia intrapart i l'absència de guies per considerar anomalies en els tests de laboratori.

#### **4.2.10.2. Maneig basant en el risc multivariable (estratègia multivariant)**

Es tracta d'un maneig individualitzat basat en els factors de risc i l'estat clínic del nadó per estimar el risc de sèpsia vertical.

Per realitzar aquesta estratificació es va emprar una cohort de 608.000 nadons a partir dels quals van desenvolupar models predictius a partir de sèpsies precoces confirmades basades en dades objectives presents al

moment de néixer (64) i valorant els nadons durant les primeres 6-12 hores després del naixement (215). Les dades objectives inclouen l'edat gestacional, la temperatura màxima materna durant el part, l'estat de colonització materna per EGB, les hores de bossa trencada i el tipus d'antibiòtic intrapart. Aquests models predictius van ser utilitzats per desenvolupar una calculadora de risc de sèpsia neonatal precoç «Infection Probability Calculator - Neonatal Sepsis Calculator (kaiserpermanente.org)» que recomana algoritmes clínics basats amb el risc estimat. D'aquesta manera la realització d'hemocultiu està indicat en aquells nadons amb risc de sèpsia vertical  $\geq 1/1000$  nadons vius i l'inici d'antibiòtics en aquells amb risc de sèpsia vertical  $\geq 3/1000$  nadons vius. Això suposa una disminució de la realització d'hemocultius i de tractament antibiòtic als nadons. En un estudi prospectiu en 204.685 nadons es va veure que suposava una reducció de realització d'hemocultius del 66% i d'inici d'antibiòtics del 48% en comparació amb l'ús de l'algoritme categòric basat en les recomanacions de les CDC (216,217). En principi no es va trobar cap efecte advers per la utilització d'aquest maneig ni un augment de rehospitalitzacions posteriors.

Els avantatges d'aquest maneig són:

- L'ús d'un maneig individualitzat basat en els factors de risc individualitzat i en l'estat clínic del pacient (medicina personalitzada).
- Els nadons clínicament asimptomàtics rarament reben antibiòtics.
- Inclou variables objectives a l'hora de diagnosticar la corioamnionitis materna.

L'inconvenient d'aquest maneig és que requereix una observació clínica més acurada en els nadons que estan a les plantes de maternitat i una formació al personal que els atén.

#### **4.2.10.3. Maneig basat en la clínica**

La tercera estratègia es basa en l'observació clínica del nadó per identificar aquells nadons amb sèpsia vertical. Independentment dels factors de risc, tot nadó malalt al naixement o que desenvolupi clínica durant les primeres 48 hores del naixement serà tractat amb antibiòtics. Els nadons asimptomàtics

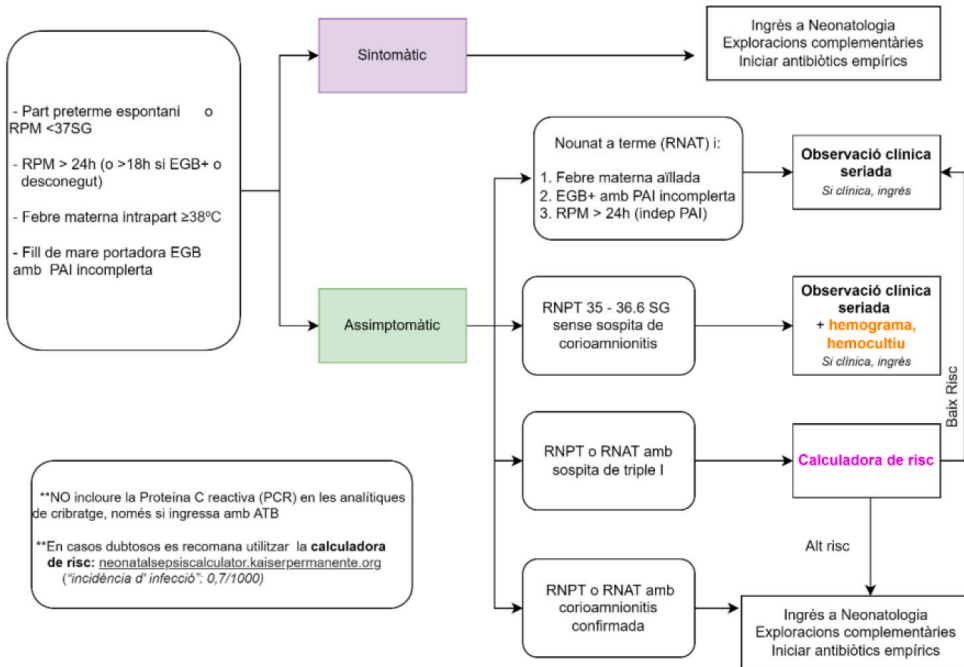


però amb factors de risc d'infecció seran avaluats clínicament de manera periòdica. Aquesta estratègia suposa una reducció de tractament antibiòtic en els nadons asimptomàtics i ja ha estat establerta en diferents unitats (213). En un estudi italià on es van comparar 7611 nadons a terme on es va realitzar observació clínica seriada (al naixement i cada 6 hores fins les 48 hores de vida) amb 7628 nadons on es va emprar el maneig basat en els factors de risc categòric es va observar una reducció significativa de la realització de proves complementàries i de tractament antibiòtic. En la primera cohort de nadons, dos van presentar sèpsia vertical i es van identificar mitjançant la observació clínica (218).

L'avantatge d'aquest maneig és la reducció significativa de l'ús d'antibiòtics. L'inconvenient és que aquesta estratègia comporta canvis significatius en les maternitats, incloent un procés estructurat i documentat d'observació clínica així com aprenentatge per part del personal que cuida aquests nadons, així com dels pares per poder identificar signes clínics d'infecció, igual que l'estratègia anterior.

Clàssicament l'avaluació de nadons amb risc d'infecció s'ha basat en la vigilància clínica i la realització d'analítiques seriades i/o en un inici precoç d'antibioteràpia en nadons d'alt risc (estratègia categòrica). Actualment els protocols tendeixen a evitar l'ús excessiu d'antibiòtics i a minimitzar exploracions amb poc valor (com la proteïna C reactiva). L'estratègia multivariant, àmpliament implantada, com hem vist es basa en un càlcul de risc en els primers moments postpart, segons els factors coneguts (incidència de sèpsia vertical local, edat gestacional, febre materna, hores de bossa trencada, estat de colonització matern de portadora de EGB i administració i durada de la profilaxi intrapart). L'últim model, basat en la clínica, té un alt valor predictiu i negatiu. La disminució de la prevalença de sèpsia vertical, junt amb el baix valor predictiu positiu de les proves complementàries per la predicció de la sèpsia i el fet que la pràctica totalitat de nounats infectats presentin clínica (tot i que poc específica) en les primeres 24-48 hores validen aquesta aproximació, que racionalitza l'ús d'antibioteràpia empírica reduint-ne la morbiditat associada en els centres on s'aplica (206).

**Figura 4: Algoritme d'actuació en nadó de >35 setmanes amb risc d'infecció (figura pròpia):**



Per tal d'aplicar-se de forma segura, però, es requereix d'una observació clínica seriada que asseguri una bona sensibilitat en la detecció dels casos sospitosos.

A l'Hospital Germans Trias vam implementar aquesta estratègia el gener del 2021.

Així vam canviar el protocol d'actuació davant dels nadons amb risc de sèpsia vertical, tal i com exposem a continuació:

En aquells nadons amb factors de risc es realitza **monitorització clínica seriada i de constants vitals**: 2 hores, 6-18 hores i diàriament fins a l'alta, que no pot ser abans de les 48 hores. Aquesta avaluació inclou:

- Clínica: estat d'alerta, dificultat respiratòria, color, perfusió, temperatura, valoració de la presa.
- Constants vitals suggestives d'infecció:
  - $T^a >38^{\circ}\text{C}$  o  $<36,3^{\circ}\text{C}$ , FR  $>60$  rpm.

- FC >160 bpm en nadó tranquil.
- Sat O<sub>2</sub> < 95% o amb >3% de diferència pre i post ductal.

En casos dubtosos, sobretot en nadons amb sospita de Triple I, emprem la calculadora de risc: [neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org](http://neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org). (assumint una incidència de sèpsia vertical de 0,7/1000 nadons vius).

#### 4.2.10.3.1. *Maneig en els nadons de menys de 35 setmanes*

En el cas dels nadons prematurs, aquest maneig basat en l'observació clínica no és tan fàcil portar a terme.

Com hem vist anteriorment la sèpsia vertical segueix sent un problema en els nadons nascuts prematurament, sobretot en els nadons de menor edat gestacional.

L'edat gestacional segueix sent el principal predictor de la sèpsia vertical, i la majoria de parts prematurs (2/3 parts del total de parts prematurs) estan associats a factors implicats en infecció (57), fet que fa difícil aplicar aquestes estratègies basades en l'estratificació. En particular, la calculadora de risc no es pot aplicar per estratificar el risc de sèpsia vertical en els nadons prematurs (218).

Per altra banda, molts nadons prematurs són tractats amb antibiòtics empíricament durant un període prolongat de temps sense una infecció confirmada per cultius, i l'exposició a antibiòtics té múltiples efectes adversos en aquests nadons, fent que el balanç risc-benefici en aquest grup de pacients sigui incert. Així en les darreres recomanacions de l'Acadèmia Americana de Pediatria es proposa el següent maneig (142):

##### 4.2.10.3.1.1. Nadons preterme amb baix risc d'infecció

Es consideren nadons preterme amb baix risc d'infecció aquells que es trobin en les següents condicions:

- Finalització de la gestació per una condició obstètrica (per exemple, preclàmpsia materna, retard de creixement o altra complicació no infecciosa).

- Finalització de la gestació per cesària.
- Absència de treball de part o de ruptura de membranes abans del naixement.

En aquests nadons es pot realitzar observació clínica sense proves de laboratori o bé realitzar un hemocultiu i observació clínica. En aquells nadons que no millorin després de l'estabilització inicial o be que presentin una inestabilitat sistèmica important l'administració d'antibiòtics pot ser raonable però no obligatòria.

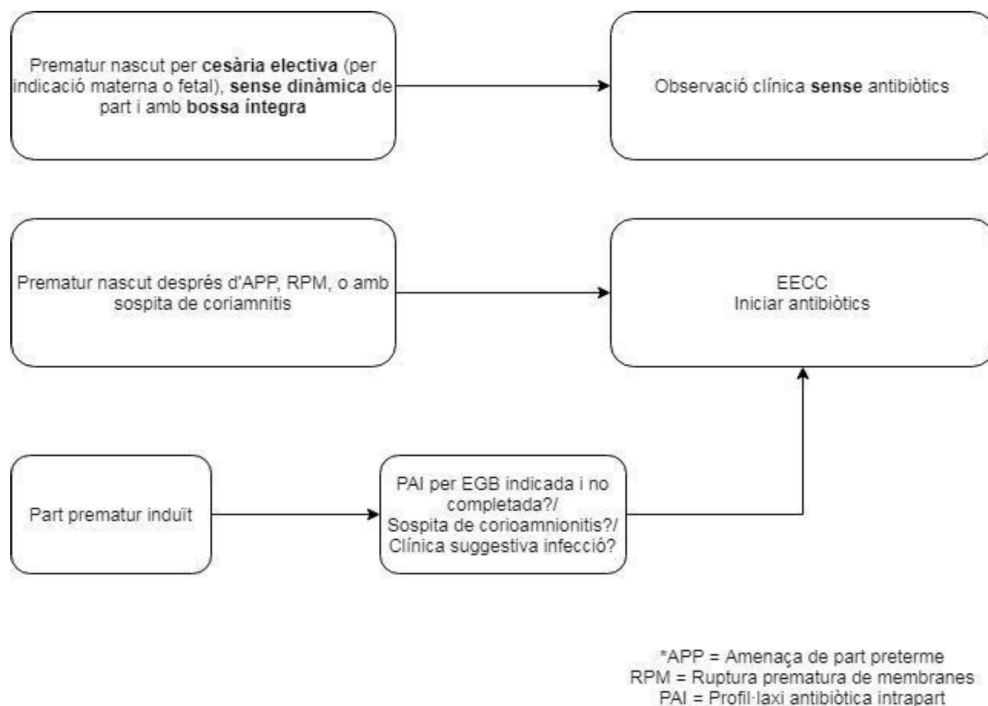
En aquells nadons que hagin nascut per via vaginal o per cesària amb bossa trencada abans del part, poden associar una infecció durant el treball de part. Si hi ha algun risc d'infecció es recomana realitzar hemocultiu i iniciar antibiòtics.

#### 4.2.10.3.1.2. Nadons preterme amb alt risc d'infecció

Els nadons nascuts per una incompetència cervical, ruptura prematura de membranes o sospita d'infecció materna tenen risc elevat d'infecció. En aquests nadons està recomanat iniciar antibiòtics prèvia realització d'hemocultiu.

Aquest protocol també s'ha iniciat al nostre hospital a partir de gener de 2021, canviant l'algoritme d'actuació, tal i com mostrem a continuació:

**Figura 5: Algoritme d'actuació en nadons de  $\leq 35$  setmanes** (figura pròpia):



#### 4.2.11. Tractament de la sèpsia vertical

En tots els pacients amb sospita d'infecció la decisió d'iniciar tractament antibiòtic s'ha de prendre abans de conèixer el resultat de l'hemocultiu, és a dir de manera empírica. Un retard del diagnòstic i per tant del tractament pot provocar resultats greus. És per tant crucial conèixer l'epidemiologia més freqüent de cada Unitat Neonatal per tal d'elaborar protocols per un adequat ús d'antibioteràpia empírica, per tal d'optimitzar els tractaments i durada.

En els nens que no es confirma la sèpsia i estan rebent antibioteràpia empírica es recomana retirar-la en 36-48 hores si els cultius són negatius i el nadó està asimptomàtic, ja que la durada excessiva del tractament antibiòtic en nadons sense infecció demostrada s'associa a major risc de morbi-mortalitat, especialment en nadons prematurs.

En el cas de la sèpsia vertical el tractament empíric inicial és ampicil·lina i gentamicina cobrint-se així els principals microorganismes implicats en

aquesta infecció. Només si la mare ha estat tractada prèviament amb gentamicina durant més de 48 hores es recomana utilitzar amikacina enlloc de gentamicina per ampliar espectre.

Si se sospita meningitis associada, el tractament és ampil·lina i cefotaxima.

Un cop confirmada la sèpsia amb l'hemocultiu, el tractament antibiòtic s'ha de fonamentar en l'antibiograma i intentar passar a la monoteràpia.

A més del tractament antibiòtic es realitzarà una teràpia de suport que a vegades és complexa: dieta absoluta, nutrició parenteral, ventilació mecànica, drogues vasoactives.



# JUSTIFICACIÓ

---





## 5. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI

La sèpsia vertical és aquella que apareix durant les primeres 72 hores de vida i es produïda per microorganismes que colonitzen el tracte genitourinari i gastrointestinal matern que actua com a reservori i font de pas a la cavitat vaginal.

La sèpsia vertical segueix sent un dels principals motius de morbi-mortalitat sobretot en els nadons de molt baix pes.

Històricament l'EGB era el principal microorganisme responsable. Sense mesures de prevenció, la sèpsia per EGB arribava a 3/1000 nadons als anys 70. Després de l'inici de l'aplicació de mesures per prevenció de la malaltia perinatal al 1996 i l'administració de la profilaxi antibiòtica intrapart quan hi ha factors de risc, la seva incidència ha disminuït molt (entorn a 0,9-1/1000 nadons vius) tot i això la seva incidència es manté estable en els darrers anys.

Uns dels factors de risc associats a la infecció per EGB és la colonització del tracte genitourinari matern al final de l'embaràs. S'estima que entorn un 10-30% de gestants estan colonitzades per EGB, sent aquesta colonització variable segons l'àrea geogràfica (a Espanya es troba entre 10 i 18%) i sense canvis en els anys.

El diagnòstic ràpid de la sèpsia vertical és essencial, però la manca de indicadors fiables d'infecció fa que molts nounats siguin tractats amb antibiòtics innecessàriament, augmentant la separació mare-fill i provocant efectes adversos a curt i llarg termini.

Tot i que la clínica de la sèpsia vertical és inespecífica, se sap que aquesta apareix en el 90% en les primeres 24 hores de vida, motiu pel qual és molt important l'observació estreta en aquest període (206,207).

Atenent el risc que la sèpsia vertical suposa, tradicionalment diferents comitès i organitzacions han recomanat la realització d'exploracions complementàries en nounats amb factors de risc d'infecció (FRI).

Les proves de laboratori en pacients de risc tenen una sensibilitat i especificitat baixes, així com els infructuosos intents de posar en marxa escales per identificar de forma precoç els nounats amb FRI que desenvoluparan una sèpsia i condicionen un ingrés innecessari per iniciar tractament antibiòtic (208).

Això suposa una separació mare-fill, dificultant la instauració de la lactància materna, i a més implica la realització d'exploracions complementàries doloroses, i l'inici de tractaments no exempts d'efectes adversos.

Després de l'aplicació de les mesures preventives per la prevenció de la sèpsia vertical i el descens de la seva incidència, s'han proposat canvis en el maneig d'aquests nadons (8,13,14,18)

L'observació clínica, comparada amb les proves de laboratori no mostra un inici més tardà del tractament en casos d'infecció confirmada, ni suposa un augment de la taxa de morbi-mortalitat. És per això que sembla factible que la vigilància clínica estreta sigui suficient per la detecció dels nounats amb sèpsia vertical. A més això suposa evitar la separació mare-fill, l'alteració de la microbiota intestinal i del sistema immune provocat per l'inici de tractaments antibiòtics innecessaris.

La present tesi té dos branques d'estudi principals:

El primer estudi consisteix en fer una revisió exhaustiva de la sèpsia neonatal precoç, veure la seva evolució al llarg de 30 anys, des de l'era prèvia a les estratègies de prevenció de l'EGB fins a l'actualitat, revisant els diferents protocols establerts, les característiques demogràfiques de mares i nens, els microorganismes responsables i la seva evolució posterior. En un segon lloc, aquest primer estudi pretén evidenciar les diferències epidemiològiques i en l'evolució de la sèpsia vertical per EGB comparada amb la sèpsia vertical per altres microorganismes.

El segon estudi va dirigit a avaluar l'estratègia d'identificació de la sèpsia vertical a partir de l'observació clínica, recolzat en la calculadora de risc neonatal (CRN) comparat amb l'estratègia prèvia categòrica basada en els factors de risc, ja que al febrer de 2021 s'inicia a l'Hospital Germans Trias aquest nou protocol basat en l'observació clínica pel maneig dels nadons amb risc d'infecció nascuts amb més de 35 setmanes.

Així se separaran els dos estudis en quant a disseny i els resultats, tal i com veurem en els següents apartats.



# HIPÒTESI I OBJECTIUS

---



# HIPÒTESI I OBJECTIUS

## 6.1. HIPÒTESI

La sèpsia precoç ha disminuït en els darrers anys amb la utilització de les profilaxis emparades per la seva prevenció.

Atès que la simptomatologia apareix les primeres hores de vida, l'observació clínica seriada en els nadons amb risc d'infecció és una actuació segura que suposa una disminució de la realització de proves complementàries i d'administració d'antibiòtics.

## 6.2. ESTUDI 1: EVOLUCIÓ DE LA SÈPSIA VERTICAL

### 6.2.1. Objectius principals

- 1) Descriure la incidència de sèpsia vertical a l'Hospital Germans Trias i Pujol durant el període del 1988 al 2021.
- 2) Descriure la sèpsia vertical segons EGB i altres microorganismes no EGB.
- 3) Descriure l'estat de colonització matern d'EGB i la seva evolució en funció del temps.

### 6.2.2. Objectius secundaris

- 1) Descriure les característiques epidemiològiques de les gestants que han tingut un fill afecte de sèpsia neonatal del 1 de gener de 1988 al 31 de desembre de 2021: procedència del mare, estat de colonització per EGB, tipus de profilaxi emprada en el cas de estar colonitzades, presència de factors de risc associats i tipus de part realitzat.



- 2) Descriure les característiques dels nounats, el pes en néixer, el sexe, el test d'Apgar, la presentació clínica i l'evolució.
- 3) Analitzar la taxa de sèpsia neonatal en funció dels anys i de les diferents estratègies de prevenció.
- 4) Revisar els microorganismes causals i com ha anat variant la seva incidència al llarg del temps.
- 5) Descriure la forma de presentació clínica.
- 6) Revisar el mètode de diagnòstic.
- 7) Revisar l'evolució posterior dels nadons.

### **6.3. ESTUDI 2: IMPACTE DE LA IMPLANTACIÓ DEL PROTOCOL BASAT EN L'OBSERVACIÓ CLÍNICA**

#### **6.3.1. Objectius principals**

L'objectiu principal és validar l'observació clínica com a eina eficaç per detectar la sèpsia neonatal vertical i evitar intervencionisme mèdic en forma de tècniques diagnòstiques invasives i tractament antibiòtic.

#### **6.3.2. Objectius secundaris**

- 1) Descriure el número de sèpsies verticals en nadons asimptomàtics amb factors de risc d'infecció abans i després de la implantació del protocol d'observació clínica.
- 2) Descriure les característiques epidemiològiques de les gestants amb factors de risc d'infecció.
- 3) Descriure les característiques epidemiològiques dels nadons amb factors de risc d'infecció.
- 4) Comparar l'evolució dels nadons amb factors de risc d'infecció abans i després d'implantar el nou protocol.
- 5) Comparar el número d'analítiques realitzades en nadons amb FRI abans i després d'implantar el nou protocol.

- 6) Analitzar els antibiòtics administrats als nadons (tipus d'antibiòtics i duració dels mateixos).
- 7) Analitzar la necessitat d'ingrés a la Unitat de Cures Intensives Neonatals (UCI-N).



# DISSENY I METODOLOGIA

---

Evolució de la sèpsia vertical



## 7. DISSENY I METODOLOGIA (EVOLUCIÓ DE LA SÈPSIA VERTICAL)

### 7.1. ÀMBIT D'ESTUDI

L'estudi s'ha realitzat a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona, a la Unitat de Neonatologia, Servei de Pediatria entre gener de 1988 i desembre de 2021. El temps de reclutament és de 33 anys.

### 7.2. DISSENY DE L'ESTUDI

Estudi observacional, descriptiu de cohorts de nadons amb sèpsia neonatal precoç, característiques maternes en funció del temps a partir de revisió d'històries clíniques.

Revisió de la incidència de sèpsia neonatal i la seva variació en els anys.

Anàlisi dels microorganismes causals abans i després de la implantació del protocol de cribratge i tractament.

Evolució de la sèpsia precoç per EGB en funció dels diferents protocols de cribratge i tractament de les gestants. Es divideixen dos períodes d'estudi:

#### 7.2.1. Primer període

Un primer període de l'any 1988 al 1997: aquest període coincideix amb l'inici de la realització de cultiu vaginal a les gestants entre la setmana 24 i la 30. El 1993 s'inicia el cribratge d'EGB mitjançant cultiu entre les setmanes 26 i 28 i s'inicia profilaxi antibiòtica intrapart a les gestants amb EGB positiu i factors de risc.

### 7.2.2. Segon període

En el segon període comprès entre l'any 1998 a l'any 2021: El 1998 s'implementa el nou protocol de profilaxi d'EGB que consisteix en la realització del cultiu vagino-rectal entre la setmana 35 i 37. En gestants amb cultiu desconegut i factors de risc (prematunitat <37 setmanes, febre intrapart (Tax  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) o ruptura de membranes de >18 hores, es realitza profilaxi antibiòtica intrapart.

El 2003 es modifica el protocol anterior de profilaxi de l'EGB matisant que en les gestants portadores de EGB amb cesària electiva sense inici de treball de part, el risc de transmissió és molt baix i per tant no és necessari fer profilaxi antibiòtica.

En les gestants portadores d'EGB en les quals la profilaxi s'hagi realitzat correctament (antibiòtic sensible, capaç d'arribar a concentracions adequades a la circulació fetal (que es considera penicil·lina, ampicil·lina o cefazolina en el cas de gestants al·lèrgiques), i que l'interval d'administració i l'expulsiu sigui major o igual a 4 hores es considerarà que s'ha realitzat correctament la profilaxi fet que disminueix molt el risc de transmissió vertical de l'EGB.

A partir del 2006 es modifiquen els criteris de tractament de sèpsia precoç, intentant reduir el tractament antibiòtic i canviar a monoteràpia un cop s'aïlla el microorganisme causal.

### 7.3. POBLACIÓ I MOSTRA

S'inclouen 62 nounats amb sèpsia vertical nascuts entre el 01 de gener de 1988 al 31 de desembre de 2021, separats en dos períodes amb punt de tall en 1998, moment d'introducció del protocol per la profilaxi de l'EGB. Es crea una base de dades recollint les dades epidemiològiques.

En un segon estudi, emprant la mateixa base de dades, es comparen els nadons amb sèpsia vertical per EGB comparada amb sèpsia vertical per altres microorganismes.

### **7.3.1. Selecció de la mostra. Tècnica de mostreig**

Per la selecció de pacients, es tenen en compte els següents criteris d'inclusió:

- Nadons nascuts a l'Hospital Germans Trias i Pujol entre gener de 1988 i desembre de 2021, diagnosticats de sèpsia neonatal vertical (d'aparició les primers 72 hores de vida) mitjançant un cultiu estèril (sang o líquid cefalorraquidi) o per tècniques d'amplificació de DNA (RT-PCR bacterianes) en sang o líquid cefalorraquidi.

Criteris d'exclusió:

- Nadons amb sèpsia vertical provinents d'altres hospitals.

## **7.4. VARIABLES ESTUDIADAES (SÈPSIA VERTICAL EN FUNCIÓ DELS ANYS)**

### **7.4.1. Variable principal**

Incidència de la sèpsia vertical en funció dels dos períodes (abans i després de la implantació del protocol de cribratge de l'EGB i maneig de les gestants colonitzades o amb factors de risc).

### **7.4.2. Variables secundàries**

#### **7.4.2.1. Variables referents a les gestants**

a) Variables qualitatives dicotòmiques

- Colonització materna per EGB (positiva, negativa, desconeguda).
- Nacionalitat materna.
- Fill previ amb sèpsia precoç (si/no).
- Dades referents al part:
  - Febre materna intrapart (si/no).
  - Profilaxi antibiòtica intrapart (si/no).
  - Presència de clínica d'infecció (si/no).



- Embaràs gemel·lar (si/no).
- Febre materna (si/no).
- Taquicàrdia materna (si/no).
- Taquicàrdia fetal (si/no).
- Bossa trencada major o igual a 18 hores (si/no).
- Altres factors de risc (amenança de part prematur, despreniment de placenta, preeclàmpsia).
- Tipus de part (eutòcic/instrumentat/cesària).
- Líquid amniòtic (clar/meconial/hemàtic).

b) Variables quantitatives:

- Edat de la mare

#### **7.4.2.2. Variables referents als nadons**

a) Variables qualitatives dicotòmiques:

- Prematur (si/no) (Nadó a terme  $\geq 37$  setmanes, prematur tardà 32-36,6 setmanes, prematur  $\leq 32$  setmanes).
- Sexe (masculí/femení).
- Reanimació (cap / aspiració de secrecions / ventilació amb mascareta
- intubació / intubació i massatge cardíac).
- Pes adequat per edat gestacional (si/no).
- Taquipnea (si/no). Definim com taquipnea: freqüència respiratòria  $>60/\text{min}$ ).
- Taquicàrdia (freqüència cardíaca  $>150/\text{min}$ ).
- Hipoactivitat (si/no): definim com hipoactivitat: poca reactivitat a estímuls, succió al pit o per biberó poc eficaç, somnolència.
- Leucocitosi (si/no) ( $>15.000$  leucòcits/camp).
- Desviació a l'esquerra (si/no). Relació neutròfils immadurs/totals: $>0,2$ .
- Trombopènia (si/no). ( $<80.000$  plaquetes).

- Elevació de proteïna C reactiva (si/no). (>15 mg/L).
- Hipotensió (si/no). (Tensió mitja inferior a la seva edat gestacional).
- Hipoglucèmia (si/no). (Glicèmia capil·lar <40mg/dL).
- Presència de persistència de ductus arteriós (si/no):
- Hipertensió pulmonar (si/no).
- Presència de més de dos criteris clínics (si/no)

b) Variables quantitatives:

- Edat gestacional.
- Pes al naixement.
- Talla al naixement.
- Perímetre cefàlic al naixement.
- Test d'Apgar al minut.
- Test d'Apgar als 5 minuts.
- Inici de la clínica (hores).
- Temperatura a l'ingrés (temperatura axil·lar en graus centígrads).

#### **7.4.2.3. Variables referents als microorganismes**

a) Variables dicotòmiques

- Microorganisme: *EGB /E. coli/Klebsiella/Staphylococcus aureus/ Streptococcus viridans/ neumococ /Enterobacter cloacae/ Haemophilus/ Escherichia coli/ Listeria monocytogenes/ Streptococcus Bobis, Enterococcus /Candida albicans).*
- Sèpsia per EGB (si/no).

#### **7.4.2.4. Mètode diagnòstic**

a) Variables dicotòmiques

- Aïllament (hemocultiu, hemocultiu+cultiu de líquid cefalorraquidi, hemocultiu+ cultiu d'altres localitzacions (urinocultiu, cultiu de líquid peritoneal, cultiu faringi), RT-PCR en sang, RT-PCR en líquid cefalorraquidi.

#### **7.4.2.5. Evolució**

a) Variables dicotòmiques

- Mort (si/no).
- Evolució (bona/desfavorable).

### **7.5. VARIABLES D'ESTUDI (SÈPSIA EGB I NO EGB)**

#### **7.5.1. Variable principal**

Sèpsia vertical per EGB comparat amb sèpsia vertical per altres microorganismes.

#### **7.5.2. Variables secundàries**

##### **7.5.2.1. Variables referents a les gestants**

a) Variables qualitatives dicotòmiques

- Colonització materna per EGB (positiva, negativa, desconeguda)
- Fill previ amb sèpsia precoç (si/no)
- Dades referents al part
  - Febre materna intrapart (si/no).
  - Profilaxi antibiòtica intrapart (si/no).
  - Presència de clínica d'infecció (si/no).
  - Embaràs gemel·lar (si/no).
  - Febre materna (si/no).
  - Líquid amniòtic (clar/meconial/hemàtic).
  - Taquicàrdia materna (si/no).
  - Taquicàrdia fetal (si/no).
  - Bossa trencada > 18 hores (si/no).
  - Corioamnionitis (si/no).

- Altres factors de risc (amença de part prematur, despreniment de placenta, preeclàmpsia).
- Tipus de part (eutòcic/instrumentat/cesària).

b) Variables quantitatives:

- Edat de la mare.

### **7.5.2.2. Variables referents als nadons**

a) Variables qualitatives dictotòmiques

- Prematur (si/no) (Nadó a terme >37 setmanes, prematur tardà 32-36,6 setmanes, prematur < 32 setmanes).
- Sexe (masculí/femení).
- Reanimació (cap / aspiració de secrecions / ventilació amb mascareta / intubació / intubació i massatge cardíac).
- Pes adequat per edat gestacional (si/no).
- Taquipnea (si/no). Definim com taquipnea: freqüència respiratòria >60/min).
- Taquicàrdia (freqüència cardíaca >150/min).
- Hipoactivitat (si/no).
- Leucocitosi (si/no) : >15.000 leucòcits/camp.
- Desviació a l'esquerra (si/no). Relació neutròfils immadurs/totals:>0,2.
- Trombopènia (si/no). (<80.000 plaquetes).
- Elevació de proteïna C reactiva (si/no). (>15 mg/L).
- Hipotensió (si/no). (Tensió mitja inferior a la seva edat gestacional)
- Hipoglucèmia (si/no). (Glicèmia capil·lar <40mg/dL).
- Persistència de ductus arteriós hemodinàmicament significatiu (si/no): amb repercussió hemodinàmica.
- Hipertensió pulmonar (si/no): pressió de l'artèria pulmonar mitjana igual o per sobre de 25mmHg.
- Presència de més de dos criteris clínics (si/no).

#### b) Variables quantitatives

- Edat gestacional.
- Pes al naixement.
- Talla al naixement.
- Perímetre cefàlic al naixement.
- Test d'Apgar al minut.
- Test d'Apgar als 5 minuts.
- Inici de la clínica (hores).
- Temperatura a l'ingrés (temperatura axil·lar en graus centígrads).

#### **7.5.2.3. Mètode diagnòstic**

- Aïllament (hemocultiu, hemocultiu+ cultiu de líquid cefalorraquidi, hemocultiu+ cultiu d'altres localitzacions (urinocultiu, cultiu de líquid peritoneal, cultiu faringi), RT-PCR en sang, RT-PCR en líquid cefalorraquidi).

#### **7.5.2.4. Evolució**

- Mort (si/no).
- Evolució (bona/desfavorable).

## **7.6. MÈTODE DE RECOLLIDA I ANÀLISI ESTADÍSTICA DE LES DADES**

### **7.6.1. Mètode de recollida**

Les dades s'obtenen de les bases de dades disponibles al programa de ginecologia i obstetrícia, tant en paper com en format digital. Es revisen les històries de les mares ateses al Servei de Ginecologia i Obstetrícia.

Les dades referents als nadons s'obtenen a partir del programa de Neonatologia de l'Hospital buscant per codi diagnòstic de sèpsia neonatal precoç. Les primeres històries es revisen en format paper i a partir del 2000 en format digital a partir del programa de Neonatologia disponible a l'Hospital.

Es crea una base de dades de nadons amb sèpsia neonatal, en la qual es registren de manera estructurada les dades maternes, les dades neonatals, tipus de microorganisme aïllat, lloc d'aïllament del microorganisme, tractaments emprats i evolució.

## **7.6.2. Anàlisi estadística de les dades**

### **7.6.2.1. Anàlisi descriptiva**

Les variables categòriques i variables ordinals es mostren mitjançant distribució de freqüències absolutes i relatives (percentatges) de cada categoria així com el número de casos.

Les variables quantitatives es presenten mitjançant indicadors de tendència central (mèdia i mediana) i de dispersió (desviació estàndard i rang interquartílic).

### **7.6.2.2. Anàlisi bivariant**

Les característiques maternes i neonatals i els resultats clínics es comparen en ambdós grups utilitzant: el test de Chi-cuadrada o el test exacte de Fisher per les variables categòriques, el test de la U de Mann-Witney (test no paramètric) per a les variables ordinals i el test de «t» de dades independents (sense assumir variàncies iguals) per les variables quantitatives.

## **7.6.3. Software emprat al procediment**

L'anàlisi estadística de les dades s'ha realitzat mitjançant el paquet estadístic SPSS versió 24 (IBM, NYC, USA).

### **7.6.3.1. Nivell de significança estadística**

S'ha establert en  $p < 0,05$  de forma bilateral, sense correcció per comparacions múltiples atenent la presència d'hipòtesi a priori.

## **7.6.4. Aprovació pel comitè d'ètica d'investigació clínica del centre**

(Annex 1).



# RESULTATS

---

Evolució de la sèpsia vertical





## 8. RESULTATS EVOLUCIÓ DE LA SÈPSIA VERTICAL

### 8.1. DESCRIPCIÓ DE L'EVOLUCIÓ DEMOGRÀFICA

#### 8.1.1. Evolució del número de parts i número de naixements

La Unitat de Neonatologia del Servei de Pediatria de l'Hospital Germans Trias i Pujol (HGTP) és el centre de referència d'assistència als nounats del Barcelonès Nord i Maresme en l'àmbit de l'àrea metropolitana Nord de l'Institut Català de la Salut. Es tracta d'una unitat de nivell IIIB que es va inaugurar el 1988.

Inicialment estava ubicada en la setena planta de l'edifici de maternitat i constava de 5 llocs de Cures Intensives Neonatals (UCIN) i 7 llocs de Cures semi crítiques.

A partir del juliol 2006, l'Hospital Germans Trias va iniciar l'atenció neonatal a l'Hospital Esperit Sant de Santa Coloma de Gramenet.

L'inici de les obres el 2017 van fer que la UCIN es traslladés a la segona planta de l'edifici general, ampliant a 6 llocs de cures intensives.

Al 2020 es trasllada a la Nova Unitat, a la 6ena planta maternal, augmentant-se la dotació a 15 llits, 8 d'intensius 7 de cures semi crítiques. A partir de juliol de 2021, s'augmenten el número de llits fins a 23 (10 intensius i 13 de cures semi crítiques).

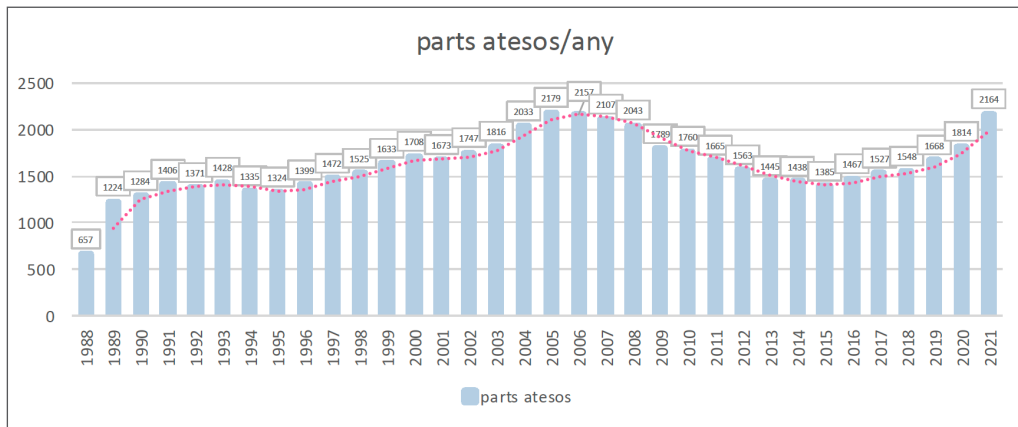
La planta de maternitat va obrir el mateix any 1988, estava ubicada a la quarta planta de l'edifici de maternitat i tenia una capacitat per 16 nounats. El 2018 es va traslladar a la cinquena planta de l'edifici de maternitat ampliant a 20 nounats.

Al nostre centre s'han realitzat 54.754 parts en aquests 33 anys. L'evolució demogràfica en el nostre centre en aquests anys es mostra a la **taula 6** i al **gràfic 3**.

Taula 6. Número de parts/any en el període 1988-2021	
any	parts atesos
1988	657
1989	1224
1990	1284
1991	1406
1992	1371
1993	1428
1994	1335
1995	1324
1996	1399
1997	1472
1998	1525
1999	1633
2000	1708
2001	1673
2002	1747
2003	1816
2004	2033
2005	2179
2006	2157
2007	2107
2008	2043
2009	1789
2010	1760
2011	1665
2012	1563
2013	1445
2014	1438
2015	1385
2016	1467
2017	1527
2018	1548
2019	1668
2020	1814
2021	2164

S'observa un augment de parts des del 2003 fins a un pic al 2005 amb un pic de 2179 amb un descens posterior en els següents anys. A partir de 2016 s'observa un augment arribant a 2164 parts/any al 2021.

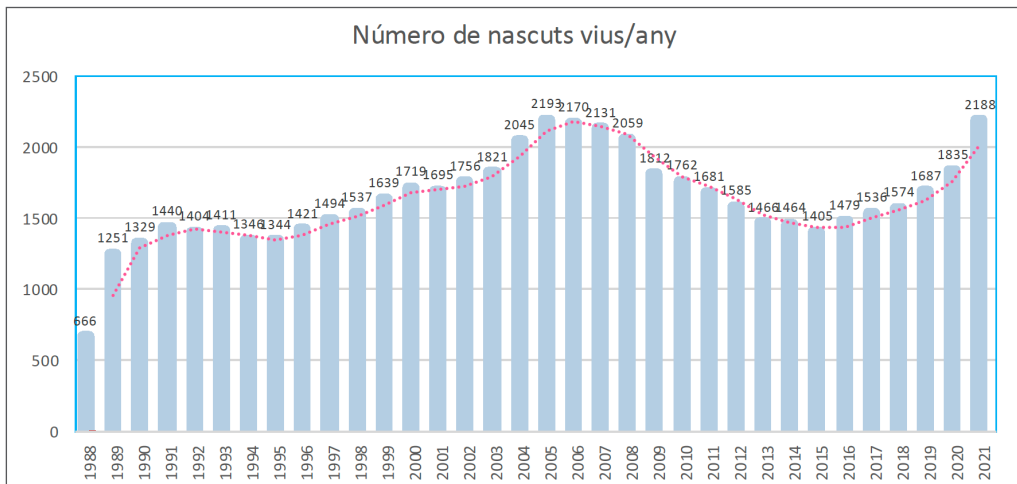
**Gràfic 3. Número de parts/any en el període 1988-2021:**



Respecte al número de naixements s'observa una tendència similar, així com podem veure a la taula 7 i al gràfic 4. El total de naixements ha estat de 55.345, amb un ascens progressiu fins el 2005 on va haver 2193 naixement i un descens gradual posterior fins el 2015 amb ascens posterior, arribant el 2021 a 2188 naixements.

Taula 7. Número de naixements/any en el període 1988-2021	
Any	Nascuts vius
1988	666
1989	1251
1990	1329
1991	1440
1992	1404
1993	1411
1994	1346
1995	1344
1996	1421
1997	1494
1998	1537
1999	1639
2000	1719
2001	1695
2002	1756
2003	1821
2004	2045
2005	2193
2006	2170
2007	2131
2008	2059
2009	1812
2010	1762
2011	1681
2012	1585
2013	1466
2014	1464
2015	1405
2016	1479
2017	1536
2018	1574
2019	1687
2020	1835
2021	2188

Gràfic 4. Número de naixements/any període 1988-2021:



Estratificant per períodes trobem:

- Període 1988 a 1997: 13.106 nadons vius.
- Període 1998-2021: 42.239 nadons vius.

### 8.1.2. Número d'ingressos a la Unitat Neonatal i procedència dels ingressos

Des del 1988 fins al 2021 hi ha hagut un total de 8259 ingressos.

D'aquests, 1804 procedeixen d'altres hospitals (21,8%) i 6455 són nounats nascuts al nostre centre (78,2%).

Com veiem a la següent taula i figura, a partir del 2015 es veu un ascens dels ingressos (coincidint amb les ampliacions de la Unitat Neonatal).

Estratificant per períodes, ingressos totals:

- Període 1988-1997: 2481 ingressos.
- Període 1998-2021: 5778 ingressos.

Ingressos propis (de nounats nascuts a l'hospital):

- Període 1988-1997: 1873 ingressos.
- Període 1998-2021: 4582 ingressos.

Respecte a la procedència dels ingressos a la Unitat Neonatal, veiem que la majoria són nadons nascuts al nostre Hospital, sent un 20-30% nadons procedents d'altres centres.

L'Hospital Germans Trias, com hem dit abans és centre de referència d'assistència als nounats del Barcelonès Nord i Maresme els ingressos externs procedeixen principalment de l'Hospital de Mataró, l'Hospital de Calella i l'Hospital Esperit Sant.

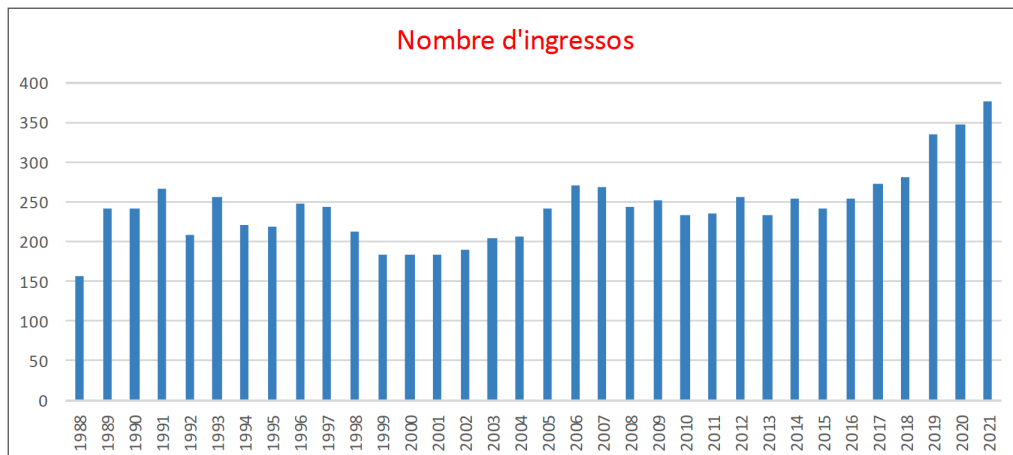
Les dades que presentarem en aquest estudi seran dels **nadons nascuts al nostre hospital**.

L'evolució dels ingressos i la procedència dels mateixos la podem veure en la **taula 8** i als **gràfics 5,6 i 7**.

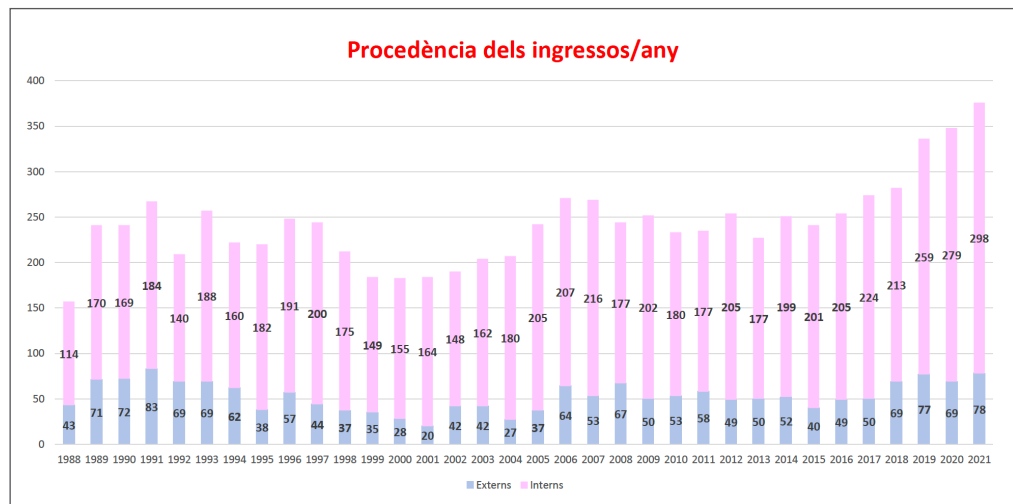
Taula 8. Ingressos a la Unitat Neonatal període 1988-2021			
Any	Ingressos	Externs	Interns
1988	157	43	114
1989	241	71	170
1990	241	72	169
1991	267	83	184
1992	209	69	140
1993	257	69	188
1994	222	62	160
1995	220	38	182
1996	248	57	191
1997	244	44	200
1998	212	37	175
1999	184	35	149
2000	183	28	155
2001	184	20	164
2002	190	42	148
2003	204	42	162
2004	207	27	180
2005	242	37	205
2006	271	64	207
2007	269	53	216
2008	244	67	177
2009	252	50	202
2010	233	53	180
2011	235	58	177
2012	257	49	205
2013	233	50	177
2014	255	52	199
2015	243	40	201
2016	254	49	205
2017	274	50	224
2018	282	69	213
2019	336	77	259
2020	348	69	279
2021	376	78	298



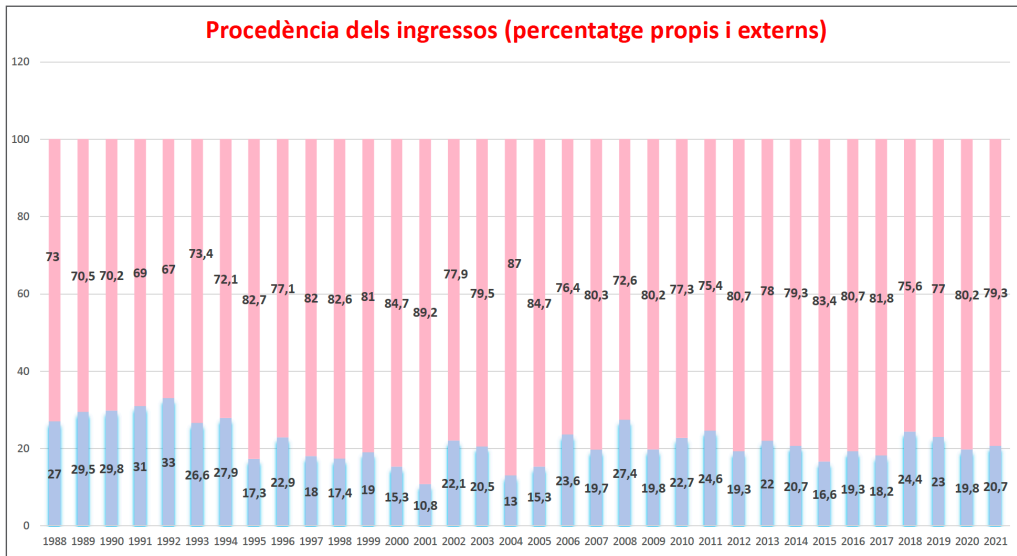
**Gràfic 5. Ingressos a la Unitat Neonatal període 1988-2021:**



**Gràfic 6: Procedència dels ingressos (propis i externs):**



Gràfic 7: Percentatge dels ingressos (propis i externs):



### 8.1.3. Nadons vius de pes <1500g (1988-2021)

Respecte als nadons de menys de 1500g, des del 1988 al 2021 hi han hagut 569 d'aquests 522 són nascuts a l'hospital (0,9% del total). Es pot observar un ascens progressiu del número de nadons a partir del 2009, tot i que el número és variable en funció dels anys. La incidència i percentatge respecte al total de nadons vius la podem veure a la **taula 9** i al **gràfic 8**:

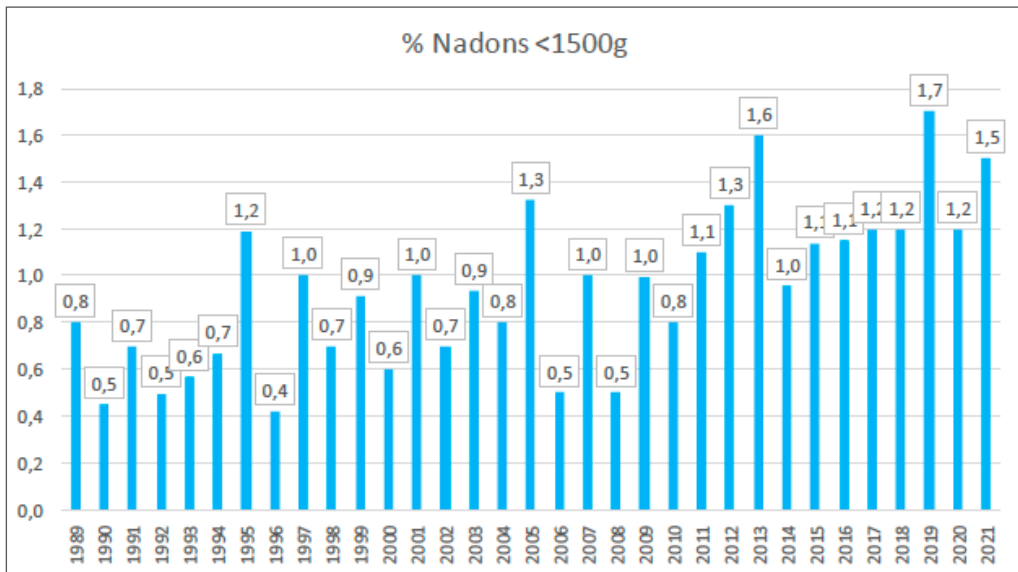
Taula 9: Nounats nascuts <1500g			
Any	Nadons<1500g	Nadons vius	Percentatge
1988	5	666	0,7
1989	10	1251	0,8
1990	6	1329	0,5
1991	10	1440	0,7
1992	7	1404	0,5
1993	8	1411	0,6
1994	9	1346	0,7
1995	16	1344	1,2
1996	6	1421	0,4
1997	15	1494	1,0
1998	13	1537	0,9
1999	15	1639	0,9
2000	10	1719	0,6
2001	16	1695	1,0
2002	12	1756	0,7
2003	17	1821	0,9
2004	16	2045	0,8
2005	29	2193	1,3
2006	10	2170	0,5
2007	21	2131	1,0
2008	10	2059	0,5
2009	19	1812	1,0
2010	14	1762	0,8
2011	18	1681	1,1
2012	21	1585	1,3
2013	23	1466	1,6
2014	14	1464	1,0
2015	16	1405	1,1
2016	16	1479	1,1
2017	18	1536	1,2
2018	18	1574	1,2
2019	28	1687	1,7
2020	22	1835	1,2
2021	33	2188	1,5

Estratificant per períodes trobem:

- Període 1988 a 1997: 92 nadons <1500g.
- Període 1998-2021: 430 nadons <1500g.

La incidència de nadons de <1500g respecte al total de nadons vius la podem veure a la gràfica següent:

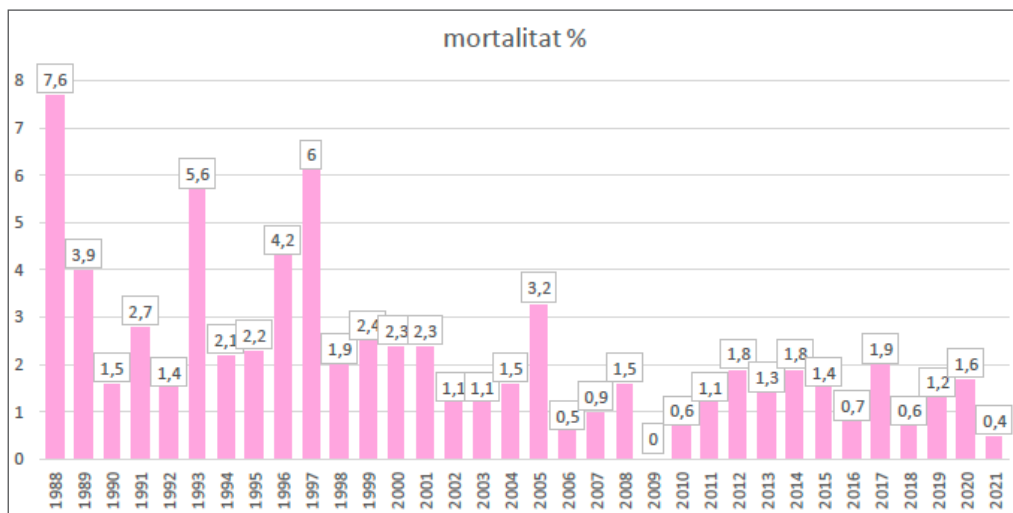
Gràfic 8: percentatge de nadons <1500g respecte al total de parts:



#### 8.1.4. Mortalitat per anys

Respecte a la mortalitat en percentatge veiem una disminució progressiva de la mortalitat en els anys, tal i com mostra el **gràfic 9**.

Gràfic 9: percentatge de mortalitat en funció dels anys:



## 8.2. DESCRIPCIÓ DE L'EVOLUCIÓ DE LES GESTANTS

### 8.2.1. Colonització per EGB

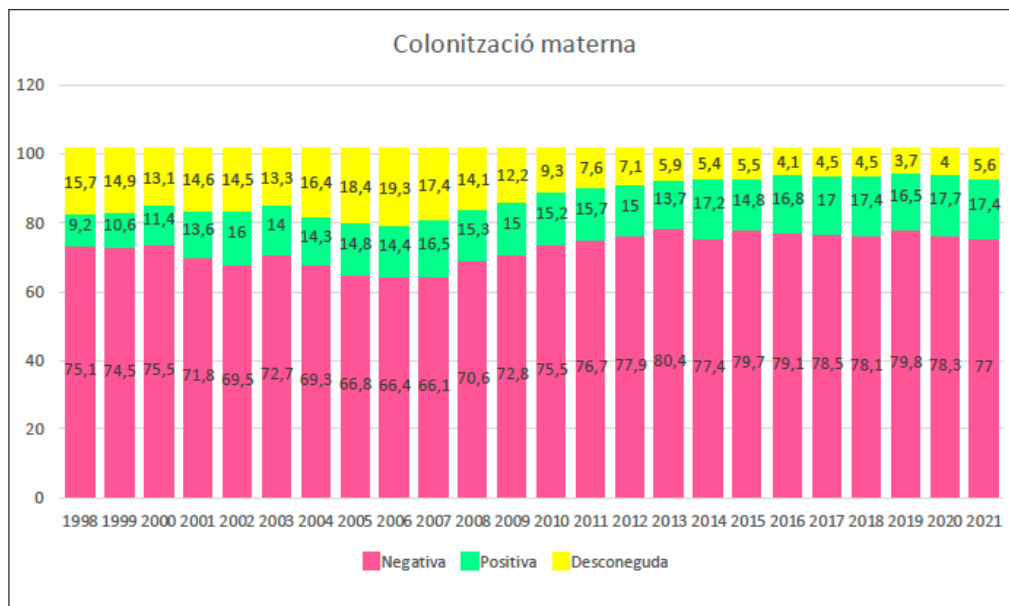
Respecte a la colonització per EGB en el moment del part, recollida a partir del 1998 (moment en el que tenim recollides les dades de colonització materna) veiem que la colonització materna es manté entre un 9,2 i un 17,4% (**taula 10 i gràfic 10**).

A la **taula 11** i al **gràfic 11** veiem que augmenta la realització del cribratge a les gestants en el temps, arribant al 90% en els darrers anys, disminuint el número de gestants amb cultiu vagino-rectal desconegut al moment del part (de 15,7% inicialment a 3,7-5,6% a partir del 2015).

Taula 10: Estat de colonització materna en el moment del part (1998-2021)

Any	Negativa	Positiva	Desconeguda
1998	75,1	9,2	15,7
1999	74,5	10,6	14,9
2000	75,5	11,4	13,1
2001	71,8	13,6	14,6
2002	69,5	16	14,5
2003	72,7	14	13,3
2004	69,3	14,3	16,4
2005	66,8	14,8	18,4
2006	66,4	14,4	19,3
2007	66,1	16,5	17,4
2008	70,6	15,3	14,1
2009	72,8	15	12,2
2010	75,5	15,2	9,3
2011	76,7	15,7	7,6
2012	77,9	15	7,1
2013	80,4	13,7	5,9
2014	77,4	17,2	5,4
2015	79,7	14,8	5,5
2016	79,1	16,8	4,1
2017	78,5	17	4,5
2018	78,1	17,4	4,5
2019	79,8	16,5	3,7
2020	78,3	17,7	4
2021	77	17,4	5,6

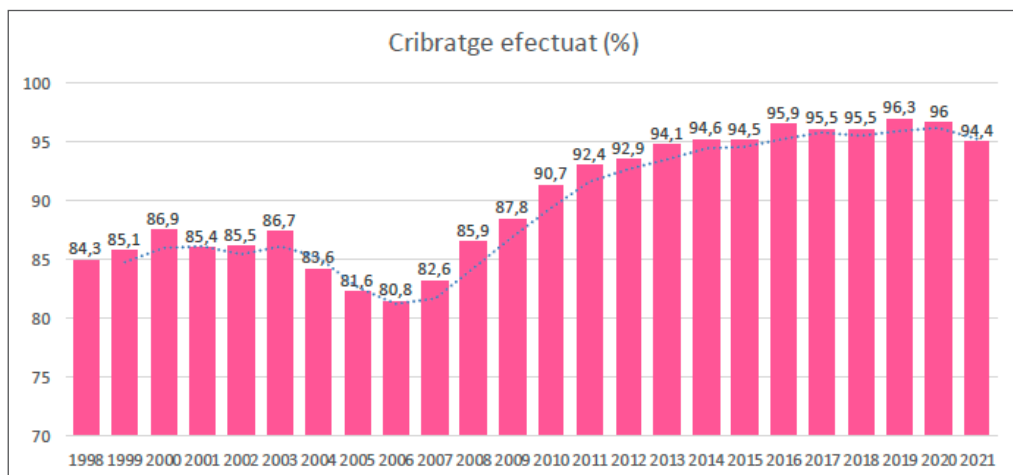
**Gràfic 10: estat de colonització per EGB en les gestants al moment del part:**



Taula 11: Cribratge efectuat a les gestants	
Any	Cribratge efectuat
1998	84,3%
1999	85,1%
2000	86,9%
2001	85,4%
2002	85,5%
2003	86,7%
2004	83,6%
2005	81,6%
2006	80,8%
2007	82,6%
2008	85,9%
2009	87,8%
2010	90,7%
2011	92,4%
2012	92,9%
2013	94,1%
2014	94,6%
2015	94,5%
2016	95,9%
2017	95,6%
2018	95,5%
2019	96,3%
2020	96%
2021	94,4%



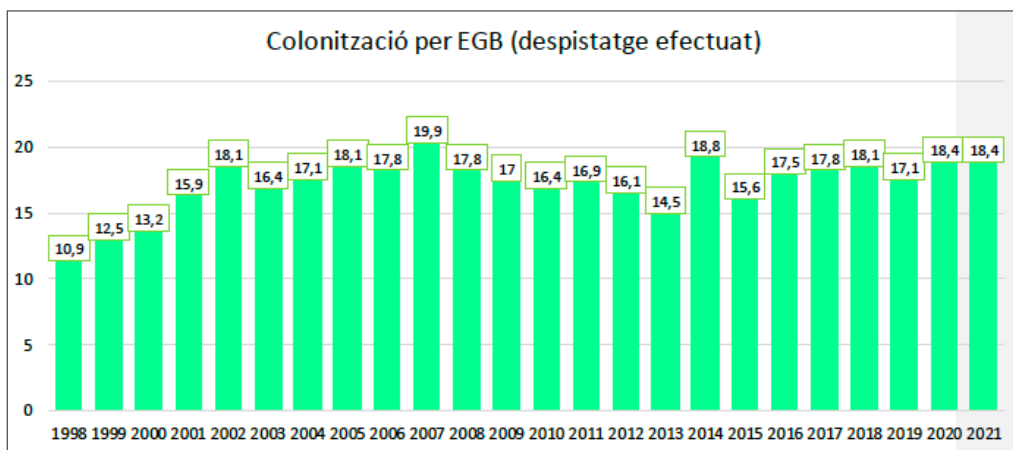
Gràfic 11: Cribratge realitzat a les gestants:



Si mirem el número de colonitzades per EGB en aquelles dones en les que es va fer el cribratge, veiem que el percentatge es manté entre el 10,9 i el 18,4%, valors similars als descrits a la literatura (114) (**taula 12 i gràfic 12**).

<b>Taula 12: Percentatge de dones amb cultiu positiu (en les dones en què es va fer el cribratge)</b>		
<b>Any</b>	<b>Cultiu positiu</b>	<b>%</b>
1998	140	10,90
1999	173	12,5
2000	194	13,2
2001	224	15,9
2002	278	18,1
2003	254	16,4
2004	290	17,1
2005	323	18,1
2006	308	17,8
2007	348	19,9
2008	312	17,8
2009	269	17
2010	267	16,4
2011	261	16,9
2012	233	16,1
2013	198	14,5
2014	251	18,8
2015	208	15,6
2016	249	17,5
2017	262	17,8
2018	289	18,1
2019	289	17,1
2020	338	18,4
2021	403	18,4

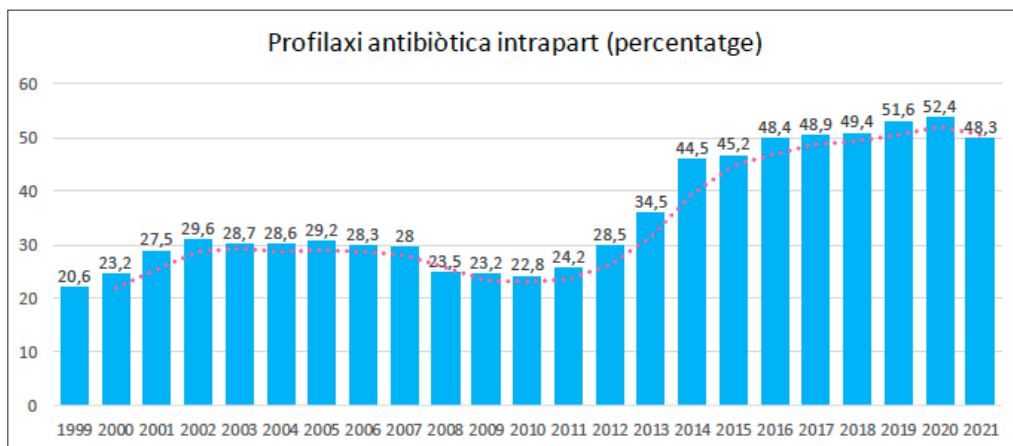
**Gràfic 12: Percentatge de dones amb cultiu positiu (en les que es va fer cribratge):**



### 8.2.2. Profilaxi antibiòtica intrapart

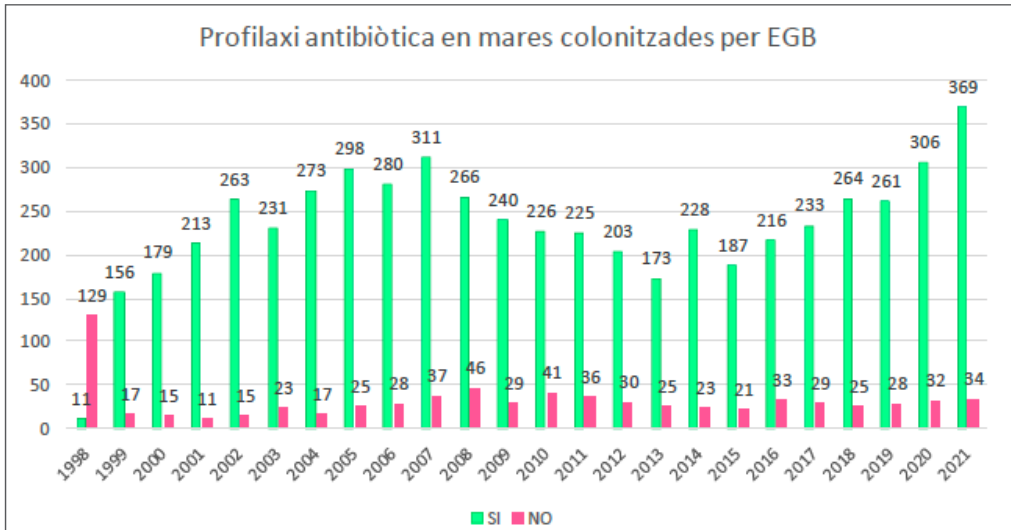
Respecte a la profilaxi antibiòtica en les gestants durant el treball de part, veiem una tendència a l'augment de profilaxi des del 1999, sent especialment significativa a partir del 2011 (**gràfic 13**).

**Gràfic 13: Profilaxi antibiòtica intrapart:**



En la gràfica següent veiem la profilaxi antibiòtica en gestants colonitzades per EGB (**gràfic 14**).

Gràfic 14: Profilaxi antibiòtica intrapart en gestants colonitzades per EGB:



### 8.3. EVOLUCIÓ DE LA SÈPSIA VERTICAL

#### 8.3.1. Incidència

En el nostre hospital es recullen 95 casos de sèpsia vertical, 62 propis i 33 externs. Si mirem els casos propis, suposa una incidència de **1,12/1000 nounats vius**.

En les següents taules (**taula 13** i **taula 14**) veiem el número de casos propis de sèpsia vertical en funció dels anys i dels nounats vius.

Taula 13: Número de casos de sèpsia vertical en funció dels anys i els nounats vius (1988-1997)			
ANY	NASCUTS	CASOS	/1000 nounats vius
1988	666	3	4,50
1989	1251	3	2,39
1990	1329	1	0,75
1991	1440	5	3,47
1992	1404	2	1,42
1993	1411	2	1,41
1994	1346	4	2,97
1995	1344	2	1,49
1996	1421	5	3,52
1997	1494	2	1,34
<b>1988-1997</b>	<b>13106</b>	<b>29</b>	<b>2,21</b>

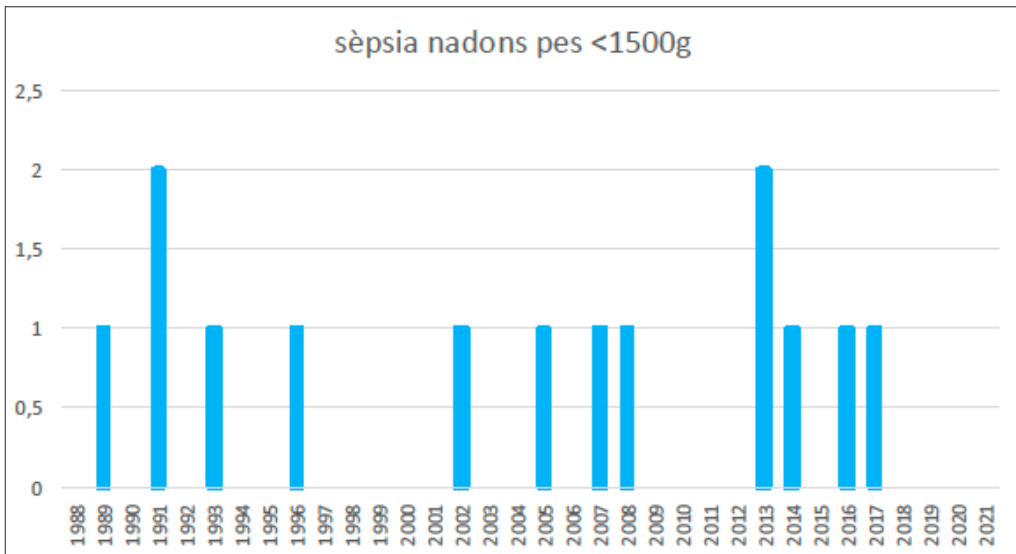
Taula 14: Número de casos de sèpsia vertical en funció dels anys i els nounats vius (1998- 2021)			
ANY	NASCUTS	CASOS	/1000 nounats vius
1998	1537	1	0,65
1999	1639	2	1,22
2000	1719	0	0,00
2001	1695	1	0,59
2002	1756	1	0,57
2003	1821	2	1,10
2004	2045	1	0,49
2005	2193	3	1,37
2006	2170	1	0,46
2007	2131	4	1,88
2008	2059	3	1,46
2009	1812	1	0,55
2010	1762	1	0,57
2011	1681	1	0,59
2012	1585	1	0,63
2013	1466	2	1,36
2014	1464	2	1,37
2015	1405	3	2,13
2016	1479	1	0,68
2017	1536	0	0,00
2018	1574	0	0,00
2019	1687	0	0,00
2020	1835	1	0,54
2021	2188	1	0,46
<b>1998-2021</b>	<b>42239</b>	<b>33</b>	<b>0,78</b>

Respecte al total de sèpsies verticals, el 51,6% es donen en nadons a terme (32 casos) i 48,4% en nadons preterme (30 casos).

En el cas de nadons de <1500 grams, aquests suposen el 22,6% del total de casos (14 casos). La incidència és de 0,25/1000 nounats vius. Si estratifiquem en el grup de <1500g, la incidència és de 26,8/1000 nounats vius.

L'Evolució de la sèpsia vertical en nadons vius de pes <1500 grams la podem veure a la gràfica següent:

Gràfic 15: Sèpsia en nadons amb pes &lt;1500g:



### 8.3.2. Microorganismes responsables de la sèpsia vertical

Es recullen 95 casos de sèpsia vertical en els 33 anys (propis i procedents d'altres hospitals). Com veiem a la següent taula (**taula 15**), el principal microorganisme és l'EGB (44,2%) seguit de l'*E. coli* (18,9%).

Taula 15: Microorganismes responsables dels nadons amb sèpsia vertical ingressats a la Unitat Neonatal (ingressos propis i externs 1988-2021)

Microorganisme	número	%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	42	44,2
<i>Escherichia coli</i>	18	18,9
<i>Klebsiella / Enterobacter</i>	7	7,4
Altres estreptococs	8	8,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	5,3
<i>Listeria</i>	8	8,4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	3,1
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2,1
<i>Candida</i>	1	1,2
<b>TOTAL</b>	<b>95</b>	<b>100</b>

En el cas de les sèpsies verticals pròpies (els nascuts al nostre hospital i sobre el que presentarem l'estudi) es recullen **62 casos (taula 16)**. Podem veure que el principal microorganisme és l'EGB (38,5%), seguit de l'*E. coli* (14,5%). *Klebsiella* i *enterobacter* suposen el 9,7%, mentre que el 6,5% són causats per *Staphylococcus aureus*, incidència superior que en altres publicacions (163) 6,5% són causats per *Listeria* (4 casos), 3 per *Streptococcus pneumoniae*, un 3,3% per *Haemophilus influenzae*, i un cas de sèpsia vertical per *candida spp.* No recollim cap cas d'infecció polimicrobiana.

**Taula 16: Microorganismes responsables de la sèpsia vertical en nadons nascuts a l'Hospital Germans Trias i Pujol (1988-2021)**

Microorganisme	número	%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	30	48,4
<i>Escherichia coli</i>	9	14,5
<i>Klebsiella / Enterobacter</i>	6	9,7
Altres estreptococs	3	4,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	6,5
<i>Listeria</i>	4	6,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	4,8
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	3,3
<i>Candida</i>	1	1,6
<b>TOTAL</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

Respecte als microorganismes en <1500g, veiem que la incidència de sèpsia per EGB es redueix al 7,1%, sent el principal microorganisme l'*E.coli* (28,6%).

**Taula 17: Microorganismes responsables de la sèpsia vertical en nadons nascuts a l'Hospital Germans Trias i Pujol de <1500g (1988-2021)**

Microorganisme	número	%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	7,1
<i>Escherichia coli</i>	4	28,6
<i>Klebsiella / Enterobacter</i>	2	14,3
Altres estreptococs	1	7,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	21,4
<i>Listeria</i>	1	7,1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0,0
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	7,1
<i>Candida</i>	1	7,1
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>100</b>

### 8.3.3. Comparativa de la sèpsia vertical en funció dels dos períodes

Estratificant en ambdós períodes (període 1: de 1988 a 1997 i període 2: de 1998 a 2021) recollim 29 nadons amb sèpsia vertical el període 1 i 33 sèpsies verticals en el període 2.

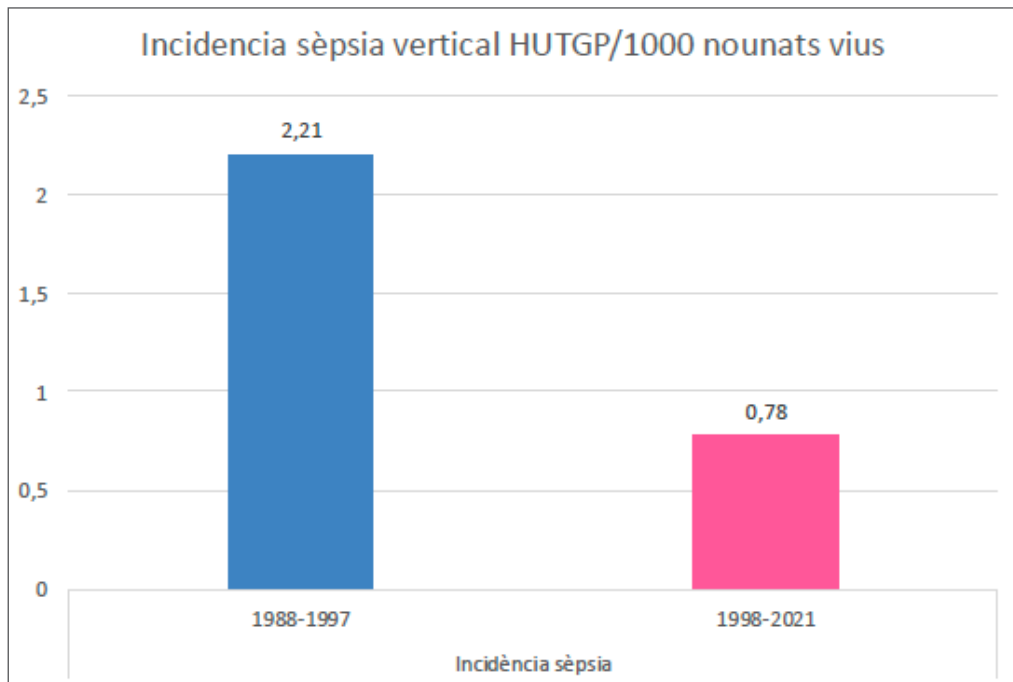
La incidència disminueix significativament a partir de 1998, passant de 2,21/1000 nascuts vius en el primer període (1988-1997) a 0,78/1000 nounats vius en el segon període (1998-2021) ( $p < 0,001$ ), tal i com veiem a la taula i al gràfic següent:

**Taula 18: Incidència de sèpsia vertical en ambdós períodes**

	01/01/1988-31/12/1997 (n=29)	01/01/1998-31/12/2021 (n=33)	X <sup>2</sup> * (p)
<b>Incidència/1000 nounats vius</b>	2,21	0,78	<b>0,001</b>



Gràfic 16: sèpsia vertical HUGTIP en funció d'ambdós períodes:



### 8.3.3.1. Característiques maternes

A continuació es mostra el desglossament dels resultats segons el període i les diferents variables estudiades:

- 1) Estat de colonització materna.
- 2) Procedència de les mares.
- 3) Edat materna.
- 4) Fill previ amb sèpsia neonatal.
- 5) Febre materna intrapart.
- 6) Hores de bossa trencada.
- 7) Taquicàrdia materna.
- 8) Taquicàrdia fetal.
- 9) Corioamnionitis.
- 10) Altres factors de risc.
- 11) Profilaxi antepart.

<b>Taula 19. Descripció de les característiques maternes</b>			
	<b>01/01/1988- 31/12/1997 (n=29)</b>	<b>01/01/1998- 31/12/2021 (n=33)</b>	<b>X2* (p)</b>
<b>Colonització materna, n (%):</b>			
• Positiva	6 (20,7)	9 (27,2)	0,102
• Negativa	4 (13,8)	12 (36,4)	
• Desconeguda	19 (65,5)	12 (36,4)	
<b>Procedència de les mares, n (%):</b>			
• espanyola	29 (100)	22 (43,1)	<b>0,019</b>
• àrab	0 (0)	5 (15,2)	
• xinesa	0 (0)	1 (3)	
• russa	0 (0)	1 (3)	
• sud-americana	0 (0)	4 (12,1)	
<b>Edat materna (anys)</b>	27,48 ( $\pm$ 4,4)	29,4 ( $\pm$ 5,8)	0,068
<b>Fill previ amb sèpsia neonatal</b>	0 (0)	0 (0)	nc
<b>Febre materna, n (%)</b>	6 (20,7)	6 (18,2)	1,00
<b>Bossa trencada <math>\geq</math>18 hores, n (%)</b>	2 (6,9)	8 (24,2)	0,088
<b>Taquicàrdia materna</b>	0 (0)	4 (12,1)	0,116
<b>Taquicàrdia fetal</b>	0 (0)	3 (9,1)	0,241
<b>Corioamnionitis</b>	0 (0)	1 (3,1)	0,42
<b>Altres</b>			
• amenaça de part prematur	0 (0)	5 (15,6)	0,326
• lupus matern	0 (0)	1 (3,1)	
• despreniment de placenta	0 (0)	1 (3,1)	
• dolor abdominal	0 (0)	1 (3,1)	
• dolor abdominal	0 (0)	1 (3,1)	
<b>preclàmpsia</b>			
<b>Profilaxi antepart, n (%)</b>	1 (3,4)	12 (36,4)	<b>0,001</b>

### Definició de variables:

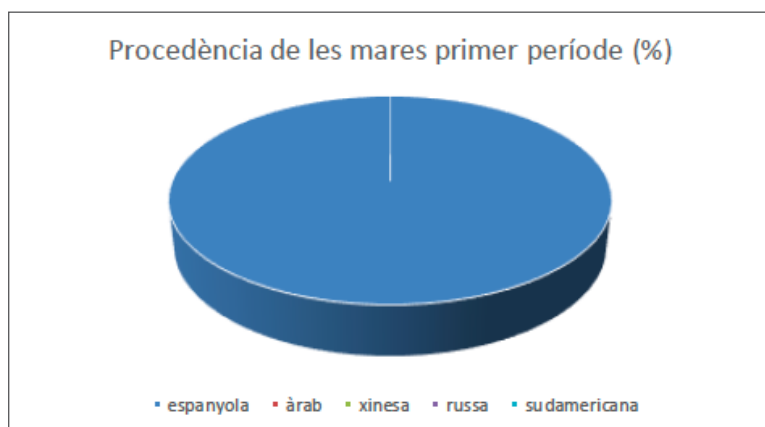
- Febre: temperatura axil·lar (Tax) $>38^{\circ}\text{C}$  que persisteix més de 30 minuts o Tax  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ .
- Taquicàrdia materna: FC superior a 100 batecs/minut.
- Taquicàrdia fetal: FC superior a 150 batecs/minuts.
- Corioamnionitis: confirmació microbiològica de microorganisme causant de la infecció.

Com veiem en la taula anterior, la colonització materna positiva és elevada comparada amb la població general, i es manté constant entre un 20,7 i un 27,2%. Disminueixen en el segon període les gestants amb cultiu desconegut en el moment del part (65,5 enfront a 36,4%).

Respecte a la procedència de les mares, en el primer període un 100% són espanyoles, mentre que en el segon període un 15,2% són àrabs, un 4% són sud-americanes, i un 3% xineses i russes respectivament.

El següent gràfic mostra la diferència de procedència de les mares entre ambdós períodes:

**Gràfic 17: Procedència de les mares en funció dels dos períodes:**



**Gràfic 17: Procedència de les mares en funció dels dos períodes**  
(continuació):



L'edat materna en anys és similar en ambdós períodes (27-29 anys).

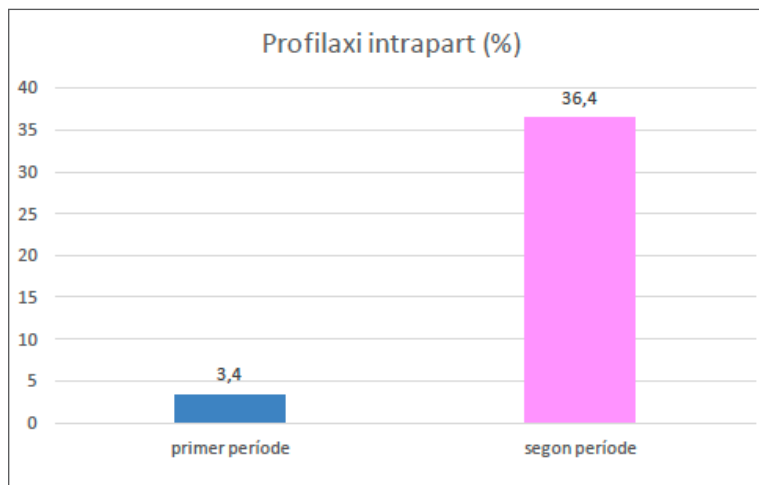
Respecte a l'antecedent de fill previ afecte de sèpsia vertical, factor de risc reconegut a la literatura, no trobem cap gestant que hagi tingut un fill anterior amb sèpsia precoç (220)

Com a altres factors de risc, no trobem diferències estadísticament significatives en quant a febre materna (18-20%) i amenaça de part prematur. Trobem un augment de taquicàrdia materna i fetal (12,1 i 9,1% respectivament) al segon període, no estadísticament significatiu. També veiem un augment mares amb bossa trencada major o igual a 18 hores, tot i que l'augment no és estadísticament significatiu.

En el segon període trobem un augment d'altres factors de risc (15,6% respecte a 0%) que no és estadísticament significatiu.

L'augment de profilaxi antibiòtica intrapart sí és significatiu al segon període ( $p < 0,001$ ). Ho veiem reflectit als següent gràfic:

**Gràfic 18: Profilaxi intrapart en funció dels dos períodes:**



### **8.3.3.2. Característiques del part**

En quant al tipus de part, veiem que es manté similar el número de parts eutòcics (entre 36,6 i 41,4%). Augmenten el número de cesàries al segon període (48,5% respecte a 34,5%), tot i que aquest augment no és estadísticament significatiu.

El líquid amniòtic és clar en la majoria de parts (86,2 i 75%) trobant-se líquid meconial en un 10,4% en el primer període i un 21,9% en el segon període, i únicament un 3% de líquid hemàtic en ambdós períodes respectivament. Ho podem veure a la taula següent:

Taula 20. Característiques del part			
	01/01/1988- 31/12/1997 (n=29)	01/01/1998- 31/12/2021 (n=33)	X <sup>2</sup> * (p)
<b>Tipus de part:</b>			
• Eutòcic	12 (41,4)	12 (36,4)	0,314
• Cesària	10 (34,5)	17 (48,5)	
• Instrumentat	7 (24,1)	4 (12,1)	
<b>Líquid amniòtic</b>			
• Clar	25 (86,2)	25 (75,8)	0,626
• Meconial	3 (10,4)	7 (21,2)	
• Hemàtic	1 (3,4)	1 (3,0)	

Definicions de variables:

- Part instrumentat: per fòrceps, espàtules o ventosa obstètrica.

### 8.3.3.3. Característiques neonatals

Respecte als nadons amb sèpsia vertical, l'edat gestacional mitjana és de 35,6 setmanes amb una disminució de l'edat gestacional en el segon període (34,63 setmanes al segon període respecte 36,86 setmanes al primer període) tot i que no és estadísticament significativa.

El 48% de nadons són prematurs, no trobant diferències entre ambdós períodes, però si augmenten els nadons menors de 1500g en el segon període, tot i que aquest augment no és estadísticament significatiu.

**Taula 21: Característiques epidemiològiques del nadons amb sèpsia vertical (comparativa d'ambdós períodes)**

	01/01/1988- 31/12/1997 (n=29)	01/01/1998- 31/12/2021 (n=33)	X2* (p)
<b>Prematurs n (%)</b>	14 (48,3)	16 (48,4)	1,00
<b>Edat gestacional, setm (mitja, DS)</b>	36,6 (±4,4)	34,6 (±5,23)	0,076
<b>Nascuts vius pes &lt;1500g n (%)</b>	5 (17,2)	9 (27,3)	0,380

**Taula 22. Característiques neonatals**

	01/01/1988- 31/12/1997	01/01/1998- 31/12/2021	X2* (p)
<b>Sexe masculí, n (%)</b>	14 (48,3)	17 (51,5)	0,799
<b>Gemel·lar, n (%)</b>	0 (0)	2 (6,1)	0,494
<b>Pes (grams)</b>	2469,14 (±825,44)	2360,15 (±926,34)	0,629
<b>Pes adequat, n (%)</b>	27 (93,1)	31 (93,9)	0,894
<b>Talla (cm)</b>	45,9 (±5,15)	44,58 (±5,95)	0,344
<b>Perímetre cefàlic (cm)</b>	32,57 (±3,4)	31,22 (±3,8)	0,452
<b>Apgar (1 minut)</b>	6,86 (±2,34)	7,06 (±2,66)	0,757
<b>Apgar (5 minuts)</b>	8,55 (±1,82)	8,84 (±1,25)	0,465
<b>pH AU</b>	.	7,29 (±0,09)	nc
<b>pH VU</b>	.	7,30 (±0,09)	nc
<b>Necessitat de reanimació n (%)</b>	13 (44,8)	19 (57,6)	0,09
<b>Reanimació:</b>			
• Aspiració	3 (10,3)	0 (0)	0,265
• Ventilació	8 (27,6)	10 (30,3)	
• Intubació	5 (17,3)	3 (9,1)	
• Intubació+ massatge	0 (0)	1 (3)	
• adrenalina	0 (0)	0 (0)	
<b>Temperatura a l'ingrés (°C)</b>	36,10 (±1,1)	36,6 (±1,1)	0,071

No hi ha diferències entre ambdós períodes en les característiques somatomètriques (pes, talla, perímetre cefàlic, sexe).

Tampoc trobem diferències entre el test d'Apgar al minut i als 5 minuts.

Respecte al pH de cordó, no tenim resultats del primer període, ja que la determinació del pH de cordó es comença a realitzar al nostre hospital a partir de 1998.

Veiem que la meitat dels nadons requereixen reanimació (44,8% al primer període i 57,6% al segon) observant-se un augment dels requeriments de reanimació en el segon període, tot i que aquest augment no és estadísticament significatiu.

Tampoc trobem diferències amb la temperatura que arriben a la Unitat Neonatal (ni hipotèrmia ni hipertèrmia).

#### 8.3.3.4. Manifestacions clíniques dels nadons amb sèpsia vertical

Taula 23. Clínica dels nadons amb sèpsia vertical			
	01/01/1988-31/12/1997	01/01/1998-31/12/2021	X <sup>2</sup> * (p)
Inici de la clínica (hores)	10,48 (±19,73)	17,67 (±25,45)	0,263
Taquicàrdia	21 (72,4)	26 (78,8)	0,767
Síntomes respiratoris	21 (72,4)	24 (72,7)	1,00
Hipoactivitat	18 (62,1)	26 (78,8)	0,171
Febre	5 (17,2)	5 (15,2)	1,00
Hipotensió	8 (27,6)	12 (36,4)	0,588
Hipertensió pulmonar	1 (3,4)	1 (3)	1,00
Hipoglucèmia	3 (10,3)	7 (21,2)	<b>0,004</b>
Persistència ductus arteriós	3 (10,3)	8 (24,2)	0,194
Existència de dos o més símptomes	19 (65,5)	26 (78,8)	0,269



### Definició de variables:

- Síntomes respiratoris: taquipnea (freqüència respiratòria (FR) superior a 60 respiracions per minut), destret respiratori (treball respiratori, necessitat de suport respiratori).
- Taquicàrdia: freqüència cardíaca (FC) superior a 150 batecs per minut.
- Febre: Temperatura axil·lar superior a 38,5°C o rectal superior a 39°C.
- Hipertensió pulmonar: pressió de l'artèria pulmonar mitjana igual o per sobre de 25mmHg.
- Persistència de ductus arteriós: ductus hemodinàmicament significatiu (que tingui repercussió hemodinàmica).

Com veiem a la taula anterior, l'inici de la clínica és precoç, entre 10 i 17 hores, no allargant-se més de 32 hores l'aparició dels símptomes. Veiem en el segon període un inici més tardà de la clínica, tot i que sense significat estadístic.

Un 72,3% de nadons presenten símptomes respiratoris (72,4% en el primer període i 72,7% en el segon període sense diferències estadísticament significatives) en forma de taquipnea, destret respiratori, hipòxia i requeriment de suport respiratori.

També és freqüent la simptomatologia hemodinàmica en forma de taquicàrdia en un 75,6% (72,2% en el primer període i 78,2% en el segon), hipotensió en un 32% (27,6% en el primer període i 36,4% en el segon, sense diferències estadísticament significatives).

La hipoactivitat i poca reactivitat és un símptoma comú també, present en un 70,4% (augment d'hipoactivitat en el segon període, 78,8% respecte al primer 62,1% sense diferències estadísticament significatives).

Febre només es presenta en un 16,2% (17,2% enfront a 15,2%).

Un 3,2% presenten hipertensió pulmonar (3,4% i 3% respectivament) i un 17,25% van ser diagnosticats de persistència de ductus arteriós (amb augment en el segon període on es dona en un 24,2% respecte a un 10,3% en el primer, tot i que aquest augment no té significança estadística).

Un 72% de nadons tenen més de dos símptomes (65,5% en el primer període i 78,8% en el segon).

### 8.3.3.5. Alteracions analítiques dels nadons amb sèpsia vertical

Respecte a les alteracions analítiques, aquestes les podem veure a la taula següent:

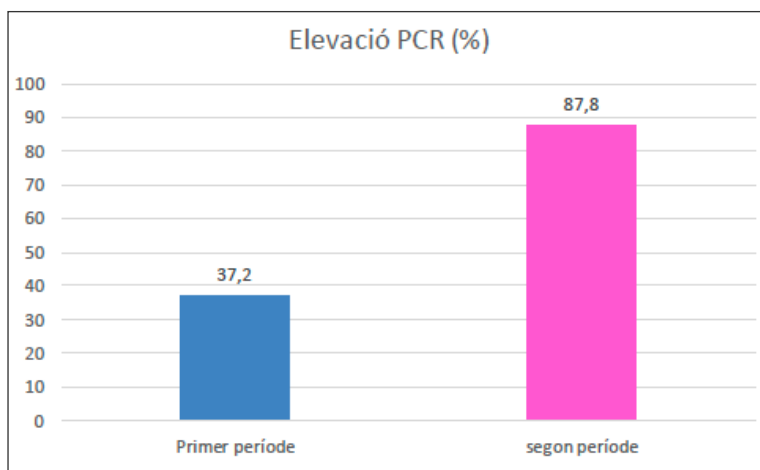
Taula 24. Alteracions analítiques en els nadons amb sèpsia vertical:			
	01/01/1988- 31/12/1997	01/01/1998- 31/12/2021	X <sup>2</sup> * (p)
<b>Leucocitosi</b>	7 (24,1)	8 (24,2)	1,00
<b>Leucopènia</b>	14 (48,3)	12 (36,4)	0,44
<b>Desviació a l'esquerra</b>	14 (48,3)	18 (54,5)	0,799
<b>Trombopènia</b>	2 (6,9)	3 (9,1)	1,00
<b>Elevació de la PCR</b>	16 (37,2)	29 (87,8)	<b>0,009</b>
<b>Alteració hepàtica</b>	3 (10,3)	4 (12,1)	1,00
<b>Hipoglucèmia</b>	3 (10,3)	7 (21,2)	<b>0,004</b>

Definició de les variables:

- Leucocitosi: valor de leucòcits superior a 15.000 leucòcits/camp.
- Leucopènia: <5000 leucòcits per camp.
- Desviació esquerra: relació de neutròfils immadurs/neutròfils totals superior a 0,2.
- Trombopènia: <80.000 plaquetes.
- Hipoglucèmia: glucèmia capil·lar inferior a 40 mg/dL.
- Elevació de la proteïna C reactiva (PCR): >15 mg/L.
- Alteració hepàtica: alteració dels enzims hepàtics o de la coagulació.

Un 62,5 % presenta elevació de la PCR, sent remarcable el nombre de nadons amb PCR elevada al segon període (87,8% de nadons respecte el 37,2% al primer període, augment estadísticament significatiu). Aquesta diferència la podem veure al gràfic següent:

**Gràfic 19: Nadons amb elevació de la PCR comparant ambdós períodes (%):**

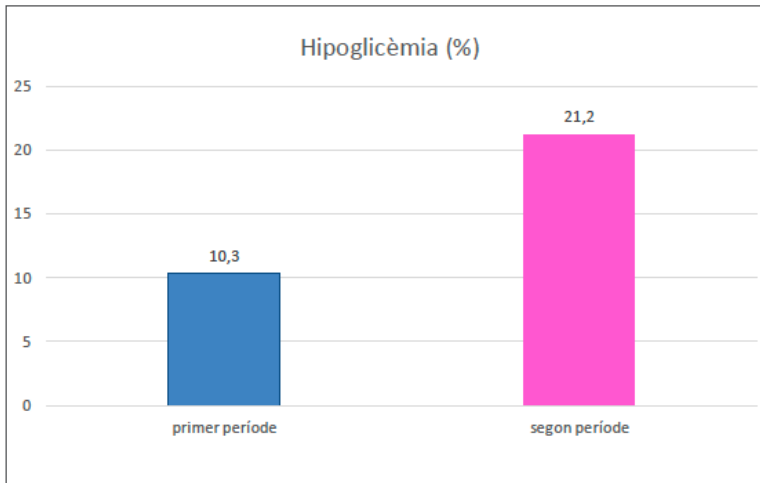


Un 66% presenten alteracions dels glòbuls blancs, 41,9% leucopènia (48,3% en el primer període i 36,4% en el segon període) i un 24,2% leucocitosi (amb mateixos valors en ambdós períodes).

Més freqüent és la desviació a l'esquerra (percentatge de neutròfils immadurs respecte a neutròfils totals, que està present en un 51,6% dels nadons (48,3% en el primer període i 54,5% en el segon).

La hipoglucèmia es presenta en un 15,7%, sent significatiu l'augment en el segon període (21,2% respecte a 10,3% en el primer període), tal i com veiem a la gràfica següent:

Gràfic 20: Nadons amb hipoglicèmia comparant ambdós períodes (%):



Els nadons presenten alteracions dels enzims hepàtics en un 11,2% (10,3% en el primer període i 12,1% en el segon).

Per últim, un 8% presenten trombopènia (més en el segon període, en un 9,1% respecte a un 6,9% en el primer, sense significança estadística).

### 8.3.3.6. Evolució dels nadons amb sèpsia vertical

Taula 25. Evolució dels nadons			
	01/01/1988-31/12/1997	01/01/1998-31/12/2021	X <sup>2</sup> * (p)
<b>Mortalitat, n (%)</b>	10 (34,5)	7 (21,4)	0,350
<b>Bona evolució, n (%)</b>	19 (65,5)	27 (81,8)	0,16
<b>Complicacions menors</b>	6 (20,7)	7 (21,2)	
<b>Tractament antibiòtic, n (%)</b>	29 (100)	33 (100)	nc
<b>Durada del tractament (dies)</b>	7,5 (±2,8)	8,3 (±1)	0,160

- Bona evolució: evolució favorable sense seqüeles significatives.

Un 73,65% presenten bona evolució (65,5% en el primer període i 81,8% en el segon) sense presentar seqüeles significatives.

Les principals complicacions a llarg termini van ser:

- En el primer període:
  - Tres pacients alteracions de l'aprenentatge (un d'ells amb una vàlvula de derivació secundària a una meningitis per EGB).
  - Dos nens dèficit d'atenció i hiperactivitat.
  - Un pacient va presentar autisme i epilèpsia.
- En el segon període:
  - Un pacient amb dèficit d'atenció i hiperactivitat.
  - Un nen amb autisme.
  - Un pacient amb sordesa neurosensorial que va requerir un implant coclear.
  - Tres pacients amb asma.

La mortalitat és d'un 27,95%, sent més elevada en el primer període (34,5%) que en el segon (21,4%) tot i que sense una diferència estadísticament significativa.

Un 100% de nadons reben antibiòtics. La duració mitja del tractament és de 7,9 dies (7,5 dies el primer període i 8,3 dies en el segon).

### 8.3.3.7. Mètode diagnòstic

Taula 26. Mètode diagnòstic			
	01/01/1988-31/12/1997	01/01/1998-31/12/2021	X2* (p)
<b>Localització</b>			
• Hemocultiu n (%)	14 (48,3)	21 (63,6)	0,025
• Hemocultiu + LCR n (%)	5 (17,2)	0 (0)	
• Hemocultiu+altres localitzacions n (%)	10 (34,5)	7 (21,2)	
• RT-PCR bacterianes en sang	0	3 (9,1)	
• RT-PCR en sang i LCR	0	2 (6,0)	

Respecte al mètode diagnòstic, en un 94% de pacients els diagnòstic és fa per hemocultiu. En un 55,95% l'aïllament del germen és únicament en hemocultiu (48,3% en el primer període i 63,6% en el segon)

Un 17,2% presenten meningitis amb aïllament del microorganisme en líquid cefalorraquidi en el primer període (5 casos). Aquests microorganismes són:

- 4 casos de sèpsia i meningitis per EGB.
- Un cas de meningitis i sèpsia per *Klebsiella pneumoniae*.

En el segon període no s'aïlla cap microorganisme en líquid cefalorraquidi però si es detecten en dos casos RT-PCR positiva el LCR per *Listeria spp*.

En un 27,8% s'aïlla el microorganisme en sang i altre localització (34,5% en el primer període i 21,2% en el segon. Aquestes localitzacions són:

Al primer període (10 casos):

- 4 casos de sèpsia per EGB on s'aïlla el microorganisme a l'urinocultiu i al frotis faringi a més de tenir un hemocultiu positiu.
- Un cas de sèpsia per EGB on el hemocultiu i el cultiu faringi són positius.
- Un nadó amb sèpsia per EGB que va requerir intubació i en el cultiu traqueal també es va aïllar el microorganisme.
- Un cas de sèpsia per *Klebsiella* en un nadó prematur de 32 setmanes on l'hemocultiu i el cultiu faringi són positius.
- Un cas de sèpsia per pneumococ on el hemocultiu i l'urinocultiu són positius.
- Un nadó amb sèpsia per *E. coli* on l'evolució va ser desfavorable: a l'autòpsia es va aïllar el microorganisme a pulmó, fetge i melsa.
- Un cas de sèpsia per EGB que va presentar pneumònia i vessament pleural. En el líquid pleural i el l'aspirat traqueal es va aïllar EGB.

Al segon període (7):

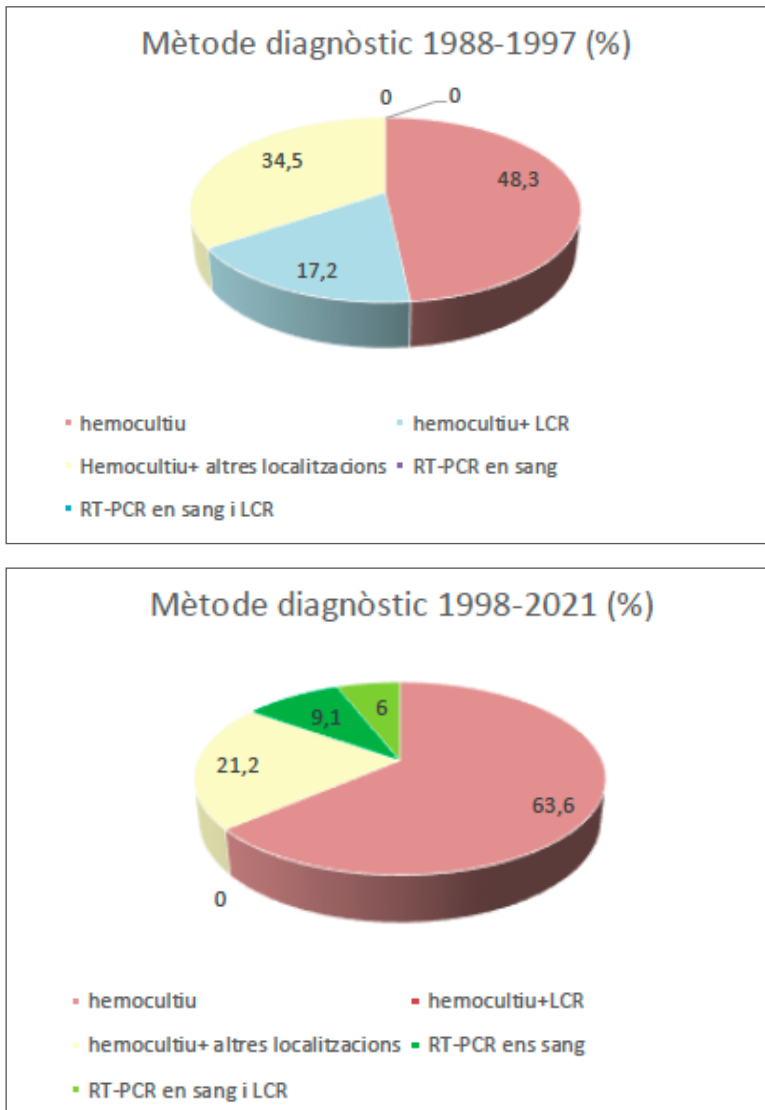
- Un cas de sèpsia per *E. coli* que presentava una erupció eritemato-descamativa i en el frotis cutani va créixer *E coli*.
- Un cas de sèpsia per *E. coli* amb nadó amb malformació renal en el que l'urinocultiu va ser positiu.
- Un cas de conjuntivitis per *Stapylococcus aureus*.
- Un nadó amb sèpsia per *Enterococcus faecalis* secundària a perforació intestinal. Posteriorment es va confirmar que es tractava d'una fibrosi quística.
- Un cas de sèpsia per Klebsiella en una prematura amb mal rotació intestinal que va presentar una necrosi massiva de l'intestí i va requerir mesures d'adequació de l'esforç terapèutic.
- Un nadó que va morir per una sèpsia per *Staphylococcus aureus* que en el cultiu traqueal van créixer colònies d'estafilococ.
- Un cas de sèpsia vertical per *Candida spp* amb candidiasi sistèmica que en el cultiu de lesions cutànies i urinocultiu va créixer candida. En el cultiu traqueal post mortem també va créixer el mateix microorganisme.

En el segon període augmenta el diagnòstic de sèpsia per RT-PCR bacterianes (un 15% de les sèpsies), trobant RT-PCR positiva en sang en un 12,1% i un 3% en sang i líquid cefaloraquidi.

La diferència amb el mètode diagnòstic és estadísticament significativa ( $p < 0,025$ ).

Podem veure el mètode diagnòstic de manera gràfica en els següents gràfics circulars:

Gràfic 21: Mètode diagnòstic (1988-1997 i 1998-2021) (%):



### 8.3.3.8. *Microorganismes responsables en funció dels períodes*

Si revisem abans de la implantació del protocol del cribratge vagino-rectal de l'EGB a les gestants entre la setmana 35-37 i la profilaxi antibiòtica intrapart a les gestants portadores de EGB i aquelles amb factors de risc (abans del 1998 i posterior al 1998), segons veiem a la següent taula, podem veure que hi ha un descens del EGB com a microorganisme casual



i paral·lelament un augment de *E.coli*, d'infeccions per *Listeria* i sèpsia per *Klebsiella* i *Enterobacter*.

**Taula 27: Microorganismes responsables de la sèpsia vertical en nadons nascuts a l'Hospital Germans Trias i Pujol comparant ambdós períodes (1988-1997 i 1998-2021)**

Microorganisme	número	%	1988-1997	1998-2021
<i>Streptococcus agalactiae</i>	30	48,3	21	9
<i>Escherichia coli</i>	9	14,5	1	8
<i>Klebsiella / Enterobacter</i>	6	9,7	2	4
Altres estreptococs	3	6,5	2	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	8	1	3
<i>Listeria</i>	4	6,4	0	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	4,8	1	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	3,3	1	1
<i>Candida</i>	1	1,6	0	1
<b>TOTAL</b>	<b>62</b>	<b>100</b>	<b>29</b>	<b>33</b>

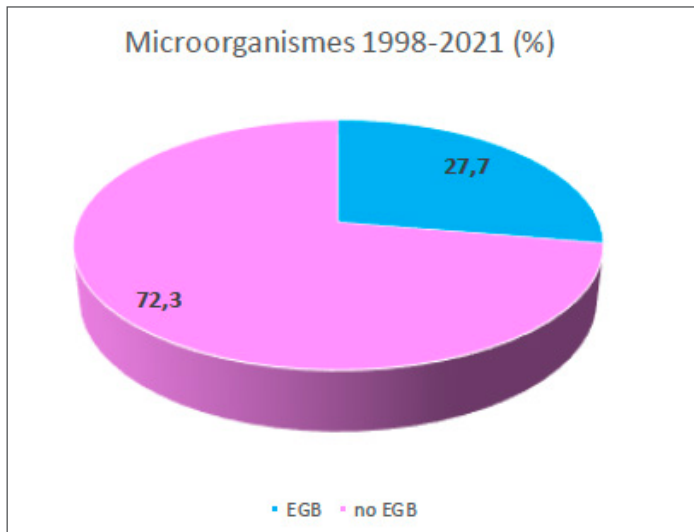
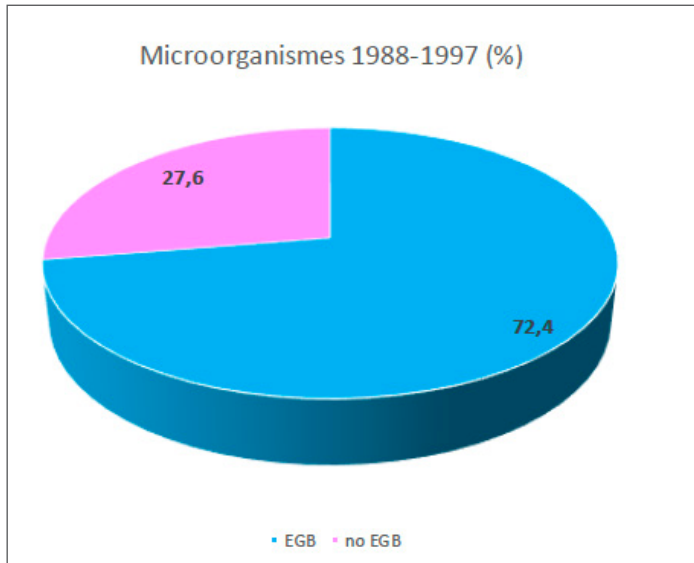
Nascuts HUGTIP <1500g: total	13.104	42.239
Casos/1000 nounats vius	2,21	0,78

Aquest descens és estadísticament significatiu, tal i com veurem a la taula i gràfics següents:

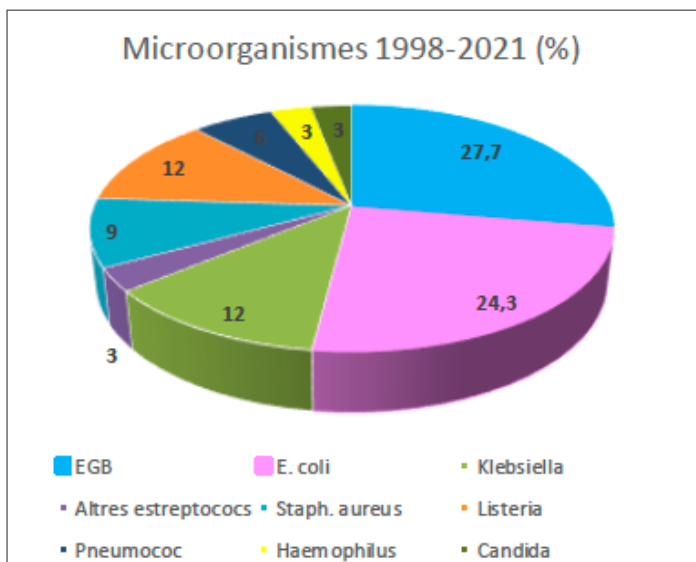
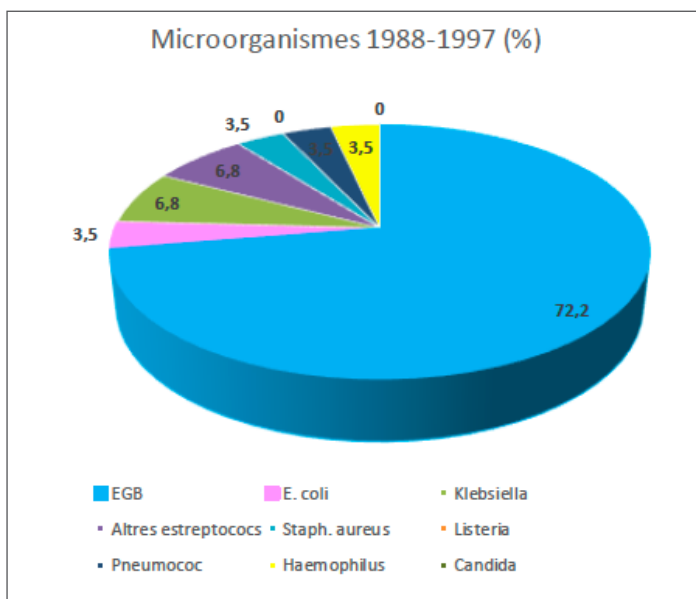
**Taula 28. Microorganismes en funció d'ambdós períodes**

	01/01/1988-31/12/1997	01/01/1998-31/12/2021	X <sup>2</sup> * (p)
<b>EGB, n (%)</b>	(72,4)	9 (27,7%)	0,001
<b>No EGB, n (%)</b>	8 (27,6)	24 (72,3)	0,001

Gràfic 22: Microorganismes en funció dels dos períodes:



### Microorganismes en funció d'ambdós períodes:



## 8.3.3.8.1. Microorganismes en nadons &lt;1500grams

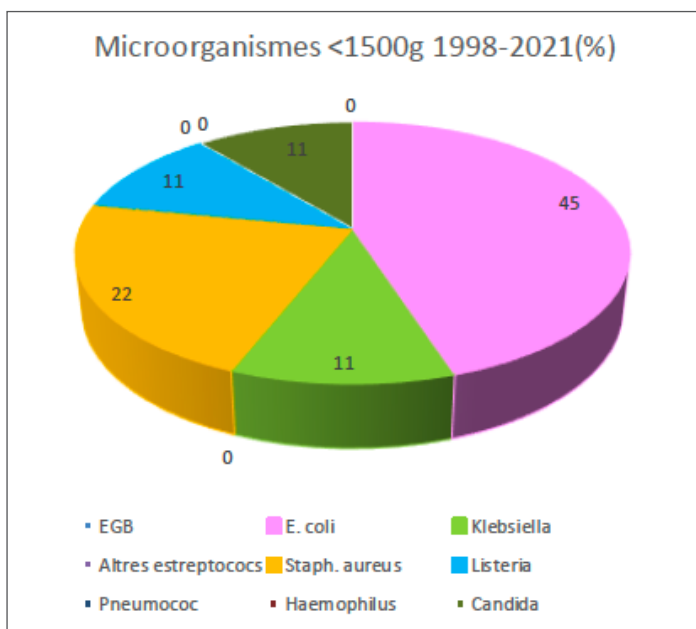
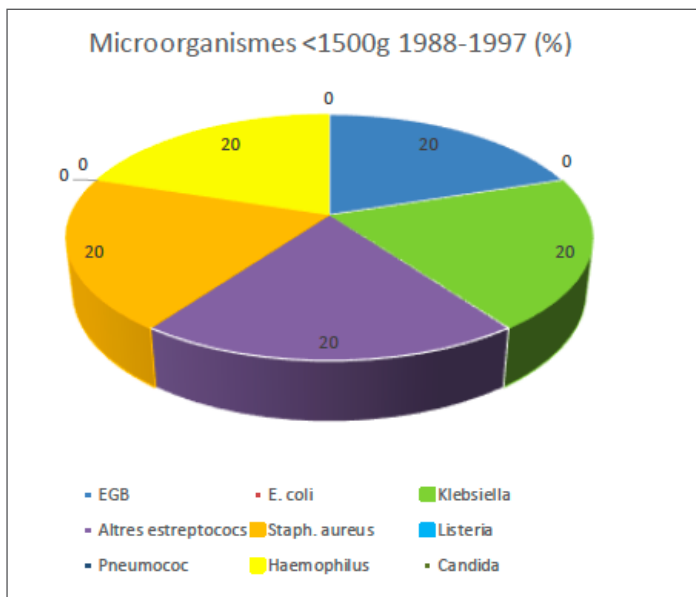
En la taula següent veiem els microorganismes responsables de la sèpsia vertical en nadons <1500g. Es recullen un total de 14 sèpsies verticals (incidència 4,5/1000 nounats vius de pes<1500g). Els microorganismes canvien en aquest grup de pacients, sent els més freqüents els microorganismes gram negatius (*E. coli*, 28,6%, *Klebsiella* i *Enterobacter* 14,3%), i baixant la incidència d'EGB al 7,1%. Comparant ambdós períodes, augmenten en el segon els casos d'*E.coli* (en el primer període no recollim cap sèpsia per *E. coli* i en el segon recollim 4).

**Taula 29: Microorganismes responsables de la sèpsia vertical en nadons nascuts a l'Hospital Germans Trias i Pujol de <1500g comparant ambdós períodes (1988-1997 i 1998-2021)**

Microorganisme	número	%	1988-1997	1998-2021
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	7,1	1	0
<i>Escherichia coli</i>	4	28,6	0	4
<i>Klebsiella / Enterobacter</i>	2	14,3	1	1
Altres estreptococs	1	7,1	1	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	21,4	1	2
<i>Listeria</i>	1	7,1	0	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0,0	0	0
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	7,1	1	0
<i>Candida</i>	1	7,1	0	1
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>9</b>

Nascuts HUGTIP <1500g: total	92	430
Casos/1000 nounats vius	5,4	2,1

Gràfic 23: Microorganismes en funció dels dos períodes en nadons <1500g:



## 8.4. SÈPSIA VERTICAL PER EGB COMPARAT AMB MICROORGANISMES NO EGB

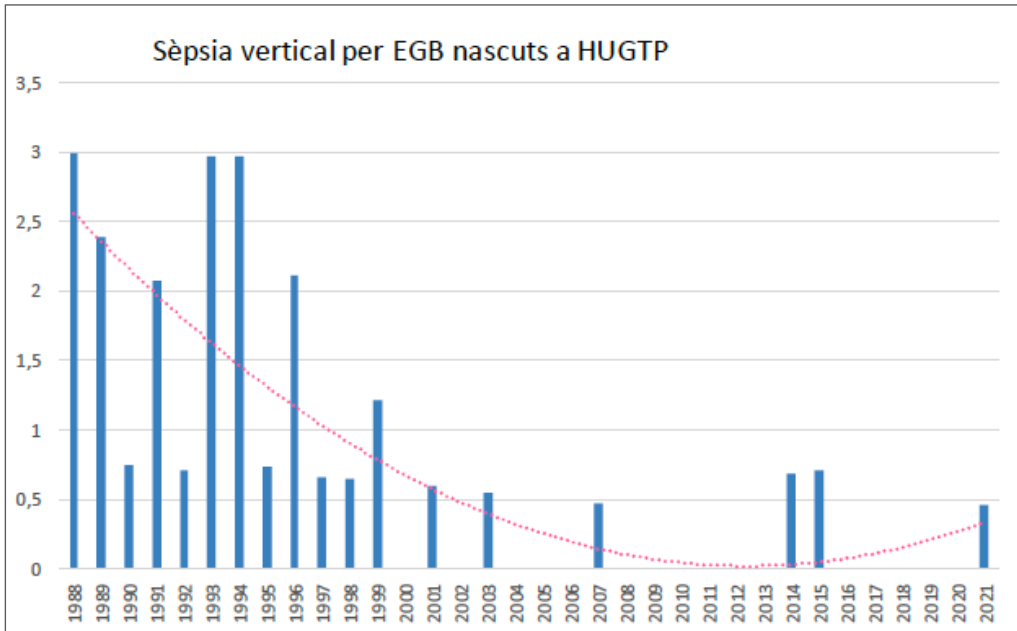
### 8.4.1. Evolució en els anys

A la següent taula i gràfica podem veure una reducció de la sèpsia vertical per EGB en funció de la implantació dels diferents protocols.

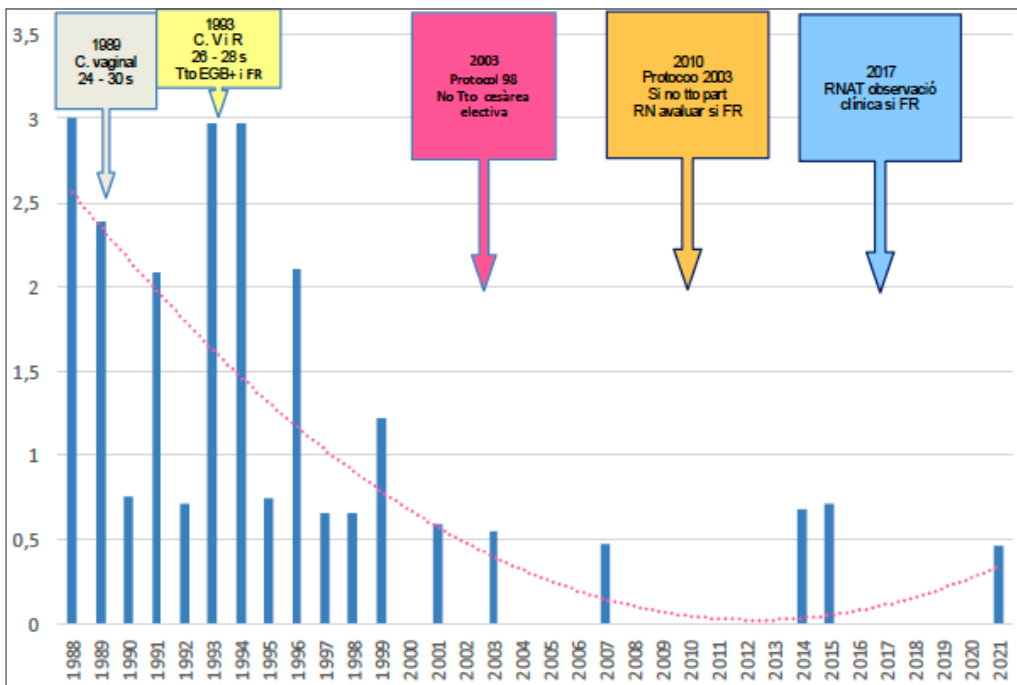
Taula 30. Evolució en els anys			
ANY	NASCUTS	CASOS	/1000 nounats vius
1988	666	2	3,00
1989	1251	3	2,39
1990	1329	1	0,75
1991	1440	3	2,08
1992	1404	1	0,71
1993	1411	2	2,97
1994	1346	4	2,97
1995	1344	1	0,74
1996	1421	3	2,11
1997	1494	1	0,66
<b>1988-1997</b>	<b>13106</b>	<b>21</b>	<b>1,6</b>
ANY	NASCUTS	CASOS	/1000 nounats vius
1998	1537	1	0,65
1999	1639	1	0,61
2000	1719	0	0,00
2001	1695	1	0,59
2002	1756	0	0,00
2003	1821	1	0,55
2004	2045	0	0,00
2005	2193	0	0,00
2006	2170	0	0,00
2007	2131	1	0,47

Taula 30. Evolució en els anys (continuació)			
ANY	NASCUTS	CASOS	/1000 nounats vius
2008	2059	1	0,48
2009	1812	0	0,00
2010	1762	0	0,00
2011	1681	0	0,00
2012	1585	0	0,00
2013	1466	0	0,00
2014	1464	1	0,68
2015	1405	1	0,71
2016	1479	0	0,00
2017	1536	0	0,00
2018	1574	0	0,00
2019	1687	0	0,00
2020	1835	0	0,00
2021	2188	1	0,46
<b>1998-2021</b>	<b>42239</b>	<b>9</b>	<b>0,21</b>

Gràfic 24: Evolució de la sèpsia vertical per EGB:

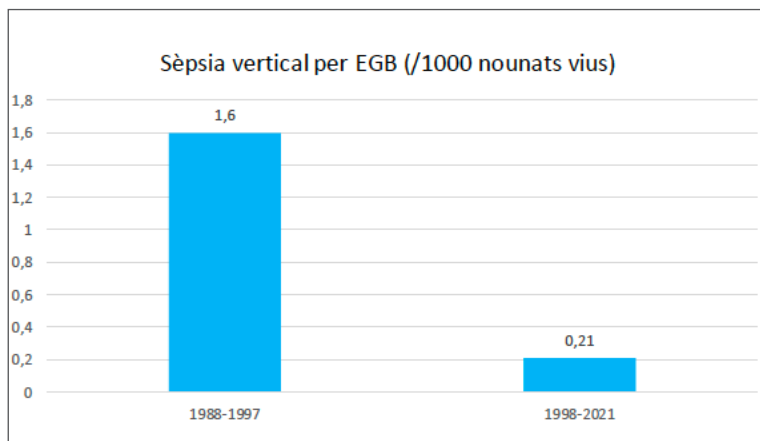


Gràfic 25: Evolució de la sèpsia vertical per EGB en funció de les diferents estratègies de prevenció:





**Gràfic 26: Incidència de sèpsia vertical per EGB en ambdós períodes:**



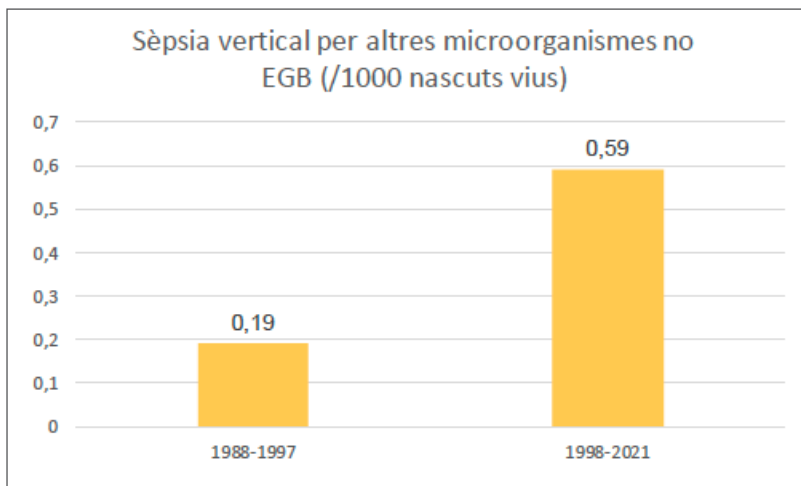
En aquestes gràfiques veiem una reducció important de la sèpsia vertical per EGB a partir del 1998.

#### **8.4.2. Incidència de la sèpsia per EGB i per altres microorganismes**

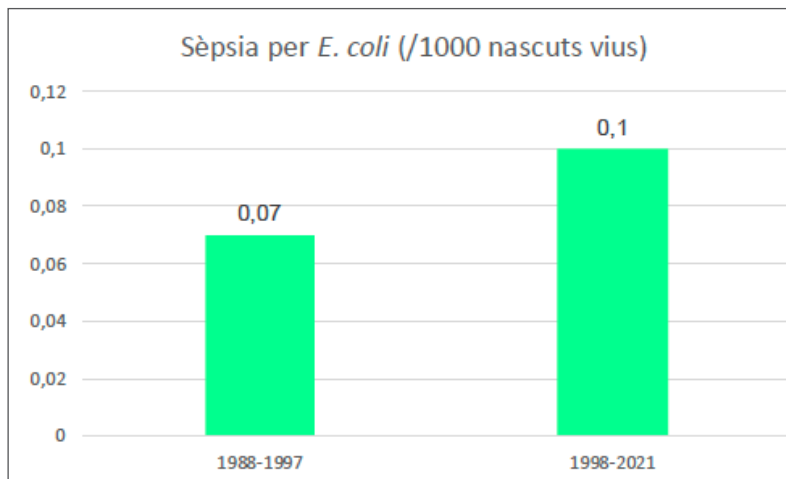
En la taula següent veiem les característiques de la sèpsia segons EGB i no EGB. Veiem, com hem comentat anteriorment, que la incidència de l'EGB es redueix molt a partir del 1998, i paral·lelament augmenten els altres microorganismes, passant d'un 27,6% al primer període a un 72,7% al segon període. Sobretot augmenten els casos d'*E.coli*, passant de 0,07/1000 nounats vius a 0,1/1000 nounats vius al segon període.

Taula 31. Evolució de la sèpsia per EGB i altres microorganismes en funció dels dos períodes			
	EGB 30 Casos	NO EGB 32 casos	X <sup>2</sup> * (p)
<b>Incidència /1000 nounats vius</b>	0,54 (30/55.343)	0,58 (32/55.343)	<b>0,001</b>
<b>1988-1997</b>	21 (70%) 1,6/1000	8 (27,6%) 0,19/1000	
<b>1998-2021</b>	(30%) 0,21 /1000	24 (72,7%) 0,59/1000	

Gràfic 27: Incidència de sèpsia vertical per altres microorganismes no EGB en ambdós períodes:



Gràfic 28: Incidència de sèpsia vertical per *E. coli* en ambdós períodes:



### 8.4.3. Característiques de les mares (EGB/no EGB)

Taula 32. Descripció de les característiques maternes (EGB/no EGB)

	EGB N=30	NO EGB N=32	X <sup>2</sup> * (p)
<b>Colonització materna, n (%):</b>			
• Positiva	10 (33,3)	5 (15,6)	0,324
• Negativa	7 (23,4)	9 (28,1)	
• desconeguda	13 (43,3)	18 (56,3)	
<b>Edat materna (anys)</b>	27,93 (±4,6)	29,06 (±5,8)	0,097
<b>Fill previ amb sèpsia neonatal</b>	0 (0)	0 (0)	nc
<b>Profilaxi antepart, n (%)</b>	2 (6,7)	11 (34,4)	0,008
<b>Febre materna, n (%)</b>	6 (20)	6 (18,8)	0,578
<b>Taquicàrdia materna</b>	1 (3,3)	3 (9,4)	0,613
<b>Taquicàrdia fetal</b>	1 (3,3)	2 (6,3)	1,00
<b>Corioamnionitis</b>	0 (0)	1 (3,1)	1,00
<b>Bossa trencada ≥18 h, n (%)</b>	4 (13,3)	6 (18,8)	0,733

Taula 32. Descripció de les característiques maternes (EGB/no EGB) (continuació)			
	EGB N=30	NO EGB N=32	X <sup>2</sup> * (p)
<b>Altres</b>			
• amenaça de part prematur	0 (0)	1 (3,1)	0,312
• lupus matern	0 (0)	1 (3,1)	
• despreniment de placenta	0 (0)	1 (3,1)	
• dolor abdominal	1 (3,3)	0 (0)	
• preclàmpsia	0 (0)	1 (3,1)	

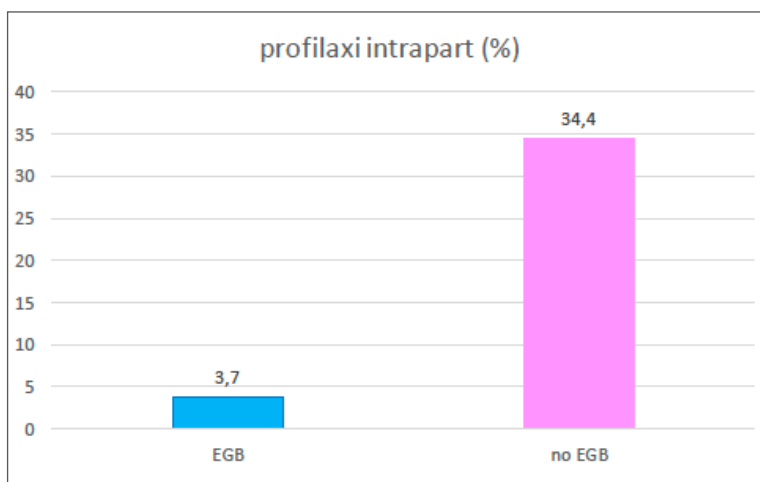
Veiem que en el cas de la sèpsia per EGB les gestants estan colonitzades en un 33% respecte al 15,6% en sèpsies per altres microorganismes. En el cas de l'EGB un 43,3% de gestants la colonització vaginorectal és desconeguda, ja que abasten els dos períodes d'estudi, i inicialment el cultiu no es realitzava.

Respecte a la procedència de les mares no hi ha diferències estadísticament significatives, ni tampoc en la edat materna.

Com a factors de risc, no hi ha diferències entre els nadons amb sèpsia per EGB i els nadons amb sèpsia per altres microorganismes.

Sí hi ha diferències estadísticament significatives en el cas de la profilaxi intrapart, que és més elevada en les sèpsies per altres microorganismes. Aquesta diferència la veiem gràficament a continuació:

**Gràfic 29: Profilaxi intrapart (EGB/no EGB):**



#### 8.4.4. Característiques del part (EGB/no EGB)

Taula 33. Característiques del part (EGB i no EGB)			
	EGB	NO EGB	X <sup>2</sup> * (p)
<b>Tipus de part:</b>			
• Eutòcic, n (%)	13 (43,3)	11 (34,4)	0,291
• Cesària, n (%)	9 (30)	17 (53,1)	
• Instrumentat, n (%)	8 (26,7)	4 (12,5)	
<b>Líquid amniòtic</b>			
• Clar	25 (83,3)	25 (78,1)	0,585
• Meconial	5 (16,7)	5 (15,6)	
• Hemàtic	0	2 (6,3)	

Respecte al tipus de part, veiem que en cas de la sèpsia per altres microorganismes la via de part és la cesària en un 53,1% respecte al 30% en el cas de la sèpsia per EGB, tot i que aquest augment no és estadísticament significatiu.

No hi ha diferències entre les característiques del líquid amniòtic, sent la majoria de vegades líquid amniòtic clar (83,3 i 78,1% respectivament).

### 8.4.5. Característiques neonatals

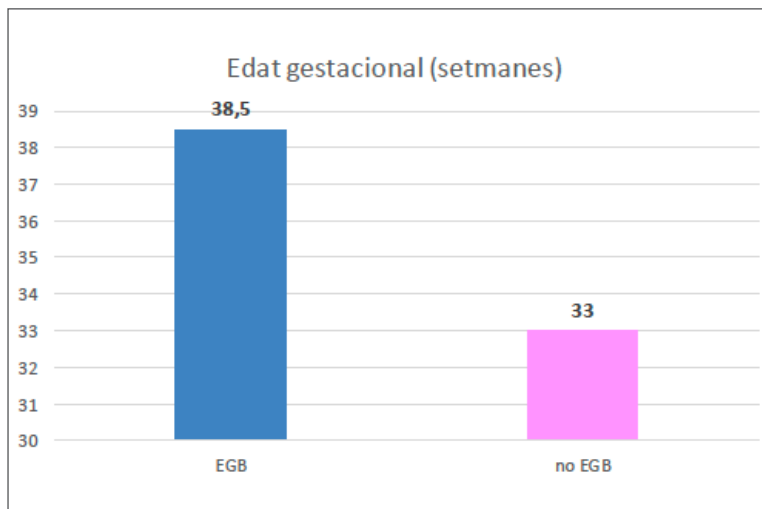
Taula 34. Característiques neonatals			
	EGB	NO EGB	X <sup>2</sup> * (p)
Prematurs, n (%)	8 (26,7)	22 (68,8)	<b>0,001</b>
Edat gestacional setmanes (mitjana, DS)	38,5 (±2,7)	33 (±5,17)	<b>&lt;0,001</b>
Pes <1500 g, n (%)	1 (3,3)	13 (40,6)	<b>&lt;0,001</b>
Sexe masculí, n (%)	14 (46,7)	17 (53,1)	0,800
Gemel·lar, n (%)	0 (0)	2 (6,3)	0,262
Pes (grams)	2892,16 (± 608)	1960,15 (±852)	<b>0,016</b>
Pes adequat, n (%)	30 (100)	28 (87,5)	0,064
Talla (cm)	48,37 (±3,12)	42,25 (±5,8)	<b>&lt;0,001</b>
Perímetre cefàlic (cm)	33,50 (±2,14)	30,27 (±4,1)	<b>&lt;0,001</b>
Apgar (1 minut)	8,00 (±1,6)	6,00 (±2,8)	<b>0,001</b>
Apgar (5 minuts)	9,40 (±0,9)	8,09 (±1,7)	<b>0,002</b>
pH AU	7,24 (±0,13)	7,29 (± 0,08)	0,209
pH VU	7,26 (±0,14)	7,31 (± 0,7)	0,139
Reanimació:			
• Cap	(63,3)	14 (43,8)	0,085
• Aspiració	3 (10)	0 (0)	
• Ventilació	6 (20)	11 (34,4)	
• Intubació	2 (6,7)	6 (18,8)	
• Intubació+ massatge	0 (0)	1 (3,1)	
	0 (0)	0 (0)	
Temperatura a l'ingrés (°C)	36,5 (±0,96)	36,3 (±1,34)	0,403

Com veiem a la taula anterior, existeixen diferències estadísticament significatives entre la sèpsia per EGB i la sèpsia per altres microorganismes.

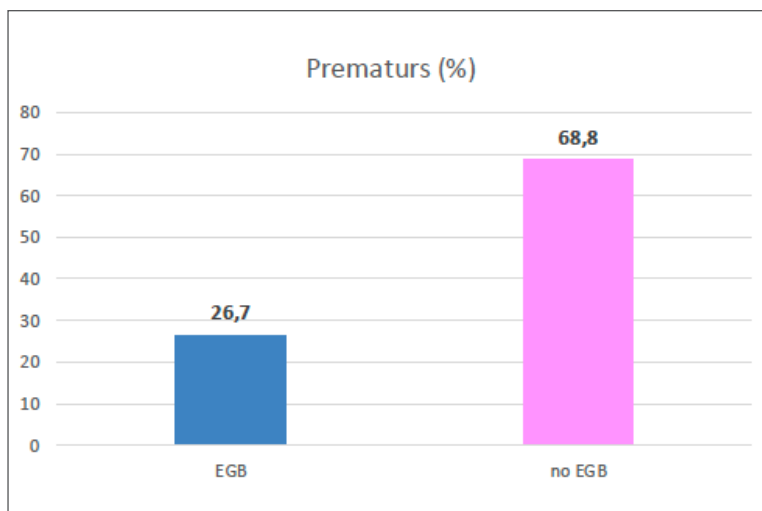
La sèpsia per altres microorganismes es dona en nadons amb una edat gestacional inferior (p 0,000) augmentant el número de prematurs, i de nadons de pes <1500grams, respecte a la sèpsia per EGB.

Gràficament ho podem veure a continuació:

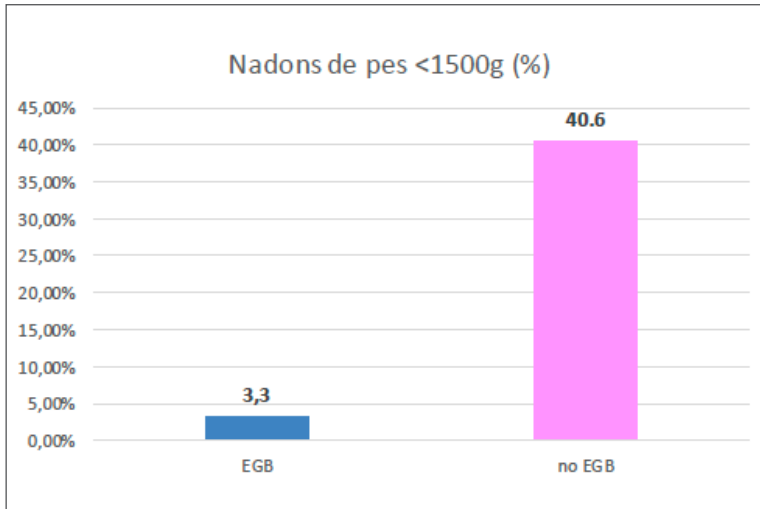
**Gràfic 30: Edat gestacional mitja (EGB/no EGB):**



**Gràfic 31: Número de prematurs (EGB/no EGB):**

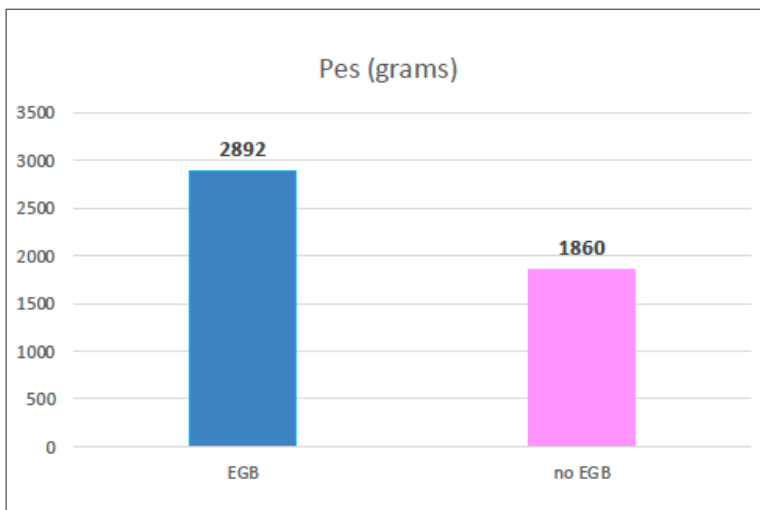


Gràfic 32: Nadons de pes &lt;1500g (EGB/no EGB):



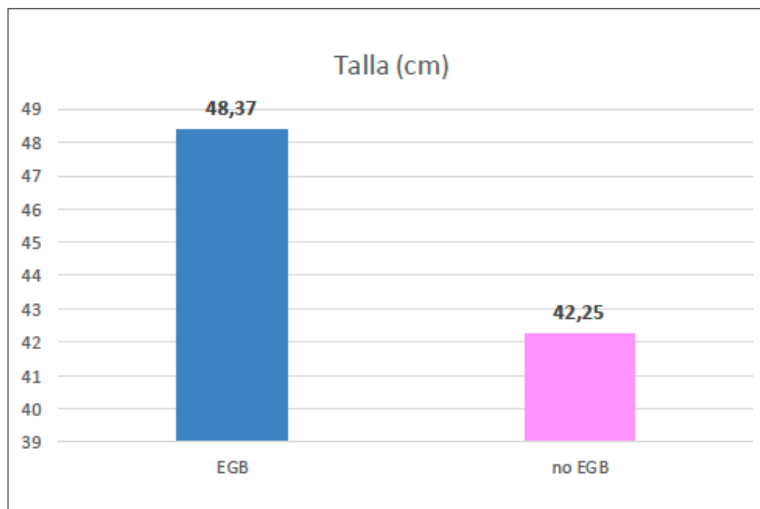
Respecte a la somatometria, és inferior el pes en néixer, la talla i el perímetre cefàlic en els nadons amb sèpsia per altres microorganismes no EGB ( $p>0,01$ ) (gràfics 33-35):

Gràfic 33: Pes mig (grams) (EGB/no EGB):

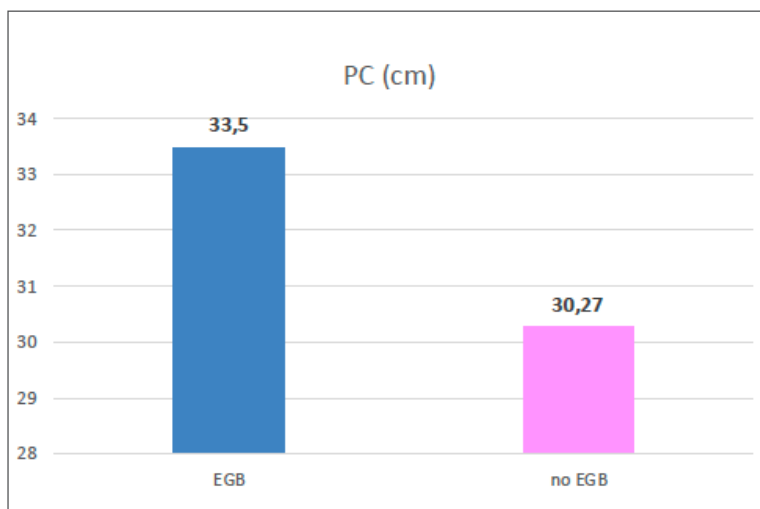




**Gràfic 34: Talla mitja (cm) (EGB/no EGB):**

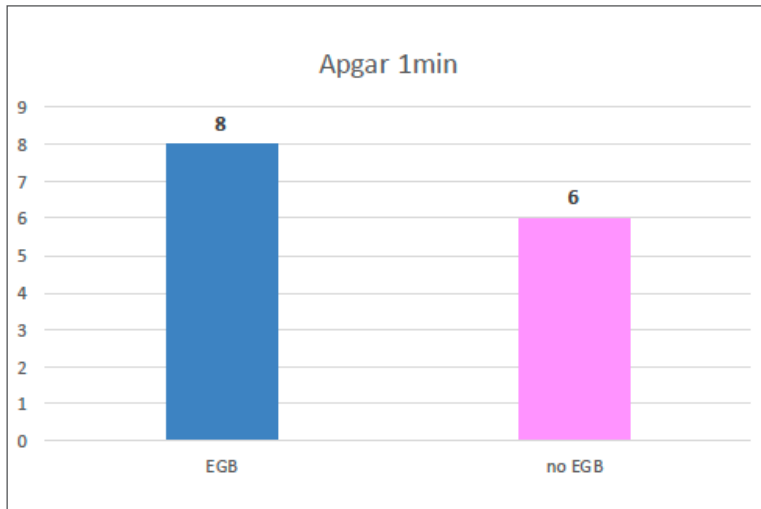


**Gràfic 35: Perímetre cefàlic mig (cm) (EGB/no EGB):**

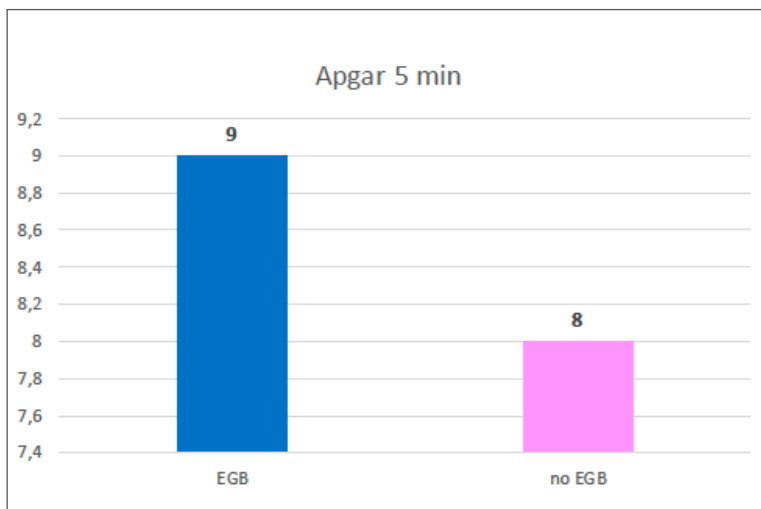


També trobem diferències entre el test d'Apgar en néixer, sent inferior en els nadons amb sèpsia per altres microorganismes (**gràfics 36 i 37**):

**Gràfic 36: Test d'Apgar al minut mig (EGB/no EGB):**



**Gràfic 37: Test d'Apgar als 5 minuts mig (EGB/no EGB):**



63% de nadons amb sèpsia per EGB no requereixen cap tipus de reanimació enfront al 43,8% amb sèpsia per altres microorganismes. Tot i que aquestes diferències no són estadísticament significatives, si trobem que els

nadons amb sèpsia per altres microorganismes requereixen maniobres de reanimació més avançades, com intubació en un 18,8% enfront al 6,7%.

#### 8.4.6. Manifestacions clíniques dels nadons amb sèpsia per EGB comparat amb altres microorganismes

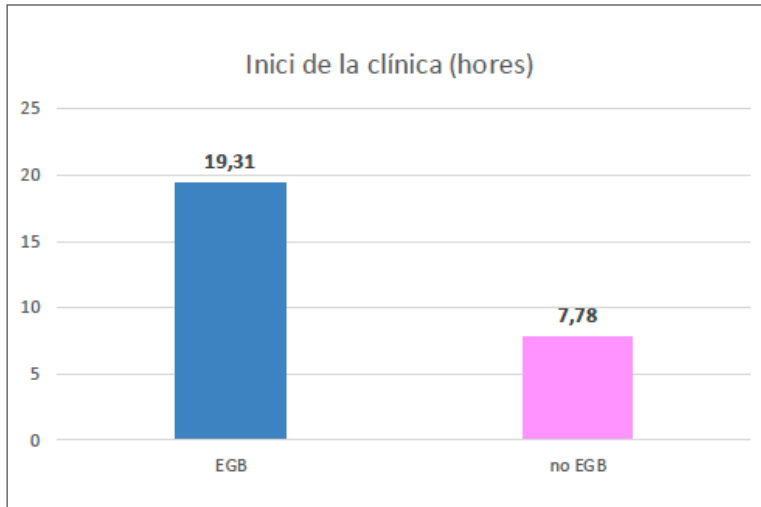
A la següent taula veiem la clínica dels nadons amb sèpsia per EGB i no EGB:

Taula 35. Clínica dels nadons amb sèpsia per EGB i no EGB			
	EGB	No EGB	X2* (p)
<b>Inici de la clínica (hores)</b>	19,31 (+25,45)	7,48 (+17,3)	<b>0,003</b>
<b>Taquicàrdia</b>	19 (63,3)	28 (87,5)	<b>0,038</b>
<b>Taquipnea</b>	18 (60)	27 (84,4)	<b>0,046</b>
<b>Hipoactivitat</b>	16 (53,3)	28 (87,5)	<b>0,003</b>
<b>Febre</b>	4 (13,3)	6 (18,8)	0,733
<b>Hipotensió</b>	8 (26,7)	12 (37,5)	0,423
<b>Alteració hepàtica</b>	1 (3,3)	6 (19)	0,105
<b>Hipertensió pulmonar</b>	1 (3,3)	1 (3)	1,000
<b>Persistència ductus arteriós</b>	2 (6,7)	9 (29)	<b>0,044</b>
<b>Existència de dos o més símptomes</b>	16 (53,3)	29 (90,6)	<b>0,001</b>

Els nadons amb sèpsia per EGB inicien la clínica més tard, amb una mitja de 19,31 hores, respecte als nadons que presenten sèpsia per altres microorganismes on la clínica s'inicia a les 7,78 hores (p 0,003).

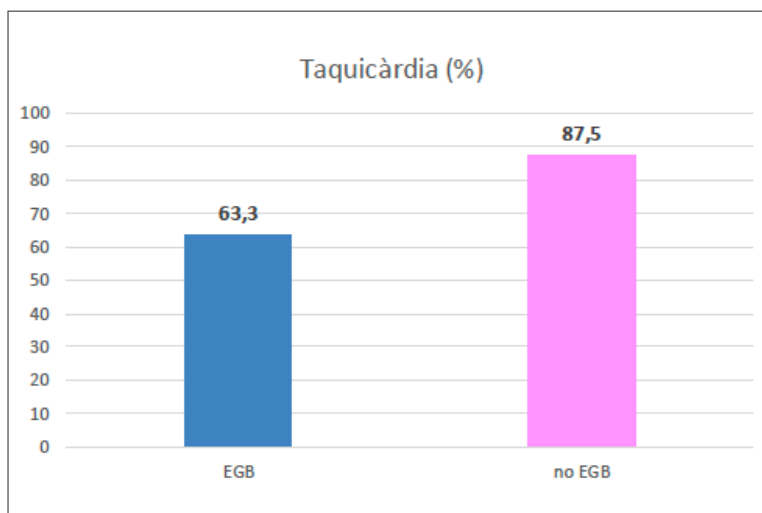
La diferència la podem veure al gràfic següent:

**Gràfic 38: Inici de la clínica en hores (EGB/no EGB):**

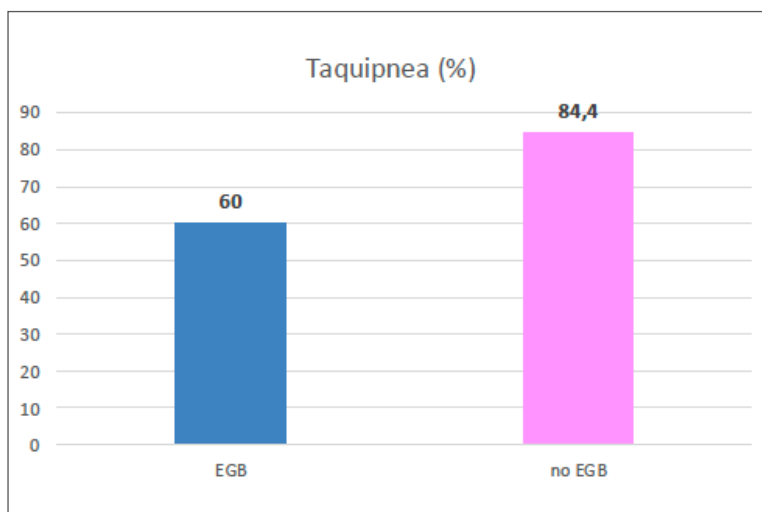


Els nadons amb sèpsia per microorganismes no EGB presenten en major proporció taquicàrdia (63,3% EGB i 87,5% no EGB,  $p$  0,038), taquipnea (60% EGB enfront 84,4% no EGB,  $p$  0,046), hipoactivitat (26,7% i 87,5% respectivament,  $p$  0,003), persistència de ductus arteriós (6,7% i 29% respectivament,  $p$  0,044), presentant més de dos símptomes en el 91% dels casos, respecte als nadons amb sèpsia per EGB que només presenten dos símptomes en el 53,3% dels casos ( $p$  0,001). Aquestes característiques de presentació les podem veure als gràfics següents:

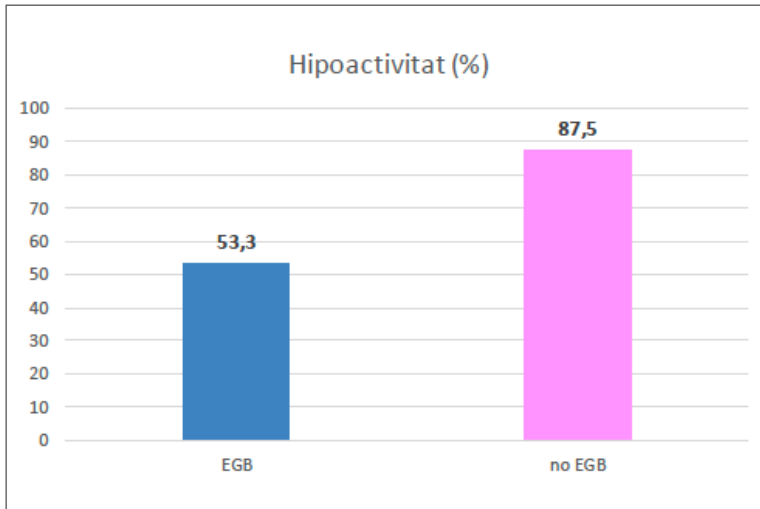
**Gràfic 39: Nadons que presenten taquicàrdia durant l'episodi de sèpsia (%) (EGB/no EGB):**



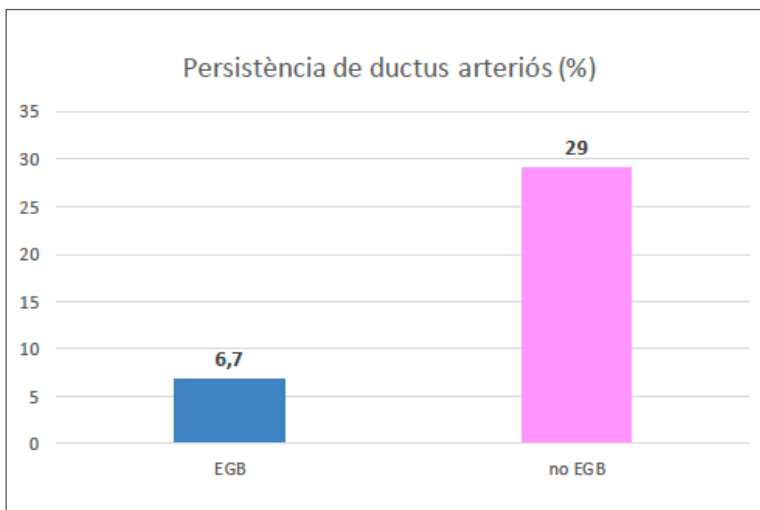
**Gràfic 40: Nadons que presenten taquipnea durant l'episodi de sèpsia (%) (EGB/no EGB):**



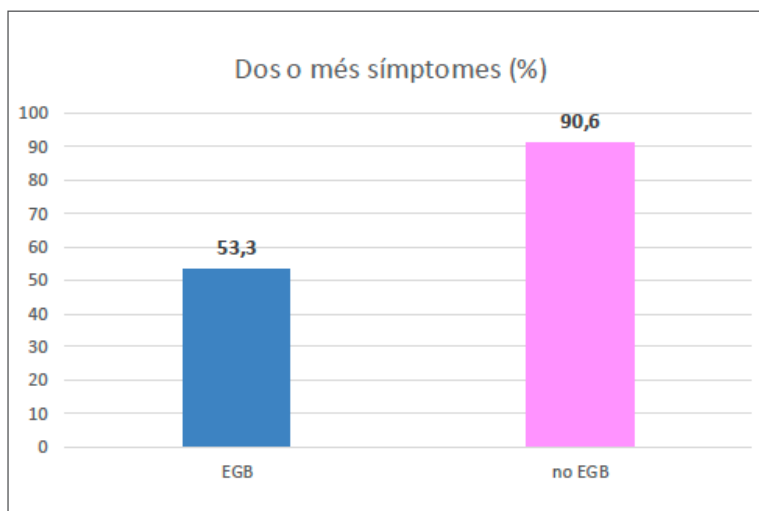
Gràfic 41: Nadons que presenten hipoactivitat durant l'episodi de sèpsia (%) (EGB/no EGB):



Gràfic 42: Nadons que presenten persistència de ductus arteriós durant l'episodi de sèpsia (%) (EGB/no EGB):



**Gràfic 43: Nadons que presenten dos o més símptomes durant l'episodi de sèpsia (%) (EGB/no EGB):**



#### 8.4.7. Alteracions analítiques (sèpsia EGB/sèpsia per altres microorganismes)

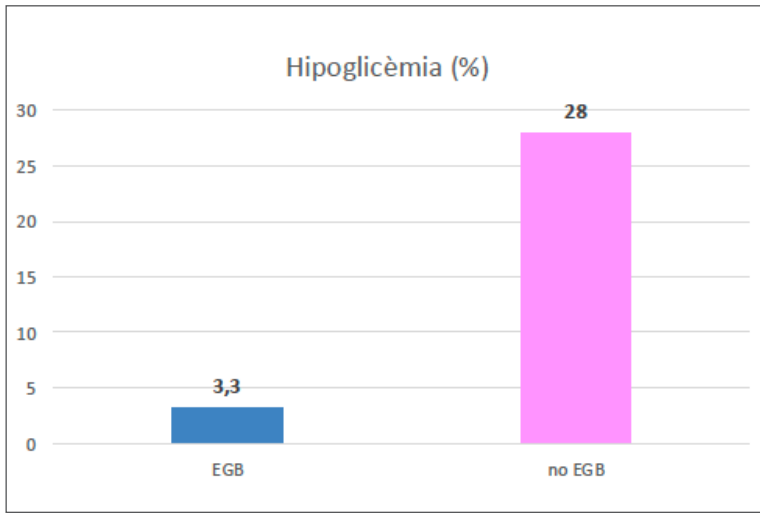
Respecte a les alteracions analítiques, com veurem en la taula següent, no existeixen diferències estadísticament significatives entre l'elevació o disminució de glòbuls blancs, existència de neutròfils immadurs respecte als neutròfils totals (desviació a l'esquerra), trombopènia, elevació de la proteïna C reactiva o alteració hepàtica.

**Taula 36. Alteracions analítiques dels nadons amb sèpsia per EGB i no EGB**

	EGB	No EGB	X2* (p)
<b>Leucocitosi</b>	7 (23,3)	8 (25)	1,000
<b>Leucopènia</b>	11 (36,7)	15 (46,9)	0,451
<b>Desviació a l'esquerra</b>	13 (43,3)	19 (59,4)	0,309
<b>Trombopènia</b>	1 (3,3)	4 (13)	0,355
<b>Elevació de la PCR</b>	19 (63,3)	26 (75)	0,091
<b>Alteració hepàtica</b>	1 (3,3)	6 (19)	0,105
<b>Hipoglucèmia</b>	1 (3,3)	9 (28)	0,013

Sí que els nadons amb sèpsia per microorganismes diferents al EGB presenten més freqüentment hipoglucèmia, tal i com veiem al gràfic següent:

**Gràfic 44: Nadons que presenten hipoglucèmia durant l'episodi de sèpsia (%) (EGB/no EGB):**



#### 8.4.8. Evolució dels nadons

**Taula 37. Evolució dels nadons amb sèpsia per EGB i no EGB**

	EGB	No EGB	X <sup>2</sup> * (p)
<b>Tractament antibiòtic (dies)</b>	7,25 (±1,4)	8,58 (± 1,6 )	0,673
<b>Mortalitat, n (%)</b>	8 (26,7)	9 (25)	0,608
<b>Bona evolució</b>	22 (73,3)	24 (75)	0,55

La mitjana de dies d'antibiòtic són de 7,25 i 8,58 respectivament, sense diferències significatives.

Respecte a l'evolució dels nadons, no hi ha diferències entre el número de morts entre els nadons amb sèpsia vertical per EGB i els nadons amb sèpsia vertical per altres microorganismes.



### 8.4.9. Mètode diagnòstic (EGB/noEGB)

En quant al mètode diagnòstic, la majoria s'aïllen en el hemocultiu, no havent diferències entre sèpsia per EGB i altres microorganismes. Tampoc existeixen diferències entre el número de meningitis, tot i que es presenten més freqüentment en la sèpsia per EGB. Ho podem veure a la taula següent:

Taula 38. Localització del microorganisme			
	EGB	No EGB	X2* (p)
Localització			
• Hemocultiu, n (%)	16 (53,3)	19 (59,4)	0,511
• Hemocultiu + LCR, n (%)	4 (13,3)	1 (3,1)	
• Hemocultiu+altres localitzacions, n (%)	8 (26,7)	9 (28,1)	
• RT-PCR bacterianes sang, n (%)	1 (3,3)	2 (9,4)	
• RT-PCR bacterianes LCR, n (%)	1 (3,3)	1 (3,1)	

# DISSENY I METODOLOGIA DEL SEGON ESTUDI

---

Efecte de la implantació d'un nou protocol  
davant la infecció basat en l'observació clínica



## **9. DISSENY I METODOLOGIA DE L'ESTUDI «EFECTE DE LA IMPLANTACIÓ D'UN NOU PROTOCOL D'ACTUACIÓ DAVANT EL RISC D'INFECCIÓ NEONATAL BASAT EN L'OBSERVACIÓ CLÍNICA»**

### **9.1. ÀMBIT D'ESTUDI**

Estudi observacional descriptiu intrahospitalari on s'estudien nadons asimptomàtics amb algun factor de risc d'infecció neonatal nascuts a l'Hospital Germans Trias i Pujol durant l'any 2020 i 2021.

### **9.2. DISSENY DE L'ESTUDI**

Estudi observacional descriptiu epidemiològic de recollida de dades a partir d'històries clíniques.

Les dades s'obtenen de les bases de dades disponibles al programa de ginecologia i obstetrícia, en format digital. Es revisen els nadons amb diagnòstic de risc d'infecció neonatal atesos a l'Hospital Germans Trias i Pujol.

Es crea una base de dades amb els nadons, en la qual es registren les dades maternes, les dades neonatals, el número d'exploracions complementàries realitzades i la necessitat d'ingrés.

S'inclouen tots els nadons amb algun factor de risc d'infecció, nascuts entre l'01 de gener del 2020 fins al 30 de novembre de 2021, separats en 2 períodes amb punt de tall el 01 de febrer del 2021, moment d'implantació del nou protocol de risc d'infecció neonatal. Ambdós períodes es detallen a continuació:

### 9.2.1. Primer període

Comprès entre gener de 2020 i gener de 2021: on el diagnòstic de sèpsia vertical es basava en la combinació de signes clínics i resultats de laboratori. En els nadons amb factors de risc d'infecció asimptomàtics es realitzava una primera analítica entre les 8-12 hores de vida i una segona a les 24 hores de vida. Si hi havia una elevació de reactants de fase aguda, tot i que el nadó estigués asimptomàtic s'ingressava per administració d'antibiòtics.

### 9.2.2. Segon període

En el segon període comprès entre febrer de 2021 i novembre de 2021. S'implementa la nova estratègia d'observació clínica seriada en nadons asimptomàtics al naixement amb factors de risc d'infecció. Així es recullen les constants al naixement, a les 2-6 hores, a les 24 hores i a les 48 hores. En cas d'alteració de la clínica es realitzen cultius (hemocultiu +/- cultiu de líquid cefalorraquidi) hemograma, proteïna C reactiva i s'ingressa per tractament antibiòtic empíric.

## 9.3. POBLACIÓ I MOSTRA

S'inclouen tots els nounats amb edat gestacional  $\geq 35$  setmanes, asimptomàtics al naixement que presenten un o més factors de risc d'infecció.

Es defineixen factors de risc d'infecció neonatal:

- Bossa trencada de major o igual a 18 hores,
- Prematuritat sense causa coneguda (naixement abans de les 37 setmanes).
- Colonització materna per EGB.
- Febre materna intrapart (definida com temperatura axil·lar  $>39^{\circ}\text{C}$  o  $>38^{\circ}\text{C}$  en dues determinacions separades de 30 minuts)
- Presència de corioamnionitis.
- Sospita triple I.
- Presència de 2 o més factors de risc d'infecció.
- Realització de profilaxi antibiòtica intrapart.

### 9.3.1. Selecció de la mostra. Técnica de mostreig

Per la selecció de pacients, es tenen en compte els següents criteris d'inclusió:

- 1) Nadons amb factors de risc d'infecció nascuts a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol entre gener de 2020 i novembre de 2021.
- 2) Nadons asimptomàtics al naixement.
- 3) Nadons d'edat gestacional major o igual a 35 setmanes.

Criteris d'exclusió:

- Nadons procedents d'altres hospitals o de domicili.
- Nadons d'edat gestacional < 35 setmanes.
- Nadons amb clínica al naixement.

## 9.4. VARIABLES ESTUDIADAES

### 9.4.1. Variable principal

Incidència de la sèpsia vertical en funció dels dos períodes (abans i després de la implantació del protocol de cribratge de l'EGB i maneig de les gestants colonitzades o amb factors de risc).

### 9.4.2. Variables secundàries

#### 9.4.2.1. Variables referents al risc d'infecció neonatal vertical

9.4.2.1.1. Variables qualitatives dicotòmiques

- Bossa trencada  $\geq 18$  hores (si/no).
- Colonització materna positiva per EGB (si/no).
- Sospita de triple I (si/no).
- Corioamnionitis confirmada (si/no).
- > 2 factors de risc (si/no).
- Profilaxi antibiòtica intrapart (si/no).
- PAI per EGB (si/no).

- Tipus de part (eutòcic/instrumentat/cesària).
- Líquid amniòtic (clar/meconial/hemàtic).

## **9.4.2. Variables referents als nadons**

### **9.4.2.1. Variables qualitatives dicotòmiques**

- Prematur (si/no).
- Pes adequat (si/no).
- Test d'Apgar 1 min >8.
- Test d'Apgar 5min >8.
- No reanimació.

### **9.4.2.2. Variables quantitatives**

- Edat gestacional (setmanes).
- Pes (grams).
- Talla (cm).
- Perímetre cefàlic (cm).
- Test d'Apgar 1 min.
- Test d'Apgar 5 minuts.

## **9.4.3. Realització de proves complementàries**

### **9.4.3.1. Variables qualitatives**

- Realització d'analítica (si/no).
- Realització de més d'una analítica (si/no).

### **9.4.3.2. Variables quantitatives**

- Valor de PCR (mg/L).

#### 9.4.4. Ingrés a UCI neonatal

##### 9.4.4.1. *Variables qualitatives*

- Ingrés a UCI neonatal (si/no).
- Ingrés a UCI Neonatal per sospita de sèpsia (si/no).
- Ingrés a UCI Neonatal per sospita de sèpsia asimptomàtics (si/no).
- Administració d'antibiòtics (si/no).
- Sèpsia neonatal (si/no).

##### 9.4.4.2. *Variables quantitatives*

- Inici de la clínica (hores).
- Temps d'administració d'antibiòtics (hores).

### 9.5. ANÀLISI ESTADÍSTICA DE LES DADES

#### 9.5.1. Anàlisi descriptiva

Les variables qualitatives o dicotòmiques es mostren mitjançant distribució de freqüències absolutes i relatives (percentatges) de cada categoria així com el número de casos.

Es resultats quantitatius s'expressen mitjançant indicadors de tendència central (mèdia, mediana) i de dispersió (desviació estàndard i rang interquartílic).

#### 9.5.2. Anàlisi bivariant

Per comparar variables quantitatives entre ambdós períodes estudiats (2020-2021) s'utilitzarà la T de Student o U de Mann-Whitney segons les característiques de distribució de les variables analitzades.

Per comparar variables categòriques s'utilitzarà la prova de Chi quadrada i/o correcció de Yates i de Fisher. Per mesurar l'associació es calcularà l'odds ratio i càlcul d'interval de confiança al 95%. Per estimar correlacions entre paràmetres s'utilitzarà el coeficient de correlació de Rho de Spearman. Es calcularan intervals de confiança del 95% quan correspongui.



### **9.5.3. Software emprat al procediment**

L'anàlisi estadística de les dades es realitza mitjançant el paquet estadístic SPSS versió 24 (IBM, NYC, USA).

#### **9.5.3.1. *Nivell de significança estadística***

S'estableixen  $p < 0,05$  de forma bilateral sense correcció per a comparacions múltiples atenent la presència d'hipòtesi a priori.

### **9.5.4 Aprovació pel Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica del centre**

(Annex2).

# RESULTATS

---



## 10. RESULTATS DE L'ESTUDI «EFECTE DE LA IMPLANTACIÓ D'UN NOU PROTOCOL D'ACTUACIÓ DAVANT EL RISC D'INFECCIÓ BASAT EN L'OBSERVACIÓ CLÍNICA»

Durant el període d'estudi van néixer 3831 nadons (1991 en el primer període i 1840 el segon període), dels quals 3724 tenien una edat gestacional superior o igual a 35 setmanes (exclosos 40 nadons de menys de 35 setmanes al primer període i 67 al segon).

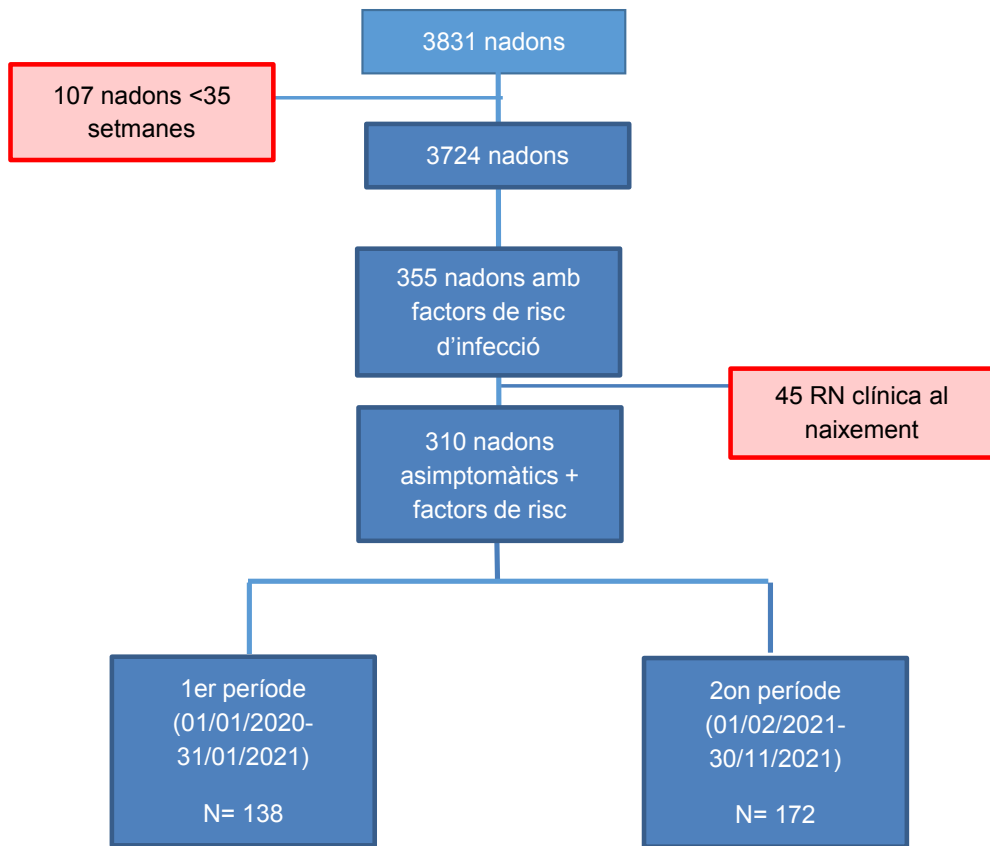
Es recullen un total de 355 pacients d'edat gestacional  $\geq 35$  setmanes que complien criteris de risc d'infecció, per presentar un o més factors. D'aquests s'exclouen 45 nadons que presenten clínica al naixement (25 en el primer període i 20 en el segon).

Per tant, l'estudi es realitza en 310 nounats.

Es divideixen en dos períodes: 172 nadons, nascuts de l'1 de febrer fins el 30 de novembre de 2021 (l'1 de febrer s'implanta el nou protocol d'observació clínica pels nadons asimptomàtics amb factors de risc d'infecció) comparant amb l'any previ (de l'1 de gener del 2020 al 31 de gener de 2021), on es realitzava com a mínim una analítica a les 24 hores de vida i un hemocultiu, on es recullen 138 nadons.

La distribució dels nounats de l'estudi la podem veure al gràfic següent:

Gràfic 45: Distribució dels nounats d'estudi:



## 10.1. FACTORS DE RISC PER INFECCIÓ NEONATAL

Taula 39. Factors de risc per infecció neonatal vertical			
	01/01/2020- 31/01/2021 N=138	01/02/2021- 30/11/2021 N=172	X <sup>2</sup> * (p)
Bossa trencada $\geq 18$ hores, n (%)	93 (67,4)	101 (58,7)	0,126
Colonització per EGB, n (%)	27 (19,6)	61 (35,5)	<b>0,002</b>
Febre materna intrapart, n (%)	35 (25,4)	23 (13,4)	<b>0,008</b>
Sospita de triple I, (%)	9 (6,5)	24 (13,95)	<b>0,041</b>
Corioamnionitis confirmada, n (%)	0 (0)	0 (0)	nc
>2 factors de risc, n (%)	41 (29,7)	24 (13,9)	<b>0,001</b>
PAI intrapart	63 (45,65)	125 (72,67)	<b>0,001</b>
PAI per EGB	25 (18,1)	59 (34,3)	0,126

El principal factor de risc infeccions pel que van ser inclosos va ser el temps de bossa trencada major o igual a 18 hores (62,6% n =194), seguit per la colonització materna per EGB (28,4%, n= 88) i en tercer lloc febre materna intrapart (18,8%,n=58).

Comparant ambdós períodes, al segon període, les gestants estan colonitzades més freqüentment per EGB (35,5% respecte a 19,6%, p 0,002) mentre que la febre intrapart és més freqüent al primer període (35,4% respecte a 13,4%, p 0,008).

En el primer període el 29,7% de gestants tenen més de dos factors de risc, mentre que en el segon només un 13,9% (p 0,001).

Respecte a l'administració d'antibiòtics intrapart, les gestants del segon període reben més antibiòtic (augment estadísticament significatiu). Les pautes més freqüentment utilitzades, són l'ampicil·lina i gentamicina per bossa trencada de 18 hores o més.

Si mirem específicament la profilaxi enfront a l'EGB, no hi ha diferències estadísticament significatives entre ambdós períodes. La pauta emprada com a profilaxi de l'EGB és l'administració de penicil·lina intrapart.

## 10.2. CARACTERÍSTIQUES NEONATALS

Taula 40. Característiques neonatals			
	01/01/2020- 31/01/2021 N=138	01/02/2021- 30/11/2021 N=172	X <sup>2</sup> * (p)
<b>Prematurs, n (%)</b>	21 (15,2)	16 (9,3)	0,117
<b>Edat gestacional setmanes (mitjana, DS)</b>	39,05 (±1,98)	39,255 (±1,55)	0,301
<b>Pes (grams)</b>	3245,24 (±453,24)	3194,13 (±460,56)	0,329
<b>Pes adequat, n (%)</b>	126 (91,2)	148 (86)	0,159
<b>Talla (cm)</b>	49,32 (±2,09)	49,27 (±1,76)	0,822
<b>Perímetre cefàlic (cm)</b>	34,33 (±1,31)	34,11 (±1,27)	0,150
<b>Test d'Apgar (1 minut)</b>	8,77 (±0,87)	8,76 (±0,79)	0,897
<b>Test d'Apgar 1 minut &gt;8</b>	128 (92,75)	161 (93,60)	0,822
<b>Test d'Apgar (5 minuts)</b>	9,78 (±0,70)	9,85 (± 0,51)	0,254
<b>Test d'Apgar 5 minuts &gt;8</b>	135 (97,82)	170 (98,83)	0,659
<b>No reanimació</b>	111 (80,4)	163 (94,7)	0,08

Pel que fa les característiques de la població d'estudi, no hi ha diferències estadísticament significatives amb l'edat gestacional, el nombre de prematurs ni la somatometria en néixer.

Tampoc existeixen diferències entre el test d'Apgar al minut i als 5 minuts ni en la necessitat de reanimació.

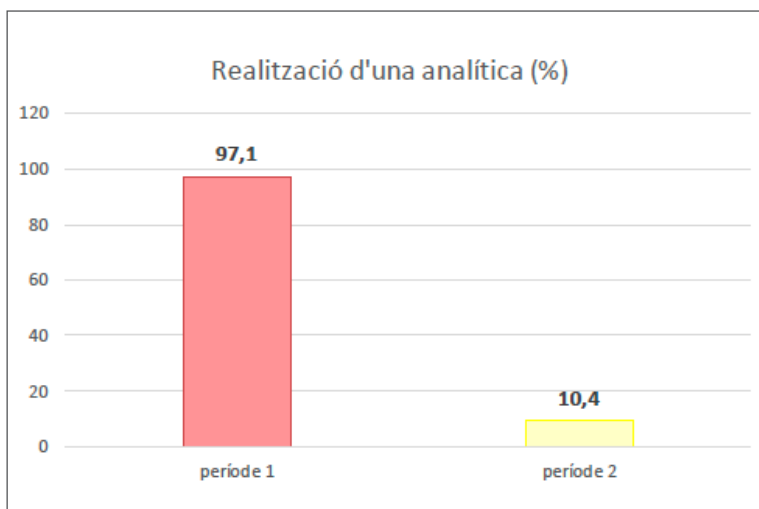
### 10.3. REALITZACIÓ D'EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES

Taula 41. Realització de proves complementàries			
	01/01/2020- 31/01/2021 N=138	01/02/2021- 30/11/2021 N=172	$\chi^2^*$ (p)
Realització d'analítica n (%)	134 (97,1)	18 (10,4)	<b>0,000*</b>
Realització de més d'una analítica n (%)	32 (23,2)	1 (0,58)	<b>0,000</b>
Valor de PCR mg/L (mitja, DS)	3,59 ( $\pm$ 7,56)	2,37 ( $\pm$ 3,15)	0,791

Respecte al número d'analítiques realitzades, veiem una reducció estadísticament significativa d'analítiques en el segon període (10,4% en el segon període, respecte a 97,1% en el primer període). La reducció és encara superior si mirem els nadons als que se'ls hi practiquen més d'una analítica. En el segon període no hi ha cap nadó al que se li realitzi més d'una analítica, mentre que en el primer període són un 23,2%.

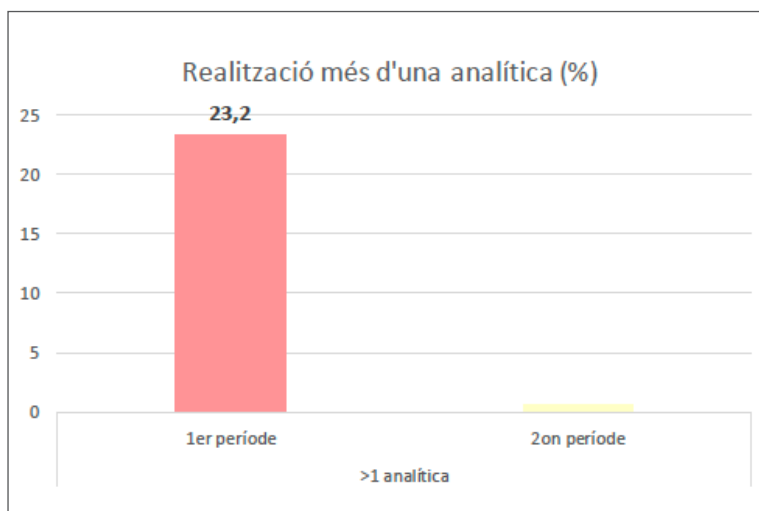
Aquestes diferències les podem veure en els gràfics següents:

**Gràfic 46: Realització d'analítica als nadons amb factors de risc d'infecció comparant ambdós períodes:**





**Gràfic 47: Realització de més d'una analítica als nadons amb factors de risc d'infecció comparant ambdós períodes:**



El valor de la PCR és similar en ambdós períodes, sent d'una mitja de 2,98 mg/L (3,59 mg/L en el primer període i 2,37 mg/L en el segon període).

#### **10.4. INGRÉS A UNITAT NEONATAL I ADMINISTRACIÓ D'ANTIBIÒTICS**

A la següent taula podem veure el nombre de nadons que ingressen a la Unitat Neonatal, els que ingressen per sospita de sèpsia asimptomàtics (basat en les alteracions analítiques i els factors de risc d'infecció), el temps d'administració d'antibiòtics i el número de sèpsies confirmades.

Taula 42. Ingress a Unitat Neonatal			
	01/01/2020- 31/01/2021 N=138	01/02/2021- 30/11/2021 N=172	X <sup>2</sup> * (p)
<b>Ingress a UCI neonatal, n (%)</b>	12 (8,69)	3 (1,74)	0,006
<b>Ingress a UCI neonatal per sospita de sèpsia, n (%)</b>	11 (7,9)	1 (0,6)	0,002
<b>Inici de clínica (hores), n (%)</b>	3,8 (1-10)	10	
<b>Ingress a UCI neonatal per sospita de sèpsia asimptomàtics, n (%)</b>	5 (3,6)	0 (0)	0,017
<b>Administració d'antibiòtics</b>	11 (91,7)	1 (33,3)	0,002
<b>Temps d'administració d'antibiòtics hores, (mitja , DS)</b>	48 (24-72)	48	nc
<b>Sèpsia neonatal, n (%)</b>	1 (0,72)	0 (0)	0,000

Un 4,8% de nadons requereixen ingress durant el període d'estudi.

En el primer període 12 nadons (8,7%) i en el segon 3 nadons (1,7%). La reducció és estadísticament significativa.

Durant el primer període, dels 12 nadons que ingressen, un presenta una sèpsia confirmada (hemocultiu positiu a *E. coli*) i 11 ho fan per sospita de sèpsia.

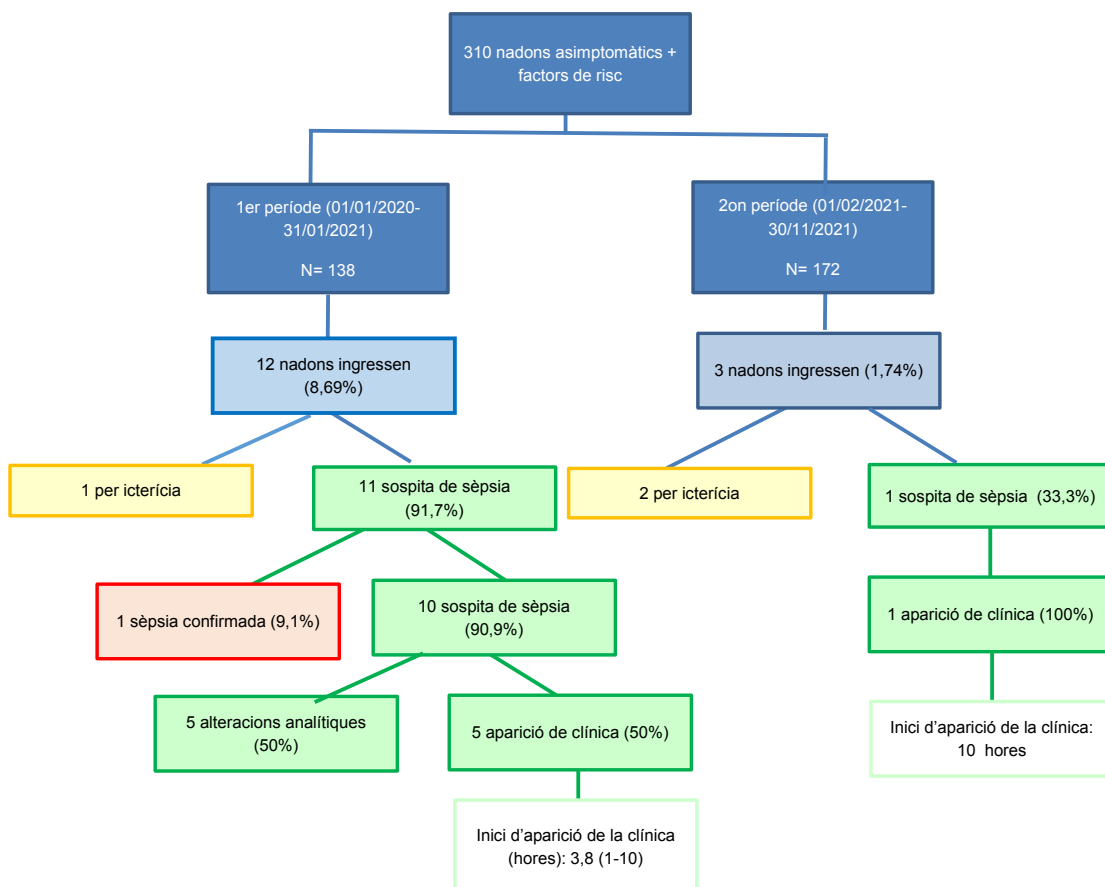
D'aquests últims, 6 ingressen per sospita de sèpsia clínica (taquipnea en un 80%, i hipoactivitat i rebuig de la ingesta en un 20%) d'edat mitja d'aparició de 3,8 hores (0-10 hores). 5 nadons ingressen per sospita de sèpsia estant asimptomàtics, sent l'alteració analítica el motiu d'ingrés (elevació de la PCR en el 100% de casos, amb PCR mitja de 37,2 mg/L (15-65 mg/L).

En el segon període hi ha 3 ingressos. Dos per icterícia i un per sospita de sèpsia clínica d'aparició durant la observació a la planta de maternitat a les 10 hores de vida (taquipnea i lleu destret respiratori).

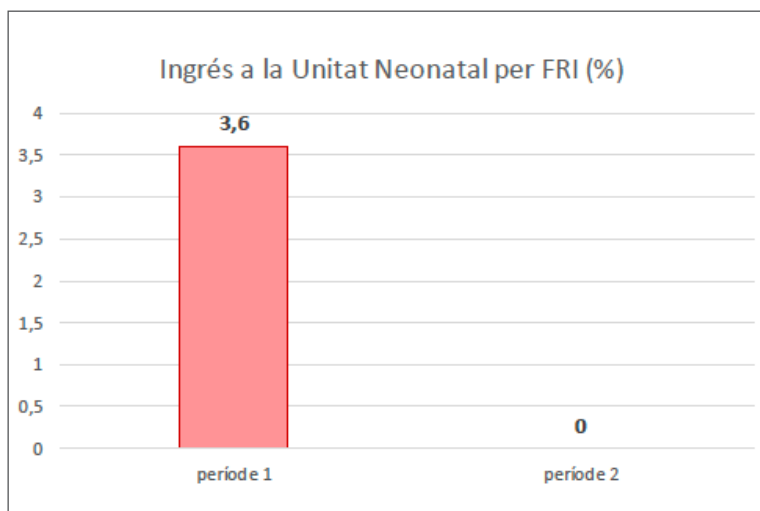
Dels nadons que ingressen, un 91,7% reben antibiòtics en el primer període, mentre que en el segon només un 33,3% (reducció estadísticament significativa). El temps mig d'administració d'antibiòtics és de 48 hores.

La distribució dels ingressos la podem veure a la gràfica següent:

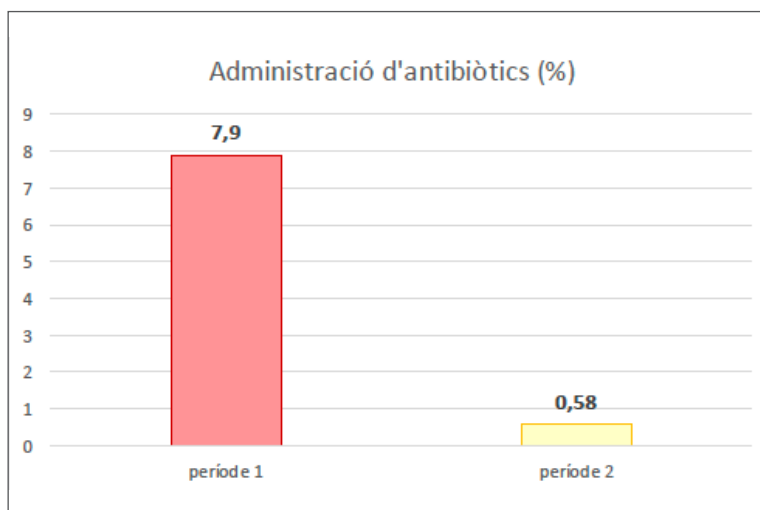
**Gràfic 48: Distribució dels ingressos de la població d'estudi:**



Gràfic 49: Ingress a la Unitat Neonatal de nadons amb factor de risc d'infecció asimptomàtics per períodes:

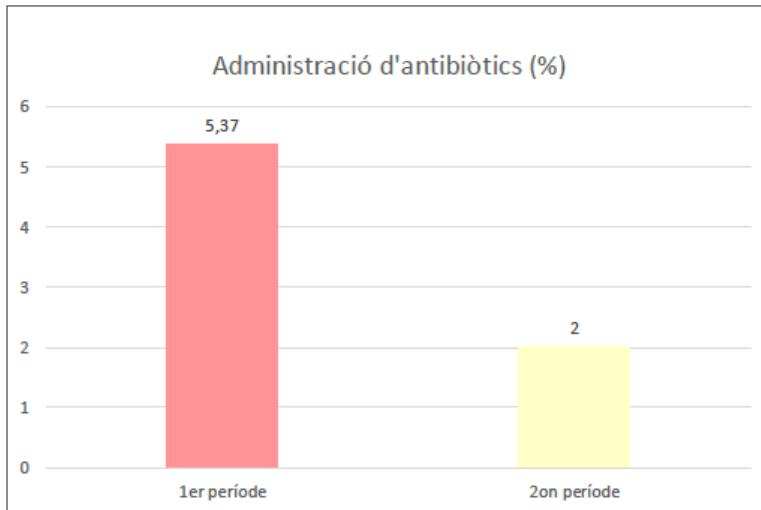


Gràfic 50: Administració d'antibiòtics en nadons amb factor de risc d'infecció asimptomàtics per períodes:



Mirant l'administració d'antibiòtics global a la Unitat Neonatal en el primer i el segon període, veiem que 107 nadons reben antibiòtics en el primer període (**5,37%**) respecte a 38 en el segon període (**2%**).

**Gràfic 51: Administració d'antibiòtics global en nadons nascuts a l'Hospital Germans Trias i Pujol (2020-2021):**



# DISCUSSIÓ

---



## 11. DISCUSSIÓ

Aquesta tesi té com objectiu principal fer una revisió de la sèpsia neonatal vertical i veure la seva evolució al llarg dels anys en funció de les estratègies de prevenció.

Per a realitzar l'estudi la posterior anàlisi, es van diferenciar tres branques d'anàlisi principals.

En primer lloc hem descrit la prevalença de colonització materna per EGB i el número de gestants en les que es fa el cribratge prenatal

En segon lloc hem estudiat la incidència de la sèpsia vertical abans del 1997 i a partir de 1998, quan s'introdueix el protocol per la profilaxi de l'EGB.

En tercer lloc hem estudiat la sèpsia vertical segons el microorganisme causal (EGB i no EGB) per veure les diferències epidemiològiques.

El segon objectiu de la tesi és valorar la implantació d'un nou protocol de diagnòstic de la sèpsia vertical basat en la observació clínica, per tal de veure la seva validesa com a eina diagnòstica de sèpsia i avaluar l'impacte que té en la realització de proves complementàries i l'ús d'antibioteràpia.

Per a realitzar l'estudi es diferencien dos períodes, a partir de la implantació del nou protocol, comparat amb l'any previ.

Les troballes les comentem a continuació:

### 11.1. TROBALLE I CONTRAST D'HIPÒTESI

#### 11.1.1. Estat de colonització de les gestants al moment del part i profilaxi antibiòtica intrapart

Al nostre estudi hem trobat que la colonització de les gestants es manté constant, entre el 9,2% i el 17,4% ,valors similars als descrits a la literatura



(114,221,222), tot i que existeixen variacions en funció de l'àrea geogràfica al món (112, 223-225).

Si mirem el número de gestants colonitzades en aquelles que s'ha realitzat cultiu aquest número augmenta al 10,9%-18,4%.

També podem veure que augmenta el número de dones a qui s'efectua el cribratge durant l'embaràs, fet que reflexa la implantació al llarg dels anys, de les guies descrites davant la prevenció de la infecció neonatal per EGB (150).

L'augment del cribratge de l'EGB s'ha relacionat amb una disminució de la sèpsia vertical, mostrant en grans estudis com el publicat per Schrag et al (226) que l'estratègia de prevenció de la sèpsia neonatal precoç basada en la realització del cultiu vaginorectal, comparada amb la política basada en els factors de risc prenatals, és molt més efectiva, suposant una reducció d'un 50% de sèpsies verticals per EGB.

Tot i això hi ha alguns països com Anglaterra on el cribratge no es realitza, ja que consideren que la implementació del cribratge universal de l'EGB pot augmentar la medicalització del part i requereix major nivell de seguiment en moltes dones, augmentat els costos i incrementant el risc d'intervencions obstètriques. El Col·legi Reial de obstetres i ginecòlegs no recomana el cribratge de l'EGB i es basa en els factors de risc prenatals per a l'administració de profilaxi. En contrast, el Col·legi Americà d'Obstetres i Ginecòlegs (ACOG) segueix recomanant la realització del cribratge universal a les embarassades (227).

La implementació d'aquestes guies des del 1998 amb diferents modificacions han suposat una reducció de la sèpsia vertical. Tot i això se segueixen veient casos de sèpsia per EGB en mares amb colonització vaginorectal negativa. Segons la literatura, existeix una infraestimació dels falsos positius i/o negatius al moment del part, donada la naturalesa canviant de l'EGB. S'estima que falsos negatius en el cribratge, són a vegades causa de sèpsia neonatal. Per exemple les soques no hemolítiques són causa de falsos negatius (146)

Altres causes que poden donar resultats erronis són el lloc de la presa, el transport, ei el moment de la presa.

Hi ha estudis que mostren que el cultiu per EGB té alt valor predictiu positiu de l'estat de colonització matern si aquest es realitza durant les 5 setmanes abans del part (228). Més enllà de 5 setmanes aquest valor predictiu positiu disminueix significativament. És per això que al llarg dels anys s'ha anat endarrerint la realització del cribratge, inicialment a les 28-30 setmanes, posteriorment a les 35-37 setmanes (95) i en les darreres guies es recomana el cribratge entre les 36 i 37 setmanes (1,227).

Quant a la profilaxi intrapart, també veiem al nostre estudi que augmenta progressivament a partir de 2014, passant del 20,6% al 48-52% de gestants que reben antibiòtics durant el part. Les recomanacions europees, com hem vist anteriorment estan ben establertes (229).

També confirmem un increment de profilaxi antibiòtica en mares colonitzades per EGB (gràfic 14).

### 11.1.2. Incidència de la sèpsia vertical

En el nostre estudi recollim 62 sèpsies pròpies en els 33 anys d'estudi (incidència **1,12/1000 nounats vius**). El 51,7% són nadons a terme i el 48,3% són nadons preterme.

Trobem una incidència elevada en els nadons de <1500g, ja que suposen un 22,6% de les sèpsies totals, i mirant el grup de nadons nascuts a l'hospital de <1500g, la incidència de sèpsia augmenta a 26,8/1000 nounats vius, incidència elevada similar a altres estudis descrits a la literatura (62). En aquest estudi publicat el 2017 per Mukhopadhyay et al, on es recollien sèpsies verticals en nadons de molt baix pes entre 1990 i 2015, la incidència de sèpsia vertical en menors de 1500g és de 20,5/1000 nounats vius.

El número de sèpsies verticals en nadons de <1500g ha disminuït en els darrers anys, així, en un estudi prospectiu realitzat entre 2018 i 2019 Estats Units i publicat al 2021, Flannery et al (230) troben una incidència de 13,5/1000 nounats vius en nadons de menys de 1500g. Tot i això, aquests autors remarquen que l'efecte de la sèpsia vertical segueix sent molt elevada en nadons de molt baix pes i els seus efectes són molt negatius, i que per tant fan falta noves estratègies de prevenció.

En relació als microorganismes, en la nostra sèrie el principal és l'EGB (48,4%) seguit de l'*E. coli* (18,9%), dades consistents amb les de la literatura (57).

Respecte a altres microorganismes, cal remarcar que trobem un 14,5% de sèpsies per Klebsiella i enterobacter, un 6,5% i un 6,5% de sèpsies per *Staphylococcus aureus*, incidència superior a dades publicades a Espanya pel «Grupo Castrillo» on es recullen la incidència de sèpsies verticals en els últims 22 anys (de 1996 a 2018). (58)

L'*Staphylococcus aureus*, junt a la Klebsiella, són microorganismes freqüents en països de l'Orient Mitjà tal i com exposen Khalil et al en una revisió realitzada el 2020 (231), on la Klebsiella és el segon microorganisme més freqüent de sèpsia vertical per darrera de l'*E. coli*, i l'*Staphylococcus aureus* és el quart microorganisme causal per darrera de l'EGB (sent molt freqüent a Iraq i a Turquia).

Respecte als microorganismes en nadons de <1500g, veiem que el microorganisme causal principal és l'*E. coli*, suposant un 28,6% del total d'infeccions, similar al descrit en altres sèries (62). Crida l'atenció que un 21,4% són causades per *Staphylococcus aureus*, xifres molt superiors a als descrits a la literatura.

### **11.1.3. Evolució de la sèpsia vertical**

Al nostre estudi veiem que la incidència de la sèpsia vertical es redueix de manera estadísticament significativa a partir de 1998, moment de la implantació de la profilaxi per EGB, comparades amb les del període previ (0,78/1000 nounats vius al segon període respecte al primer període on la incidència és de 2,21/1000 nounats vius, p0,001) resultats similars als descrits a la literatura (58,232,233).

#### **11.1.3.1. Característiques maternes**

Quant a l'estat de colonització en el moment del part, veiem que el número de gestants amb cultiu desconegut és molt inferior al segon període (reducció del 50%).

Atenent la procedència de les mares, durant el primer període un 100% són espanyoles, mentre que en el segon període un 15,2% són àrabs, un 4% són sud-americanes, i un 3% xineses i russes respectivament, canvi estadísticament significatiu, reflex del canvi poblacional a Catalunya en els darrers 20 anys.

L'edat materna en anys és similar en ambdós períodes (27-29 anys), fet que crida l'atenció ja que ens els últims 20 anys ha augmentat l'edat materna a Europa i a Espanya (sent del 21,2% dones de més de 35 anys en dades recollides el 2006). (234)

Respecte l'antecedent de fill previ afecte de sèpsia vertical, factor de risc reconegut a la literatura, no trobem cap gestant que hagi tingut un fill amb sèpsia precoç (220), tampoc trobem diferències amb la febre materna intrapart (que es troba en un 20,7% i un 18,2% respectivament).

També trobem en un 16,1% l'antecedent de bossa trencada de més o igual a 18 hores, però sense significança estadística.

Crida l'atenció el fet que poques mares presenten taquicàrdia materna intrapart (6,4% en total) i taquicàrdia fetal (4,8%) factors àmpliament descrits com a factors de risc en la sèpsia vertical (235).

Pel que fa el diagnòstic de corioamnionitis, també trobem una incidència molt baixa respecte al descrit a la literatura (81,95,236). La corioamnionitis, com hem vist anteriorment presenta múltiples complicacions a l'hora de diagnosticar i de definir, ja que només podem parlar de corioamnionitis si es confirma anatomopatològicament o si s'aïlla en el cultiu amniòtic el microorganisme, fet que pot subestimar els resultats obtinguts (85).

Per últim remarcar que trobem un augment estadísticament significatiu de la profilaxi antepart en el segon període, (36,4% en el segon període respecte a 3,4% de les gestants en el primer,  $p < 0,001$ ) fet que mostra la implantació de la profilaxi antibiòtica.

### **11.1.3.2. Característiques del part**

Veiem que el 38,7% són parts vaginals (sense diferències estadísticament significatives entre ambdós períodes). Crida l'atenció l'augment de cesàries en el segon període (48,5% respecte a 34,5%) tot i que aquest augment no és estadísticament significatiu.

### **11.1.3.3. Característiques neonatals**

Respecte els nounats, com ja hem comentat anteriorment, un 48,3% són prematurs, d'edat gestacional inferior a 37 setmanes, sense diferències significatives entre ambdós períodes. Tampoc hi ha diferències entre l'edat gestacional, tot i que al segon període els nadons tenen una edat gestacional inferior (34,6 setmanes al primer període, respecte a 36,6 setmanes al segon període). També trobem un augment de les sèpsies en nadons de pes <1500g en el segon període, tot i que sense ser estadísticament significatiu.

Pel que fa les característiques sociodemogràfiques, no trobem diferències entre el nombre de nadons de sexe masculí, que suposen el 50% de casos, tampoc trobem diferències significatives en la somatometria al néixer, tot i que els nadons del segon període tenen un pes, una talla i un perímetre cefàlic inferior que els nadons del primer període.

Quant al test d'Apgar al minut i als 5 minuts, els pacients del primer període tenen una puntuació en el tests d'Apgar inferior respecte als nadons del segon període, tot i que sense diferència estadística.

El pH d'artèria i vena umbilical només el tenim recollit per als pacients del segon període, ja que es va començar a realitzar al nostre hospital al 1998.

Requereixen alguna maniobra reanimació un 51% dels pacients (sense diferències entre ambdós períodes) tot i que la majoria només arriben a requerir ventilació. El número de nadons que requereixen ventilació és superior en el segon període, però aquest augment podria ser degut a que inicialment no es realitzava pressió continua a la via aèria (CPAP) i posteriorment a la seva implantació va augmentar aquest suport respiratori com a ajuda a la transició post natal.

Tampoc hi ha diferències entre la temperatura en que arriben a la Unitat Neonatal.

#### 11.1.3.4. Manifestacions clíniques dels pacients amb sèpsia vertical

L'inici de la clínica és precoç, una mitjana 14 hores, no allargant-se més de 32 hores l'aparició dels símptomes. Veiem en el segon període un inici més tardà de la clínica, tot i que sense significat estadístic. Cal remarcar doncs, que la clínica és d'aparició precoç, fet que ja ha estat àmpliament descrit a la literatura (24).

Escribano et al. reporten que el 90% de pacients presenten clínica les primeres 24 hores de vida (206), dades ja reportades prèviament (237). En altra revisió publicada per Kim et al. al refereixen que el 95% de sèpsies són diagnosticades en les primeres 48 hores de vida (238).

La majoria de nadons recollits presenten símptomes respiratoris (un 72,3%, 72,4 en el primer període i 72,7% en el segon període sense diferències estadísticament significatives) en forma de taquipnea, destret respiratori, hipòxia i requeriment de suport respiratori. La clínica respiratòria es doncs freqüent, tot i que subtil les primeres hores (3,239)

També és freqüent la simptomatologia hemodinàmica en forma de taquicàrdia en un 75,6% (72,2% en el primer període i 78,2% en el segon), hipotensió en un 32% (27,6% en el primer període i 36,4% en el segon, sense diferències estadísticament significatives). Les variacions de la freqüència cardíaca s'han identificat com un potent marcador fisiològic de sèpsia, amb augment de la freqüència cardíaca 12-24h abans del deteriorament del pacient tot i que altres estudis no han confirmat aquestes troballes (240). Respecte a la hipotensió, predominantment en nadons de molt baix pes, s'ha demostrat com predictor independent de sèpsia (241).

La hipoactivitat i poca reactivitat és un símptoma comú també, present en un 70,4% (augment d'hipoactivitat en el segon període, 78,8% respecte al primer 62,1% sense diferències estadísticament significatives).

Febre només es presenta en un 16,2% (17,2% enfront a 15,2%).

Un 3,2% presenten hipertensió pulmonar (3,4% i 3% respectivament) i un 17,25% presenten persistència de ductus arteriós (amb augment en el segon període on es dona en un 24,2% respecte a un 10,3% en el primer, tot i que aquest augment no té significança estadística).

Un 72% de nadons tenen més de dos símptomes (65,5% en el primer període i 78,8% en el segon).

Per tant, podem concloure que tots els pacients presenten clínica, la majoria dels quals presenten més de dos símptomes. Tot i que inicialment aquests signes poden ser confosos amb altres diagnòstics, com taquipnea transitòria, problemes cardíacs o metabòlics, encefalopatia hipòxico-isquèmica (24).

#### **11.1.3.5. Alteracions analítiques dels pacients amb sèpsia vertical**

La principal alteració analítica registrada a la nostra sèrie és la elevació de la proteïna C reactiva, que està augmentada en un 62,5%. L'elevació és superior al segon període (87,8% al segon període respecte 37,2% al primer període).

També és freqüent la hipoglucèmia, present en un 16,2%, amb augment estadísticament significatiu al segon període (21,2% de nadons amb hipoglucèmia respecte a un 10,3% increment estadísticament significatiu). Aquesta dada és remarcable, ja que en les darreres recomanacions de maneig dels nadons amb risc de sèpsia per EGB conclouen que la hipoglucèmia aïllada no és un factor de risc per a la sèpsia per EGB (141). Tot i això, en els casos que tenim registrats mai es presenta la hipoglucèmia com a únic signe de sèpsia.

No hi ha diferències estadísticament significatives pel que fa l'alteració dels glòbuls blancs (present en un 66%). Un 48,3% presenten leucopènia en el primer període i un 36,4% en el segon període i un 24,2% leucocitosi (24,1% en el primer període i 24,2% en el segon). També és freqüent la desviació a l'esquerra present en un 51,6% de pacients (48,3% en el primer període i 54,5% en el segon).

S'ha descrit a la literatura que l'alteració dels glòbuls blancs i el nivell total de neutròfils és més informativa quan és baix (leucopènia i neutropènia) que quan hi ha leucocitosi. En la nostra sèrie trobem major proporció de pacients amb leucopènia.

Tot i això, la leucopènia i la neutropènia tenen poca sensibilitat, ja que el valor de neutròfils pot estar afectat per característiques maternes (hipertensió

i febre) alteracions del part (asfíxia, aspiració de meconi, i tipus de part) i perinatal (hemorràgia periventricular, reticulocitosi, pneumotòrax (189)

Les proves de laboratori, tot i que moltes vegades no siguin útils per decidir qui ha de rebre antibiòtics, s'han de realitzar (239) ja que poden ajudar a decidir el moment de suspendre'ls com és el cas de la proteïna C reactiva (194).

#### 11.1.3.6. *Diagnòstic de la sèpsia vertical*

En la nostra sèrie l'hemocultiu segueix sent el «*gold Standard*», sent el mètode diagnòstic en un 94% dels pacients, tal i com es recull en la literatura (239), tot i que no és un mètode molt sensible. El tractament matern amb antibiòtics o un volum inadequat de sang, poden fer que es redueixi el seu rendiment i que puguin passar per alt fins un 75% dels casos de sèpsia (28).

Per tant, segons l'Acadèmia Americana de Pediatria, davant la sospita de sèpsia s'ha de recollir mínim 1mL de sang estèril, i l'ideal és recollir dos flascons de sang (242)

En el segon període s'inicia la utilització de la RT-PCR com a eina diagnòstica de la sèpsia (sent estadísticament significatiu l'augment de RT-PCR bacterianes com a mètode diagnòstic). Al nostre hospital es detecten:

- EGB
- *E. coli*
- *Listeria monocytogenes*.

La realització de RT-PCR ha augmentat la sensibilitat de detecció de microorganismes en casos de sospita de sèpsia, degut a la ràpida de detecció de patògens, tot i que la seva detecció encara està controvertida, ja que hi ha estudis que defensen que la detecció de DNA bacterià pot no ser el causant de la clínica d'aquests pacients (243). Per tant calen estudis futurs que avaluïn l'impacte d'aquesta eina diagnòstica.

Respecte a l'aïllament del microorganisme en LCR, a la nostra sèrie la trobem en un 11% nadons (5 pacients amb cultiu de LCR positiu al primer període i dos nadons amb RT-PCR positiva en LCR al segon període), valors similars als descrits a la literatura (239).



En una revisió publicada en 2020 per Odabasi et al, recollien que la meningitis acompanya al 13% de nadons amb sèpsia vertical.

Tot i que no existeix un consens de la realització de punció lumbar en nadons amb sospita de sèpsia, aquesta s'ha de realitzar quan l'hemocultiu és positiu, i clínicament considerem meningitis. La realització de punció lumbar pot augmentar la detecció de microorganismes, però no ha de retardar l'inici d'antibiòtics. És per això que la realització de PCR bacterianes en LCR pot augmentar el diagnòstic ja que és independent de l'administració d'antibiòtics (169).

Recollim un 34,5% de pacients al primer període on s'aïlla el microorganisme en sang i altre localització (exceptuant l'LCR). Principalment en frotis faringi, cultiu traqueal i urinocultiu.

En les primeres sèpsies registrades es realitzaven cultius de superfície, com cultius cutanis, de cordó umbilical, nasofaringe o canal òtic. L'aïllament en frotis faringi reflexa la colonització de superfícies del pacient. En revisions posteriors no es recomana al seva realització, ja que té poc valor predictiu positiu i pot portar a un diagnòstic erroni (244).

En el cas de pacients intubats, l'Acadèmia Americana de Pediatria recomana la realització d'aspirat traqueal en cas de pacients intubats (54). L'aspirat traqueal pot ajudar en el diagnòstic en el cas que es necessiti ventilació mecànica. Tot i això s'ha d'interpretar bé el resultat del cultiu, ja que existeix alt risc de contaminació. Sobretot és útil en pacients amb pneumònia que requereixen suport respiratori (239).

Respecte a l'urinocultiu, no és necessària la obtenció d'un cultiu d'orina en la sèpsia vertical, ja que el percentatge de positius és baix, sobretot durant les primeres 72 hores de vida, el mètode d'obtenció estèril mitjançant punció suprapúbica no està exempta de complicacions i no seria la causa de la sèpsia vertical (245).

Al segon període trobem un 21,2% de pacients amb creixement del microorganisme a altres localitzacions.

### **11.1.3.7. Evolució dels pacients amb de la sèpsia vertical**

A la nostra la mortalitat va ser d'un 27,4%, amb reducció al segon període, però no estadísticament significativa (34,5% respecte a 21,4%). Aquestes dades són superiors a les reportades a Espanya pel «Grupo Castrillo» (on reporten entre 8-18% de mortalitat) (58)

Si mirem per períodes i avaluant la mortalitat per cada 1000 nounats vius, al primer període la mortalitat és de 0,76/1000 nounats vius mentre que al segon període la mortalitat és de 0,16/1000 nounats vius amb valors similars als descrits pel «Grupo Castrillo».

Aquest increment en el primer període podria obeir el fet que la nostra sèrie recull 8 anys previs, i els avenços en neonatologia han permès la millora progressiva dels pacients al llarg dels anys.

Al segon període les xifres de mortalitat són similars a les descrites a Espanya (0,13/1000 nounats vius).

Respecte a les complicacions a llarg termini, sobretot recollim complicacions neurològiques.

Tal i com s'ha descrit a la literatura, hi ha alt risc de seqüeles neurològiques, sobretot en el cas que presentin meningitis, principalment paràlisi cerebral, sordesa, confusions o accidents cerebrovasculars (40). Els nadons prematurs són els més susceptibles a patir aquestes complicacions (10,43,151).

També destacar que en el segon període recollim un 9% dels pacients presenten asma. El tractament amb antibiòtics durant el període neonatal, s'ha descrit com un factor de risc independent per presentar sibilants, recolzant la hipòtesi l'alteració en la flora d'aquests pacients pot augmentar el risc d'alteracions pulmonars a llarg termini (246).

### **11.1.3.8. Microorganismes responsables de la sèpsia vertical en funció dels dos períodes**

Respecte als microorganismes, recollim una reducció estadísticament significativa de les infeccions verticals per EGB (comparant els dos períodes), reduint-se d'un 72,4% al primer període a un 27,7% al segon.

Al segon període augmenten els casos d'*E. coli*, passant de 0,07/1000 nounats vius al primer període a 0,1/1000 nounats vius al segon període.

Els nostres resultats són similars als descrits a la literatura, on es recull que la incidència de la sèpsia per EGB s'ha reduït gràcies a la implantació de la profilaxi antibiòtica intrapart. Paral·lelament s'ha vist una augment dels altres microorganismes causals.

Ja en 2002 Stoll et al. Van demostrar l'augment de sèpsies per *E. coli*, principalment en nadons de molt baix pes per edat gestacional comparant el període del 1998 al 2000 respecte a 1991-1993 (247,248). En un estudi similar Bizzarro et al. van demostrar un increment de l'*E. coli* en nadons de molt baix pes entre 1979 i 2007 (247). Hi ha estudis posteriors on s'ha confirmat que l'*E. coli* supera a l'EGB com a microorganisme causal de la sèpsia vertical en nadons de molt baix pes (151,152,249)

És interessant una revisió publicada en 2021 en *Pediatrics*, on es revisen la incidència de sèpsia en nadons de molt baix pes en més de 700 unitats neonatals de 49 estats d' Estats Units entre el 2018-2019 el microorganisme principal segueix sent l'*E. coli*. però 1/3 de les sèpsies són provocades per microorganismes diferents a l'*E. coli* i l'EGB (230).

#### **11.1.4. Sèpsia vertical per EGB comparat amb microorganismes no EGB**

##### **11.1.4.1. Característiques maternes**

En el nostre estudi no trobem diferències entre l'estat de colonització matern, tot i que augmenta el cas de dones colonitzades en les mares de nadons amb fill afecte de sèpsia per EGB (33,3% respecte a 15,6%). Tampoc trobem diferències en l'ètnia de les mares.

Les mares de fills que presenten sèpsia per altres microorganismes sí presenten un increment de profilaxi intrapart, que és estadísticament significatiu, dades que també es recullen a la literatura, on es postula el tractament antibiòtic intrapart com un factor de risc per l'augment de sèpsies per altres microorganismes, sobretot gèrmens gram negatius (58).

Quant a altres factors de risc, no trobem diferències estadísticament significatives, sent similars el número de gestants amb febre materna,

taquicàrdia materna i fetal, corioamnionitis i bossa trencada major o igual a 18 hores.

#### **11.1.4.2. Característiques del part**

Tampoc trobem diferències entre el tipus de part, tot i que veiem que augmenta el número de cesàries en nadons amb sèpsia per altres microorganismes (53,1% respecte a 30%).

#### **11.1.4.3. Característiques neonatals (EGB/no EGB)**

Troblem un augment de nadons prematurs en sèpsies per altres microorganismes amb forta significança estadística (68,8% respecte a 26,7%,  $p < 0,001$ ) i sobretot en nadons de  $<1500\text{g}$  (40,6% de nadons amb sèpsia per altres microorganismes pesen  $<1500\text{g}$  respecte a 3,3%  $p < 0,000$ ), resultats similars als descrits a la literatura com ja hem comentat anteriorment (248).

També hem trobat una menor edat gestacional mitja (33 setmanes respecte a 38,5 setmanes en cas de sèpsies per EGB,  $p < 0,000$ ), i de somatometria en néixer, presentant els nadons amb sèpsia per altres microorganismes un menor pes en néixer, una talla i un perímetre cefàlic inferiors.

En els nadons amb sèpsia per altres microorganismes el test d'Apgar al minut i als 5 minuts és inferior en els nadons amb sèpsia per EGB, fet que ens fa pensar que neixen pitjor i que requereixen més reanimació en néixer. Crida l'atenció que no hi ha diferències entre el pH d'artèria i vena umbilicals entre els dos grups. Postulem que pot ser perquè el valor de pH no el tenim en les primeres sèpsies registrades (ja que encara no es realitzava) i les primeres sèpsies en la dècada dels 80 i els 90 eren predominantment causades per EGB, fet que podria falsificar el resultat.

Quant a la necessitat de reanimació, els nadons amb sèpsia per altres microorganismes, requereixen més maniobres de suport a la transició que els nadons amb sèpsia per EGB (56,2% respecte a 36,7%) sense ser aquesta diferència estadísticament significativa. Principalment requereixen més ventilació i intubació que els nadons amb sèpsia per EGB (ventilació 34,4% respecte a 20% i intubació 18,8% respecte a 6,7%).

#### **11.1.4.4. Manifestacions clíniques i alteracions analítiques dels pacients amb sèpsia vertical EGB/no EGB)**

Reportem un inici de la clínica més tardà en el cas de sèpsia per EGB. La hipòtesi d'aquest inici més precoç en la sèpsia per altres microorganismes, és per l'augment de número de pacients prematurs en aquest grup, on la pròpia prematuritat pot agreujar aquesta simptomatologia.

En un estudi publicat el 2020 a JAMA Pediàtrics, els nadons que no van presentar clínica durant les 72 hores després del naixement (6,4%), el 95% eren nadons a terme. Un únic pacient prematur no va presentar clínica les primeres 72 hores i es tractava d'un prematur moderat-tardà (33 setmanes) (152-249).

A nivell semiològic, trobem diferències estadísticament significatives en el percentatge de taquicàrdia (63,3% en sèpsies per EGB respecte a 87,5% en sèpsies per microorganismes no EGB, p 0,038), taquipnea (60% respecte a 84,4%, p 0,046), hipoactivat (53,3% respecte a 87,5%, p 0,003) i persistència de ductus arteriós (6,7% respecte a 29%, p 0,044).

També és interessant que pràcticament la totalitat de pacients amb sèpsia per microorganismes diferents a l'EGB tenen més de dos símptomes (91%), mentre que només el 53,3% de pacients amb sèpsia per EGB tenen més de dos símptomes.

Respecte a les alteracions analítiques, únicament trobem diferència estadísticament significativa en el percentatge d'hipoglucèmia, més freqüent en els pacients amb sèpsia per altres microorganismes (28% respecte a 3,3%, p 0,013).

#### **11.1.4.5. Evolució dels pacients amb sèpsia vertical (EGB/no EGB)**

Respecte a l'evolució, veiem que la mitjana de dies d'antibiòtics són 7-8 dies.

Crida l'atenció que a la nostra revisió no trobem diferències estadísticament significatives amb la mortalitat dels dos grups, troballes que varien del descrit a la literatura, on les sèpsies per gram negatius, principalment per *E. coli* estan associades a una mortalitat més elevada (152,249)

La interpretació que trobem per a aquestes troballes, és que els pacients recollits per sèpsia per EGB són predominantment de la dècada dels 80-90 (abans de la implantació del protocol de cribratge i profilaxi antibiòtica a les gestants) i els avenços en neonatologia respecte al maneig de la sèpsia i les cures generals dels nounats han permès la millora en la supervivència en els darrers anys, fet que quedaria compensat amb l'augment de la mortalitat entre els nadons prematurs, que són els que principalment presenten sèpsies per altres microorganismes, i en els que s'ha descrit una mortalitat més elevada (230).

#### **11.1.4.6. Localització del microorganisme (EGB/no EGB)**

No trobem diferències estadísticament significatives en la localització de sèpsies per EGB i les no EGB. Tampoc trobem més incidència de meningitis (clàssicament s'havia descrit les sèpsies per E coli com mes risc d'afectació meníngia (247) ni l'aïllament dels microorganismes en altres localitzacions.

#### **11.1.5. Impacte del protocol d'observació clínica davant del risc d'infecció neonatal:**

##### **11.1.5.1. Selecció de la mostra**

Al nostre estudi vam identificar un 9,5% de nounats de més de 35 setmanes amb factors de risc d'infecció per presentar un o més factors de risc, percentatge molt similar a altres estudis publicats (206,219).

##### **11.1.5.2. Factors de risc per la infecció neonatal**

Respecte els nadons inclosos en l'estudi, comparant els dos períodes (abans de la implantació del protocol i posterior) veiem que el principal factor de risc és la bossa trencada de major o igual a 18 hores, presentant-lo un 62,5% de les gestants (67,4% en el primer període i 52,1% en el segon període, sense diferències estadísticament significatives), amb resultats similars als descrits a altres estudis (206).

El segon factor de risc és la colonització materna per EGB, present en un 28,3% (35,5% en el primer període i 19,6% en el primer, p 0,002).

El tercer factor de risc és la febre materna intrapart (18,7% n=58), més freqüent al primer període que al segon (25,4% respecte a 13,4% en el segon).

Respecte les gestants que presenten més de dos factors de risc, aquestes són el 20,9%, 29,7% en primer període i 13,9% en el segon, disminució estadísticament significativa (p 0,001).

Un 60,64% de gestants reben profilaxi antibiòtica, 45,65% en el primer període i 72,67% en el segon, i un 27% reben profilaxi per EGB sense diferències entre ambdós grups. en el segon.

#### **11.1.5.3. Característiques neonatals**

Quant als dos grups, no trobem diferències estadísticament significatives entre ambdós, presentant una edat gestacional mitja de 39,1 setmanes. Recollim un 11,9% de pacients prematurs tardans (entre 35 i 37 setmanes), 15,2% en el primer període i 9,3% en el segon, sense diferències significatives.

La somatometria de la població estudiada és: un pes mig de 3219,5 grams, una talla de 49,2 centímetres i un perímetre cefàlic de 34,22 cm (sense diferències entre ambdós grups).

La majoria de nadons tenen una puntuació en el Test d'Apgar al minut superior a 8 (92,5% en el primer període i 93,6% en el segon) i superior a 9 als 5 minuts (97,82% el primer període i 94,7% al segon). La majoria de nadons no requereixen reanimació, sent aquest número superior al segon període (94,7% al segon període respecte a 80,4% al primer).

#### **11.1.5.4. Realització d'exploracions complementàries**

La implantació del nou protocol suposa una reducció de la realització d'analítiques en aquests nadons, passant d'un 97% en el primer període a un 9,3% en el segon, reducció amb forta significança estadística (p 0,000).

Encara és més evident en la realització d'una segona analítica, ja que no es realitza cap en el segon període, mentre que en el primer es realitza en un 23,2%.

### 11.1.5.5. Ingress a la Unitat Neonatal

Un 4,8% requereixen ingress a la Unitat Neonatal, un 8,69% al primer període i 1,74% al segon, essent aquesta reducció estadísticament significativa. La reducció encara és més important per als nadons que ingressen a la UCI Neonatal per sospita de sèpsia, sent un 7,8% al primer període (91,7% del total d'ingressos) respecte a un 0,6% en el segon.

L'inici de la clínica és precoç, amb una mitja de 3,8 hores al primer període i 10 al segon.

En el cas dels ingressos al primer període, un 3,6% ingressen per alteracions analítiques (45,4% dels pacients que ingressen amb sospita de sèpsia), mentre que al segon període no ingressa cap pacient per alteració analítica.

Dels nadons que ingressen, un 91,7% reben antibiòtics intrapart al primer període, respecte a un 33,3% en el segon, disminució amb significança estadística.

Es detecta un únic cas de sèpsia en el període d'estudi. Es tracta d'una sèpsia per *E. coli* en un nadó en que es realitza analítica en el primer període per factors de risc, estant asimptomàtic.

La reducció de proves complementàries, d'ingrés i d'administració d'antibiòtics al nostre estudi és estadísticament significatiu, sense un increment de sèpsies verticals, fet que mostra un impacte positiu de la implantació del protocol, sense augment de risc, tal i com s'ha descrit en altres publicacions recents (250-252)

Tal i com ja han demostrat altres autors, el nostre estudi mostra que és essencial l'observació clínica exhaustiva en els nadons amb factors de risc d'infecció, ja que en el cas de presentar símptomes s'ha d'implantar el tractament sense demora (253).

En el primer període un 50% de pacients amb sospita de sèpsia ingressen per alteracions analítiques, estant asimptomàtics, provocant una separació mare-nadó únicament per alteracions de paràmetres. Amb el maneig menys invasiu basat en l'observació clínica es redueixen els estudis analítics i



secundàriament l'ingrés a la Unitat Neonatal. Aquests resultats són similars als publicats per altres autors (206).

En un estudi retrospectiu realitzat en 3 Unitats Neonatals d'Itàlia, on es van recollir 2092 nounats en els que es va realitzar observació clínica, en únicament un 0,9% es va realitzar analítica i un 0,3% van rebre antibiòtics, mostrant una reducció significativa comparat amb el maneig previ (254).

Berardi et al van reportar una reducció de la realització de tests de laboratori i menor ús d'antibiòtics sense increment del seguiment dels nadons a llarg termini (255).

Molts estudis han demostrat la poca utilitat dels tests de laboratori, ja que tenen poc valor predictiu pels pacients asimptomàtics i tenen poca utilitat en decidir que nadons han de ser tractats amb antibiòtics (214,241,256-258).

Altres estudis també han demostrat que estar asimptomàtic té un alt valor predictiu negatiu tot i tenir factors de risc (208,209,259).

L'ús d'antibiòtics al període neonatal té importants efectes adversos, ja que pot promoure l'aparició de patògenes resistents i provocar una disrupció del desenvolupament de la microbiota intestinal (260,261).

El tractament antibiòtic precoç i prolongat també pot augmentar el risc d'enterocolitis necrosant i sèpsia tardana en nounats prematurs. També s'han descrit efectes adversos a llarg termini, com més risc de malaltia inflamatòria intestinal, obesitat i sibilants i èczema atòpic (246,261,262).

La reducció de realització de proves complementàries també té un efecte econòmic, en el nostre cas petit si mirem el número d'exploracions complementàries (2579,9 euros). Un estudi brasiler mostra que es van reduir costos en un 45,2% comparat amb l'estratègia clàssica (263).

La reducció d'ingressos també millora el vincle mare-nadó, ja que ingressar en una unitat neonatal suposa un retard en l'inici de la lactància materna, un augment de prescripció de fórmula d'alimentació i incrementa l'ansietat, l'estrès i la depressió materna (264).

Al nostre estudi no hem trobat un retard en el diagnòstic o un increment de la severitat dels casos. Altres estudis han demostrat les mateixes dades (63,218, 262).

També hem observat una reducció del nombre d'ingressos en els nadons fills de mare amb sospita de triple I, mostrant que l'observació clínica és també segura en aquests nadons que es mantenen asimptomàtics, dades que coincideixen amb estudis previs (262). Tot i que no queda recollit en l'estudi, al nostre centre abans del 2018 tots els nadons fills de mare amb sospita de corioamnionitis ingressaven a la Unitat Neonatal, tot i que estiguessin asimptomàtics. La introducció del concepte de triple I, com hem vist anteriorment, bàsicament evita sobretractar les mares amb febre durant el treball de part, ja que aquesta febre pot ser provocada per l'analgèsia epidural o per treball de part prolongat, millora el diagnòstic clínic de la infecció intrauterina i permet identificar millor a les mares amb més risc d'infecció.



# CONCLUSIONS

---



## 12. CONCLUSIONS

- 1) La incidència de sèpsia vertical al nostre centre és de **1,12/1000 nounats vius**.
- 2) Els principals microorganismes són l'estreptococ del grup B (48,4%) i l'*Escherichia coli* (18,9%).
- 3) La incidència global de la sèpsia vertical es redueix de manera estadísticament significativa a partir del 1998, moment de la implantació de la profilaxi per estreptococ del grup B ,passant de **2,21/1000 nounats vius** al primer període a **0,78/1000 nounats vius** al segon període.
- 4) En relació a la sèpsia causada per estreptococ del grup B, evidenciem una gran reducció després del 1998, passant de **1,6/1000 nounats vius** de 1988 a 1997 a **0,21/1000 nounats vius** de 1998 a 2021.
- 5) Paral·lelament, hi ha un augment d'infeccions per altres microorganismes diferents a l'estreptococ del grup B, passant de **0,19/1000 nounats vius** al primer període a **0,59/1000 nounats vius** al segon període.
- 6) L'inici de la clínica no s'allarga més de 32 hores, amb una mitjana de 14 hores, fet que permet delimitar el període de l'observació clínica dels pacients amb risc baix de sèpsia i asimptomàtics al voltant 36 hores.
- 7) Els nounats amb sèpsia precoç per microorganismes diferents a l'estreptococ del grup B són d'edat gestacional inferior.
- 8) L'observació clínica en els nounats de 35 setmanes o més d'edat gestacional amb factors de risc d'infecció asimptomàtics al naixement és una actuació segura i eficaç; suposa una reducció de realització d'analítiques així com del número d'ingressos i de l'administració d'antibiòtics, sense augment del número de sèpsies precoces no diagnosticades.



# ANNEXOS

---





# 13. ANNEXOS

## 13.1. ANNEX 1: DICTAMEN DEL COMITÈ D'ÈTICA



**Germans Trias i Pujol**  
Hospital

Comitè d'Ètica de la Investigació



### DICTAMEN DEL COMITÈ D'ÈTICA DE LA INVESTIGACIÓ

El Dr. Magí Farré Albaladejo, President del Comitè d'Ètica de la Investigació de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,

#### CERTIFICA

Que aquest Comitè ha avaluat la proposta de realització del projecte d'investigació:

<b>CODI</b>	<b>SNP1988</b>	<b>REF.CEI</b>	<b>PI-19-214</b>
<b>TÍTOL</b>	Evolució de la sèpsia neonatal precoç en un hospital de tercer nivell. Impacte del protocol de profilaxi davant l' <i>Streptococcus agalactiae</i> (EGS). Versió: 2 (29/11/2019)		
<b>PROMOTOR</b>	D. Esteban Oliva (Servei de Pediatria - HUGTIP)		

i considera que:

- Es compleixen els requisits necessaris d'idoneïtat del protocol en relació amb els objectius de l'estudi i que l'estudi compleix amb els aspectes que es recullen a la Llei d'Investigació Biomèdica 14/2007.
- El procediment previst per al maneig de dades personals és adequat.
- La capacitat de l'investigador i els seus col·laboradors, així com els mitjans disponibles són apropiats per realitzar el projecte.
- En cas d'obtenció i processament de mostres biològiques, aquesta s'adequarà al que preveu el Reial Decret 1716/2011.


Que aquest Comitè ha decidit emetre DICTAMEN FAVORABLE en la reunió celebrada el dia 13/12/2019 acceptant que l'esmentat estudi sigui realitzat a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol per **Dolors Esteban Oliva** del servei de Pediatria com investigadora principal.

Que a l'esmentada reunió es van complir els requisits que estableix la legislació vigent perquè la decisió de l'esmentat CEI sigui vàlida.

Que el CEI de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol tant en la seva composició como en els seus procediments, compleix amb les normes de BPC (CHMP/ICH/135/95) i amb la legislació vigent que regula el seu funcionament, i que la **composició del CEI** és la indicada en l'**annex I**.

Que en el supòsit que algun membre del CEI sigui investigador principal o col·laborador de l'estudi avaluat, aquest s'absentarà de la reunió durant la deliberació i presa de decisió.

Signat a Badalona, a 13 de desembre de 2019

  
Dr. Magí Farré Albaladejo

  
Comitè d'Ètica de la Investigació

## 13.2. ANNEX 2: DICTAMEN DEL COMITÈ D'ÈTICA



**Germans Trias i Pujol**  
Hospital

Comitè d'Ètica de la Investigació



Institut Català  
de la Salut

### DICTAMEN DEL COMITÈ DE ÈTICA DE LA INVESTIGACIÓN

El Dr. Magí Farré Albaladejo, Presidente del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de realización del proyecto de investigación:

<b>CÓDIGO</b>	<b>OBC2021</b>	<b>REF.CEI</b>	<b>PI-22-133</b>
<b>TÍTULO</b>	Impacte de la implantació d'un nou protocol d'actuació davant el risc d'infecció neonatal basat en l'observació clínica en un Hospital de Tercer nivell. Versión 2		
<b>PROMOTOR</b>	D. Esteban Oliva (Servei de Pediatria - HUGTIP)		

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y que el estudio cumple con los aspectos que se recogen en la Ley de Investigación Biomédica 14/2007.
- El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, así como los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el proyecto.
- En caso de obtención y procesamiento de muestras biológicas, ésta se adecuará a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.

Que este Comité ha decidido emitir DICTAMEN FAVORABLE en la reunión celebrada el día 17/06/2022 aceptando que dicho estudio sea realizado en el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol por **Dolors Esteban Oliva** del servicio de Pediatría como investigador/a principal.

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente para que la decisión del citado CEI sea válida.

Que el CEI del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CHMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la **composición del CEI** es la indicada en el **anexo I**.

Que en el supuesto que algún miembro del CEI sea investigador principal o colaborador del estudio evaluado, éste se ausentará de la reunión durante la deliberación y toma de decisión.

Lo que firmo en Badalona, a 17 de junio de 2022

Dr. Magí Farré Albaladejo



**Germans Trias i Pujol**  
Hospital

Comitè d'Ètica de la Investigació



Institut Català  
de la Salut

#### ANEXO I: COMPOSICIÓN CEI HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL

##### **Presidente**

Farré Albaladejo, Magí. Farmacología Clínica

##### **Vicepresidente**

Oriol Rocafiguera, Albert. Hematología y Hemoterapia (ICO)

##### **Secretaria Técnica**

Fortes Villegas, Àngels. Filología (IGTP)

##### **Vocales**

Álamo Junquera, M<sup>a</sup> Dolors. Medicina Preventiva

Arco Rodríguez, Sandra. Enfermería (BSA)

Berdasco Menéndez, María. Biología (IJC)

Bret Garriga, Esteve. Representante del Paciente

Carabías Ané, Lidia. Farmacia hospitalaria

Casanovas Cuellar, Cristina. Enfermería

Hernández Pérez, María. Neurología

Huertas Zurriaga, Ariadna. Enfermería

Jiménez López, Irene. Unidad de Atención a la Ciudadanía

López Andrés, Anna. Farmacología Clínica (IGTP)

Margelí Vila, Mireia. Oncología Médica (ICO)

Méndez García, Miriam. Jurista (Experta en protección de datos)

Montané Esteva, Eva. Farmacología Clínica

Palomeras Benítez, Joan. Jurista

Papaseit Fontanet, Esther. Farmacología Clínica.

Peláez de Loño, Jordi. Farmacia (CATSALUT)

Prats Cabacés, Lluís. Radiofísica Hospitalaria (ICO)

Puyalto de Pablo, Paloma. Radiología

Romeu Fontanillas, Joan. Medicina Interna -VIH



# ÍNDEX DE TAULES I GRÀFICS



## 14. ÍNDEX DE TAULES, GRÀFICS I FIGURES

### 14.1. ÍNDEX DE TAULES

Taula 1: Factors de risc per la sèpsia neonatal precoç.....	59
Taula 2: Criteris de corioamnionitis .....	60
Taula 3: Criteris de corioamnionitis subclínica.....	61
Taula 4: Classificació de febre materna aïllada i triple I.....	63
Taula 5: Etiologia de la sèpsia de transmissió vertical .....	66
Taula 6: Número de parts a l'any durant el període 1988-2021.....	128
Taula 7: Número de naixements a l'any durant el període 1988-2021 .....	130
Taula 8: Ingressos a la Unitat Neonatal en el període 1988-2021 .....	133
Taula 9: Nounats nascuts <1500g.....	136
Taula 10: Estat de colonització materna al moment del part (1998-2021).....	139
Taula 11: Cribratge efectuat a les gestants.....	141
Taula 12: Percentatge de dones amb cultiu positiu (en les dones en que es va fer el cribratge). .....	143
Taula 13: Número de casos de sèpsia vertical en funció dels anys i els nounats vius (1988-1997).....	145
Taula 14: Número de casos de sèpsia vertical en funció dels anys i els nounats vius (1998-2021) .....	146
Taula 15: Microorganismes responsables dels nadons amb sèpsia vertical ingressats a la Unitat Neonatal (ingressos propis i externs 1988-2021).....	147
Taula 16: Microorganismes responsables de la sèpsia v ertical en nadons nascuts a l'Hospital Germans Trias i Pujol (1988-2021) .....	148



Taula 17: Microorganismes responsables de la sèpsia vertical en nadons nascuts a l'Hospital Germans Trias i Pujol de <1500g (1998-2021).....	149
Taula 18: Incidència de la sèpsia vertical en ambdós períodes. ....	149
Taula 19: Descripció de les característiques maternes .....	151
Taula 20: Característiques del part .....	155
Taula 21: Característiques epidemiològiques dels nadons amb sèpsia vertical (comparativa d'ambdós períodes).....	156
Taula 22: Característiques neonatals .....	156
Taula 23: Clínica dels nadons amb sèpsia vertical .....	157
Taula 24: Alteracions analítiques en els nadons amb sèpsia vertical .....	159
Taula 25: Evolució dels nadons .....	161
Taula 26: Mètode diagnòstic .....	162
Taula 27: Microorganismes responsables de la sèpsia vertical en nadons nascuts a l'Hospital Germans Trias i Pujol comparant ambdós períodes (1988-1997 i 1998-2021).....	166
Taula 28: Microorganismes en funció d'ambdós períodes .....	166
Taula 29: Microorganismes responsables de la sèpsia vertical en funció d'ambdós períodes en nadons <1500g .....	169
Taula 30: Evolució en els anys .....	171
Taula 31: Evolució de la sèpsia per EGB i altres microorganismes en funció dels dos períodes .....	175
Taula 32: Descripció de les característiques maternes (EGB/no EGB) .....	176
Taula 33: Característiques del part (EGB/no EGB) .....	178
Taula 34: Característiques neonatals (EGB/no EGB).....	179
Taula 35: Clínica dels nadons amb sèpsia per EGB i no EGB .....	184
Taula 36: Alteracions analítiques en nadons amb sèpsia per EGB i no EGB .....	188
Taula 37: Evolució dels nadons amb sèpsia per EGB i no EGB .....	189
Taula 38: Localització dels microorganismes .....	190

Taula 39: Factors de risc per infecció neonatal vertical .....	203
Taula 40: Característiques neonatals dels nadons amb factors de risc d'infecció.....	204
Taula 41: Realització de proves complementàries en els nadons amb factors de risc d'infecció.....	205
Taula 42: Ingress a la Unitat Neonatal dels nadons avaluats amb factors de risc d'infecció .....	207

## 14.2. ÍNDEX DE GRÀFICS

Gràfic 1: Causes de part prematur.....	54
Gràfic 2: Esquema d'elevació de reactants de fase aguda i citocines proinflamatories en resposta a l'infecció .....	89
Gràfic 3: Número de parts a l'any en el període 1988-2021.....	129
Gràfic 4: Número de naixements a l'any en el període 1988-2021 .....	131
Gràfic 5: Ingressos a la Unitat Neonatal en el període 1988-2021 .....	134
Gràfic 6: Procedència dels ingressos propis i externs.....	134
Gràfic 7: Percentatge d'ingressos propis i externs .....	135
Gràfic 8: Percentatge de nadons <1500g respecte al total de parts.....	137
Gràfic 9: Percentatge de mortalitat en funció dels anys .....	138
Gràfic 10: Estat de colonització per EGB en les gestants al moment del part.....	140
Gràfic 11: Percentatge de dones en que es va fer cribratge.....	142
Gràfic 12: Percentatge de dones amb cultiu positiu (en les dones en què es va fer cribratge).....	144
Gràfic 13: Profilaxi antibiòtica intrapart .....	144
Gràfic 14: Profilaxi antibiòtica intrapart en gestants colonitzades per EGB. ....	145
Gràfic 15: Sèpsia en nadons <1500g. ....	147
Gràfic 16: Sèpsia vertical a HUGTP en funció dels dos períodes .....	150
Gràfic 17: Procedència de les mares en funció dels dos períodes. ....	152

Gràfic 18: Profilaxi intrapart en funció dels dos períodes .....	154
Gràfic 19: Nadons amb elevació de la PCR comparant ambdós períodes (%) .....	160
Gràfic 20: Nadons amb hipoglucèmia comparant ambdós períodes (%) .....	161
Gràfic 21: Mètode diagnòstic (1988-1997 i 1998-2021) .....	165
Gràfic 22: Microorganismes en funció d'ambdós períodes .....	167
Gràfic 23: Microorganismes en nadons de <1500g en funció d'ambdós períodes.....	170
Gràfic 24: Evolució de la sèpsia vertical per EGB.....	173
Gràfic 25: Evolució de la sèpsia vertical per EGB en funció de les diferents estratègies de prevenció.....	173
Gràfic 26: Incidència de la sèpsia vertical per EGB en ambdós períodes .....	174
Gràfic 27: Incidència de la sèpsia vertical per microorganismes no EGB en ambdós períodes .....	175
Gràfic 28: Incidència de la sèpsia vertical per <i>E. Coli</i> en ambdós períodes.....	176
Gràfic 29: Profilaxi intrapart (sèpsia per EGB i sèpsia per altres microorganismes): .....	177
Gràfic 30: Edat gestacional mitjana (EGB/no EGB).....	180
Gràfic 31: Número de nadons prematurs (EGB/no EGB).....	180
Gràfic 32: Nadons de pes <1500g (EGB/no EGB) .....	181
Gràfic 33: Pes mig (grams) (EGB/no EGB).....	181
Gràfic 34: Talla mitja (cm): (EGB/no EGB).....	182
Gràfic 35: Perímetre cefàlic mig (cm) (EGB/ no EGB) .....	182
Gràfic 36: Test d'Apgar al minut mig (EGB/no EGB).....	183
Gràfic 37. Test d'Apgar als 5 minuts mig (EGB/ no EGB).....	183
Gràfic 38: Inici de la clínica en hores (EB/ no EGB) .....	185

Gràfic 39: Nadons que presenten taquicàrdia durant l'episodi de sèpsia (EGB /no EGB) .....	186
Gràfic 40: Nadons que presenten taquipnea durant l'episodi de sèpsia (EGB/ no EGB) .....	186
Gràfic 41: Nadons que presenten hipoactivitat durant l'episodi de sèpsia (EGB /no EGB) .....	187
Gràfic 42: Nadons que presenten persistència de ductus arteriós durant l'episodi de sèpsia (EGB/ no EGB).....	187
Gràfic 43: Nadons que presenten dos o més símptomes durant l'episodi de sèpsia (EGB /no EGB).....	188
Gràfic 44: Nadons que presenten hipoglucèmia durant l'episodi de sèpsia (EGB /no EGB) .....	189
Gràfic 45: Distribució dels nounats d'estudi en l'observació clínica de l'impacte de la implantació d'un nou protocol d'actuació davant del risc d'infecció neonatal.....	202
Gràfic 46: Realització d'analítica en els nadons amb factors de risc d'infecció comparant ambdós períodes.....	205
Gràfic 47: Realització de més d'una analítica en els nadons amb factors de risc d'infecció comparant ambdós períodes .....	206
Gràfic 48: Distribució dels ingressos de la població a estudi .....	208
Gràfic 49: Ingrés a la Unitat Neonatal de nadons amb factors de risc d'infecció asimptomàtics per períodes .....	209
Gràfic 50: Administració d'antibiòtics en nadons amb factors de risc d'infecció asimptomàtics per períodes.....	209
Gràfic 51: Administració d'antibiòtics globals en nadons ingressats a la Unitat Neonatal de l'Hospital Germans Trias i Pujol (2020-2021).....	210

### 14.3. ÍNDEX DE FIGURES

Figura 1: Esquema de resposta immune innata i adquirida .....	50
Figura 2: Infecció intrauterina i part prematur.....	56

Figura 3: Algoritme d'actuació en nadons  
de >35 setmanes amb risc d'infecció (HUGTP)..... 57

Figura 4: Algoritme d'actuació en nadons  
de <35 setmanes amb risc d'infecció (HUGTP)..... 95

Figura 5: Algoritme d'actuació en nadons  
de <35 setmanes..... 98

# BIBLIOGRAFIA

---



## 15. BIBLIOGRAFIA

1. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ. Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Disease. *Pediatrics*. 2019;144 (2):e20191881: 1-17.
2. Vornhagen J, Adams Waldorf KM, Rajagopal L. Perinatal Group B Streptococcal Infections: Virulence Factors, Immunity, and Prevention Strategies. *Trends in Microbiology*. 2017;25 (11): 919-31.
3. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. Lancet Publishing Group. 2017;390 (10104): 1770-80.
4. Koenig JM, Keenan WJ. Group B Streptococcus and Early-Onset Sepsis in the Era of Maternal Prophylaxis. *Pediatric Clinics of North America*. 2009; 56 (3):689-708.
5. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Smith PB. Early and Late Onset Sepsis in Late Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis Journ*. 2009; 28 (12): 1052-1056.
6. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev*. 2012;88 (suppl 2): S69-74.
7. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: An updated systematic analysis. *Lancet*. 2015 (9966);385:430-440.
8. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Current Opinion in Pediatrics*. 2016;28 (2):135-140.



9. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight JAMA. 2004;292 (19):2357-2365.
10. Patel RM. Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. Am J Perinatol. 2016;33 (3):318-28.
11. Heath PT, Jardin L. Child health Neonatal infections : group B streptococcus . Clinical Evidence. 2014 (4):1-9.
12. Mendoza-Palomar N, Balasch-Carulla M, González-Di Lauro S, Céspedes MC, Andreu A, Frick MA, et al. Escherichia coli early-onset sepsis: trends over two decades. Eur J Pediatr. 2017;176 (9):1227-34.
13. Davies A, Silvestre C, Vyas H. Sepsis: what is old is new! Paediatrics and Child Health. 2017; 27 (5): 229-232.
14. Kale A, Jaybhaye DL, Bonde V. Neonatal sepsis: An update. Iran J Neonatol. 2014;4 (4):39-51.
15. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock. JAMA. 2016;315 (8):801-810.
16. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest. 1992;101 (6): 1644-55.
17. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D. International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003;101 (6):1250-6.
18. Hilarius KW, Skippen P, Kisson M. Early recognition and emergency treatment of sepsis and septic shock in children. Ped Emergency Care. 2020; 26 (2):101-106.
19. Prusakowski MK, Chen AP. Pediatric Sepsis. Vol. 35, Emergency Med Clin. 2017;35 (1):123-138.

20. Calandra T, Cohen J. The International Sepsis Forum Consensus Conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2005; 33 (7): 1538-48.
21. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2005; 6 (1): 2-8.
22. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmit C, French C, Machado F, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of Sepsis and Shock Septic 2021. *Critical Care Medicine.* 2021; 49:e1063-e1143.
23. Kawasaki T, Shime N, Straney L, Bellomo R, Maclaren G, Pilcher D, Schlapbach L. Paediatric sequential organ failure assessment score (pSOFA): a plea for the world-wide collaboration for consensus. *Intensive Care Med.* 2018;44:995-7..
24. Bedford Russell AR. Neonatal sepsis. *Paediatr Child Health.* 2015;17: 129-133.
25. Stephannie M.B, Voller MB, Myers PJ. Neonatal Sepsis. *Clin Pediatr Emerg Med.* 2016; 17 (2): 129-133.
26. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Seminar Neonatal sepsis. *New Engl J Med.* 2017;390:1770-80.
27. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Dele Davies H. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27 (1): 21-47.
28. Iroh Tam PY, Bendel CM. Diagnostics for neonatal sepsis: Current approaches and future directions. *Pediatric Research.* 2017; 82 (4):574-83.
29. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. Vol. 15, *Pediatric Critical Care Medicine.* 2014; 15 (6): 523-528.
30. Grossman , Tompkins. Group B Beta-hemolytic Streptococcal meningitis in mother and infant. *Medical Intelligence.* 1974; 290:387-388.

31. Gluck L, Wood HF, Fousek MD. Septicemia of the newborn. *Pediatr Clin North Am.* 1966;13 (4):1131-48.
32. Harris MC, Polin RA. Neonatal septicemia. *Pediatr Clin North Am.* 1983;30 (2):243-58.
33. Teele DW, Dahsefsky B, Rakusan T, Klein JO. Meningitis after lumbar puncture in children with bacteriemia. *New Engl J Med.* 1981;305 (18):1079-1081.
34. Anderson MR, Blumer JL. Advances in the therapy for sepsis in children. *Ped Clin Nor Am.* 1997; 44 (1):179-205.
35. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes. *Journal of Infection.* 2014;68 (Suppl1):S24-S32.
36. Hornik CP, Becker KC, Benjamin DK, Li J, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Ped Infect Dis J.* 2012;31 (8):799-802.
37. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol.* 2008;28 (4):275-281.
38. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Li J, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M, et al. Use of the Complete Blood Cell Count in Late-Onset Neonatal Sepsis. *Ped Infect Dis J.* 2012;3 (8): 799-802.
39. Simon AK, Hollander GA, Mcmichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci.* 2015;282 (1821):1-9.
40. Chu SM, Hsu JF, Lee CW, Lien R, Huang HR, Chiang MC, et al. Neurological Complications after Neonatal Bacteremia: The Clinical Characteristics, Risk Factors, and Outcomes. *Plos One.* 2014;9 (11): 1-8.
41. Lee HC, Bardach NS, Maselli JH, Gonzales R. Emergency department visits in the neonatal period in the United States. *Pediatr Emerg Care.* 2014;30 (5):315-8.

42. Yorita KL, Holman RC, Sejvar JJ, Steiner CA, Schonberger LB. Infectious disease hospitalizations among infants in the United States. *Pediatrics*. 2008;121 (2):244-52.
43. Mitha A, Foix-L'Hélias L, Arnaud C, Marret S, Vieux R, Aujard Y, et al. Neonatal infection and 5-year neurodevelopmental outcome of very preterm infants. *Pediatrics*. 2013;132 (2):e372-80.
44. Melville JM, Moss TJM, Spencer SJ, Garcia-Segura LM. The immune consequences of preterm birth. *Frontiers in Neuroscience*. 2013;7 (79): 1-39.
45. Aggarwal R, Sarkar N, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the Newborn. *Indian J Pediatr*. 2001;68 (12):1143-1147.
46. Faa G, Fanni D, Gerosa C, Nemolato S, Faa A, Obinu E, et al. Multiple organ failure syndrome in the newborn: Morphological and immunohistochemical data. *J Mater Fetal Neonatal Med*. 2012;25 (suppl 5):68-71.
47. Alshaikh B, Yusuf K, Sauve R. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2013;33 (7):558-64.
48. Pammi M, Weisman LE. Late-onset sepsis in preterm infants: Update on strategies for therapy and prevention. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13 (4):487-504.
49. Bonet M, Souza JP, Abalos E, Fawole B, Knight M, Kouanda S, et al. The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): study protocol. *Reprod Health*. 2018;15 (1):16:1-47.
50. López Sastre JB, Pérez Solís D. Definiciones de sepsis neonatal: Un largo camino por recorrer. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65 (6):525-8.
51. Wynn JL, Polin RA. Progress in the management of neonatal sepsis: the importance of a consensus definition. *Ped Res*. 2018;83 (1-1):13-15.
52. Fernandez Colomer B, Cernada Badia M, Coto Cotallo D, Lopez Sastre J. The Spanish National Network Grupo Castrillo: 22 Years

- of Nationwide Neonatal Infection Surveillance. *Am J Perinatol*. 2020;37 (4):S71-5.
53. López Sastre J, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Fernández Colomer B. Reflexiones en torno a la infección en el recién nacido. *An Esp Ped*. 2002; 56 (6): 493-6.
54. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of Neonates Born at  $\geq 35$  0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*. 2018;142 (6):20182894: 1-10.
55. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al. The Burden of Invasive Early-onset Neonatal Sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30 (11): 937-941.
56. Stoll BJ. Early-onset neonatal sepsis: A continuing problem in need of novel prevention strategies. *Pediatrics*. 2016; 138 (6):e20163038:1-3.
57. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016; 138 (6):1-10.
58. López-Sastre J, Fernandez B, Coto D. Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. *Acta Paediatr*. 2005; 94 (4):451-7.
59. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Protocol de seguiment de l'embaràs a Catalunya. Direcció General de Salut Pública Barcelona. 2005: 1-371.
60. Puopolo KM. Neonatal sepsis evaluation across the pond. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.105 (2):116-7.
61. Nanduri SA, Petit S, Smelser C, Apostol M, Alden NB, Lee ;, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset and Late-Onset Group B Streptococcal Disease in the United States, 2006 to 2015. *JAMA Pediatr*.2019;173 (3):224-33.

62. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Clinical and microbiologic characteristics of early-onset sepsis among very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36 (5):477-481.
63. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, van Meurs KP, et al. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli Disease Continues. *Pediatrics*. 2011;127 (5): 816-826.
64. 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 (5):1155-63.
65. Obert R, Oldenberg LG, Ohn J, Auth CH, Illiam W, Ndrews WA. Intrauterine Infection and Preterm Delivery. *N Eng J Med*. 2000;342 (20):1500-1507.
66. Blanc WA. Pathways of fetal and early neonatal infection. Viral placentitis, bacterial and fungal chorioamnionitis. *J Pediatr*. 1961;59 (4):473-96.
67. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D, Harris-Haman PA. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Advances in Neonatal Care*. 2021;2 (1) :49-60.
68. Cuenca AG, Wynn JL, Moldawer LL, Levy O. Role of innate immunity in neonatal infection. *Am J Perinatol*. 2013;30 (2):105-12.
69. Delaney RM, Frazer LC, Lane M, Bauserman MS. The Immune System. *Fetal Neonatal Physiol Advanced Practice Nurse*. 2021; 00:1-12.
70. Zhang X, Zhivaki D, Lo-Man R. Unique aspects of the perinatal immune system. *Nature Publishing Group. Nat Rev Immunol*. 2017;17 (8):495-507.
71. Wynn JL, Levy O. Role of Innate Host Defenses in Susceptibility to Early Onset Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol*. 2010; 37 (2):307-337.

72. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371 (9606):75-84.
73. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Why focus on preterm birth? Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health*. 2013; 10 (suppl 1):S2:1-14.
74. Murray C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392 (10159):1789-1858.
75. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: Definition, pathologic features, and clinical significance. *American J. Obstet Gynecol*. 2015;213 (Suppl 4):S29-52.
76. Suff N, Story L, Shennan A. The prediction of preterm delivery: What is new? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019; 24 (1):27-32.
77. Di Renzo GC, Tosto V, Giardina I. The biological basis and prevention of preterm delivery. *Best Pract Obstetr Gynecol*. 2018; 52:13-22.
78. Eschenbach DA. *Ureaplasma urealyticum* and Premature Birth. *Clinical Infectious Diseases* 1993;17 (Suppl 1):S100-6.
79. Leli C, Mencacci A, Latino MA, Clerici P, Rassa M, Perito S, et al. Prevalence of cervical colonization by *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* in childbearing age women by a commercially available multiplex real-time PCR: An Italian observational multicentre study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018;51 (2):220-5.
80. Joon K, Romero R, Yoon Park J, Lee J, Conde-Agudelo A, Hong JS, et al. Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency. *American J. Obstet Gynecol*. 2019; 221 (2): e1-32.

81. Nadeau H, Sbramanian A, Andrews W. Infection and preterm birth. *SeminFetal Neonat Med*. 2016; 21 (2):100-105.
82. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of Early-Onset Neonatal Infection with Maternal Infection or Colonization: A Global Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos Medicine*. 2013; 10 (8): 1-20.
83. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group b streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* . 1999;103 (6 I):1275.
84. 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 (1): 1-10.
85. Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. *Pediatr Neonatol*. 2018; 59 (3): 231-7.
86. Maisonneuve E, Ancel P-Y, Foix-l'Helias, Marret S, Kayem G. Impacto of clinical and/or histological chorioamnionitis on neurodevelopmental outcomes in preterm infants: a literature review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017; 46 (4):301-316.
87. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJM. The Consequences of Chorioamnionitis: Preterm Birth and Effects on Development. *J Pregnancy*. 2013;2013:412831.
88. Edward R. Newton. Chorioamnionitis and Intraamniotic Infection. *Clin Obstetr Gynecol*. 1993; 36 (4):795-808.
89. Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, Leindecker S, Varner MW, Caritis SN, et al. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: Chorioamnionitis at term and its durationrelationship to outcomes Chorioamnionitis Complications Duration. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191 (1):211-7.
90. Jobe AH. Mechanisms of Lung Injury and Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol*. 2016;33 (11):1076-8.



91. Shatrov JG, Birch SCM, Lam LT, Quinlivan JA, McIntyre S, Mendz GL. Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010; 116 (2 Pt 1):387-92.
92. Mulla ZD, Ebrahim MS, Gonzalez JL. Anaphylaxis in the obstetric patient: analysis of a statewide hospital discharge database. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104 (1):55-9.
93. Azad MB, Konya T, Persaud RR, Guttman DS, Chari RS, Field CJ, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG.* 2016; 123 (6):983-93.
94. Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, et al. Evaluation and Management of Women and Newborns with a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstet Gynecol.* 2016;127 (3):426-36.
95. Puopolo KM, Beigi R, Silverman NS, El-Sayed YY. Intrapartum Management of Intraamniotic Infection. *Obstet Gynecol.* 2017;130 (2):e95- e101.
96. Conde-Agudelo A, Romero R, Jung EJ, José Á, Sánchez G. Management of Clinical Chorioamnionitis: An Evidence-Based Approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223 (6):848-69.
97. Lawrence RA. Breastfeeding: benefits, risks and alternatives. *Current Opinion in Obstet Gynecol.* 2000;12 (6): 519-524.
98. Lawrence RM, Lawrence RA. Breast milk and infection. *Clin Perinatol.* 2004;31 (3):501-28.
99. Embleton ND, Berrington JE. Clinical Trials of Lactoferrin in the Newborn: Effects on Infection and the Gut Microbiome. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2020;94:141-51.
100. Fanaroff AA, Fanaroff JM. Advances in Neonatal Infections. Vol. 37, *Am J. Perinatol.* 2020; 37 (S 02): S5-9.

101. Kenny JF, Zedd AJ. Recurrent Group B Streptococcal Disease in an infant associated with the ingestion of infected mother's milk. Letters to the Editor. *Clinical notes. J Pediatr.* 1977;91 (1):158-159.
102. Procianoy RS, Silveira RC. The Challenges of Neonatal Sepsis Management. *J Ped (Rio J).* 2020; 96 (S1):80-86.
103. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB, et al. Early and Late Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants from a Large Group of Neonatal Intensive Care Units. *Early Hum Develop.* 2012;88 (Suppl 2): S69-74.
104. Hoffman JA, Mason EO, Schutze GE, Tan TQ, Barson WJ, Givner LB, et al. Streptococcus pneumoniae Infections in the Neonate. *Pediatrics.* 2003;112 (5): 1095-102.
105. Pinninti SG, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin Perinatol.* 2018;42 (3):168-175.
106. Tebruegge M, Curtis N. Enterovirus infections in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14 (4):222-7.
107. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17 (3):638-80.
108. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. Red Book: 2021-2024 Committee on Infectious Diseases. 2021.
109. Parente V, Clark RH, Ku L, Fennell C, Johnson M, Morris E, et al. Risk factors for group B streptococcal disease in neonates of mothers with negative antenatal testing. *J. Perinatol.* 2017;37 (2):157-61.
110. Kwatra G, Adrian P v., Shiri T, Buchmann EJ, Cutland CL, Madhi SA. Serotype-specific acquisition and loss of group B Streptococcus recto-vaginal colonization in late pregnancy. *PLoS One.* 2014;9 (6):e98778:1-9.
111. Russell NJ, Seale AC, O'Driscoll M, O'Sullivan C, Bianchi-Jassir F, Gonzalez-Guarin J, et al. Maternal Colonization with Group B

- Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;65 (suppl 2):S100-11.
112. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, Edmond KM, Lawn JE, Heath PT, et al. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;65 (suppl 2):S160-72.
113. Frieden TR, Director Harold Jaffe MW, Stephens JW, Thacker SB, Zaza S, Casey CG, et al. department of health and human services Centers for Disease Control and Prevention Morbidity and Mortality Weekly Report Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Revised Guidelines from CDC, 2010 Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR* 2010;59: RR-10:1-32.
114. Raabe VN, Shane AL. Group B Streptococcus ( *Streptococcus agalactiae* ). *Microbiol Spectr.* 2019;7 (2):1-22.
115. Steer PJ, Russell AB, Kochhar S, Cox P, Plumb J, Gopal Rao G. Group B streptococcal disease in the mother and newborn—A review. *European Journal of Obstetr Gynecol Reproduct Biol.* 2020;252:526-33.
116. Baker CJ, Barrett FF. Group B streptococcal infections in infants. The importance of the various serotypes. *JAMA.* 1974;230 (8):1158-60.
117. Bianchi-Jassir F, Seale AC, Kohli-Lynch M, Lawn JE, Baker CJ, Bartlett L, et al. Preterm Birth Associated with Group B Streptococcus Maternal Colonization Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;65 (suppl 2):S133-42.
118. Seale AC, Blencowe H, Bianchi-Jassir F, Embleton N, Bassat Q, Ordi J, et al. Stillbirth with Group B Streptococcus Disease Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;65 (suppl 2):S125-132.
119. Gibbs RS, Schrag S, Schuchat Perinatal Infections Due to Group B Streptococci. *Clinical Expert Series.* 2004;104 (5):1062-1076.

120. Russell ARB, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: Diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2015;100 (4):F350-4.
121. Le Doare K, O'Driscoll M, Turner K, Seedat F, Russell NJ, Seale AC, et al. Intrapartum Antibiotic Chemoprophylaxis Policies for the Prevention of Group B Streptococcal Disease Worldwide: Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2017;65 (suppl 2):S142-S151.
122. Sgro M, Campbell D, Mellor K, Hollamby K, Bodani J, Shah P. Early-onset GBS in neonates. *Ped and Child Health*. 2020;25 (7):425-431.
123. Berardi A, Rossi C, Lugli L, Creti R, Reggiani MLB, Lanari M, et al. Group B streptococcus late-onset disease: 2003-2010. *Pediatrics*. 2013;131 (2):e361-8.
124. Berardi A, Trevisani V, Caprio A di, Bua J, China M, Perrone B, et al. Understanding Factors in Group B Streptococcus Late-Onset Disease. *Infect Drug Resist*. 2021;14:3207-3218.
125. Sinha A, Russell LB, Tomczyk S, Verani JR, Schrag SJ, Berkley JA, et al. Disease Burden of Group B Streptococcus Among Infants in Sub-Saharan Africa: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35 (9):933-942.
126. Kothari NJ, Morin CA, Glennen A, Jackson D, Harper J, Schrag SJ, et al. Invasive group B streptococcal disease in the elderly, Minnesota, USA, 2003-2007. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15 (8):1279-1281.
127. Lancefield RC, Hare R. The serological differentiation of pathogenic and non-pathogenic strains of hemolytic streptococci from parturient women. *J Exp Med*. 1934;335-349.
128. Eickhoff T, Klein J, Daly K, Ingall D, Finland M. Neonatal Sepsis and other infections due to Group B Beta-hemolytic Streptococci. *New Engl J Med*. 1960;271 (24):1221-1228.

129. Boyer K, Gotoff S. Prevention of Early-Onset Group B Streptococcal Disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *New Engl J Med.* 1986;314 (26):1665- 1669.
130. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: A Public Health Perspective. *MMWR. Recomendations and Reports.* 1996;45 (RR-7): 1-24.
131. Cowgill K, Taylor TH, Schuchat A, Schrag S. Report from the CDC. Awareness of Perinatal Group B Streptococcal Infection among Women of Childbearing Age in the United States, 1999 and 2002. *J Womens Health.* 2003;12 (6):527-532.
132. Stephanie S, Chrag JS, Ywicki AZ, Onica M, Arley MF, Eingold RLR, et al. Group B Streptococcal Disease in the era of intrapartum prophylaxis. *New Engl J Med.* 2000; 342 (1):15-20.
133. de la Rosa M. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Spanish revised guidelines. The Spanish Society of Obstetrics and Gynecology, The Spanish Society of Neonatology, The Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, The Spanish Society of Chemotherapy, and the The Spanish Society of Family and Community Medicine. *Enferm Infec Microbiol.* 2003 ;21 (8):417-23.
134. Giménez M, Sanfeliu I, Sierra M, Dopico E, Juncosa T, Andreu A, et al. Evolución de la sepsis neonatal precoz por *Streptococcus agalactiae* en el área de Barcelona (2004-2010). Análisis de los fallos del cumplimiento del protocolo de prevención. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2015;33 (7):446-50.
135. Martins ER, Andreu A, Correia P, Juncosa T, Bosch J, Ramirez M, et al. Group B streptococci causing neonatal infections in barcelona are a stable clonal population: 18-Year surveillance. *J Clin Microbiol.* 2011;49 (8):2911-8.
136. Andreu A, Sanfeliu I, Viñas L, Barranco M, Bosch J, Dopico E, et al. Declive de la incidencia de la sepsis perinatal por estreptococo

- del grupo B (Barcelona 1994-2001). Relación con las políticas profilácticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21 (4):174-9.
137. Laura Sass. Group B Streptococcal Infections. *Ped Rev*. 2012;33 (5):219-24.
138. Hervás JA, Alomar A, Salvá F, Reina J, Bededí VJ. Nonatal Sepsis and Meningitis in Mallorca, Spain 1977-1991. *Clin Infect Dis Journ*. 1993;16 (5):719-724.
139. CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Revised guidelines from CDC, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2010;59 (RR-10):1-36.
140. Cagno CK, Pettit JM, Weiss BD. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: Updated CDC Guideline. *212:86 (1):59-65*.
141. Lee CC. Changing Face of Neonatal Early-Onset Sepsis: cautions management of high risk infants. *Pediatr Neonatol*. 2021; 62 (5):463-464.
142. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of neonates born at  $\leq 34$  6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142 (6):1-10.
143. Schrag S, Schuchat A. Prevention of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2005;32 (3):601-615.
144. Barbosa NG, dos Reis H, Mantese OC, Mussi-Pinhata MM, Abdallah VOS, Gontijo Filho PP. Early-onset neonatal sepsis by Group B Streptococcus in a Brazilian public hospital. *Brazilian J Infect Dis*. 2016;20 (6):647-648.
145. Verani JR, Schrag SJ. Group B streptococcal disease in infants: Progress in prevention and continued challenges. *Clin Perinatol*. 2010;37 (2):375-392.
146. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstetr Gynecol*. 2020;135 (2):e51-72.

147. Turrentine MA, Colicchia LC, Hirsch E, Cheng PJ, Tam T, Ramsey PS, et al. Efficiency of Screening for the Recurrence of Antenatal Group B Streptococcus Colonization in a Subsequent Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis with Independent Patient Data. *Am J Perinatol*. 2016; 33 (5):510-7.
148. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia, Societat Catalana de Pediatria i Associació Catalana de Llevadores. Protocol de seguiment de l'embaràs a Catalunya. 2017.
149. Montefiore MC. Two Cases of Invasive Vancomycin-Resistant Group B Streptococcus Infection. *Lancet*. 2014;370 (9):885-886.
150. ACOG COMMITTEE OPINION Summary. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns. *Obstetr Gynecol*. 2020;135 (2):489-492.
151. Tarun S, Barnes E, Isaacs D. Australian Group of Neonatal Infections. Early-Onset Neonatal Infections in Australia and New Zealand, 2002-2012. *Arch Child Fetal and Neonat Ed*. 2019;104 (3):F248-252.
152. Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, Sánchez PJ, Bell EF, Carlo WA, et al. the Rise of *Escherichia coli*, and the Need for Novel Prevention Strategies. *JAMA Pediatr*. 2020;174 (7):e200593:1-12.
153. Xie Y, Kim KJ, Kim KS. Current concepts on *Escherichia coli* K1 translocation of the blood-brain barrier. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004;42 (3):271-279.
154. Huang SH, Stins MF, Kim KS. Bacterial penetration across the blood-brain barrier during the development of neonatal meningitis. *Microbes Infect*. 2000;2 (10):1237-44.
155. Gellin BG, Broome C v, Bibb WF, Weaver RE, Gaventa S. The Epidemiology of Listeriosis in the United States-1986. *Am J Epidemiol*. 1991;133 (4):392-401.

156. Goulet V, Hedberg C, Le Monnier A, de Valk H. Increasing Incidence of Listeriosis in France and Other European Countries. *Em Infect Dis.* 2008;14 (5): 734-740.
157. Thomas J, Govender N, McCarthy KM, Erasmus LK, Doyle TJ, Allam M, et al. Outbreak of Listeriosis in South Africa Associated with Processed Meat. *New Eng J Med.* 2020;382 (7):632-43.
158. Elinav H, Hershko-Klement A, Valinsky L, Jaffe J, Wiseman A, Shimon H, et al. Pregnancy-associated listeriosis: Clinical characteristics and geospatial analysis of a 10-year period in Israel. *Clin Infect Dis.* 2014;59 (7):953-61.
159. Charlier C, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B, Lopes A, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Pub Group.* 2001;17 (5):10.
160. Charlier C, Disson O, Lecuit M. Maternal-neonatal listeriosis. *Virulence.* 2020;11 (1):391-7.
161. Hunter CJ, Petrosyan M, Ford HR, Prasadarao N v. *Enterobacter sakazakii*: An Emerging Pathogen in Infants and Neonates. *Surg Infect (Larchmt).* 2008;9 (5):533-539.
162. Hunter CJ, Bean JF. Cronobacter: an emerging opportunistic pathogen associated with neonatal meningitis, sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2013;33 (8):581-5.
163. André P, Thébaud B, Guibert M, Audibert F, Lacaze-Masmonteil T, Dehan M. Maternal-fetal Staphylococcal Infections: a series report. *American Jour. Perinatol.* 2000;17 (8):423-427.
164. Edwards M. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. *UpToDate.* 2020:1-38.
165. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, et al. A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. *JAMA Pediatr.* 2017;171 (4):365-371.



166. Escobar GJ, Li D kun, Anne Armstrong M, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal Sepsis Workups in Infants >2000 Grams at Birth: A Population-Based Study. *Pediatrics*. 2000;106:256-263.
167. Soman M, Green B, Dallng J, Soman M. Risks factors for early neonatal sepsis. *Am J Epidemiol*. 1985;121 (5):712-719.
168. Anand V, Nair PMC. Neonatal seizures: Predictors of adverse outcome. *J Pediatr Neuroscience*. 2014;9 (2):97.
169. Pong A, Bradley JS. Bacterial Meningitis and the Newborn Infant. *Infect Dis Clin North Am*. 1999;13 (3):711-33.
170. Polin RA, Papile LA, Baley JE, Benitz W, Carlo WA, Cummings J, et al. Management of Neonates with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2012;129 (5):1006-15.
171. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, de Giorgi E, Schettini F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol*. 2016;57 (4):265-73.
172. Collins A, Weitkamp JH, Wynn JL. Why are preterm newborns at increased risk of infection?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103 (4):F391-4.
173. Lim WH, Lien R, Huang YC, Chiang MC, Fu RH, Chu SM, et al. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol*. 2012;53 (4):228-34.
174. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96:80-6.
175. Yaacobi N, Bar-Meir M, Shchors I, Bromiker R. A prospective controlled trial of the optimal volume for neonatal blood cultures. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34 (4):351-4.
176. Guerti K, Devos H, Ieven MM, Mahieu LM. Time to positivity of neonatal blood cultures: fast and furious?. *J Med Microbiol*. 2011;60 (Pt 4): 446-453.

177. Meena R, Kailash &, Meena K, Athwani V, Gothwal S, Shyam Bairwa G, et al. Umbilical Cord Blood Culture in Diagnosis of Early Onset Neonatal Sepsis. *Indian J Pediatr.* 2020;87 (10):797.
178. Worku M, Aynalem M, Biset S, Woldu B, Tiruneh A, Tigabu A. Role of complete blood cell count parameters in the diagnosis of neonatal sepsis. *BMC Pediatr.* 2022;22 (1):411-420.
179. Costakos DT, Walden J, Rinzel MT, Dahlen L. Painless blood testing to prevent neonatal sepsis. *WMJ.* 2009;108 (6):321-2.
180. Rodríguez-Créixems M, Alcalá L, Muñoz P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. Bloodstream infections: Evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006. *Medicine.* 2008;87 (4):234-49.
181. Pammi M, Flores A, Versalovic J, Leeflang MMG. Molecular assays for the diagnosis of sepsis in neonates. Vol. 2017, *Cochrane Database Syst Rev.* 20172 (2):CD011926.
182. Oeserid C, Pond M, Butcher P, Russell AB, Henneke P, Laing K, et al. PCR for the detection of pathogens in neonatal early onset sepsis. *Plos one.* 2020.e0226817:1-14.
183. Benitz WE. Adjunct Laboratory Tests in the Diagnosis of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol.* 2010;37 (2):421-38.
184. Garges HP, Anthony Moody M, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, et al. Neonatal meningitis: What is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics.* 2006;117 (4):1094-100.
185. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. Vol. 31, *J of Matern-Fetal Neonatal Med.* 2018;31 (12):1646-59.
186. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *Journ Perinatol.* 2008;28 (4):275-281.

187. Christensen RD, Henry E, Jopling J, Wiedmeier SE. The CBC: Reference Ranges for Neonates. *Sem Perinatol.* 2009;33 (1):3-11.
188. Lambert RM, Baer VL, Wiedmeier SE, Henry E, Burnett J, Christensen RD. Isolated elevated blood neutrophil concentration at altitude does not require NICU admission if appropriate reference ranges are used. *J Perinatol.* 2009;29 (12):822-825.
189. Newman T, Puopolo D, Wi S, Draper D, Escobar G. Interpreting Complete Blood Counts Soon After Birth in Newborns at Risk for Sepsis. *Pediatrics* 2010;126 (5):903-909.
190. Manzoni P, Mostert M, Galletto P, Gastaldo L, Gallo E, Agriesti G, et al. Is thrombocytopenia suggestive of organism-specific response in neonatal sepsis? *Pediatr Internat.* 2009;51 (2):206-10.
191. Memar MY, Alizadeh N, Varshochi M, Kafil HS. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis. Vol. 32, *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32 (1):143-53.
192. Ismail AQT, Gandhi A. Using CRP in neonatal practice. *J Maternal Fetal Neonatal Med.* 2015 Jan 1;28 (1):3-6.
193. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molec Immunol.* 2001;38 (2-3): 189-197.
194. Petel D, Winters N, Gore GC, Papenburg J, Beltempo M, Lacroix J, et al. Use of C-reactive protein to tailor antibiotic use: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8 (12):e022133.
195. Yuna Liu Lei Zhao FG Zhenan Wu Corresponding Author AD, Wu Z. Accuracy of C-Reactive Protein Test for Neonatal Septicemia: A Diagnostic Meta-Analysis. *Med Sci Monid.* 2019;25:4076-81.
196. Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Act.* 2015; 471 (Pt A):46-64.
197. Monneret G, Labaune J, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J, et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr.* 1997;86 (2):209-12.

198. Reddy Anugu N, Khan S. Comparing the Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-Reactive Protein in Neonatal Sepsis: A Systematic Review. *Cureus*.2021;13 (11): e19485-1-6.
199. Whicher J, Bienvenu-and Guillaume Monneret- J. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem*. 2001;38 (Pt5):483-493.
200. Chiesa C, Pacifico L, Natale F, Hofer N, Osborn JF, Resch B. Fetal and early neonatal interleukin-6 response. *Cytokine*. 2015;76 (1):1-12.
201. Smulian JC, Bhandari V, Campbell WA, Rodis JF, Vintzileos AM. Value of Umbilical Artery and Vein Levels of Interleukin-6 and Soluble Intracellular Adhesion Molecule-1 as Predictors of Neonatal Hematologic Indices and Suspected Early Sepsis. *J. Matern Fetal Med*.1997;6 (5):254-259.
202. Nese A, Kurt C, Denizmen Aygun A, Godekmerdan A, Kurt A, Dogan Y, et al. Serum IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$  Levels in Early Diagnosis and Management of Neonatal Sepsis. *Mediators Inflamm*. 2007;1-5.
203. Zhou M, Cheng S, Yu J, Lu Q. Interleukin-8 for Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Meta-Analysis. *Plos.one*.2015; 10 (5):1-12.
204. Silveira RC, Procianoy RS. Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr*. 1999; 88 (6):647-50.
205. Lv B, Huang J, Yuan H, Yan W, Hu G, Wang J, et al. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  as a Diagnostic Marker for Neonatal Sepsis: A Meta-Analysis. *Scient World Journ*. 2014;471463.
206. Escribano García C, Montejo Vicente M del M, Izquierdo Caballero R, Samaniego Fernández CM, Marín Urueña SI, Infante López ME, et al. Clinical observation of newborns with infection risk: A safe practice. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018;88 (5):239-45.
207. van Herk W, Stocker M, van Rossum AMC. Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. *J Infect*. 2016;72 (Suppl):S77-S82.

208. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of Guidelines for Management of Neonates with Suspected Early-Onset Sepsis. *J Pediatr*. 2015;166 (4):1070-1074
209. Puopolo KM, Muckopadhyay S, Hansen N, Cotten M, Stoll B, Sanchez P, Bell E, Das A, Hensman A. Identification of Extremely Premature Infants at Low Risk of Early-Onset Sepsis. *Pediatrics*. 2017;140 (5):e201709251-12.
210. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, Mary, et al. Risk Factors and Opportunities for Prevention of Early-onset Neonatal Sepsis: A Multicenter Case-Control Study. *Pediatrics*. 2000;105 (1Pt1):21-26.
211. Schrag SJ, Stoll BJ. Early-Onset Neonatal Sepsis in the Era of Widespread Intrapartum Chemoprophylaxis. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25 (10):939-940.
212. Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2003;3 (4):201-213
213. 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 (6):198-205.
214. Yungpeng Ji, Chenkai Zhao, Xiang-Xia Ma, Peppelenbosch M, Zhongren Ma, Quiuwei Pan. Outcome of a screening program for the prevention of neonatal early-onset group B Streptococcus infection: a population-based cohort study in Inner Mongolia, China. *J Med Microbiol*. 2019;68:803-811.
215. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, et al. Stratification of Risk of Early-Onset Sepsis in Newborns  $\geq 34$  Weeks' Gestation. *Pediatrics*. 2014;133:30-36.
216. Goel N, Shrestha S, Smith R, Mehta A, Ketty M, Muxworthy H, et al. Screening for early onset neonatal sepsis: NICE guidance-based

- practice versus projected application of the Kaiser Permanente sepsis risk calculator in the UK population. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105 (2):F118-22.
217. 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 Pediatrics.* 2017;171 (4):365-371.
218. Cantoni L, Ronfani L, da Riolo R, Demarini S. Physical examination instead of laboratory tests for most infants born to mothers colonized with group B streptococcus: Support for the centers for disease control and prevention's 2010 recommendations. *J Pediatr.* 2013;163 (2):568-573.
219. Mukhopadhyay S, Taylor J, Von Kohorn I, Flaeherman V, Burgos A, Phillipi C, Dhepyasuwan N, King E, Dhudasia M, Puopolo K. Variation in Sepsis Evaluation Across A National Network Nurseries. *Pediatrics.* 2017; 139 (3): e201628451-8.
220. Puopolo KM. Neonatal sepsis evaluation across the pond. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105 (2):116-7.
221. Hansen SM, Uldbjerg N, Kilian M, Sørensen UBS. Dynamics of *Streptococcus agalactiae* Colonization in Women during and after Pregnancy and in Their Infants. *J Clin Microbiol.* 2004;42 (1):83-9.
222. Furfaro LL, Chang BJ, Payne MS. Perinatal *Streptococcus agalactiae* Epidemiology and Surveillance Targets. *Clin Microbiol Reviews.* 2018;31 (4):1-18.
223. Collin S, Groves N O'Sullivan C, Jauneikate E, Patel D, Cunney R, Meehan M Reynolds A. Uncovering Infant Group B Streptococcal Disease Clusters in the United Kingdom and Ireland Through Genomic Analysis: A Population-based Epidemiology Study. *Clin Infect Dis.* 2021;72 (9):e296-e302.
224. Ahmad Khan M, Faiz A, Mohammad Ashshi A, Saudi A. Maternal colonization of group B streptococcus: prevalence, associated

- factors and antimicrobial resistance. *Ann Saudi Med.* 2015 ;35 (6):423-7.
225. Vornhagen J, Adams Waldorf KM, Rajagopal L. Perinatal Group B Streptococcal Infections: Virulence Factors, Immunity, and Prevention Strategies. *Trends Microbiol.* 2017;25:919-31.
226. Stephanie Schrag SJ, Hil D, Lizabeth Z Ell ER, Tat M, Uth Ynfield RL, Aron Oome AR, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset Group B Streptococcal Disease in Neonates. *N Engl J Med.* 2002. 347 (4):233-9.
227. ACOG COMMITTEE OPINION. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns. *Repl Com Opinion.* 2020.185:e51-e72.
228. Virranniemi M, Raudaskoski T, Haapsamo M, Kauppila J, Renko M, Peltola J, et al. The effect of screening-to-labor interval on the sensitivity of late-pregnancy culture in the prediction of group B streptococcus colonization at labor: A prospective multicenter cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98 (4):494-9.
229. di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: A European consensus conference. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015.28 (7);766-82.
230. Flannery DD, Edwards EM, Puopolo KM, Horbar JD. Early-onset sepsis among very preterm infants. *Pediatrics.* 2021;148 (4):1-8.
231. Khalil N, Blunt HB, Li Z, Hartman T. Neonatal early onset sepsis in Middle Eastern countries: A systematic review. *Arch Dis Child.* 2020;105 (7):639-47.
232. Nair IS. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Perinatol.* 2014;14 (4):137-43.
233. Sgro M, Campbell DM, Mellor KL, Hollamby K, Bodani J, Shah PS. Early-onset neonatal sepsis: Organism patterns between 2009 and 2014. *Paed Child Health (Canada).* 2020;25 (7):425-31.

234. Luque M. Evolución del riesgo de mortalidad fetal tardía, prematuridad y bajo peso a nacer asociado a la edad materna avanzada en España (1996-2005). *Gac Sanit.* 2008;22 (5):396-403.
235. Xiao T, Chen LP, Liu H, Xie SS, Luo Y, Wu DC. The Analysis of Etiology and Risk Factors for 192 Cases of Neonatal Sepsis. *Biomed Res Int.* 2017;8617076.
236. Jai Kim C, Romero R, Caemsaithong P, Caiyasid N. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathogenic features, and clinical significance. *Am J Obstetr Gynecol.* 2015; 213 (4): S29-S52.
237. Martin S, Christoph B, Jane M, Eric G. Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. *Swiss Med Wkly.* 2013.143:w13873.
238. Kim F, Polin RA, Hooven TA. Neonatal sepsis. *BMJ.* 2020;371:m3672.
239. Odabasi IO, Bulbul A. Review Neonatal Sepsis. *Med Bull Sisli Etfal Hosp..* 2020;54 (2):142-58.
240. Coggins SA, Weitkamp JH, Grunwald L, Stark AR, Reese J, Walsh W, et al. Heart rate characteristic index monitoring for bloodstream infection in an NICU: A 3-year experience. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016 Jul 1;101 (4):F329-32.
241. Ohlin A, Björkqvist M, Montgomery SM, Schollin J. Clinical signs and CRP values associated with blood culture results in neonates evaluated for suspected sepsis. *Acta Paediatr.* 2010 Nov;99 (11):1635-40.
242. Polin RA, Papile LA, Baley JE, Benitz W, Carlo WA, Cummings J, et al. Management of Neonates with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics.* 2012 May;129 (5):1006-15.
243. Reier-Nilsen T, Farstad T, Nakstad B, Lauvrak V, Steinbakk M. Comparison of broad range 16S rDNA PCR and conventional blood culture for diagnosis of sepsis in the newborn: a case control study. *BMC Pediatr.* 2009;9:5.



244. Evans M, Schaffner W, Federspiel C, Cotton R, McKee D, Stratton C. Sensitivity, Specificity and Predictive Value of Body Surface Cultures in a Neonatal Intensive Unit. *JAMA*. 1988;259 (2):248-252.
245. Jeffrey S, Gerdes MD. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Ped Clinics*.2004;S1 (4):939-959.
246. Alm B, Erdes L, Möllborg P, Pettersson R, Norvenius SG, Åberg N, et al. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. *Pediatrics*. 2008;121 (4):697-702.
247. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*.2008;121 (4):689-96.
248. Stoll JS, Hansen E, Fanaroff VA, Linda L, Wright L, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002;347 (4):240-247.
249. Ratielly Mo, Smith A, Drew R, McCallion. Early onset Neonatal E Coli Sepsis. *Ir Med. Journal*. 2019 Feb; 112 (2):868.
250. Salas Garcia S, Valcarcel Ruescas B, Aristoy Zabaleta M, León García S, Parra-Llorca A, Toledo JD. Early-onset sepsis: a cohort study comparing serial clinical observation with laboratory testing. *J Perinatol*. 2021;41 (10):2482-7.
251. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, et al. A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. *JAMA Pediatr*. 2017;171 (4):365-71.
252. 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 Supplemental content. *JAMA Pediatr*. 2019;173 (11):1032-40.
253. Good PI, Hooven TA. Evaluating Newborns at Risk for Early-Onset Sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66 (2):321-31.

254. Berardi A, Tzialla C, Travan L, Bua J, Santori D, Azzalli M, et al. Secondary prevention of early-onset sepsis: A less invasive Italian approach for managing neonates at risk. Vol. 44, Italian J Pediatr.2018;44 (1):73.
255. Berardi A, Buffagni AM, Rossi C, Vaccina E, Cattelani C, Gambini L, et al. Serial physical examinations, a simple and reliable tool for managing neonates at risk for early-onset sepsis. World J Clin Pediatr. 2016;5 (4):358.
256. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-Onset neonatal sepsis: Current insights and new tasks. Neonatology. 2012;102 (1):25-36.
257. Berardi A, Bedetti L, Spada C, Lucaccioni L, Frymoyer A. Serial clinical observation for management of newborns at risk of early-onset sepsis. Curr Opin Pediatr. 2020;32 (2):245-51.
258. Macallister K, Smith-Collins A, Gillet H, Hamilton L, Davis J. Serial c-reactive protein measurements in newborn infants without evidence of early-onset infection. Neonatology. 2019;116 (1):85-91.
259. Duvoisin G, Fischer C, Maucort-Boulch D, Giannoni E. Reduction in the use of diagnostic tests in infants with risk factors for early-onset neonatal sepsis does not delay antibiotic treatment. Swiss Med Wkly. 2014;144:1-6.
260. van Daele E, Kamphorst K, Vlieger AM, Hermes G, Milani C, Ventura M, et al. Effect of antibiotics in the first week of life on faecal microbiota development. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.2022;107 (6):603-10.
261. Ficara M, Pietrella E, Spada C, della Casa Muttini E, Lucaccioni L, Iughetti L, et al. Changes of intestinal microbiota in early life. Journal Matern-Fetal Neonatal Med. 2020;33 (6):1036-43.
262. Joshi NS, Gupta A, Allan JM, Cohen RS, Aby JL, Weldon B, et al. Clinical monitoring of well-appearing infants born to mothers with chorioamnionitis. Pediatrics. 2018;141 (4):1-8.

263. Benincasa BC, Silveira RC, Schlatter RP, Balbinotto Neto G, Procianoy 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 (12):1859-65.
264. Kumar N, Akangire G, Sullivan B, Fairchild K, Sampath V. Continuous vital sign analysis for predicting and preventing neonatal diseases in the twenty-first century: big data to the forefront. *Pediatr Res.* 2020;87 (2):210-20.



**UAB**

**Universitat Autònoma  
de Barcelona**