

ACTUALIZACION

USO DE CALCULADORA DE RIESGO DE INFECCIÓN EN RECIÉN NACIDOS

Fernanda Anich Gutiérrez¹, Pedro Pablo Aguirre González¹, Sofía Astorga Escudero¹, Agustina González Bravo²

¹Interno de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

²Neonatóloga, Hospital San José. Profesor asociado facultad de medicina, Universidad de Chile

Resumen:

Introducción: la sepsis precoz es una infección connatal (ICN) invasiva que ocurre en las primeras 72 horas de vida. Producida por la colonización ascendente del tracto genital materno por flora bacteriana gastrointestinal y genitourinaria. Causada principalmente por *Streptococcus* grupo B y *Escherichia coli*. El examen físico y pruebas de laboratorio suelen ser poco precisas para el diagnóstico. En la última década, ha aumentado el uso de antibióticos asociados al parto, generando patógenos resistentes y mayor incidencia de ICN por bacterias gram negativas.

Objetivo: realizar una revisión de la evidencia sobre los efectos de la implementación de la calculadora de riesgo de sepsis neonatal Kaiser. **Metodología:** revisión bibliográfica por la plataforma PubMed, realizando la búsqueda con los términos "early onset sepsis or neonatal sepsis", "risk calculator or calculator", "Kaiser", "serial physical examinations".

Discusión: la calculadora de riesgo del grupo Kaiser proporciona herramientas para determinar el riesgo y manejar la sospecha de ICN en neonatos, logrando una reducción de antibioticoterapia, resistencia antibiótica y efectos adversos. Es esencial la vigilancia continua para detectar signos de enfermedad, ya que ninguna estrategia puede proporcionar una determinación perfecta del caso y la estrategia óptima sigue sin conocerse.

Palabras clave: Sepsis precoz, calculadora sepsis, antibióticos, recién nacido

Abstract

Background: Early-onset sepsis (EOS) is a culture-proven invasive infection that occurs in the first 72 hours of life. The pathogenesis is primarily ascending colonization by normal maternal gastrointestinal and genitourinary tract bacterial flora. *Group B Streptococcus* and *Escherichia Coli* are the most common bacteria involved. Physical examination and laboratory tests are often inaccurate for diagnosis.

Universal screening led to an increase in the number of infants exposed to intrapartum antibiotics. This increased percentage raises concern for the development of antimicrobial resistant pathogens and increased incidence of EOS resulting from Gram-negative species.

Purpose: the goal is to conduct a review of the evidence on the effects of implementing the Kaiser Neonatal Sepsis Risk Calculator.

Methods: bibliographic review by the PubMed platform, performing the search with the terms "early onset sepsis or neonatal sepsis", "risk calculator or calculator", "Kaiser", "serial physical examinations".

Discussion: Implementation of Kaiser EOS calculator protocol reduced the proportion of neonates exposed to antibiotics, decreased the number of painful procedures, promoted family bonding and reduced the number of infants requiring transfer to the NICU. Physicians should understand what it does, its limitations, and its results. No strategy can provide perfect case ascertainment, and the most optimal strategy remains undetermined.

Keywords: Early onset sepsis, sepsis calculator, antibiotics, newborn.

Introducción

La sepsis precoz se define como una infección neonatal invasiva que ha sido comprobada con un hemocultivo o cultivo de líquido cerebroespinal dentro de las primeras 72 horas de vida, causada principalmente por *Streptococcus* grupo B (SGB) y *Escherichia coli* (1) (2).

Estudios sugieren que el 20-30% de los recién nacidos (RN) con hemocultivos positivos podrían tener una bacteriemia transitoria sin tener sepsis, lo que llevaría a una sobreestimación del riesgo. Por otro lado, algunos RN con infección bacteriana grave temprana no tienen bacteriemia, por lo que no tendrían resultado de hemocultivo positivo, subestimando la tasa (3).

En 1990 la tasa internacional de sepsis precoz por SGB era de 1,8 por cada 1000 recién nacidos vivos (RNV). Disminuyendo el 2010 a 0,25 por 1000 (1). Un estudio del Hospital Roberto del Río y del Servicio de Neonatología del Hospital San José, entre los años 2010-2016 (4), concluye que en Chile la infección precoz tiene una tasa variable entre 0,12 y 0,52 por cada 1000 RNV, lo que sería concordante con estudios internacionales. Sin embargo, se reporta en la literatura que el 5-15% de todos los RNV reciben antibióticos, lo que produce una alta tasa de resistencia microbiana y mayores costos en el sistema de salud (5).

Objetivo

El objetivo de este estudio es realizar una revisión de la evidencia sobre los efectos de la implementación de la calculadora de riesgo de sepsis neonatal Kaiser.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica por la plataforma PubMed, realizando la búsqueda con los términos “early onset sepsis or neonatal sepsis”, “risk calculator or calculator”, “Kaiser”, “serial physical examinations”. Se filtró por año de publicación a 2019 - 2022, obteniéndose 32 resultados. Fueron seleccionadas 8 publicaciones, descartándose el resto por no ajustarse a los objetivos de este trabajo. Además, se buscó dirigidamente un estudio nacional para determinar la epidemiología local y la guía clínica de la CDC de Prevención de la enfermedad estreptocócica del grupo B.

Desarrollo

La exploración física y las pruebas de laboratorio de sepsis en RN suelen ser vagas e inespecíficas. El cuadro clínico incluye inestabilidad térmica, irritabilidad, ictericia, hipoglicemia, rechazo alimentario, bradicardia o taquicardia, dificultad respiratoria, disminución de la perfusión, letargo, acidosis y apnea (5).

Las guías de la CDC (6) definen como factores de riesgo de sepsis el parto prematuro < 37 semanas, ruptura prematura de membranas (de 18 horas o más) y la fiebre materna > 38° (1), siendo este último el que se asocia de forma más fuerte a bacteriemia neonatal (OR 8,68 con IC95% 6,04 - 12,49) (7). Otro factor de riesgo es la colonización materna por SGB, cuya profilaxis antibiótica intraparto adecuada disminuye el riesgo de infección congénita (ICN).

Esta patología resulta de la colonización ascendente del tracto genital materno por la flora bacteriana del tracto genitourinario y gastrointestinal materno normal, provocando la colonización e infección del feto o del RN (7).

En la década de 1990, se inicia la detección de la colonización materna por SGB y la profilaxis con antibióticos durante el parto. Como resultado de la implementación generalizada de estas pautas, la incidencia de ICN relacionada con el SGB disminuyó en más del 80% (de 1 a 2 por cada 1,000 RNV a 0.34-0.37 por cada 1,000 RNV) (5)(7). Actualmente se ha estimado que en Estados Unidos un 30% de los partos están asociados al uso de antibióticos (2), lo que genera patógenos resistentes y una mayor incidencia de ICN producidas por bacterias gram negativas (5).

Las guías actuales (6) sugieren algoritmos de manejo para ICN. En caso de RN asintomáticos, hijos de madres con corioamnionitis, se sugiere solicitar hemograma, hemocultivo e inicio de tratamiento antibiótico empírico durante 36 a 48 horas (1)(7).

En caso que el riesgo sea poco preciso y el RN se vea sano, debe realizarse un seguimiento clínico estrecho con hemograma y PCR o procalcitonina, hemocultivo y muchas veces iniciar antibióticos empíricos. Esta decisión es realizada por los clínicos, basándose en la combinación de factores de riesgo maternos de ICN, examen físico y / o resultados del hemograma y PCR (7).

Como se mencionaba anteriormente, estas estrategias resultan en elevadas tasas de

tratamiento de neonatos sin infección (3), con una serie de consecuencias negativas que incluyen la hospitalización innecesaria a la unidad de cuidados neonatales, la separación de madre y RN, disminución de la lactancia materna, aumento de los costos en salud y resistencia a los antibióticos (1)(7). Además, existe una relación entre la exposición a los antibióticos en el período perinatal y la disbiosis del microbioma, lo que puede conducir a un mayor riesgo de enfermedades alérgicas infantiles, asma y obesidad (1)(2).

Parece ser más razonable una observación cercana de los RN de apariencia sana de ≥ 35 semanas de edad gestacional, nacidos de madres diagnosticadas con factores de riesgo de ICN, en lugar de un tratamiento antibiótico empírico (7).

El desafío para los médicos es identificar a los RN con una alta probabilidad de infección e iniciar la terapia antimicrobiana, interrumpiéndola una vez descartada la ICN (7). Sin embargo, no es fácil distinguir entre lactantes de apariencia saludable de “alto riesgo” y lactantes con signos clínicos que no requirieran tratamiento.

Es en este contexto que se han buscado herramientas para lograr una detección precoz de los RN en riesgo de infección. Un ejemplo, es el amplio uso de la calculadora de riesgo de ICN, proporcionada por la División de Investigación de Kaiser Permanente (3).

Calculadora de Sepsis Neonatal Kaiser

El grupo “Kaiser Permanente” de California creó un modelo multivariante de predicción del riesgo específico para RN de aspecto saludable, nacidos con edad gestacional ≥ 35 semanas, llamada calculadora de riesgo de sepsis (SRC) (2).

A través de un modelo de regresión logística, utilizando el enfoque bayesiano, incorporó dos modelos predictivos vinculados. El primer modelo consideró la probabilidad previa de ICN basada en la edad gestacional, el estado de colonización de SGB materno, la duración de la ruptura de membranas, la temperatura materna más alta antes del parto, y el momento y el tipo de antibióticos intraparto. El segundo modelo evaluó cómo se modificó el riesgo inicial mediante el examen físico neonatal (7).

De esta forma, proporciona un marco para la determinación del riesgo y el manejo de la

sospecha de ICN en neonatos prematuros tardíos y de término (3).

Se recomienda usar la calculadora sólo dentro de las primeras 24-48 horas de vida, ya que después podría indicar una infección adquirida o una patología diferente (1).

Si bien la decisión final se basa en la situación clínica general y depende del médico, la calculadora proporciona datos objetivos que orientan la conducta (1).

Además, se ha demostrado que la implementación del enlace de la calculadora en folletos, celulares o computadores ayuda enormemente a proporcionar acceso a la información rápida durante situaciones críticas (1).

El puntaje obtenido y, por lo tanto, el riesgo correspondiente, corresponden a un solo punto en el tiempo y requieren reevaluación continua, especialmente si el estado clínico del RN cambia (1).

Investigadores de la Universidad de Padua, en Italia (7), informaron que la SRC se asoció con una reducción significativa de antibióticos para los RN y disminución de exámenes de laboratorio, sin resultados adversos como mortalidad por infección o readmisión. El uso de la calculadora les ha permitido estratificar de mejor forma el riesgo en neonatos de buena apariencia nacidos de madres con signos clínicos de sospecha de corionamnionitis, además de reducir la terapia antibiótica innecesaria en neonatos con análisis de sangre “alterados” y manifestaciones clínicas inespecíficas. En este estudio, la aplicación de la calculadora se asoció con una reducción de la terapia antibiótica en más del 50%, con consecuencias relevantes para la aparición de resistencia antibiótica y efectos adversos. También encontraron una reducción estadística y clínicamente significativa en la cantidad de análisis de sangre (30,6% al 15,4%), de la monitorización estrecha de los parámetros vitales (25,4 % al 4,8 %), y de las admisiones en la UCI Neonatal (6,2 % al 4,5 %) (7).

Es así como antes de usar la calculadora Kaiser algunos médicos tratarían a sus pacientes en función de los resultados de laboratorio, hemograma y PCR, mientras que otros tratarían empíricamente a todos los RN con exposición a corioamnionitis materna (5).

Actualmente muchos estudios concluyen que la utilización de la calculadora permite reducciones

sustanciales en procedimientos dolorosos como las pruebas de diagnóstico, el uso de hemocultivos y las tasas de tratamiento empírico en hasta un 45-50%, mejorando así el uso juicioso de antimicrobianos, sin problemas de seguridad aparentes. Esta disminución probablemente se debe a varios otros factores además del uso de la calculadora (1)(3)(5).

Se ha evidenciado además que el uso de la calculadora disminuye la carga financiera para el paciente/hospital/comunidad, promueve el vínculo familiar al evitar la separación de la diada y promueve la lactancia precoz (5).

Recientemente, la política de la Academia Americana de Pediatría ha aprobado el uso de la calculadora Kaiser para evaluar el riesgo en neonatos ≥ 34 semanas de gestación.

Otros algoritmos diagnósticos

Otro de los algoritmos utilizados es el de la guía británica NICE. Éste utiliza valores umbral y resultados dicotómicos, con ponderación adicional como señales de alerta, para guiar el inicio empírico de antibióticos en RN con riesgo de ICN. Sin embargo, no considera el estado clínico del RN después del nacimiento ni cómo éste modifica el riesgo inicial de ICN estimado a partir de factores de riesgo intraparto (2).

Un meta análisis reciente (8) en el que se incluyeron 11 estudios de sensibilidad de la SRC en comparación con NICE, informó que la probabilidad de casos “no detectados” utilizando SRC era de 19%-31% en comparación con NICE y fue significativamente mayor en los neonatos expuestos a corioamnionitis. Si bien ambas herramientas fueron deficientes en la identificación de ICN en 4 horas, NICE fue superior a SRC en la identificación de casos asintomáticos, teniendo en cuenta que cuatro de cada cinco ICN tienen síntomas y la mayoría dentro de las primeras 24 horas de vida (9).

La calculadora debe mantener la evaluación del riesgo de ICN, mediante la realización de examen físico seriado durante las primeras 24 a 48 horas de vida. Esta estrategia se basa en la observación cercana de los RN con síntomas leves o dudosos durante sus primeras horas. Cada examinador completa y firma un formulario estandarizado (que detalla el bienestar general, color de piel, perfusión y la presencia de signos respiratorios) a intervalos estándar (a las 3-6-12-18-36 y 48 horas). Este sistema reduce los exámenes de laboratorio y los antibióticos

innecesarios, sin empeorar los resultados de los RN en riesgo o los neonatos con síntomas leves, dudosos o transitorios (7). Vatne et al (10) encontraron que, al utilizar la evaluación seriada, se produce una reducción relativa del 57% en los RN a término expuestos a antibióticos (del 2,9% al 1,3%) y una reducción relativa del 60% en la media de días de terapia con antibióticos.

Preocupaciones para el futuro

Una de las principales preocupaciones sobre el uso indiscriminado de la calculadora es que ésta sea la que guíe en su totalidad la gestión y el manejo, dejando de lado el criterio clínico del equipo de salud (1). Aunque el algoritmo de cálculo de SRS se basa en la evidencia, las recomendaciones de manejo clínico son una opinión consensuada de los médicos de Kaiser Permanente (2).

La gran proporción de casos de ICN no identificados al nacer indica que es esencial la vigilancia continua para detectar signos de enfermedad. Ninguna estrategia puede proporcionar una determinación perfecta del caso y la estrategia óptima sigue sin conocerse (3).

Conclusiones

1. La implementación de una SRC permite disminuir la variabilidad en el manejo de neonatos con riesgo de sepsis neonatal, así como disminuir el uso indiscriminado de antibióticos y la interrupción de la diada madre-hijo.
2. El menor uso de antibióticos disminuye la resistencia, los eventos adversos relacionados con los medicamentos y los gastos de salud,
3. La calculadora, así como otros métodos que nos ayudan a tomar decisiones, son herramientas que complementan la práctica clínica y no son un reemplazo del juicio clínico y la valorización de los casos paciente a paciente.
4. El correcto uso de la calculadora Kaiser podría reducir potencialmente las intervenciones y el uso de antibióticos en casi tres de cada cuatro neonatos a término y promover el alta más temprana en al menos la mitad de estos

5. Puede ser entonces, la calculadora Kaiser, un buen ejemplo de práctica de atención médica prudente y con potencial para evitar intervenciones innecesarias en una gran proporción de recién nacidos de bajo riesgo (2)

PMID: 31745517; PMID: PMC6831045.

6. Verani, J. R., McGee, L., & Schrag, S. J. (2010). Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010.
7. Pontello E, Favero V, Mainini N, Tormena F, Giovannini M, Galeazzo B, Frigo AC, Lago P. Neonatal Early Onset Sepsis: Impact of Kaiser Calculator in an Italian Tertiary Perinatal Center. *Pediatr Infect Dis J.* 2022 Feb 1;41(2):161-165. doi: 10.1097/INF.0000000000003342. PMID: 34508024.
8. Pettinger KJ, Mayers K, McKechnie L, Phillips B. Sensitivity of the Kaiser Permanente early-onset sepsis calculator: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2019 Dec 22; 19:100227. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.11.020. PMID: 32140666; PMID: PMC7046522.
9. Morris R, Jones S, Banerjee S, Collinson A, Hagan H, Walsh H, Thornton G, Barnard I, Warren C, Reid J, Busfield A, Matthes J. Comparison of the management recommendations of the Kaiser Permanente neonatal early-onset sepsis risk calculator (SRC) with NICE guideline CG149 in infants ≥ 34 weeks' gestation who developed early-onset sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020 Nov;105(6):581-586. doi: 10.1136/archdischild-2019-317165. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32170032.
10. Vatne, A., Klingenberg, C., Øymar, K., Rønnestad, A. E., Manzoni, P., & Rettedal, S. (2020). Reduced antibiotic exposure by serial physical examinations in term neonates at risk of early-onset sepsis. *The Pediatric infectious disease journal*, 39(5), 438-443.

Bibliografía

1. Akangire, Gangaram MD, MS, FAAP; Simpson, Elizabeth MD; Weiner, Julie DO; Noel-MacDonnell, Janelle PhD; Petrikin, Joshua MD; Sheehan, Michael MD Implementation of the Neonatal Sepsis Calculator in Early-Onset Sepsis and Maternal Chorioamnionitis, *Advances in Neonatal Care: February 2020 - Volume 20 - Issue 1 - p 25-32* doi: 10.1097/ANC.0000000000000668
2. Goel N, Shrestha S, Smith R, Mehta A, Ketty M, Muxworthy H, Abelian A, Kirupaalar V, Saeed S, Jain S, Asokkumar A, Natti M, Barnard I, Pitchaikani PK, Banerjee S. 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 Mar;105(2):118-122. doi: 10.1136/archdischild-2018-316777. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31296696.
3. Benitz WE, Achten NB. Technical assessment of the neonatal early-onset sepsis risk calculator. *Lancet Infect Dis.* 2021 May;21(5): e134-e140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30490-4. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33129425.
4. Ramírez E, Aedo M, Acuña M, Cofré F, Yohannessen K, González A, Corral A. Perfil Clínico-Microbiológico de infección por Streptococcus Grupo-B en menores de 3 meses en Servicio Salud Metropolitano Norte año 2010–2016. *Rev. Ped. Elec. [en línea]* 2017, Vol 14, N°4. ISSN 0718-0918
5. Leonardi BM, Binder M, Griswold KJ, Yalcinkaya GF, Walsh MC. Utilization of a Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator to Guide Initial Newborn Management. *Pediatr Qual Saf.* 2019 Sep 23;4(5): e214. doi: 10.1097/pq9.0000000000000214.