



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

**Evaluación del Gradiente Térmico como Signo
Diagnóstico de la Sepsis Neonatal Tardía**

D. José Luis Leante Castellanos

2016

UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DEL GRADIENTE TÉRMICO COMO SIGNO
DIAGNÓSTICO DE LA SEPSIS NEONATAL TARDÍA**

AUTOR

JOSÉ LUIS LEANTE CASTELLANOS

BAJO LA DIRECCIÓN DE LOS DOCTORES

ANTONIO MARTÍNEZ GIMENO

MANUEL CIDRÁS PIDRÉ

MURCIA, 2016

DEDICATORIA

A Pilar, por estar siempre a mi lado prestándome su apoyo y ayuda en cada reto que he afrontado. A mis padres, que me lo han dado todo para permitirme llegar hasta aquí y a mis hermanos, de los que tantas cosas he aprendido.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, los Doctores Antonio Martínez Gimeno y Manuel Cidrás Pidr , por sus enseñanzas durante este largo camino.

A mis compañeros de la Unidad de Neonatología del Hospital Santa Lucía, por su implicación en el proyecto estos años.

Al Doctor Gerardo Martínez Munar, con el que siempre estará en deuda por su esfuerzo altruista y por los conocimientos que me ha transmitido.

ABREVIATURAS Y SIGLAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
DBP	Displasia broncopulmonar
DE	Desviación estándar
ECMO	<i>Extracorporeal membrane oxygenation</i> (oxigenación por membrana extracorpórea)
G-CSF	<i>Granulocyte colony-stimulating factor</i> (factor estimulante de colonias de granulocitos)
HGUSL	Hospital General Universitario Santa Lucía
HIV	Hemorragia intraventricular
IC	Intervalo de confianza
IL	Interleucina
LBP	<i>Lipopolysaccharide binding protein</i> (proteína fijadora de lipopolisacáridos)
LCR	Líquido cefalorraquídeo
NAV	Neumonía asociada a ventilación
NEC	<i>Necrotizing enterocolitis</i> (enterocolitis necrotizante)
NNT	Número necesario a tratar
ONi	Óxido nítrico inhalado
OR	<i>Odds ratio</i> (razón de posibilidades)
PCR	Proteína C-reactiva
PCT	Procalcitonina
RIC	Rango intercuartil
RNP	Recién nacido prematuro
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i> (característica operativa del receptor)
ROP	<i>Retinopathy of prematurity</i> (retinopatía del prematuro)
RR	Riesgo relativo
SNT	Sepsis neonatal tardía
Sg.	Semanas de gestación
Vs.	<i>Versus</i>

UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

ÍNDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN	7
1.1 JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL ESTUDIO	9
1.2 SEPSIS NEONATAL TARDÍA	10
1.2.1 SEPSIS NEONATAL PRECOZ Y TARDÍA	10
1.2.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA SEPSIS NEONATAL TARDÍA	11
1.2.3 INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA	15
1.2.4 PATÓGENOS CAUSALES	20
1.2.5 TRATAMIENTO	24
1.2.6 PRONÓSTICO Y PROBLEMAS DERIVADOS	31
1.2.7 ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN	33
1.3 DIAGNÓSTICO DE LA SEPSIS NEONATAL TARDÍA Y SU PROBLEMÁTICA	34
1.3.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	35
1.3.2 PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS	36
1.3.3 BIOMARCADORES	38
1.3.4 FISIOMARCADORES	46
1.3.5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	47
1.4 TERMORREGULACIÓN EN EL GRAN INMADURO	50
1.4.1 TERMORREGULACIÓN Y AMBIENTE TÉRMICO	50
1.4.2 TERMONEUTRALIDAD Y ESTRÉS TÉRMICO	51
1.4.3 HERRAMIENTAS PARA MONITORIZAR LA TERMONEUTRALIDAD	54
1.5 UTILIDAD DEL GRADIENTE TÉRMICO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA SEPSIS NEONATAL TARDÍA	56
II. OBJETIVOS	59
2.1 HIPÓTESIS	61
2.2 OBJETIVOS	62

III. SUJETOS Y MÉTODO	65
3.1 DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO	67
3.2 VARIABLES DE ESTUDIO	68
3.2.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS	68
3.2.2 SEPSIS NEONATAL TARDÍA	70
3.2.3 CARACTERÍSTICAS DEL AMBIENTE TÉRMICO	72
3.2.4 GRADIENTE TÉRMICO	73
3.3 PROCEDIMIENTO Y RECOGIDA DE DATOS	76
3.3.1 MONITORIZACIÓN DEL GRADIENTE TÉRMICO	76
3.3.2 EVALUACIÓN DE SEPSIS NEONATAL TARDÍA	77
3.3.3 RECOGIDA DE DATOS	78
3.4 ANÁLISIS DE LOS DATOS	79
IV. RESULTADOS	83
4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO. CONTEXTO DEL ESTUDIO	85
4.1.1 DIAGRAMA DE FLUJO DE PARTICIPANTES	85
4.1.2 VARIABLES DEMOGRÁFICAS	86
4.1.3 EPISODIOS DE SEPSIS NEONATAL TARDÍA	101
4.1.4 AMBIENTE TÉRMICO. MONITORIZACIÓN DEL GRADIENTE TÉRMICO	107
4.2 ALTERACIÓN DEL GRADIENTE TÉRMICO Y DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL TARDÍA	114
4.2.1 EPISODIOS DE ALTERACIÓN DEL GRADIENTE TÉRMICO	114
4.2.2 RENDIMIENTO DE LA ALTERACIÓN DEL GRADIENTE TÉRMICO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA SEPSIS NEONATAL TARDÍA	116
4.2.3 PRECOCIDAD DE LA ALTERACIÓN DEL GRADIENTE TÉRMICO EN LOS EPISODIOS DE SEPSIS NEONATAL TARDÍA	121
4.2.4 VALOR PRONÓSTICO DE LA ALTERACIÓN DEL GRADIENTE TÉRMICO EN LOS EPISODIOS DE SEPSIS NEONATAL TARDÍA	123
4.2.5 IMPACTO DE LA MONITORIZACIÓN DEL GRADIENTE TÉRMICO SOBRE LOS EPISODIOS DE SEPSIS NEONATAL TARDÍA	128

V. DISCUSIÓN	131
5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO	133
5.2 ALTERACIÓN DEL GRADIENTE TÉRMICO Y DIAGNÓSTICO DE LA SEPSIS NEONATAL TARDÍA	138
VI. CONCLUSIONES	159
VII. BIBLIOGRAFÍA	163

I. INTRODUCCIÓN

1.1 JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

Las infecciones son la causa individual de muerte neonatal más importante a nivel mundial, siendo responsables de casi el 20% del total de ellas (1). En el entorno de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), la sepsis neonatal tardía (SNT) es una de las complicaciones más importantes, constituyendo la causa más importante de mortalidad y morbilidad en la población de recién nacidos prematuros (RNP) grandes inmaduros (2).

El diagnóstico precoz y certero de la SNT es un aspecto de gran relevancia en la práctica clínica. Un retraso en el diagnóstico de esta enfermedad conlleva una demora en el inicio de las medidas terapéuticas, lo cual se asocia a un incremento en la mortalidad (3,4). Por otro lado, distinguir precozmente, ante una sospecha clínica, a los recién nacidos afectados de SNT de los que no lo están, es importante de cara a evitar el uso innecesario de antimicrobianos (5).

El hemocultivo es considerado el patrón oro en el diagnóstico de la SNT, pero su resultado además de demorado, contempla una probabilidad no despreciable de falsos negativos (6–8). Por ello, la búsqueda de nuevas herramientas diagnósticas para la SNT, con un rendimiento y precocidad superiores, es un campo de investigación activo en la neonatología (9).

La monitorización continua de la diferencia entre las temperaturas central y periférica, el gradiente térmico, es un procedimiento que ha sido propuesto por diferentes autores para vigilar el ambiente térmico de los recién nacidos prematuros. Un aumento del gradiente térmico puede traducir una situación de estrés térmico por frío (10–14).

En base a la observación clínica de una posible asociación entre el aumento mantenido del gradiente térmico y la presencia de SNT, nuestro grupo llevó a cabo un primer estudio prospectivo piloto. Los resultados de este estudio fueron publicados en 2012, confirmando esta asociación y mostrando valores de sensibilidad y especificidad prometedores en una muestra limitada de RNP grandes inmaduros (15). Previamente otros

autores habían descrito una asociación entre la SNT establecida y el aumento del gradiente térmico (16,17).

La finalidad principal del presente estudio es analizar con mayor profundidad la asociación entre el aumento sostenido del gradiente térmico y la SNT, estimar de forma más precisa el rendimiento de este signo en el diagnóstico de la SNT, así como analizar su precocidad y valor pronóstico.

1.2 SEPSIS NEONATAL TARDÍA

1.2.1 Sepsis neonatal precoz y tardía

La sepsis neonatal es la situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido (2). Es una complicación grave que asocia infección y una respuesta inflamatoria sistémica del organismo ante ella. Si el cuadro séptico acontece en los primeros días de vida hablamos de sepsis neonatal precoz. Otros recién nacidos adquieren la infección en el transcurso de su estancia hospitalaria, conociéndose entonces como SNT o sepsis de origen hospitalario (2).

La sepsis neonatal precoz ocurre como consecuencia de la transmisión vertical de microorganismos invasivos procedentes de la madre, siendo los más frecuentes el *Estreptococo* del grupo B, *Escherichia coli* y *Streptococcus viridans* (18). Son factores que incrementan el riesgo de su aparición: la dinámica y parto prematuros, la colonización materna por *Estreptococo* del grupo B, la rotura prolongada de membranas, la corioamnionitis y la fiebre materna intraparto (19).

La incidencia de la sepsis neonatal precoz ha presentado un descenso significativo después de generalizarse el uso de profilaxis antibiótica intraparto (de 1,7 a 0,98 casos/1.000 nacimientos) (20–22). En la población de RNP con edad gestacional < 32 semanas (RNP grandes inmaduros), la incidencia de sepsis neonatal precoz con confirmación microbiológica se sitúa en torno al 2% (23). La sepsis neonatal precoz tiene

una mortalidad global aproximada entre el 5-15%, siendo superior en el caso de infecciones por gérmenes gram-negativos y en RNP con muy bajo peso al nacimiento, inferior a 1.500 g (18,20,24,25).

Hablamos de SNT cuando la sepsis es producida por patógenos o sus toxinas que no están presentes, ni incubándose, en el momento del ingreso en el hospital (26). Estas infecciones se producen como consecuencia de la colonización del paciente en el entorno hospitalario, en relación con factores de riesgo ambientales (27).

Con frecuencia resulta complicado determinar con exactitud si el origen de la infección es previo o posterior al ingreso del recién nacido. La distinción más habitual es la cronológica, en base a los días de vida en el momento del debut de la sepsis. La mayoría de los autores consideran la SNT como aquella que se manifiesta por encima de las primeras 48-72 horas de vida (3,24,28-32). Otros elevan este plazo hasta el 4.º-7.º día (33,34).

Algunos expertos consideran los 30 primeros días de ingreso como el límite para considerar SNT, mientras que otros incluyen cualquier infección que tenga lugar previamente al alta hospitalaria (34,35). La SNT que aparece después de los 30 días de vida ha sido denominada por algunos autores como "*late, late onset neonatal sepsis*" (34,36).

1.2.2 Aspectos epidemiológicos de la sepsis neonatal tardía

Incidencia

La SNT es una complicación frecuente en las UCIN. La incidencia referida en las distintas series publicadas es variable. Existe una heterogeneidad marcada en los criterios aplicados para definirla, especialmente para diferenciar entre sepsis neonatal precoz y tardía (30,37-40). Se estima que el 2,1-5,4% de los recién nacidos que ingresan en neonatología padecen al menos un episodio de SNT, siendo la densidad de incidencia de 0,3-0,89 SNT/1.000 días de ingreso (31,37,38,40).

La tasa de SNT es superior en los RNP grandes inmaduros. En una revisión en 2002 de la red americana de unidades neonatales NICHD, se constató una incidencia global de SNT del 25% en esta población. De los pacientes que presentaron algún episodio de infección, el 28% desarrollaron más de uno (30). La tabla 1, adaptada de la revisión de Stoll y col. (30), muestra la incidencia descrita para las distintas franjas de edad gestacional y peso al nacimiento.

La incidencia de SNT en países en vías de desarrollo es significativamente mayor. Esta diferencia ha sido atribuida a carencias en conocimientos y entrenamiento en los procesos básicos de control de las infecciones, limitaciones de infraestructura y recursos escasos (41). Estudios en Brasil e Indonesia han documentado tasas de infección nosocomial que alcanzan el 51-52% entre los pacientes ingresados en las UCIN (42). En la población de RNP de muy bajo peso, las cifras de incidencia son aún más altas, alcanzando el 90% en los RNP de extremo bajo peso al nacimiento, <1.000 gramos (42,43).

Tabla 1. Incidencia de sepsis neonatal tardía en <1.500 g. Datos desagregados por edad gestacional y peso al nacimiento. Modificada de Stoll y col. (30).

Peso al nacimiento (g)	N	SNT n (%)	SNT/1.000 días de ingreso*	Semanas de gestación	N	SNT n (%)	SNT/1.000 días de ingreso*
400-500	98	42 (42,9)	5,42	< 25	656	300 (45,7)	5,15
501-750	1.069	457 (42,8)	4,82	25-28	2.675	761 (28,4)	3,73
751-1.000	1.494	422 (28,2)	3,58	29-32	2.476	242 (9,8)	2,12
1.001-1.250	1.626	250 (15,4)	2,70	≥ 33	407	10 (2,5)	0,78
1.251-1.500	1.928	142 (7,4)	1,87				

* Cálculo basado en 1 episodio por recién nacido. SNT: sepsis neonatal tardía.

En Europa, la red nacional alemana Neo-KISS examinó un total de 52 unidades de neonatología en el período comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2005. El análisis de los resultados mostró que un 25,7% de los RNP de muy bajo peso desarrollo al menos un episodio de infección hospitalaria, con una densidad de incidencia de 8,3 SNT/1.000 días de ingreso. La mayoría de las infecciones (73%) tuvieron lugar en RNP de extremo bajo peso (44). En Israel se encontraron valores de incidencia

similares (29,5%) en los RNP grandes inmaduros que ingresaron entre enero de 1995 y diciembre de 2001 (45).

En nuestro país, el Grupo de Hospitales Castrillo revisó los ingresos neonatales que tuvieron lugar en España entre enero de 1996 y diciembre de 1997. Los resultados fueron publicados en 2002 e incluyeron algo menos del 20% del total de los ingresos acontecidos. La incidencia de SNT en RNP de muy bajo peso referida fue del 15,6%. En este estudio, las sepsis producidas por gérmenes propios del canal del parto fueron consideradas como verticales, incluidas aquellas con debut por encima de las 72 horas de vida (40).

Factores predisponentes

Inmadurez del sistema inmune

El neonato es particularmente vulnerable a la adquisición de infecciones nosocomiales debido a una deficiencia en su sistema inmune (28). Esta condición se hace más evidente a menor edad gestacional y peso, estableciéndose en RNP grandes inmaduros una relación inversamente proporcional entre el peso al nacimiento y la incidencia de SNT (30).

Diferentes estudios muestran que las células neonatales tienen disminuida la capacidad de producir citocinas inflamatorias en comparación con el adulto, especialmente el factor de necrosis tumoral y la interleucina (IL) 6 (46). Además, inducen la producción de IL-10 que por sí misma es capaz de inhibir la síntesis de citocinas proinflamatorias (47). Los neutrófilos muestran una disminución en la expresión de las moléculas de adhesión, así como una respuesta disminuida a los factores quimiotácticos. También existen disfunciones en las células dendríticas (48). La activación de las células *natural killer* está reducida como consecuencia de la reducción global de la producción de citocinas (49).

La síntesis endógena de inmunoglobulinas no se inicia hasta las 24 semanas de vida, por lo que los niveles de los recién nacidos dependen de las inmunoglobulinas adquiridas intraútero (50). El paso transplacentario de

inmunoglobulina G materna se relaciona inversamente a la edad gestacional y limita la capacidad funcional del recién nacido para responder a determinados patógenos (51,52). Los prematuros con niveles basales de inmunoglobulina G más bajos al nacimiento tienen mayor riesgo de presentar SNT (53). Por otro lado, los niveles de complemento aumentan con la edad gestacional, pero en el recién nacido a término solo han alcanzado la mitad de los que tiene un adulto. Esta circunstancia genera una capacidad deficiente de opsonización y de destrucción bacteriana (54).

Influencia genética

Los conocimientos respecto a la predisposición a padecer una SNT en base a la influencia genética son limitados. En un estudio retrospectivo que valoró la concordancia en la incidencia de SNT entre gemelos monocigóticos y dicigóticos, se constató que casi la mitad de la variabilidad en el riesgo de padecer una SNT era debida a factores genéticos, correspondiendo la otra mitad a factores ambientales (55). Otros autores han encontrado en sus estudios relación entre factores genéticos y predisposición a padecer una SNT (56).

Investigaciones realizadas en población adulta y pacientes pediátricos han puesto de manifiesto una asociación positiva entre polimorfismos en los genes que codifican citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa y beta, o la IL-6, en la predisposición a padecer un cuadro séptico y en la severidad del mismo (57).

Otros factores

La tabla 2 muestra una relación de factores que también se han asociado con una mayor predisposición al desarrollo de SNT.

Tabla 2. Factores predisponentes al desarrollo de sepsis neonatal tardía (30,33,40,53,58–64).

Factores predisponentes al desarrollo de sepsis neonatal tardía	
- Permeabilidad de las barreras cutáneo-mucosas por inmadurez - Sexo masculino (53) - Presencia de catéteres intravasculares (30,34) - Retraso en el inicio de la alimentación enteral (30) - Nutrición parenteral e infusión de lípidos (65).	- Ventilación mecánica (30,34) - Uso previo de terapia antibiótica (33,63) - Administración de ranitidina (58,59) - Uso de esteroides posnatales (62) - Situaciones de saturación en las UCIN (60,61) - <i>Ratios</i> enfermera:paciente inapropiados (60) - Cirugía abdominal previa (40,64)

1.2.3 Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria

Existen distintos tipos de infecciones de origen hospitalario que en mayor o menor grado pueden desembocar en un cuadro de SNT. La figura 1 muestra la distribución de los tipos más frecuentes para los distintas franjas de peso en el período neonatal. La tabla 3 presenta los gérmenes más habituales según la localización de la infección.

Figura 1. Distribución de las infecciones neonatales relacionadas con la asistencia sanitaria para las distintas franjas de peso al nacimiento. Adaptada de Gaynes y col. (67).

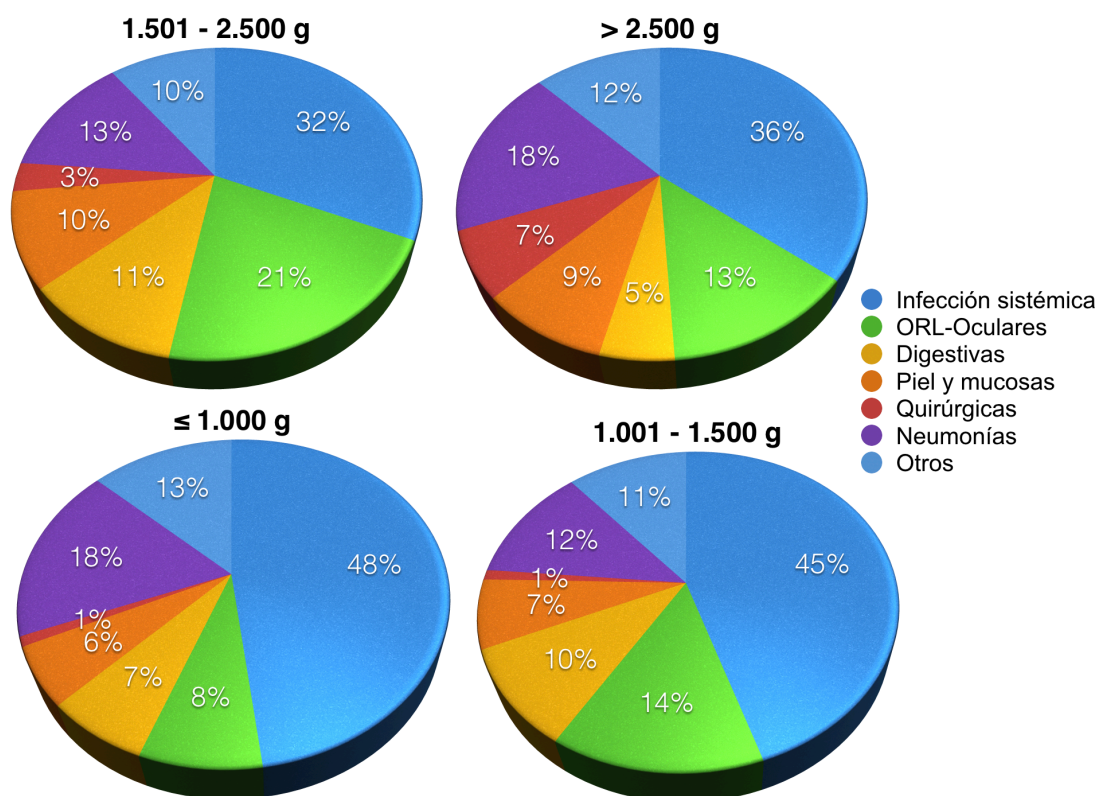


Tabla 3. Gérmenes más habituales en función de la localización de la infección. Modificada de Polin y Saiman (68).

Localización de la infección	Patógenos más habituales	Otros patógenos menos frecuentes
Sepsis primaria y sepsis asociada a catéter intravascular	Estafilococos coagulasa-negativos <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Candida spp.</i>	Enterococos <i>Klebsiella spp.</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Malassezia spp.</i>
Neumonía	Estafilococos coagulasa-negativos <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Virus respiratorio sincitial	Enterococos <i>Klebsiella spp.</i> <i>Serratia marcescens</i> Virus de la influenza
Piel, tejidos blandos, infecciones de la herida quirúrgica	Estafilococos coagulasa-negativos <i>Staphylococcus aureus</i>	Enterococos <i>Serratia marcescens</i> <i>Aspergillus spp.</i>
ORL - Oculares	Estafilococos coagulasa-negativos <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Serratia marcescens</i>
Sistema nervioso central	<i>Staphylococcus aureus</i> Estreptococo del grupo B	Bacilos gram-negativos <i>Candida spp.</i>

Sepsis relacionada con el catéter intravascular

Los accesos vasculares son necesarios en el manejo de los recién nacidos ingresados en las UCIN. Se precisan para la administración de líquidos intravenosos, alimentación parenteral, fármacos..., también se requieren para extracciones de sangre y técnicas de monitorización (66). Pueden ser centrales o periféricos, canalizándose a través de vena o arteria umbilical, venas periféricas o venas centrales como la femoral, yugular o subclavia (66).

Aproximadamente un 60% de las SNT se relacionan con la presencia de un catéter intravascular (44). La densidad de incidencia para catéteres centrales es de 3,1-6,4 infecciones/1.000 días de catéter (66,69), incrementándose a 11,1 infecciones/1.000 días de catéter en la población RNP grandes inmaduros (44).

Los criterios para definirla son:

- SNT con hemocultivo periférico positivo, junto con el aislamiento del mismo germen (mismo tipo y antibiograma) en la punta del catéter por

el método descrito por Maki y col. (70), en ausencia de otro foco evidente como responsable de la bacteriemia (66).

- Se definen como sepsis probablemente relacionadas con el catéter aquellas con hemocultivo positivo y cultivo de la punta negativo o positivo para un germen distinto, si se cumple una de las siguientes premisas (en ausencia de otros focos de bacteriemia):
 - Ausencia de mejoría tras 48 horas de antibioticoterapia y si tras la retirada del catéter.
 - Cultivo positivo de la piel circundante al catéter, y/o conexiones, al mismo germen aislado en el hemocultivo periférico (en caso de no retirada del catéter) (66).

Neumonía asociada a ventilación

La neumonía asociada a ventilación (NAV) es una de las complicaciones asociadas al uso de ventilación mecánica. Constituyen la segunda causa más frecuente de infección relacionada con la asistencia sanitaria en las UCIN (44,68). Su diagnóstico es complejo, debido a la carencia de una definición específica para la población neonatal y a las dificultades para la obtención de muestras no contaminadas del tracto respiratorio inferior (71). La densidad de incidencia en pacientes pediátricos oscila entre 1,4-7 NAV/1.000 días de ventilación (68,72).

Se define por el cumplimiento de los siguientes criterios (32):

- Al menos un signo radiológico de los siguientes: aparición de nuevos infiltrados o progresión de estos, consolidaciones, líquido en las cisuras lobulares o espacios pleurales.
- Compromiso del intercambio gaseoso.
- Al menos 4 de los siguientes signos y síntomas (nueva aparición o agravamiento de la situación preexistente): inestabilidad térmica, bradicardia (< 80 latidos/min) o taquicardia (> 200 latidos/min), apnea (cese del esfuerzo respiratorio > 20 segundos) o taquipnea (> 60 respiraciones/min), distrés respiratorio (retracciones costales, aleteo

nasal o quejido), aumento de la producción de secreciones respiratorias o de la necesidad de aspirado de éstas, secreciones traqueales purulentas, aislamiento de patógenos en secreciones respiratorias; proteína C-reactiva (PCR) > 2 mg/dl, *ratio* neutrófilos inmaduros/totales > 0,2.

Enterocolitis necrotizante

La enterocolitis necrotizante (NEC) es la emergencia gastrointestinal adquirida que más frecuentemente afecta a los recién nacidos prematuros (73). Su incidencia es de 1-3 NEC/1.000 recién nacidos vivos y afecta al 6-7% de los RNP grandes inmaduros que ingresan en las UCIN (59,74).

Aunque su patogenia no está claramente dilucidada, se produce presumiblemente por un mecanismo isquémico de la mucosa intestinal que da lugar a una necrosis coagulativa con hemorragias focales (75). Entre los distintos factores predisponentes que se han identificado se encuentra el sobrecrecimiento de bacterias patógenas en el intestino (73,76,77). Sin embargo, el desarrollo de una infección sistémica no es una constante en el transcurso de la NEC, ya que tan solo el 15% de los hemocultivos recogidos en los pacientes que la manifiestan resultan positivos (78).

La NEC viene definida por el cumplimiento de los siguientes criterios (32):

- Al menos 2 de los siguientes signos clínicos sin otra causa que los justifique: vómitos, distensión abdominal, aumento de residuos gástricos, enrojecimiento de flancos, sangre en heces persistente (microscópica o grosera).
- Al menos uno de los siguientes criterios (o evidencia histológica de enterocolitis necrotizante): neumoperitoneo, pneumatosis intestinal, asas de intestino delgado inmóviles de forma persistente.

Meningitis nosocomial

La meningitis nosocomial es entendida como aquella que aparece

generalmente a partir del 3.º-7.º día de vida y es producida por gérmenes del entorno hospitalario (79–82). Se define por la presencia de signos y síntomas de infección sistémica junto con alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) indicativas de inflamación meníngea (leucocitos en el LCR $> 30/\text{mm}^3$, proteinorraquia $> 150 \text{ mg/dl}$, glucorraquia $< 50 \text{ mg/dl}$, glucosa LCR/glucosa sérica $\times 100 \leq 50$), sin que sea indispensable el aislamiento de microorganismos (80,83).

En una revisión del Grupo de Hospitales Castrillo de recién nacidos ingresados en España en el período entre enero de 1997 y diciembre de 1998 se constató una incidencia de meningitis nosocomial del 1,30% en RNP de muy bajo peso y del 0,12% en los de peso $\geq 1500 \text{ g}$. La incidencia global fue del 0,20% (80).

Clásicamente se ha considerado que la meningitis neonatal se produce por diseminación hematógena en el contexto de una sepsis neonatal, produciéndose la invasión cerebral al atravesar el germen la barrera hematoencefálica durante la bacteriemia (82). El porcentaje de sepsis que asocian una meningitis se ha fijado en cifras cercanas al 25% en diferentes publicaciones (82,84). Estudios más recientes refieren, sin embargo, un porcentaje inferior, próximo al 5% (81).

En un trabajo retrospectivo de la Neonatal Research Network publicado en 2004 (81), que incluyó a 9.461 RNP de muy bajo peso, se evidenció que una tercera parte de los pacientes con meningitis presentó un cultivo positivo del LCR sin un hemocultivo positivo asociado. Si se excluían los casos con cultivo del LCR positivo para estafilococos coagulasa-negativos (contaminante habitual), este porcentaje aumentaba al 47%. Este estudio también puso de manifiesto el reducido porcentaje de pacientes (50%) en los que se realizaba una punción lumbar durante la evaluación de la sepsis neonatal. Esta práctica mostró una importante variabilidad intercentro con porcentajes que oscilaron entre un 22 y un 85%.

Infección del tracto urinario

Aproximadamente un 7-8% de las SNT en RNP grandes inmaduros se originan a partir de una infección del tracto urinario (3,85). Se define por la presencia, en un paciente cursando una SNT, de ≥ 100 unidades formadoras de colonias/ml, en un urocultivo recogido por técnica estéril (sondaje vesical o punción suprapúbica), con aislamiento del mismo germen en el hemocultivo (26,85).

Infección de la herida quirúrgica

La infección de la herida quirúrgica es una complicación que se presenta en aproximadamente el 15% de los procedimientos quirúrgicos neonatales mayores (86). Generan un incremento en la morbilidad, pero es infrecuente que den lugar a una infección diseminada y a un cuadro de SNT (87).

Otras infecciones

Otras localizaciones específicas de infección frecuentes en el período neonatal son: conjuntivitis y otras infecciones oculares, infecciones de la cavidad oral, infecciones auriculares, gastroenteritis y otras infecciones del tracto digestivo e infecciones cutáneas y de tejidos blandos (67).

La diseminación hematógena en el transcurso del cuadro séptico puede generar infecciones en otros órganos como son la endocarditis, la osteomielitis y las infecciones del sistema nervioso central entre otros (68).

1.2.4 Patógenos causales

Microorganismos Gram-positivos

Son responsables del 55-70% de los episodios de SNT (24,30,39,40,45,67). Los gérmenes más habituales son los estafilococos coagulasa-negativos (especialmente *S. epidermidis*), que suponen un 42-54% del total de los episodios. Otros gérmenes habituales son *S. aureus*

(3,3-7,8%) y *Enterococcus spp.* (3,1-7,7%) (30,40,45,67,88). El *Streptococo* del grupo B también produce SNT, aunque el origen nosocomial de esta infección es menos claro (89).

Los estafilococos coagulasa-negativos son gérmenes con resistencia a antibióticos múltiple y la mayoría son meticilin-resistentes (88). Colonizan la piel del recién nacido hospitalizado y pueden producir infecciones en diferentes localizaciones (sepsis asociadas a catéter, infecciones de derivaciones ventrículo-peritoneales, meningitis,...). Son, por lo general, menos agresivos que otros gérmenes, aunque pueden presentar un curso virulento, especialmente en los prematuros más inmaduros (68).

La mortalidad de la SNT por estafilococos coagulasa-negativos en RNP grandes inmaduros en las distintas series oscila entre el 3 y el 10% (30,40,45,90), cursando de forma fulminante en un 1% de los casos (91). En un estudio de cohortes retrospectivo publicado recientemente, se ha documentado que la infección por estafilococos coagulasa-negativos se asocia con un mayor riesgo de retraso cognitivo a los 36 meses de vida (OR=2,53; IC 95%: 1,26-5,14). En este estudio no se encontró, sin embargo, aumento en el riesgo de secuelas neurológicas mayores como parálisis cerebral, sordera o ceguera (92).

Mención especial merece dentro de las bacterias gram-positivas el *S. aureus* meticilin-resistente. Este germen es resistente a los antimicrobianos de primera línea, limitándose las opciones terapéuticas a antibióticos como vancomicina y linezolid (93). Aunque las referencias en la literatura a la tasa de SNT por *S. aureus* meticilin-resistente son escasas, su incidencia muestra una tendencia ascendente. En una revisión de los datos procedentes de la red nacional de vigilancia de infecciones nosocomiales de Estados Unidos, se observó un incremento de la incidencia del 308% entre 1995 y 2004, pasando a ser de 0,7 a 3,1/10.000 pacientes (94). En los últimos años han aumentado las publicaciones que describen brotes por *S. aureus* meticilin-resistente en las UCIN, haciendo hincapié en la importancia de las medidas de control de infecciones y la vigilancia epidemiológica (95–97).

Los enterococos producen habitualmente infecciones con puerta de entrada a través del tracto gastrointestinal, aunque también causan sepsis asociadas a catéter y neumonías (68,89). En ocasiones generan brotes epidémicos, diseminándose por medio del personal sanitario. Dentro de este capítulo destaca el incremento en la incidencia de brotes por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, que ha emergido como consecuencia del uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro (68,89).

Microorganismos Gram-negativos

Son el segundo grupo de gérmenes que con más frecuencia causan SNT, suponiendo un 18-30% del total (24,30,40,45). Las especies más habituales, ordenadas de mayor a menor frecuencia, son *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* y *Serratia marcescens* (30,34,40,90).

Los gérmenes gram-negativos producen sepsis asociadas a catéter, neumonías, meningitis y NEC, todas ellas de gran severidad (89). La mortalidad global en RNP grandes inmaduros es del 20-40% (30,40,45,68) y en los supervivientes dan lugar a importantes alteraciones del crecimiento y del neurodesarrollo (98). *P. aeruginosa* es el germen gram-negativo con mayor mortalidad en los RNP grandes inmaduros, con tasas del 45-74% (99).

Son de especial interés en este grupo las bacterias gram-negativas productoras de enzimas betalactamasas. Estas enzimas se expresan a partir de genes transportados en plásmidos transferibles (100). Suelen estar producidas por enterobacterias presentes en el tracto intestinal de pacientes ingresados en las UCIN (101), aumentando la incidencia en aquellos que han estado expuestos de forma prolongada a antibióticos de amplio espectro (102,103). La saturación de las UCIN y los *ratios* inadecuados enfermera:paciente también son factores que favorecen la aparición y perpetuación de brotes por estas bacterias (60,61). La alimentación con lactancia materna confiere un efecto protector sobre el riesgo de colonización por estos gérmenes (103).

En la última década han incrementado las publicaciones que describen brotes de infecciones nosocomiales por bacterias gram negativas productoras de enzimas beta-lactamasas (104,105). En estos brotes juega un papel fundamental la transmisión horizontal, por medio de las manos de los sanitarios, equipamiento contaminado y otros objetos inanimados (60,106). Es fundamental establecer políticas de prevención de los brotes y protocolos de actuación para el rápido control de los mismos (107).

Hongos

Suponen el 10-15% del total de las SNT en RNP grandes inmaduros (30,79,108), afectando al 1,6% de los recién nacidos que ingresan en las UCIN (109,110). La incidencia de candidemia en la población de RNP de extremo bajo peso muestra una tendencia descendente (110), dato que se atribuye al incremento en el uso de fluconazol como profilaxis de la infección fúngica en estos pacientes (93,108).

Candida albicans es el hongo que con mayor frecuencia produce infecciones en el período neonatal, seguido de cerca por *C. Parapsilosis*. Ambos suponen aproximadamente el 80% de las infecciones fúngicas neonatales (30,79,109–111). Otras menos frecuentes serían las producidas por *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* y *Malassezia spp.* (especialmente *M. furfur* y *M. pachydermatis*) (68,111,112).

Los hongos colonizan habitualmente el tracto digestivo, la piel y, en algunos casos, la vía aérea. Se estima que el 23-37% de los RNP grandes inmaduros están colonizados por *Candida spp.* (113,114). Aunque pueden proceder del tracto digestivo/genitourinario materno, la transmisión horizontal mediante las manos del personal sanitario es la vía de colonización más frecuente (109).

Las infecciones por *Candida spp.* pueden presentar complicaciones como endocarditis, meningitis y diseminación a órganos como riñones, ojos, hueso, bazo y sistema nervioso central. Durante el manejo de la sepsis por *Candida spp.* será importante evaluar la extensión a estos órganos (93). La

mortalidad de la SNT por hongos se fija en torno al 20-30% (30,45,90,108).

Otros patógenos

Los organismos víricos pueden producir infecciones de origen hospitalario. De ellos destacan el virus respiratorio sincitial y otros virus respiratorios (rinovirus, virus de la influenza y metapneumovirus humano), rotavirus, enterovirus y virus de la varicela zóster (89). Estas infecciones se transmiten generalmente como resultado del contacto con personal sanitario o familiares contagiados. Pueden producir brotes epidémicos en las unidades de neonatología (68,89).

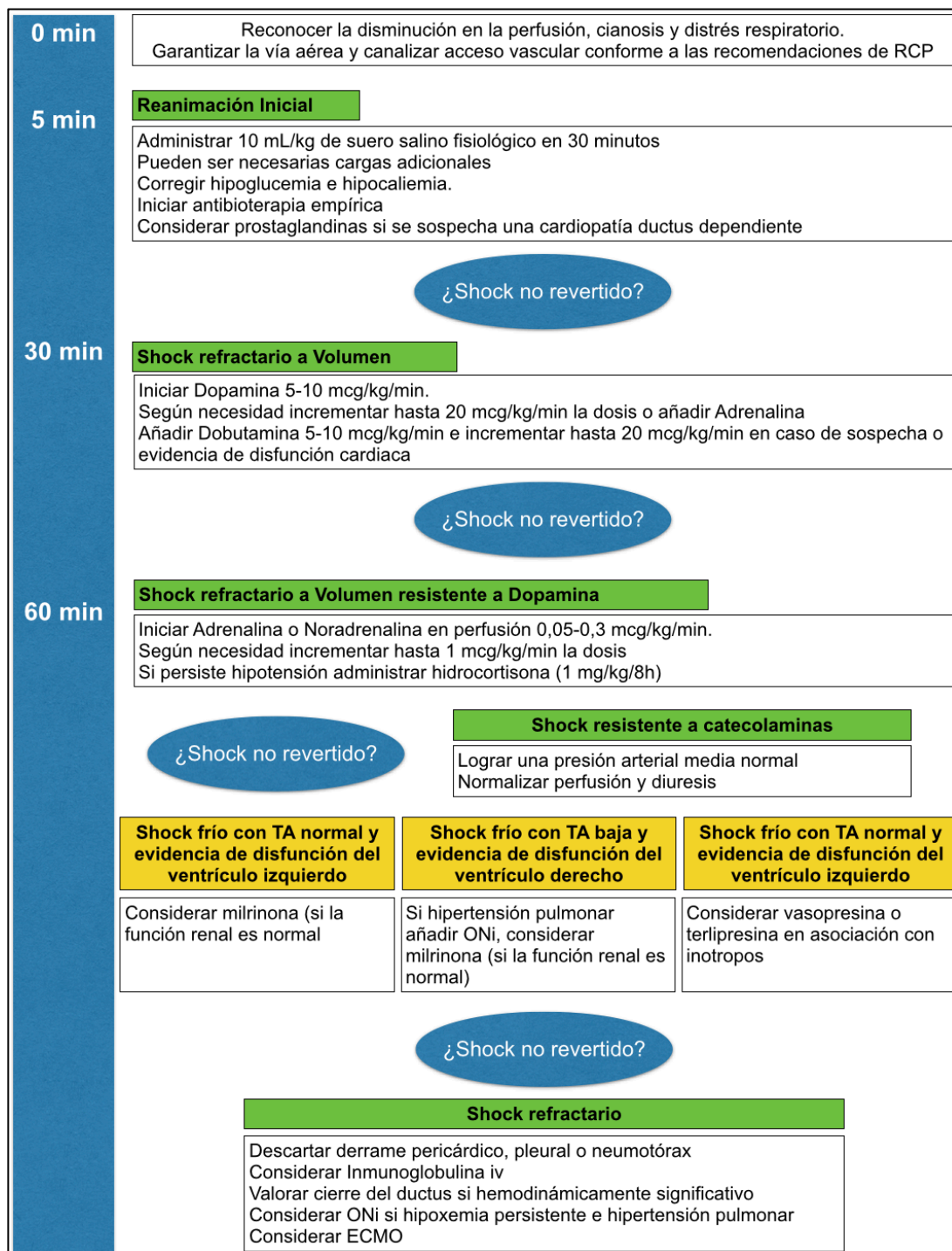
1.2.5 Tratamiento

Soporte vital

Al margen del tratamiento etiológico, el manejo de la sepsis y el shock séptico se compondrá del soporte de la vía aérea, oxigenación y ventilación, valoración del estado hemodinámico y restablecimiento del mismo y, finalmente, tratamientos específicos derivados de la disfunción de otros órganos o sistemas (115).

Aunque existen guías terapéuticas bien establecidas para el manejo de la sepsis y el shock séptico en adultos, niños y recién nacidos a término, no disponemos de guías de consenso sólidas para los recién nacidos prematuros (115). La figura 2, adaptada de Wynn y col. (115) propone un esquema de manejo contemplando las circunstancias especiales de la fisiología del prematuro.

Figura 2. Manejo inicial del shock séptico en recién nacidos prematuros. Adaptada de Wynn y col. (115).



Manejo hemodinámico

Tiene como objetivo lograr: un relleno capilar inferior a 2 segundos, tensión arterial media > 30 mmHg, pulsos normales, sin diferencia entre

pulsos centrales y periféricos, extremidades calientes, diuresis superior a 1 ml/kg/h, lactato sérico bajo y saturación de oxígeno venosa central superior al 70% (116,117). Otras herramientas que se están introduciendo en la valoración hemodinámica del shock séptico son la ecocardiografía funcional (118,119), dentro de la cual tiene especial interés la determinación del flujo en la vena cava superior (120), y la espectrometría de infrarrojo cercano (121).

Las intervenciones terapéuticas para revertir el shock séptico consisten en la administración escalonada de fluidos intravenosos (cristaloides), drogas vasoactivas y corticoides conforme se resume en la figura 2 (115,117).

Soporte respiratorio

El objetivo será mantener un pH normal y una concentración de oxígeno arterial adecuada, con saturaciones de oxígeno superiores al 90% (115). Alcanzar este objetivo puede mejorar la contractilidad cardíaca y el contenido tisular de oxígeno, disminuyendo el riesgo de hipertensión pulmonar y fracaso multiorgánico (115).

La ventilación mecánica, no invasiva o invasiva, puede mejorar el intercambio gaseoso al mantener un volumen pulmonar adecuado, evitar apneas y disminuir el trabajo respiratorio (115). La administración de surfactante exógeno ha demostrado mejorar la oxigenación en recién nacidos afectados de neumonía severa (122).

Otras medidas de soporte respiratorio son la ventilación de alta frecuencia, la administración de óxido nítrico inhalado en caso de hipertensión pulmonar asociada, y la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) (123,124).

Otras intervenciones

En el recién nacido séptico será importante evitar situaciones de hipotermia e hipoglucemia (115). Deberán corregirse las alteraciones hematológicas como la trombocitopenia, la coagulopatía y la anemia

(hemoglobina < 10 g/dl) mediante la administración de hemoderivados (115,116).

Se debe proporcionar un aporte calórico adecuado que evite el catabolismo (115). Es recomendable monitorizar los niveles de triglicéridos durante la sepsis cuando se administren lípidos intravenosos (125).

Las funciones hepática y renal pueden verse comprometidas durante el cuadro séptico, siendo necesario monitorizarlas y ajustar las dosis de aquellos fármacos que vean afectada su eliminación (115). Pueden ser necesarias técnicas de depuración extrarrenal como la diálisis peritoneal y la hemofiltración (116).

Antimicrobianos

El tratamiento antimicrobiano de la SNT será siempre intravenoso y se compondrá de dos fases. En la fase inicial, empírica, el grado de cobertura será amplio. En una segunda fase se reduce el espectro, adecuando la pauta al microorganismo específico aislado en los cultivos y a su antibiograma (23,35).

No existe evidencia sólida que respalde la superioridad de una pauta de antibioticoterapia empírica sobre el resto (126). El efecto terapéutico de los antibióticos debe sopesarse con las consecuencias negativas de su uso. Los antibióticos pueden alterar el microbioma del recién nacido, exponiéndolo a infecciones oportunistas (35). El uso indiscriminado de antibióticos favorece la aparición de gérmenes resistentes a estos (35).

La pauta elegida debe cubrir los gérmenes más frecuentes, con mayor riesgo de mortalidad, de acuerdo a la flora habitual de cada unidad, edad posnatal y características específicas del paciente (35,127). La opción inicial más empleada es la administración de dos antibióticos, cubriendo gérmenes gram-positivos y gram-negativos (88). Uno de los regímenes más habituales consiste en el uso de vancomicina y un aminoglucósido (23).

La vancomicina es uno de los antibióticos de uso más común por su excelente cobertura para gram-positivos (128), incluyendo estafilococos

coagulasa-negativos y *S. aureus* meticilin resistente (129). Se ha estimado que un 44% de los RNP grandes inmaduros reciben vancomicina a partir del tercer día de vida y un 30% de los que no desarrollan ninguna SNT (30). Dada la preocupación por la emergente aparición de cepas de *S. aureus* y enterococos resistentes a vancomicina, algunos centros han establecido políticas de restricción del uso de vancomicina sin un incremento en la mortalidad o morbilidad atribuible (130).

Los aminoglucósidos son la opción más habitual para la cobertura de gram-negativos (88). La amikacina muestra resistencia a la degradación por parte de muchas de las enzimas bacterianas mediadas por plásmidos que inactivan otros aminoglucósidos (127).

Las cefalosporinas de tercera generación, sobre todo la cefotaxima, han sido clásicamente parte del régimen antibiótico empírico de la SNT (35). Actualmente su uso se ha reducido, debido a que su cobertura ha disminuido y a que tienen mayor capacidad de inducir resistencias a antibióticos e infecciones fúngicas (35,131). En caso de afectación meníngea, se debe considerar su mayor capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (35,132).

En caso de sospecha de SNT por un germen gram-negativo, bien por factores de riesgo o por curso clínico fulminante, algunos autores recomiendan doble cobertura contra estos gérmenes. En estos casos se debe considerar terapia antipseudomonas de forma concreta (23,133). La tabla 4 resume la cobertura antibiótica específica sugerida para los gérmenes gram-negativos más habituales.

Tabla 4. Cobertura germen-específica para los bacilos gram-negativos más habituales. Adaptada de Puopolo (133).

Cobertura antibiótica germen-específica sugerida para las infecciones por gram-negativos más habituales	
- <i>Escherichia coli</i>	Ampicilina y gentamicina o cefotaxima
- <i>Klebsiella</i> o <i>Serratia</i>	Gentamicina y meropenem o cefotaxima
- <i>Enterobacter</i> o <i>Citrobacter</i>	Gentamicina y meropenem o cefotaxima
- <i>Pseudomonas</i>	Gentamicina y ceftazidima o piperacilina/tazobactam

En caso de sospecha de infección por hongos, se asociará al tratamiento cobertura antifúngica de forma empírica, siendo el fármaco más usado en nuestro país la anfotericina y sus formulaciones lipídicas (111). Otros antifúngicos son los derivados azólicos (fluconazol y voriconazol) y las equinocandinas como la caposfungina (93).

Respecto a la duración del tratamiento antimicrobiano, no existe en la actualidad un consenso firme respecto a la duración más apropiada (88). La literatura refiere diferentes puntos de corte en función del germen causal y la presencia o no de meningitis. En el caso de infecciones por gérmenes gram-positivos, se recomienda una duración de 7 – 14 días (133), aunque podrían ser válidos tratamientos más cortos, de tan solo 3 días, en sepsis no complicadas, sin presencia de un catéter intravenoso central (134). La duración de la terapia antibiótica para las SNT por gram-negativos debe ser prolongada, recomendándose mantener 10-14 días de esterilidad previa a la retirada y una duración mínima de 3 semanas para los casos con meningitis asociada (23). Para las infecciones fúngicas se requieren tratamientos prolongados, hasta 14-21 días después de la resolución de los síntomas y la obtención de dos hemocultivos negativos separados 48 horas (135,136).

El uso de algoritmos basados en los valores de los biomarcadores puede acortar la duración de la terapia antibiótica. La retirada de antibióticos en base a la normalización del valor de la PCR ha mostrado una duración menor del tratamiento, sin reactivaciones de la infección ni incrementos en la mortalidad (137,138). La procalcitonina (PCT) ha sido evaluada en diferentes estudios realizados en la población adulta, sin embargo la evidencia de su utilidad en la población neonatal es muy limitada (139).

Retirada del catéter central

En el caso de las infecciones fúngicas, se aconseja la retirada del catéter central en el momento del diagnóstico y, de ser posible, no colocar otro hasta que no se completen un mínimo de 4 días de tratamiento antifúngico adecuado (111). El retraso en la retirada o la sustitución inmediata del catéter central se ha asociado, en RNP de extremo bajo peso,

con un incremento del riesgo de fallecimiento (retirada precoz 21% vs. retrasada 37%; $p=0,024$), alteraciones del neurodesarrollo (precoz 45% vs. retrasada 63%; $p=0,08$) y retraso en la esterilización de los hemocultivos (precoz 5 días vs. retrasada 7,2 días; $p=0,11$) (135).

Las recomendaciones para las infecciones por estafilococos coagulasa-negativos asociadas a catéter intravenoso central son dos: administrar el tratamiento antibiótico a través del catéter implicado y su retirada en caso de evolución desfavorable y cultivos positivos de forma persistente (140). En el caso de infecciones asociadas a catéter por bacterias gram-negativas, *S. aureus*, micobacterias y *Enterococcus spp.* la evidencia disponible sugiere la retirada precoz del catéter intravenoso (141).

Otros tratamientos

Inmunoglobulina intravenosa

El uso de inmunoglobulina intravenosa policlonal ha sido considerado clásicamente como una herramienta potencial. El paso transplacentario de inmunoglobulinas ocurre fundamentalmente después de la semana 32ª de gestación y, por tanto, los RNP grandes inmaduros son deficitarios en ellas (51,52).

En una revisión sistemática que incluyó 553 recién nacidos con sospecha o confirmación de sepsis, el uso adyuvante de inmunoglobulina intravenosa se asoció a una reducción de mortalidad de cualquier origen en el límite de la significación estadística (RR: 0,62; IC 95%: 0,40-1,00). Esta revisión puso de manifiesto limitaciones, como el pequeño tamaño muestral de los estudios y la heterogeneidad respecto al tipo de inmunoglobulina empleada (142).

En 2015 se ha actualizado la revisión comentada incluyendo los datos proporcionados por el ensayo clínico multicéntrico publicado en 2011 por el grupo INIS. Este estudio no encontró beneficio en el uso de inmunoglobulina intravenosa policlonal como terapia adyuvante de la sepsis neonatal (143). La actualización de la revisión sistemática concluye que el uso de

inmunoglobulina intravenosa no previene la mortalidad en recién nacidos con sospecha o confirmación de sepsis y descarta la necesidad de nuevos estudios de investigación en este sentido (144).

Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)

Dado que los recién nacidos prematuros presentan una limitación en cuanto al número y función de los neutrófilos, distintos estudios de investigación han evaluado la utilidad del G-CSF en la prevención y tratamiento de la SNT (50).

En una revisión sistemática publicada en 2003, el uso de G-CSF no demostró beneficio en la disminución de la mortalidad de cualquier causa en prematuros con sospecha de SNT. Sin embargo, el análisis independiente de los 3 estudios que seleccionaron aquellos pacientes con neutropenia clínicamente relevante, sí mostró una disminución significativa de la mortalidad en el 14.º y 28.º día de vida [RR 0,34 (IC 95%: 0,12-0,92); NNT 6 (IC 95%: 3-33)] (145). Un ensayo clínico controlado posterior a esta revisión encontró una reducción significativa de la mortalidad en el grupo de prematuros (< 37 semanas con peso al nacimiento < 1.500 g) que recibió G-CSF recombinante durante 5 días (15% vs. 35%; $p < 0,05$) (146). Los autores de estos trabajos concluyen que son necesarios estudios adicionales previos a la estandarización del uso de G-CSF como terapia adyuvante de la SNT en RNP neutropénicos.

El uso profiláctico de G-CSF en RNP neutropénicos sin sospecha de infección ha mostrado eficacia en la consecución del incremento de neutrófilos, pero no en la prevención de la SNT (147,148)

1.2.6 Pronóstico y problemas derivados

La SNT es uno de los problemas más importantes a los que nos enfrentamos en el manejo de los RNP grandes inmaduros en las UCIN, siendo la primera causa de mortalidad y morbilidad en esta población (2).

La tasa de mortalidad de la SNT en la población de RNP grandes inmaduros se sitúa en el 17-23% (2,30,34,149). Se ha referido que aquellos grandes inmaduros que presentan al menos un episodio de SNT, muestran una mortalidad 4,3 veces superior respecto a los que no desarrollan ninguno (150).

La mortalidad varía en función del germen causal, siendo superior en las producidas por bacterias gram-negativas y hongos (32-36%) que en las ocasionadas por gram-positivos (3-10%) (30,93,149). La afectación meníngea supone un incremento de 2,5 veces en el riesgo de fallecimiento (81).

Además de suponer un riesgo vital, los episodios de SNT durante el ingreso pueden comprometer el neurodesarrollo, bien mediante infección directa del sistema nervioso central o como consecuencia del daño isquémico e inflamatorio (151). Los RNP grandes inmaduros afectados de SNT muestran valores significativamente inferiores en los índices de desarrollo motor y mental, mayor incidencia de parálisis cerebral y de déficit visual (98). Los RNP grandes inmaduros que padecen SNT y NEC muestran, además, una mayor incidencia de déficit auditivo (98).

Otras morbilidades secundarias a la SNT en RNP grandes inmaduros son el retraso del crecimiento posnatal (98), osteomielitis (152), persistencia del conducto arterioso, NEC y displasia broncopulmonar (DBP) (30). Además, muestran una mayor dependencia de ventilación mecánica y de accesos vasculares intravenosos (30).

Finalmente, la SNT supone un incremento en los costes sanitarios. En un estudio realizado por Donovan y col. (150), el grupo de RNP grandes inmaduros que presentó al menos un episodio de SNT generó un coste económico un 15% superior al grupo que no desarrolló ninguno. La estancia media ajustada en el grupo afecto de SNT fue un 9,1% mayor. Cuando se analizó de forma independiente el subgrupo de grandes inmaduros dados de alta con vida, los costes fueron un 19,9% superiores y la estancia media

ajustada un 17,4% mayor en el grupo que presentó algún episodio de SNT respecto al que no.

1.2.7 Estrategias de prevención

Se han propuestos distintas estrategias para disminuir la incidencia de SNT. La higiene de manos es el pilar básico, ya que evita la colonización de la piel, vía respiratoria y aparato digestivo por gérmenes potencialmente patógenos. Estos gérmenes se diseminan de paciente a paciente a través de las manos del personal (60,153). El establecimiento de campañas de formación y sensibilización del personal en el correcto lavado de manos y uso de solución desinfectante hidroalcohólica ha demostrado ser eficaz en la reducción de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (154).

Otra estrategia fundamental es la prevención de infecciones asociadas a catéter. La instauración de protocolos específicos para la inserción y mantenimiento de los catéteres centrales intravenosos reduce la incidencia de estas infecciones (155). Distintas instituciones y autores han publicado revisiones y guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica con esta finalidad (153,156–158).

La alimentación con lactancia materna ha demostrado un efecto protector para la SNT, con un impacto dosis-respuesta demostrado entre el 1.º y 28.º día de vida (159,160). La leche materna disminuye la incidencia de NEC en RNP grandes inmaduros (161,162). La alimentación con lactancia materna también se ha propuesto como factor protector contra la colonización por bacterias gram-negativas multirresistentes (103).

El uso de probióticos ha demostrado utilidad en la prevención de la NEC grave y la mortalidad por todas las causas en recién nacidos prematuros (163). Su papel en la prevención de la SNT resulta, sin embargo, controvertido (50). Otra estrategia que se ha propuesto para la prevención de la SNT es el uso de lactoferrina. El uso combinado de lactoferrina, junto con *Lactobacillus* GG, redujo la incidencia de SNT confirmada en un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado (164). Aunque su uso parece prometedor,

son necesarios estudios adicionales que aclaren la dosis óptima, el tipo a utilizar (bovina o humana recombinante) y sus efectos a largo plazo (165).

Existen diferentes redes neonatales, nacionales e internacionales, cuyo cometido es registrar distintas variables pertenecientes a los casos de sepsis neonatal. Estas redes funcionan como sistemas de vigilancia, mostrando indicadores y estableciendo políticas de *benchmarking* (166), así como facilitando bases para desarrollar estudios de intervención (167). También contribuyen a monitorizar cambios en los patógenos más relevantes y su perfil de resistencia antibiótica a lo largo del tiempo (168). Ejemplos de estas redes son la Australasian Study Group for Neonatal Infections, la Israel National VLBW Infant Database (169), la Canadian Neonatal Network (170), el US National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (171), la Neonatal infections surveillance network in England (neonIN) (172), el German Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (NeoKiss) (173) y, en nuestro país, el Grupo de Hospitales Castrillo (174).

1.3 DIAGNÓSTICO DE LA SEPSIS NEONATAL TARDÍA Y SU PROBLEMÁTICA

El diagnóstico precoz de la SNT supone un reto importante ya que, a día de hoy, no se ha identificado un marcador ideal (3). Los signos clínicos, además de inespecíficos, con frecuencia preceden a una rápida evolución a fases más severas del proceso séptico (3). Los tiempos de respuesta de las pruebas microbiológicas actuales son prolongados (175). Por todo ello, la orientación y manejo iniciales de los recién nacidos con sospecha de SNT resulta complicado.

Diagnosticar la SNT de forma temprana es clave ya que, el retraso en el inicio del tratamiento puede incrementar la mortalidad (3,4). Distinguir precozmente a los recién nacidos realmente sépticos de aquellos con sospecha no confirmada es fundamental, de cara a evitar el uso innecesario de antimicrobianos (5). Se ha propuesto que, por cada caso confirmado de

sepsis neonatal, reciben tratamiento entre 11 y 23 recién nacidos no infectados (176).

1.3.1 Manifestaciones clínicas

La SNT suele debutar durante la 2.^a-3.^a semana de vida (30,34,45,53) y sus manifestaciones clínicas iniciales pueden ser mínimas e inespecíficas. Algunos gérmenes pueden presentar un curso fulminante (bacilos gram-negativos), mientras que otros, como los estafilococos coagulasa-negativos, generan una clínica más sutil (140).

Aunque la inestabilidad térmica (hipertermia o hipotermia) puede estar presente hasta en dos terceras partes de los casos de SNT, la fiebre es un dato inconstante, especialmente en recién nacidos prematuros (140,177). La temperatura ambiental elevada y arropar excesivamente al recién nacido pueden incrementar su temperatura corporal, conduciendo a una sospecha errónea de SNT (178).

Las manifestaciones respiratorias son el dato clínico más frecuente, apareciendo en más de la mitad de los RNP grandes inmaduros con SNT. Se pueden presentar con un incremento en el número de apneas/bradicardias, taquipnea, aumento del trabajo respiratorio, incremento de las necesidades de oxígeno o del soporte respiratorio (53,140).

Otros signos clínicos que pueden sugerir infección son: las alteraciones digestivas (mala tolerancia a la alimentación, aumento del residuo gástrico, distensión abdominal y sangre en heces), letargia o hipotonía, hipotensión, hipertensión, taquicardia o bradicardia, oliguria, coloración pálido-grisácea de piel o lesiones petequiales/pustulosas, ictericia y hepatomegalia (29,53,140,179,180). Estos signos clínicos no son específicos de infección y pueden ser manifestación de otras patologías propias del prematuro, como son la enfermedad de la membrana hialina, la persistencia del conducto arterioso o la hemorragia intraventricular (HIV) (140).

La tabla 5 muestra la prevalencia y el valor predictivo positivo de los signos clínicos sugerentes de infección más frecuentes en las 24 horas previas a la extracción del primer hemocultivo. Los datos están extraídos a partir de una población de 325 RNP de muy bajo peso diagnosticados de SNT con confirmación microbiológica (53).

Tabla 5. Prevalencia y valor predictivo positivo de los signos clínicos sugerentes de infección. Modificada de Fanaroff y col. (53)

Signo clínico	Prevalencia (%)	Valor predictivo positivo (%)
Aumento de apneas/bradicardias	65	14,5
Aumento de las necesidades de oxígeno	48	16,8
Alteraciones digestivas	46	13,9
Aumento del soporte ventilatorio	38	17,4
Letargia/hipotonía	37	19,6
Inestabilidad térmica	10	10,2
Hipotensión	8	31,3

Determinados estudios básicos de laboratorio, aunque inespecíficos, también pueden sugerir la presencia de infección. Entre ellos se encontrarían la hiperglucemia, la hipoglucemia, la acidosis metabólica o la hiperlactacidemia (53,179).

1.3.2 Pruebas microbiológicas

Hemocultivo

El hemocultivo mediante método automatizado ha sido considerado clásicamente como el patrón oro en el diagnóstico de la SNT (6–8). Presenta, sin embargo, ciertas limitaciones que deben ser tenidas en consideración.

La sensibilidad del hemocultivo para el diagnóstico de SNT oscila entre el 50% y el 80% en función de las series consultadas (3,181,182). Depende de factores como la técnica de extracción, densidad de microorganismos, exposición previa a antibióticos y el volumen de la muestra (6,183). Por otro lado, parte de los crecimientos obtenidos son

falsos positivos debidos a la contaminación de la muestra durante el proceso de extracción (6,175,184). Su especificidad se fija en el 70-100% (182).

Otra de las limitaciones del hemocultivo es la demora en el tiempo de la obtención del resultado. El tiempo necesario para la detección de microorganismos en el hemocultivo es de 24-72 horas (175,185), a lo que hay que añadir 1-2 días para la identificación fenotípica del germen y la susceptibilidad a antimicrobianos (8). Conforme a un estudio publicado por Kumar y col., un 89% de los crecimientos se producen antes de las 36 horas de incubación, un 93% de las 48 horas y un 98% de las 60 horas (175).

No existe consenso respecto al número de hemocultivos que deben ser extraídos antes de iniciar el tratamiento antibiótico (35). En adultos y niños se recomienda la extracción de al menos dos hemocultivos (186,187), sin embargo, en neonatos no es la práctica habitual (88). Atendiendo al escaso volumen circulante y al potencial incremento en la necesidad de transfusión de hemoderivados, a la dificultad técnica y al posible deterioro brusco en la fase aguda de la sepsis, en muchos casos se procede a una única extracción (6,88). En un estudio prospectivo publicado por Sarkar y col. (7), la recogida de dos hemocultivos no demostró superioridad en la detección de patógenos respecto a la extracción de un hemocultivo de al menos 1 ml de volumen. El uso de más de un hemocultivo puede ayudar a distinguir las infecciones reales por estafilococos coagulasa-negativos de las contaminaciones (188).

Diagnóstico molecular

En los últimos años se han propuesto distintas técnicas de diagnóstico molecular rápido para la detección de la sepsis neonatal. Ofrecen como ventaja la rapidez de sus resultados pero, salvo alguna excepción, no proporcionan información referente a la sensibilidad a antimicrobianos por lo que, a día de hoy, no reemplazan a los métodos basados en el cultivo (8).

Entre las diferentes técnicas que se han ensayado en recién nacidos

se encuentran:

- Amplificación del ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano de sangre total (189,190). Sería el método ideal de cara a proporcionar al clínico información rápida para la orientación inicial del paciente. Presenta valores de sensibilidad subóptimos por ahora (8).
- Identificación de patógenos mediante reacción en cadena de la polimerasa en botellas de hemocultivo con crecimiento detectado (191,192). Permitiría adelantar la identificación del germen y su sensibilidad a antimicrobianos. El problema principal es la existencia de falsos positivos por la detección de fragmentos de ADN no viables, presumiblemente presentes en el medio de cultivo (8).
- Otras técnicas menos experimentadas serían las nuevas tecnologías para detección de patógenos en sangre, basadas en amplificación (NASBA y mass-tag PCR) y no basadas en amplificación (ADN microarray, hibridación fluorescente in situ y espectrometría de masa) (8).

1.3.3 Biomarcadores

Dadas las limitaciones de la evaluación clínica y del hemocultivo para identificar a los recién nacidos sépticos, son necesarias herramientas diagnósticas adicionales (3).

Diferentes biomarcadores (recuento celular del hemograma, reactantes de fase aguda, citocinas, quimiocinas y marcadores de superficie celular) han mostrado correlación con el diagnóstico de sepsis en el recién nacido. Su determinación contribuye a tomar la decisión de iniciar tratamiento antibiótico ante la sospecha de una SNT y quizás, lo más importante, a retirar el tratamiento antibiótico precozmente en aquellos casos con sospecha no confirmada (181,194). Las características del biomarcador ideal se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Características clínicas y de laboratorio del biomarcador ideal. Adaptado de Ng y col. y Mussap y col. (193–195).

Características clínicas	Características de laboratorio
Debe proporcionar un algoritmo para el inicio y el cese del tratamiento antibiótico. Debe tener además: ▪ Un punto de corte bien definido. ▪ Una sensibilidad y valor predictivo negativo próximos al 100% (para descartar SNT). ▪ Una especificidad y valor predictivo positivo > 85%. ▪ Un área bajo la curva ROC > 0,75 y preferiblemente > 0,9.	Componentes estables que garanticen un período ventana adecuado para la recogida de la muestra en la jornada de trabajo normal o bien que permita su almacenaje de forma sencilla, sin que se produzca su descomposición hasta su análisis en laboratorio. El incremento o descenso en su concentración debe mantenerse al menos durante 24 horas.
Detectar la infección de forma precoz (al inicio de la clínica).	Permita determinación cuantitativa de su concentración.
Identificar patógenos específicos o categorías de patógenos (virus, bacterias, hongos, discriminar entre gérmenes gram-positivos y gram-negativos o especies específicas de patógenos).	Método de determinación sencillo, automatizado y de bajo coste, que permita su uso como una medida rutinaria. Resultados comparables entre laboratorios.
Monitorizar la progresión de la enfermedad y guiar el tratamiento antimicrobiano (detectar resistencias a antibióticos).	Tiempo de respuesta rápido: tiempo entre recogida e informe de resultados al clínico inferior a 6 horas.
Predecir la severidad de la infección al inicio de la misma y el pronóstico.	Volumen de muestra inferior a 0,5 ml de sangre.

ROC: *Receiver operating characteristic* (característica operativa del receptor); SNT: sepsis neonatal tardía

Hemograma

Distintos valores obtenidos a partir del recuento celular de sangre periférica han demostrado utilidad en el diagnóstico de la SNT. Su rendimiento es limitado y la información que proporcionan es sólo complementaria. Son datos sugerentes de SNT:

- Recuento absoluto de leucocitos $\leq 5.000/\text{mm}^3$ o $> 21.000/\text{mm}^3$ (196,197).
- Recuento absoluto de neutrófilos $< 1.750/\text{mm}^3$ (197–199).
- *Ratio* neutrófilos inmaduros/totales $> 0,16$ o *ratio* neutrófilos inmaduros/maduros $\geq 0,3$ (196,197,199).
- Cambios degenerativos en los neutrófilos como: vacuolización, granulaciones tóxicas, cuerpos de Döhle o visualización de bacterias en los neutrófilos (196,197,200).
- Recuento de plaquetas $\leq 150.000/\text{mm}^3$ (196,197).
- Volumen celular de neutrófilos: La determinación automatizada del

volumen de los neutrófilos podría proporcionar información adicional en el diagnóstico de la SNT (201).

En 1988, Rodwell y col. describieron un sistema de puntuación basado en los datos obtenidos del hemograma. La tabla 7 resume dicho sistema y su rendimiento diagnóstico. La tabla 8 describe los valores de sensibilidad y especificidad de los hallazgos individuales en base a los estudios de Rodwell y Ghosh (196,197).

Tabla 7. Sistema de puntuación basado en datos del hemograma. Modificado de Rodwell y col. (196).

Dato anormal	Puntos	Puntos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Neutrófilos inmaduros/totales > 0,16	1	≥ 1	100	41	14	100
Neutrófilos inmaduros/maduros ≥ 0,3	1	≥ 2	100	63	21	100
Neutrófilos totales < 1.750/mm ³	1	≥ 3	96	78	31	99
Leucocitos totales ≤ 5.000/mm ³ o > 21.000/mm ³	1	≥ 4	89	89	45	99
Cambios degenerativos en los neutrófilos	1	≥ 5	41	96	52	94
Recuento de plaquetas ≤ 150.000/mm ³	1	≥ 6	22	100	86	93

VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

Tabla 8. Valores de sensibilidad y especificidad de los datos anormales del hemograma para el diagnóstico de la sepsis neonatal tardía (196,197).

Dato anormal	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Neutrófilos inmaduros/totales > 0,16 o inmaduros/maduros ≥ 0,3	92-96	71-95
Neutrófilos totales < 1.750/mm ³	77-96	61-86
Leucocitos totales ≤ 5.000/mm ³ o > 21.000/mm ³	22-44	89-92
Cambios degenerativos en los neutrófilos	33-45	70-95
Recuento de plaquetas ≤ 150.000/mm ³	22-70	88-99

Proteínas reactantes de fase aguda

Son proteínas que se producen de forma primaria en el hígado como parte de la respuesta inflamatoria ante la infección o lesión tisular (3). Los reactantes de fase aguda más empleados en la evaluación de la sepsis neonatal tardía son la PCR y la procalcitonina (194,195).

La proteína C-reactiva es el biomarcador más ampliamente estudiado y empleado para el diagnóstico y monitorización del tratamiento de la SNT (3,194). Sus niveles se determinan de forma cuantitativa mediante nefelometría o turbidimetría (3). Sus valores se ven afectados por la vía de parto, edad gestacional, germen causal, cirugía y granulocitopenia (202). Existe un desfase de 6-8 horas entre el inicio de los síntomas y el incremento de sus niveles séricos. Alcanza su pico de concentración a los 2-3 días del inicio del proceso infeccioso (3,203).

El punto de corte más empleado para la PCR en el diagnóstico de la SNT es 1 mg/dl (202). Su sensibilidad al inicio de los síntomas es sólo del 60,0-64,6%, aumentando hasta el 82,0-94,4% a las 24-48 horas del debut (203,204). Aunque se considera un marcador inespecífico de infección, debido al espectro reducido de patologías del recién nacido, alcanza valores de especificidad del 76,1-96,0% a las 24-48 horas del inicio del cuadro (194,203,204).

Las determinaciones seriadas de PCR son especialmente útiles para descartar la causa infecciosa de la sintomatología y retirar el tratamiento antibiótico (205,206). La monitorización del nivel sérico de PCR permite también valorar la respuesta al tratamiento antibiótico, descendiendo los niveles a partir del cuarto día, cuando la infección está bajo control (3). Valores persistentemente elevados tras 48 horas de tratamiento antimicrobiano sugieren un curso clínico desfavorable y deben conducir a la sospecha de una mala respuesta al tratamiento antibiótico (3).

La procalcitonina es el precursor de la calcitonina, habitualmente sintetizada en las células C del tiroides. Durante el proceso infeccioso se produce un incremento en sus niveles plasmáticos debido a la producción en otras células y órganos (3). Distintos estudios sugieren un rendimiento superior de la PCT respecto a la PCR y los datos del hemograma para el diagnóstico de la SNT (207–210).

La concentración de PCT se incrementa 2-4 horas después de la exposición a los componentes bacterianos, alcanzando el pico a las 6-8

horas y manteniéndose elevada al menos durante 24 horas (194,211). En casos de infección grave, los valores de PCT pueden alcanzar concentraciones entre 10 y 1.000 ng/ml, niveles que decrecen rápidamente después de una terapia antimicrobiana adecuada (209).

En individuos sanos, los niveles de PCT son prácticamente indetectables, sin embargo, en el recién nacido normal, la adaptación extrauterina y la colonización bacteriana estimulan una reacción de fase aguda con liberación de PCT al nacimiento. En los recién nacidos normales las concentraciones de PCT llegan a valores pico a las 24 horas de vida (1,0-2,5 ng/ml), alcanzando valores normales a las 72 horas (212,213).

En 2011, Vouloumanou y col. publicaron un metanálisis evaluando la utilidad de la PCT como marcador diagnóstico de la sepsis neonatal precoz y tardía (208). Para la SNT fueron incluidos cinco estudios y un total de 535 recién nacidos. El rendimiento diagnóstico obtenido fue: sensibilidad del 90% (IC 95%: 73-97%); especificidad del 88% (IC 95%: 72-96%); razón de verosimilitud positivo de 7,7 (IC 95%: 3,1-18,); razón de verosimilitud negativo de 0,11 (IC 95%: 0,04-0,31) y área bajo la curva ROC de 0,95 (IC 95%: 0,03-0,97).

Existe discrepancia respecto al punto de corte para la PCT con mayor rendimiento. Los valores propuestos oscilan entre 0,5 y 2,4 ng/ml, situándose el más frecuente en torno a 0,9-1 ng/ml (179,207,209,210,214,215). Las infecciones por gram-positivos generan un incremento en los valores de PCT inferior a las infecciones por gérmenes gram-negativos (207,209,216).

La proteína fijadora de lipopolisacáridos (LBP) y la presepsina (subtipo soluble CD14) son dos proteínas solubles de fase aguda. El reciente desarrollo de sistemas automatizados para su determinación ha incrementado el interés en ellos (195,217).

En un estudio nacional llevado a cabo en una muestra de RNP grandes inmaduros, la LBP mostró en el diagnóstico de la SNT una sensibilidad del 94,1%, especificidad del 77,8% y un área bajo la curva ROC

de 0,89 con un punto de corte de 17,5 µg/ml (218). Otros autores han sugerido una superioridad de la LBP respecto a la PCR, PCT e IL-6 en el diagnóstico de la SNT (219).

Citocinas y quimiocinas

Las citocinas y las quimiocinas son moléculas secretadas por distintas células que intervienen en la respuesta inflamatoria. Su liberación ocurre precozmente en la cascada inflamatoria sistémica, por ello, su papel en el diagnóstico de la SNT ha sido ampliamente investigado en la pasada década (194,220). De las citocinas estudiadas en el diagnóstico de la SNT destacan la IL-6 (citocina proinflamatoria); IL-10 (citocina antiinflamatoria); la IL-8 y la IP-10 (quimiocinas) y el factor de necrosis tumoral alfa (194). Otras citocinas que han mostrado interés potencial en el diagnóstico de la SNT confirmada microbiológicamente son la IL-15, MIP-1a y MIP-1b (221).

La IL-6 y la IL-8 son las que mejor rendimiento han demostrado en el diagnóstico de la SNT. La IL-6 induce la producción de PCR en el hígado y la IL-8 está implicada en la quimiotaxis y activación de neutrófilos, siendo ambas, por tanto, marcadores precoces de la respuesta inflamatoria sistémica (220). Las dos presentan un rendimiento semejante, algo superior para la IL-6, con valores de sensibilidad y especificidad en el momento de la sospecha > 80% en la mayoría de los estudios realizados (220).

La limitación principal que presentan la IL-6 y la IL-8 es su corta vida media. Sus niveles disminuyen a los niveles basales previos al debut en las primeras 24 horas de iniciar un tratamiento antibiótico adecuado (203). Esta limitación, junto con su determinación laboriosa, no automatizada y de elevado coste, ha llevado a que su uso no se haya generalizado en las unidades de neonatología (194,222).

Marcadores de superficie celular

Las células inflamatorias, como los neutrófilos, linfocitos, monocitos y las células *natural killer*, expresan antígenos de superficie específicos

cuando se activan ante la presencia de bacterias o de sus productos celulares (193). Gracias a los avances de la citometría de flujo, actualmente es posible cuantificar estos antígenos en superficie de las células inflamatorias circulantes. El CD64 de los neutrófilos y el CD11b de los neutrófilos/monocitos son los marcadores más estudiados en el diagnóstico de la sepsis neonatal (194).

El CD64 se expresa en muy bajas concentraciones en la superficie de los neutrófilos no estimulados. Cuando se desencadena la invasión bacteriana, su expresión se incrementa de forma considerable (223,224). Su función está relacionada con el proceso de fagocitosis y la destrucción intracelular de patógenos (225). Los RNP expresan CD64 durante la infección bacteriana en igual cantidad que los recién nacidos a término, niños y adultos (223).

El CD64 es el marcador de superficie que mejor rendimiento ha demostrado en el diagnóstico de la SNT. En un metanálisis publicado en 2013 por Jia y col., el CD64 mostró una sensibilidad y especificidad de 0,77 (IC 95%: 0,72-0,81) y 0,84 (IC 95%: 0,82-0,87) en el momento de la sospecha, y de 0,91 (IC 95%: 0,88-0,94) y 0,78 (IC 95%: 0,75-0,81) a las 24 horas de la sospecha, respectivamente (226).

El CD11b ha mostrado mayor rendimiento en el diagnóstico de la sepsis neonatal precoz. Sus resultados son más dispersos y están influenciados por otras condiciones de causa no infecciosa como el síndrome del distrés respiratorio (194).

Otros biomarcadores

Para el diagnóstico de la SNT han sido propuestos otros biomarcadores, aunque actualmente su uso en las unidades de neonatología no es habitual, siendo su ámbito el de la investigación. Entre ellos destaca el amiloide sérico A, para el que se ha sugerido una sensibilidad en las primeras 24 horas superior a la de la PCR y que podría ofrecer información temprana acerca del pronóstico de la infección (227,228). En un reciente

metanálisis publicado por Yuan y col., el amiloide sérico A mostró una sensibilidad y especificidad de 0,84 (IC 95%: 0,80-0,87) y 0,89 (IC 95%: 0,86-0,92) en el momento de la sospecha, y de 0,78 (IC 95%: 0,72-0,84) y 0,84 (IC 95%: 0,79-0,88) a las 8-96 horas de la sospecha respectivamente (229).

Otros biomarcadores que han sido investigados son: la hepcidina sérica (4), la calprotectina sérica (230), las moléculas de adhesión como la e-selectina (203), el receptor soluble desencadenante expresado en las células mieloides tipo 1 (sTREM-1) (231), la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) en orina y sangre (232–234); la resistina y la vinfastina (235).

Combinación de biomarcadores

A día de hoy no existe un biomarcador ideal para el diagnóstico de la SNT (194,222). A la espera de la aparición de nuevos biomarcadores o estrategias, es una práctica habitual en las UCIN la realización de determinaciones seriadas de PCR para confirmar la sospecha de SNT o, en su defecto, descartarla y proceder a la retirada de antibióticos (3). Las determinaciones de PCR con valores persistentemente < 1 mg/dl sugieren la ausencia de infección en más del 90% de los casos (236).

Otra estrategia propuesta es combinar biomarcadores con la finalidad de aumentar la sensibilidad y especificidad (3,222). La Tabla 9 muestra valores de sensibilidad y especificidad de los biomarcadores más empleados (por separado y combinados), cuando se determinan en el momento de la sospecha clínica, a las 12-24 horas y a las 24-48 horas. La combinación que ha ofrecido un mayor rendimiento es la determinación conjunta de IL-6 y PCR, que ofrece una sensibilidad > 90% en el momento de la sospecha clínica (220).

Mahieu y col. propusieron un sistema de puntuación (NOSEP score) basado en los valores de la PCR y en los datos del hemograma. Este sistema mostró valores bajos en el índice *J* de Youden para los distintos

puntos de corte (0,44 en el mejor supuesto). Este hecho, sumado a la falta de validez externa, le restan interés a este sistema (239).

Tabla 9. Valores de sensibilidad y especificidad de los biomarcadores más empleados y de sus combinaciones en los distintos tiempos respecto a la sospecha clínica.

Biomarcador	0 horas		12-24 horas		24-48 horas	
	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
PCR > 10 mg/l (203,204)	60-65	74-96	84	75	82-94	76-96
PCT > 0,59-1,34 ng/ml (214)	81	81	74	81	87	73
IL-6 > 13-18 pg/ml (203,237)	76-89	73-96	63	76	67	89
IL-6 + PCR (203,237)	89-93	73-96	83	78	93	88
IL-8 > 70-100 pg/ml (237,238)	75-83	66-76	49	79		
IL-8 + PCR (237)	89-91	66-73	76	79		

1.3.4 Fisiomarcadores

Ante las limitaciones mostradas por los biomarcadores, han surgido nuevas estrategias para el diagnóstico y tratamiento precoz de la SNT en las UCIN, entre ellas destaca la monitorización de las características de la frecuencia cardíaca (240).

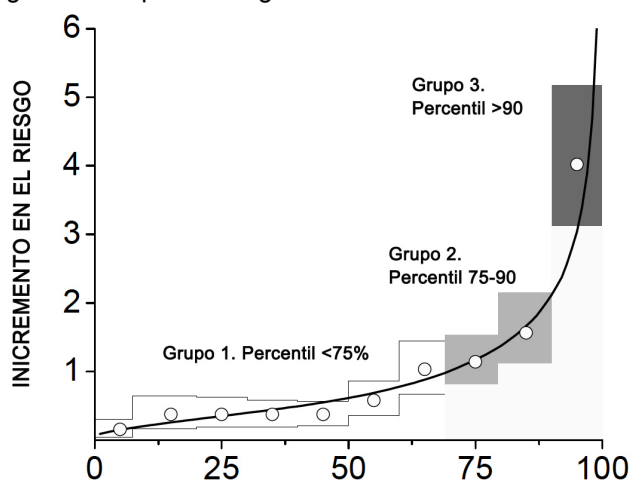
La disfunción autonómica producida en el contexto del proceso séptico genera un descenso en la frecuencia cardíaca basal, así como deceleraciones transitorias repetitivas. La desviación estándar, asimetría y entropía de las series de intervalos RR son procesadas a través de un sistema informático, dando lugar al **índice HRC** (240).

Los incrementos en el índice HRC informan del riesgo de deterioro clínico en las 24 horas siguientes. Los pacientes son clasificados en tres grupos de riesgo en función del percentil del índice HRC. Cada grupo de riesgo presenta un incremento del riesgo de SNT, infección urinaria o fallecimiento de acuerdo a la figura 3 (241).

En 2011 se realizó un estudio multicéntrico aleatorizado controlado que incluyó cerca de 3.000 RNP de muy bajo peso (242). El grupo en el que se monitorizó el índice HRC presentó una reducción absoluta del riesgo de muerte del 2,1% (NNT: 48), mientras que en el subgrupo de RNP de extremo bajo peso fue del 2,9% (NNT: 23). Cuando se analizó de forma independiente la mortalidad en los 30 días siguientes a un episodio de SNT confirmada, el grupo monitorizado mostró una reducción absoluta del riesgo del 6,1% (NNT: 16).

Recientemente se ha llevado a cabo un estudio piloto para valorar la utilidad de un sistema computarizado (**RALIS**). Este sistema determina, mediante un algoritmo matemático, el riesgo de sepsis en base a un conjunto de signos vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura corporal, peso y saturación de oxígeno). Este estudio apreció un valor de sensibilidad del 74,6% y de especificidad del 80,7% para el diagnóstico de SNT, con una media de 3 días de anticipación respecto a la sospecha clínica (9).

Figura 3. Grupo de riesgo en función del índice HRC. Adaptada de Griffin y col. (241).



1.3.5 Criterios diagnósticos

La definición de los episodios de SNT muestra una importante heterogeneidad en la literatura científica (2,243). Aunque existen consensos en cuanto a las definiciones en la población adulta y pediátrica, son

necesarios criterios operativos en la población de recién nacidos prematuros que permitan una base uniforme a clínicos e investigadores (115). Con frecuencia encontramos en la literatura los conceptos de SNT confirmada y SNT probable o clínica-analítica (198).

Se entiende como **SNT confirmada** aquella en la que, junto con los signos clínicos compatibles de infección, se aísla el germen causal en el hemocultivo. Con el fin de distinguir infecciones reales de contaminaciones, en aquellos casos con hemocultivo positivo para estafilococos coagulasa-negativos, algunos autores añaden alguno (o combinación de varios) de los criterios siguientes: un segundo hemocultivo positivo para el mismo germen y antibiograma en las primeras 48 horas del inicio del cuadro, valores de PCR > 1 mg/dl o que el paciente reciba al menos 5 días de tratamiento con un antibiótico al que el germen sea sensible (2,24,29–32,34,40,42,90,92).

Como **SNT probable o clínica-analítica** se definen aquellos casos con clínica compatible, alteraciones analíticas y tratamiento antibiótico durante al menos 5 días, pero sin aislamiento del germen causal en el hemocultivo (26,29,32,198).

En 2010, la European Medicines Agency publicó un informe fruto del consenso obtenido en una reunión de expertos en sepsis neonatal y pediátrica. En este se informe se estableció la siguiente definición de SNT para ser aplicada en el diseño de estudios de investigación (179): cuadro clínico de aparición después de las 72 horas de vida, en la población de recién nacidos hasta la 44.^a semana de edad corregida, con la presencia de al menos dos signos clínicos y dos signos de laboratorio de los mostrados en la tabla 10 (adaptada de Rossi y col. (179)), además de la sospecha de infección o la confirmación mediante aislamiento microbiológico.

Tabla 10. Criterios diagnósticos, clínicos y analíticos, de sepsis neonatal tardía. Modificada de Rossi y col. (179)

Criterios clínicos	Criterios analíticos
Alteración de la temperatura corporal: - Temperatura central > 38 °C o < 36 °C y/o - Inestabilidad térmica	Recuento leucocitario: - < 4.000 x10⁹ células/l o - > 20.000 x10⁹ células/l
Inestabilidad cardiovascular: - Bradicardia o taquicardia - Ritmo inestable - Oligoanuria (< 1ml/kg/h) - Hipotensión - Cutis reticular o mala perfusión periférica	Recuento de plaquetas: < 100.000 células/l
	Proteína-C Reactiva: > 1,5 mg/dl
Lesiones cutáneas y subcutáneas: - Exantema petequeial o esclerema	Procalcitonina: ≥ 2 ng/ml
Inestabilidad respiratoria: - Episodios de apnea o taquipnea y/o - Aumento de la necesidad de oxígeno y/o - Aumento del soporte ventilatorio	Intolerancia a la glucosa: (recibiendo aporte adecuado y confirmada en 2 determinaciones) - Hiperglucemia (> 180 mg/dl) o - Hipoglucemia (< 45 mg/dl)
Gastrointestinales: - Intolerancia a la alimentación, distensión abdominal, deterioro de la succión	Acidosis metabólica: - Exceso de bases < -10 mEq/l o - Lactato sérico > 2 mmol/l
Neurológicos - Irritabilidad, letargia o hipotonía.	

1.4 TERMORREGULACIÓN EN EL GRAN INMADURO

1.4.1 Termorregulación y ambiente térmico

Durante la vida intrauterina, el feto mantiene una temperatura corporal estable gracias a la producción endógena de calor por los procesos metabólicos fetales y al suministro de calor procedente de la placenta y la circulación umbilical. Tras el nacimiento, se produce una exposición brusca a un ambiente 10 °C inferior, lo que conduce a una pérdida de calor por evaporación y una disminución de la temperatura corporal de 2-3 °C, haciéndose necesaria la producción de calor endógeno. El recién nacido lleva esto a cabo mediante el aumento del metabolismo celular y mediante la termogénesis sin tiritona, generando calor a partir del catabolismo de la grasa parda (12,244).

Los RNP son especialmente vulnerables a la pérdida de calor, debido a que poseen poco panículo adiposo y a que su piel es muy fina, por lo que su capacidad de aislamiento es escasa; además, su superficie corporal en relación al peso está aumentada. Por otro lado, su capacidad de termorregulación se encuentra disminuida, ya que su fuente metabólica para producir calor es limitada al disponer de pocas reservas de glucógeno y grasa parda (12,244–246).

Entre el prematuro y el entorno se produce un fenómeno continuo de transferencia de calor mediante procesos de conducción, convección, radiación y, especialmente, de evaporación (12,247). Los pacientes prematuros son muy dependientes del calor ambiental para mantener su temperatura corporal y, en ellos, será fundamental un control minucioso de las condiciones térmicas (248).

Es posible estimar la producción y las pérdidas de calor del prematuro tumbado sobre el colchón de la incubadora. La aplicación informática Heat Balance® (Dragër Medical GMBH, Alemania) (249) permite determinar el equilibrio entre la producción y las pérdidas de calor en base a estudios previos, principios físicos y un conjunto de variables cumplimentadas por el

usuario (250).

Los pacientes prematuros, especialmente aquellos con edad gestacional < 30 semanas, son particularmente vulnerables a la pérdida de agua libre. La falta de estrato córneo impide que la piel inmadura retenga la humedad, además, determinados factores ambientales (fototerapia, temperatura ambiental elevada) agravan esta situación (251). La pérdida de agua libre puede conducir a deshidratación hiperosmolar y afecta de manera importante a la termorregulación (12,252).

Para prevenir la pérdida excesiva de agua libre se han propuesto distintas estrategias, como son el uso de envolturas de plástico (251), ungüentos (253) y mantas térmicas. Estas soluciones tienen una eficacia limitada y dificultan el cuidado del paciente (251).

El uso de una humedad relativa elevada en la incubadora (60-100%) disminuye las pérdidas de agua libre al nivel de pacientes con mayor madurez, mejorando el manejo hídrico, la integridad cutánea y el control térmico (12,251,254). En contrapartida, el uso de una humedad relativa elevada se ha relacionado en la literatura antigua con una mayor incidencia de infecciones nosocomiales (255). Otros autores han referido un retraso en la maduración cutánea al mantener humedades relativas elevadas más allá de la primera semana de vida (252). La condensación en el interior de la incubadora reduce la eficacia de la fototerapia (256)

1.4.2 Termoneutralidad y estrés térmico

Llamamos ambiente térmico neutro a las condiciones de temperatura óptimas en las que el prematuro debe ser mantenido. En él, la tasa metabólica es mínima y la regulación de la temperatura corporal se consigue a expensas de procesos físicos no evaporativos (248).

Cuando un neonato pierde más calor del que puede producir, hablamos de estrés térmico por frío (247). El estrés térmico por frío genera un aumento del consumo de oxígeno (247) y se ha relacionado con un incremento en la mortalidad y una alteración del patrón de crecimiento

(12,257–260). La tabla 11 muestra distintos signos clínicos secundarios a estrés térmico por enfriamiento o sobrecalentamiento.

Tabla 11. Signos clínicos de hipotermia e hipertermia. Adaptada de Sherman y col. (12).

Tipo	Hipotermia	Hipertermia
Gastrointestinales	Distensión abdominal, vómitos	Succión pobre
Cardíacos	Bradicardia	Taquicardia, rubor cutáneo
Respiratorios	Respiración superficial e irregular, quejido, bradipnea, hipoxemia y acidosis	Taquipnea
Neurológicos	Agitación	Irritabilidad, hipotonía, letargia, daño cerebral y fallecimiento

El ambiente térmico neutro se ha definido en base a la monitorización de la temperatura central, entendiendo éste como la temperatura ambiental en la que el neonato mantiene una temperatura central de 36,7 – 37,3 °C, con una variación inferior a 0,2 °C/hora (248). Conforme a este criterio, Sauer y col. propusieron en 2008 dos ecuaciones para estimar la temperatura ambiental adecuada durante la primera semana de vida (en base a la edad gestacional y los días de vida) y durante las semanas siguientes (en base a la edad posnatal y el peso al nacimiento):

A. Temperatura (°C) = 36,6 – 0,34 x edad gestacional – 0,28 x edad posnatal

B. Temperatura (°C) = 36 – 1,4 x peso al nacimiento – 0,03 x edad posnatal

Edad gestacional expresada como semanas de diferencia respecto a la 30.^a (ejemplo: 28 semanas = -2; 32 semanas = +2); edad posnatal expresada en días y peso al nacimiento expresado en kg. “A” se aplicaría en los primeros 7 días de vida y estima la temperatura con una desviación estándar de 0,70 °C. “B” se aplicaría a partir de la 1.^a semana de vida y estima la temperatura con una desviación estándar de 0,65 °C (248).

Estas estimaciones son válidas para el entorno en el que se realizó el estudio de Sauer y col. (humedad, temperatura de la pared, flujo de aire...) y no son, por tanto, extrapolables a todos los entornos neonatales (248). Otros factores como la humedad del aire y las lámparas de fototerapia pueden modificar la temperatura necesaria para mantener la termoneutralidad (258).

La ya comentada aplicación informática Heat Balance[®] (249) ofrece, en base a la información analizada, los ajustes recomendados de humedad y temperatura para la incubadora. En un estudio llevado a cabo en 2001, los ajustes propuestos por esta aplicación fueron similares a los programados por el personal de enfermería de forma independiente (250).

La incubadora proporciona un entorno cálido con aire caliente que circula gracias a un ventilador. La temperatura del aire se puede controlar de forma manual o en modo servo-control. En el modo manual, el cuidador selecciona la temperatura deseada en cada momento. En el modo servo-control, la incubadora detecta la temperatura del paciente por medio de una sonda y ajusta la temperatura del aire para alcanzar la temperatura objetivo seleccionada para el paciente (12,13).

En una encuesta realizada en Francia, el método más habitual de uso de la incubadora fue el servo-control. Este estudio puso de manifiesto una gran variabilidad en la práctica clínica en el modo de seleccionar la temperatura y la humedad de la incubadora durante el cuidado de los RNP grandes inmaduros (261). El método servo-control genera amplias oscilaciones en la temperatura ambiental y tiene el riesgo de lecturas erróneas por despegarse la sonda de la piel del paciente (12,13). Son necesarios nuevos estudios que analicen la idoneidad de los sistemas actuales de servo-control (261,262).

A pesar de lo expuesto, debemos tener en cuenta que la determinación aislada de la temperatura central no garantiza que nos encontremos en condiciones de termoneutralidad. Una temperatura central adecuada puede ser tan solo una muestra de lo capaz que es el neonato de mantener su temperatura corporal, sin reflejar el consumo metabólico necesario para conseguirlo (10,246,258). El gasto energético, medido a través del consumo calórico, no es una medida factible para la monitorización continua en las UCIN (246,258).

1.4.3 Herramientas para monitorizar la termoneutralidad

Temperatura central y cutánea. Herramientas de medición.

Clásicamente se ha considerado a la determinación de la temperatura rectal, con un termómetro de mercurio, como el patrón oro para la evaluación de la temperatura corporal (central). Los inconvenientes relacionados con los termómetros de mercurio han hecho que estos sean sustituidos por termómetros digitales, con los que se determina la temperatura corporal a través de mediciones en la axila o en el recto (262).

A diferencia de lo que ocurre en pacientes de otras edades, la temperatura axilar y la rectal muestran una adecuada correlación en los recién nacidos, especialmente en los prematuros (263). La escasa cantidad de grasa parda disminuye la diferencia entre las temperaturas axilar y rectal, y permite una estimación más rápida por parte del termómetro (262). Las determinaciones rectales asocian riesgos, como son la perforación rectal y la estimulación vagal (246,264).

La utilización de sondas térmicas adheridas a la superficie de la piel se ha extendido por las unidades de neonatología. Estas sondas se fijan a la piel de la axila o abdomen con un parche aislante y permiten una monitorización continua, no invasiva de la temperatura corporal (12,17). La estimación que ofrecen estas sondas, aunque ligeramente inferior, es muy aproximada a la temperatura corporal (12,247).

La localización de la sonda a nivel axilar con el brazo en aducción es óptima para estimar la temperatura corporal, ya que corresponde con una zona de flujo de calor cero y está protegida de la exposición a fototerapia (246).

Otras técnicas de medición de la temperatura que se emplean en pacientes de otras edades no han sido validadas en la población neonatal. La termometría timpánica muestra inconvenientes en relación con el tamaño de la sonda (262); la termometría infrarroja da estimaciones inferiores a las obtenidas con el termómetro de mercurio (265) y aún se desconoce el efecto

de las condiciones de la incubadora sobre sus estimaciones (262). Otras técnicas como la termografía por cámara infrarroja han sido descritas en el campo de la investigación (245,266).

Monitorización del gradiente térmico

Una respuesta precoz que ocurre ante una situación de estrés por frío es la vasoconstricción del lecho vascular periférico y la centralización de la circulación, en un intento de mantener la temperatura corporal. Esto provoca que las zonas periféricas se enfríen primero, mientras que la temperatura central disminuirá un tiempo después si persiste el estrés por frío (246,258). Este fenómeno se puede objetivar a través de la determinación de la temperatura periférica.

Diferentes autores han sugerido la utilidad de la monitorización continua de las temperaturas central y periférica como herramienta para la detección precoz del estrés térmico por frío (10–14). Aunque existen pocos estudios que establezcan el valor de normalidad del gradiente térmico, en la literatura se refiere como normal un valor inferior a 1 °C y como anormal un valor superior a 2 °C (10,13,14,246,258). Mantener un gradiente térmico < 2 °C en pacientes prematuros ha demostrado que mejora la microcirculación cutánea medida mediante fotopletimografía cercana al infrarrojo (267).

Se han publicado estudios que describen los resultados obtenidos a través del registro continuo de las temperaturas central y periférica durante las primeras semana de vida en grandes inmaduros (246,258). A través de ellos conocemos cómo madura la respuesta vasomotora en esta población y la accesibilidad de esta monitorización para detectar de forma precoz el estrés térmico.

En la población de RNP de extremo bajo peso, el control vasomotor y la capacidad de vasoconstricción periférica están ausentes al nacimiento. Al nacer adoptan un comportamiento poiquilotermo, asemejándose su temperatura central y periférica a la temperatura ambiental. Esta capacidad de vasoconstricción periférica la adquieren durante los primeros días de vida

(11,258).

Se han descrito otras situaciones, al margen del estrés térmico, que pueden dar lugar a un incremento del gradiente térmico. Ante una situación de hipovolemia se puede producir un aumento del gradiente térmico secundario a la vasoconstricción periférica compensatoria (258). La administración de catecolaminas en perfusión se ha asociado a un incremento del gradiente térmico, así como la persistencia del conducto arterioso permeable con compromiso hemodinámico (246). En recién nacidos a término se ha observado un incremento del flujo sanguíneo cutáneo del 224% durante el uso de fototerapia (268).

1.5 UTILIDAD DEL GRADIENTE TÉRMICO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA SEPSIS NEONATAL TARDÍA

Durante el debut del cuadro séptico tiene lugar una disfunción autonómica con activación del sistema adrenérgico y una reducción a la respuesta del estímulo vagal (240). El aumento del estímulo simpático conduce a taquicardia, incremento de las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas, hipercoagulabilidad, isquemia intestinal, supresión de la médula ósea, hiperglicemia e hiperlipemia (115,269).

A nivel de la circulación periférica, el predominio del tono simpático se traduce en vasoconstricción que, clínicamente, se manifiesta como frialdad acra, enlentecimiento del relleno capilar y cianosis periférica. El cuadro séptico también se puede presentar con vasodilatación periférica y perfusión adecuada (shock caliente) (115). El estado de la microcirculación periférica se ha correlacionado con el gradiente entre la temperatura abdominal y la de las extremidades mediante fotopletimografía (267).

Otros autores han encontrado relación entre el aumento de la diferencia entre las temperaturas central y periférica y la sepsis neonatal establecida. Messaritakis y col. determinaron la diferencia entre la temperatura central (rectal) y la periférica (planta del pie) en una muestra compuesta por 26 recién nacidos a término y prematuros con edad

gestacional > 28 semanas afectados de sepsis neonatal. Los autores dividieron los pacientes diagnosticados de sepsis en 3 grupos: pacientes con fiebre, afebriles con estabilidad clínica y afebriles con compromiso del estado clínico. En el análisis incluyeron un cuarto grupo integrado por 55 recién nacidos sanos. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 12. Los autores concluyeron que los recién nacidos sépticos conservan una adecuada capacidad termorreguladora (a excepción de aquellos críticamente afectados) y que se debe sospechar un cuadro séptico en aquellos recién nacidos afebriles con un gradiente térmico > 3,5 °C (16).

Tabla 12. Diferencia entre temperatura central y periférica (media (desviación estándar)) en los cuatro grupos de estudio. Adaptada de Messaritakis y col. (16).

Grupo	Temperatura central (°C)	Temperatura periférica (°C)	Gradiente térmico (°C)
Recién nacidos sanos	36,7 (0,4)	34,2 (0,7)	2,5 (0,5)
Recién nacidos sépticos febriles	38,7 (0,7)	31,8 (0,4)	6,9 (1,7)
Recién nacidos sépticos afebriles estables	36,8 (0,6)	32,1 (0,9)	4,7 (0,8)
Recién nacidos sépticos afebriles críticos	34,8 (0,4)	33,7 (0,7)	1,1 (0,8)

Bhandari y col. llevaron a cabo un estudio similar en 11 prematuros normotérmicos con sepsis, que fueron comparados con 11 prematuros sanos y 50 recién nacidos a término sanos. Los autores encontraron una diferencia significativa en el gradiente entre temperatura axilar-planta del pie entre el grupo de prematuros sépticos y los dos grupos control ($p < 0,001$). En su muestra, un gradiente térmico axila-planta > 2,3 °C mostró una sensibilidad del 100%, y un gradiente > 3 °C, una especificidad del 100% para el diagnóstico de sepsis en prematuros normotérmicos. En este estudio no encontraron diferencias significativas entre las temperaturas axilar y rectal en ninguno de los tres grupos de estudio (17).

En 2012, nuestro grupo publicó los resultados de un primer estudio prospectivo que valoró la utilidad del gradiente térmico en el diagnóstico precoz de la SNT en una muestra compuesta por 31 RNP grandes inmaduros (15). En esta muestra, un aumento del gradiente térmico > 2 °C ofreció valores de sensibilidad y especificidad del 90,9% y 90,0%,

respectivamente. En este estudio, el aumento del gradiente térmico precedió a la elevación de la PCR en el 80% de los casos de SNT que asociaron una alteración del gradiente térmico.

En los últimos meses se han publicado los resultados de un estudio realizado en una unidad de neonatología de tercer nivel en Alemania que alcanza conclusiones en la misma línea (270). En este estudio se describe una sensibilidad del gradiente térmico en el grupo de pacientes afectados de SNT con confirmación microbiológica del 84%.

Tal y como se ha desarrollado con anterioridad, es preciso que se busquen nuevas estrategias que permitan de manera fiable un diagnóstico precoz de la SNT, con el objetivo final, a medio o largo plazo, de reducir la morbilidad y mortalidad neonatal y favorecer un uso racional de la terapia antimicrobiana. En este sentido, la monitorización del gradiente térmico en RNP grandes inmaduros ofrece la ventaja de ser un procedimiento accesible y no invasivo. Su medición continua podría ofrecer, como utilidad adicional al control del ambiente térmico, información de gran interés en la vigilancia de RNP grandes inmaduros en riesgo de desarrollar una SNT.

Nuestro primer estudio piloto incluyó prematuros con edad gestacional comprendida entre 28 y 32 semanas de gestación o peso al nacimiento < 1500 g. Tras esta primera fase, concluimos en la necesidad de profundizar en el estudio, con un tamaño de muestra más amplio, que ofreciera una mayor precisión en las estimaciones. Otro aspecto pendiente fue valorar la utilidad del método en la población de prematuros más inmaduros. El presente estudio pretende dar respuesta a los interrogantes planteados, así como analizar otras cuestiones como son su precocidad y la información sobre el pronóstico en los episodios de SNT.

II. OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

Con las premisas anteriores se pone de manifiesto la necesidad de desarrollar herramientas adicionales que contribuyan a un diagnóstico certero y más precoz de la SNT. La monitorización continua del gradiente térmico podría tener utilidad en este sentido, adquiriendo así una funcionalidad añadida a la atribuida. Se plantea de este modo la necesidad de un estudio de investigación que de respuesta a los siguientes interrogantes:

¿Tienen mayor riesgo de presentar un episodio de SNT aquellos RNP grandes inmaduros que manifiestan una alteración del gradiente térmico por encima de las 72 horas de vida? En caso de ser así, ¿cuál es el rendimiento que tiene la alteración del gradiente térmico para el diagnóstico de la SNT?, ¿existen diferencias entre este rendimiento para los prematuros de menor peso al nacimiento y edad gestacional con el del resto?

¿Podría la monitorización continua del gradiente térmico permitirnos predecir con mayor antelación el debut de un episodio de SNT? ¿Puede la monitorización del gradiente térmico durante el episodio de SNT ofrecernos información sobre la evolución y el pronóstico del episodio?

¿Cuál es el valor normal del gradiente térmico de los RNP grandes inmaduros durante las dos primeras semanas de vida?, ¿qué temperatura del aire de la incubadora es la más apropiada durante los primeros 14 días de vida para conseguir un menor gradiente térmico?

La hipótesis principal de trabajo sería que un gradiente térmico normal mantenido traduce una probabilidad muy baja de existencia de un cuadro de SNT. Por otro lado, la presencia de una alteración del gradiente térmico después de las primeras 72 horas de vida conlleva un riesgo importante de existencia o desarrollo inminente de un episodio de SNT. La confirmación de esta hipótesis atribuiría a la monitorización continua del gradiente térmico una utilidad complementaria a su papel en la vigilancia del estrés térmico.

Para contrastar esta hipótesis, este estudio girará en torno a una vigilancia estrecha y universal del gradiente térmico en la población de RNP grandes inmaduros, ajustando las condiciones del ambiente térmico para mantener un gradiente mínimo. Los datos obtenidos a partir de los registros de monitorización del gradiente térmico serán analizados en detalle, poniendo el foco de atención en sus aumentos mantenidos, que serán contrastados con los episodios de SNT diagnosticados. La relación en el tiempo entre ambos sucesos, en casos de existir asociación, nos permitirá obtener una aproximación a la precocidad de este signo clínico en el diagnóstico de la SNT.

Los resultados de este estudio podrán arrojar datos de interés en otros aspectos de la práctica clínica, como los valores de normalidad del gradiente térmico, de acuerdo a los registros obtenidos, para los distintos grupos de RNP grandes inmaduros según su edad gestacional y peso al nacimiento. El análisis de las temperaturas del aire de la incubadora empleadas podrá ofrecernos una estimación del ajuste por defecto más adecuado, en función del grupo de edad gestacional/peso al nacimiento y días de vida.

2.2 OBJETIVOS

Objetivo principal

El objetivo principal del presente estudio es evaluar la utilidad de la alteración del gradiente térmico en el diagnóstico de la SNT en la población de RNP grandes inmaduros. El rendimiento diagnóstico se determinará para el global de la muestra y de forma independiente para las subpoblaciones de prematuros con edad gestacional < 28 vs. ≥ 28 semanas y peso al nacimiento < 1.000 / vs. 1.000 g.

Objetivos secundarios

Como objetivo secundario se evaluará la anticipación de la alteración del gradiente térmico en aquellos episodios de SNT que la asocien. También se analizará el valor pronóstico de su comportamiento en los episodios de SNT.

Se examinarán también las condiciones del ambiente térmico en la muestra de estudio. Se describirán las temperaturas central y periférica diarias registradas, así como la temperatura del aire de la incubadora empleada cada día. Se evaluará el efecto de fototerapia sobre dicha temperatura.

III. SUJETOS Y MÉTODO

3.1 DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Diseño del estudio:

Se trata de un estudio prospectivo observacional descriptivo sin intervención, realizado en una unidad de cuidados intensivos de nivel IIIB. Este estudio se llevó a cabo conforme al protocolo redactado de antemano y con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Santa María del Rosell, Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud (código de registro EO 2011-17). Dado su carácter observacional, no hay ningún procedimiento de distribución aleatoria.

Los procedimientos incluidos en el protocolo del estudio no supusieron ninguna modificación sobre la práctica clínica habitual de la Sección de Neonatología del HGUSL y se ajustaron a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, recogidas en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

La inclusión en este estudio no ha supuesto riesgo alguno para los sujetos participantes. El acceso a los datos clínicos de los pacientes se ha realizado respetando la más estricta confidencialidad. Los datos requeridos fueron recogidos por el investigador principal, limitándose a aquellos objeto de este estudio.

Población de estudio:

Criterios de inclusión

Fueron seleccionables para participar en el estudio, los recién nacidos prematuros con un peso al nacimiento < 1.500 g o una edad gestacional < 32 semanas que ingresaron en la Unidad de Neonatología del HGUSL en el período comprendido entre el 1 de mayo de 2011 y el 30 de septiembre de 2015.

Criterios de exclusión

- Fueron excluidos aquellos pacientes nacidos en otros centros y derivados al HGUSL después de las primeras 72 horas de vida.
- Aquellos pacientes en los que no se monitorizó el gradiente térmico, por cuestiones operativas del servicio, fueron excluidos del análisis del rendimiento diagnóstico de la alteración del gradiente térmico y de la descripción del ambiente térmico.

Grupos de estudio

- Grupo de análisis epidemiológico: El análisis descriptivo de variables demográficas, morbilidad y mortalidad se llevó a cabo sobre el grupo de pacientes con criterio de inclusión, excluyendo aquellos trasladados a partir del cuarto día de vida.
- Grupo de análisis de los episodios de SNT: Este grupo se compone del grupo incluido para el análisis epidemiológico, exceptuando aquellos pacientes fallecidos durante las primeras 72 horas de vida.
- Grupo de análisis del rendimiento diagnóstico del gradiente térmico y ambiente térmico: Incluye los pacientes del grupo de análisis de los episodios de SNT, excluyendo aquellos en los que no se llevó a cabo la monitorización.

3.2 VARIABLES DE ESTUDIO

3.2.1 Variables demográficas

Se recogieron las siguientes variables demográficas de los pacientes incluidos en el estudio:

- Fecha de nacimiento, sexo, condición de gemelar, edad gestacional (expresada en semanas completas de gestación) y peso al nacimiento (en gramos). Se consideraron pequeños para la edad gestacional aquellos recién nacidos con una dispersión superior a 2 desviaciones estándar (DE) en el peso o longitud al nacimiento (271), conforme a las tablas de Fernández y col. (272).

- Se determinó la existencia de corioamnionitis materna si esta sospecha se especificó en el informe realizado al ingreso del paciente. La maduración antenatal con corticoides se definió como completa si se administraron 2 dosis de betametasona separadas 24 horas y el nacimiento se produjo al menos 24 horas después de la segunda dosis. La maduración se consideró como parcial si no se cumplió la premisa anterior pero se administró alguna dosis de betametasona (273). La realización de neuroprotección se atribuyó a aquellos casos en los que se administró sulfato de magnesio en la proximidad del parto (274).
- Tipo de finalización de parto, puntuación de Apgar al minuto y a los 5 minutos, tipo de reanimación practicada, gasometría de arteria umbilical (o vena en su defecto) e índice CRIB (275).
- Los días de ventilación mecánica invasiva y no invasiva fueron contabilizados, así como el soporte o no con cánulas nasales de alto flujo. La existencia de displasia broncopulmonar y su grado fue precisada en base a la clasificación de AH. Jobe y E. Bancalari (276). Se identificaron aquellos pacientes que recibieron tratamiento de la enfermedad de membrana hialina con surfactante y el número de dosis, así como aquellos que recibieron esteroides posnatales como tratamiento de la displasia broncopulmonar.
- Fueron registrados los días de permanencia de catéter central y los de nutrición parenteral, entendida ésta como la administración de solución intravenosa con presencia de aminoácidos o grasas.
- La presencia de sepsis vertical se asignó a aquellos casos con hemocultivo extraído en las primeras 72 horas de vida positivo y siendo el paciente tratado con antibióticos al menos durante 5 días (20).
- Se identificaron aquellos pacientes que recibieron tratamiento para el cierre del ductus (farmacológico con ibuprofeno o quirúrgico), así como aquellos que recibieron hemoderivados o drogas vasoactivas durante su ingreso.
- El resultado de las pruebas de neuroimagen realizadas se registró atendiendo a la clasificación de Volpe (277), considerando la exploración

con hallazgos más graves. Los pacientes fueron clasificados en función de si requirieron tratamiento con láser de la retinopatía asociada a la prematuridad (ROP).

- Fueron contabilizados los días de estancia en la UCIN y los días totales de ingreso. Se identificaron aquellos pacientes que fallecieron durante su estancia en neonatología y aquellos trasladados a otros centros. La estancia mediana fue calculada sobre el grupo de pacientes que fue dado de alta a domicilio.
- En el caso de los pacientes trasladados para cierre quirúrgico del ductus, los días de estancia y los procedimientos llevados a cabo en otro centro no fueron excluidos si la derivación de retorno tuvo lugar de forma precoz (< 5 días). Aquellos pacientes derivados para intervención neuroquirúrgica fueron clasificados como trasladados.

3.2.2 Sepsis neonatal tardía

Definición de sepsis neonatal tardía

Ante una evaluación por sospecha de sepsis, después de las primeras 72 horas de vida, clasificaremos los pacientes en los siguientes grupos:

- SNT confirmada: aquellos en los que se identificaron al menos 2 criterios clínicos y 2 analíticos (tabla 10) (179) y se aisló el germen causal en el hemocultivo.
- SNT probable: aquellos en los que el cultivo resultó negativo pero se cumplieron al menos 2 criterios analíticos y 2 clínicos.
- SNT inexistente: aquellos no clasificados en los dos grupos anteriores.

Aspectos epidemiológicos de los episodios de SNT

En aquellos episodios catalogados como SNT confirmada o probable se determinó como momento del debut al instante en el que se solicitaron las primeras pruebas de laboratorio y microbiológicas ante la sospecha por parte del clínico.

Los signos clínicos y analíticos constatados (tabla 10) (179) fueron descritos diferenciando entre aquellos presentes en la sospecha inicial y aquellos que se manifestaron en las 24 horas posteriores. Se registraron los valores de la PCR y la PCT en el primer control analítico realizado y el valor máximo alcanzado por cada uno durante el episodio.

Las alteraciones del gradiente térmico fueron atribuidas a la SNT si aparecieron en las 24 horas previas o posteriores al momento del debut de ésta. En aquellos episodios que asociaron alteración del gradiente térmico, se tuvo en cuenta la diferencia en horas entre la primera determinación de gradiente $> 2^{\circ}\text{C}$ y el momento del debut. También se analizó el número de pacientes con más de una alteración del gradiente térmico durante el episodio.

Se estableció como germen causal de la SNT a aquel o aquellos aislados en alguno de los hemocultivos extraídos durante el transcurso del cuadro. En aquellos casos con crecimiento de estafilococos coagulasa-negativos en un único hemocultivo, fue determinado como el germen causal en caso de crecimiento en las primeras 48 horas (175). En caso de crecimiento posterior, se consideró contaminación, y el episodio de SNT como probable.

Fueron registradas la recogida o no de muestras de LCR y orina, así como el resultado. El origen de la infección fue clasificado como sepsis relacionada con el catéter intravascular, neumonía asociada a ventilación, NEC o sepsis de origen indeterminado, conforme a los criterios detallados en la introducción (ver apartado 1.2.3, página 15).

Se describió el régimen antibiótico empleado en cada SNT, especificando número y tipo de antimicrobianos, así como los días de tratamiento para cada fármaco. Como días de antibioticoterapia, se definió el total de días durante los cuales recibieron uno o más antibióticos. Por antibiótico-días se definió el total de días de tratamiento con cada antibiótico.

Se determinó que el paciente había requerido aumento del soporte respiratorio si fue preciso incrementar el apoyo (iniciar ventilación mecánica no invasiva o invasiva) durante el episodio. Aquellos pacientes que ya recibían ventilación mecánica invasiva previamente al debut de la SNT fueron excluidos

para el cálculo de esta variable. Se estudió, de igual modo, qué pacientes precisaron hemoderivados en el transcurso de la sepsis.

En el análisis de mortalidad y morbilidad se consideró *exitus* atribuible a la SNT si el fallecimiento ocurrió durante el episodio. La existencia de insuficiencia renal aguda y su estadio se definió conforme a la clasificación AKI del daño renal agudo propuesta por Jetton y Askenazi (278). Los hallazgos patológicos de las pruebas de neuroimagen se atribuyeron a la sepsis si el paciente no las presentaba con anterioridad y se constataron durante el episodio o en el período posterior próximo.

3.2.3 Características del ambiente térmico

Se anotó como temperatura al ingreso la primera temperatura reflejada en la gráfica de enfermería o en los registros de gradiente térmico. Si el primer valor rescatable fue posterior a la primera hora de ingreso el valor se dio por perdido.

Fueron analizadas las temperaturas central, periférica y gradiente térmico mantenidos por cada paciente durante los primeros 14 días de vida, así como la temperatura ambiental de la UCIN durante esos días. Las estimaciones se calcularon como el valor medio diario de los registros realizados en las gráficas específicas. Se contabilizó el número de días de monitorización del gradiente térmico de cada paciente.

La temperatura del aire de la incubadora empleada en cada paciente durante los primeros 14 días de vida fue calculada como el valor medio diario de los datos anotados. Los registros realizados durante la exposición a fototerapia se excluyeron del cálculo, aunque se tuvo en cuenta la modificación sobre la temperatura basal que resultó de esta terapia. Este cambio térmico se calculó como la media de todos los descensos o incrementos de la temperatura del aire de la incubadora al iniciar o suspender la fototerapia respectivamente.

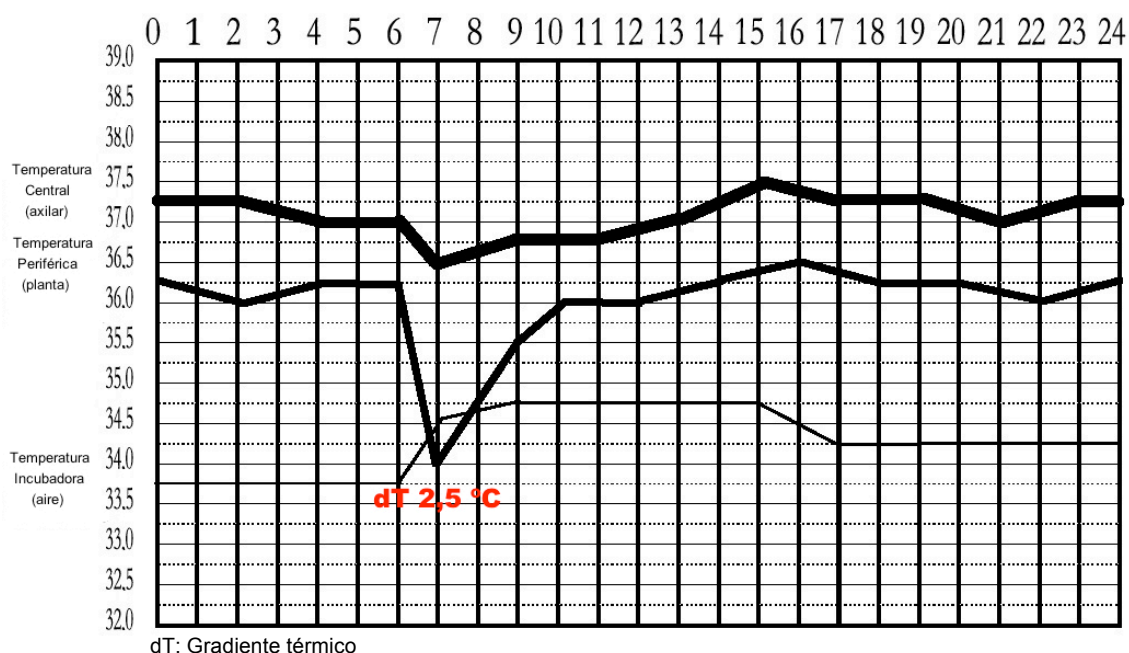
3.2.4 Gradiente térmico

Alteración del gradiente térmico

Determinamos que se ha producido una alteración del gradiente térmico cuando la diferencia entre la temperatura central y la periférica es superior a 2 °C en tres determinaciones consecutivas separadas 2 horas entre si.

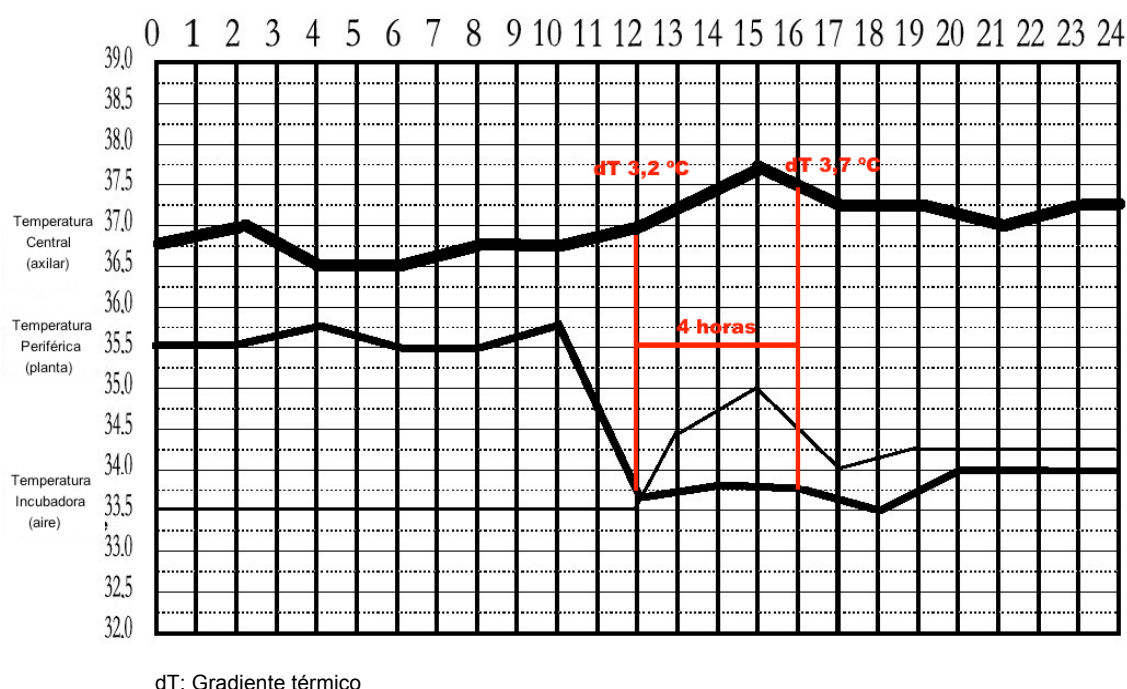
Tras constatarse una diferencia > 2 °C en una primera determinación, la enfermera responsable inicia un conjunto de estrategias protocolizadas (aumento de temperatura ambiental, mínima manipulación, posición fetal,...) encaminadas a prevenir el estrés térmico por frío y reducir el gradiente térmico.

Figura 4. Aumento del gradiente térmico secundario a estrés térmico por frío. A las 7:00 h se constata un aumento del gradiente a 2,5 °C. Las intervenciones puestas en marcha consiguen que 2 horas después disminuya a < 2 °C.



Si el conjunto de intervenciones llevadas a cabo por la enfermera responsable consigue reducir el gradiente térmico hasta un valor igual o inferior a 2 °C, el aumento del gradiente térmico se atribuye a estrés térmico por frío (figura 4). En caso de persistir el gradiente térmico > 2 °C durante 4 horas o más (3 o más determinaciones) se considera alteración del gradiente térmico (figura 5).

Figura 5. Ejemplo de alteración del gradiente térmico. A las 12:00 h se constata un aumento del gradiente térmico a 3,2 °C. Las intervenciones puestas en marcha no consiguen su normalización en las 4 horas siguientes.



En las alteraciones del gradiente térmico se analizaron las siguientes variables:

- Duración de la alteración del gradiente térmico: horas consecutivas con el gradiente > 2 °C de forma mantenida.
- Gradiente térmico máximo y media del gradiente térmico mantenido durante las horas iniciales consecutivas con el gradiente térmico > 2 °C.
- Gradiente térmico máximo relativo: incremento máximo del gradiente térmico durante la alteración respecto al mantenido durante las 24 horas previas a dicha alteración. Calculado como gradiente térmico máximo / media del gradiente térmico en las 24 horas previas.

Normalización del gradiente térmico alterado

Consideramos que tras una alteración del gradiente se ha producido su normalización en el momento en el que el paciente permanece durante 24 horas sin presentar nuevas alteraciones del gradiente (tal y como se ha definido en el apartado anterior).

La variable tiempo de normalización del gradiente térmico se define como la diferencia en horas entre el momento en el que empieza de alteración del gradiente térmico y el momento de su normalización.

Las alteraciones del gradiente térmico que aparecieron en las 24 horas siguientes a una alteración previa, se consideraron parte de la precedente. Sin embargo, las que se produjeron después de la normalización de la alteración previa se valoraron como una nueva alteración del gradiente térmico.

Cálculo del rendimiento diagnóstico

Para el cálculo del rendimiento diagnóstico de la alteración del gradiente térmico, las tablas de contingencia se construyeron conforme a la siguiente asignación de variables:

- Verdadero positivo: alteración del gradiente térmico en las 24 horas previas o posteriores al momento del debut de un episodio de SNT.
- Falso positivo: alteración del gradiente térmico, después de las primeras 72 horas de vida, sin debut de ningún episodio de SNT en las 24 horas previas o posteriores.
- Verdadero negativo: paciente que, durante el tiempo que se monitorizó el gradiente térmico, no presentó alteraciones de éste (excluidas aquellas que se produzcan en las primeras 72 horas de vida), en ausencia de SNT.
- Falso negativo: paciente que desarrolló un episodio de SNT durante la monitorización del gradiente térmico y no presentó alteraciones de éste en las 24 horas previas ni posteriores al debut.
- Dado que el objetivo principal del estudio es evaluar la sensibilidad del gradiente térmico, en aquellos pacientes que presentaron uno o más falsos positivos y uno o más verdaderos positivos se contabilizó sólo un verdadero positivo en el análisis del rendimiento diagnóstico. Todos los episodios fueron en cualquier caso descritos, así como el número de episodios por paciente.

- En aquellos pacientes con más de un episodio de SNT durante el período de monitorización, solo se contabilizó el primero para los cálculos del rendimiento diagnóstico. Todos los episodios se describieron, analizando su asociación o no con alteración del gradiente térmico. También se incluyeron todos los episodios en el análisis de la precocidad y el valor pronóstico de la alteración del gradiente térmico.
- Los episodios de alteración del gradiente térmico que se produjeron en las primeras 72 horas de vida (precoces) fueron descritos, pero no incluidos para los cálculos del rendimiento diagnóstico.
- Población de enfermos: pacientes con algún episodio de SNT durante el período de monitorización.
- Población de sanos: pacientes sin episodios de SNT durante el período de monitorización.

3.3. PROCEDIMIENTO Y RECOGIDA DE DATOS

3.3.1 Monitorización del gradiente térmico

En todos los pacientes < 32 semanas o con peso al nacimiento < 1.500 g, salvo criterio contrario en base a cuestiones operativas, se monitorizó el gradiente térmico, según la práctica habitual y siguiendo el protocolo de ambiente térmico de la unidad (tabla 13). La monitorización continua se realizó desde el ingreso mediante la colocación de sondas térmicas homologadas (ThermoTracer MX11001®; Dräger Medical AGF & Co. Egaa, Lübeck, Alemania y LA005®; Ohmeda Medical, Columbia, Ohio) en la axila (central) y en la planta del pie (periférica). Las sondas térmicas se adhirieron a la piel por medio de un parche termoaislante (ThermoPad MX11002®; Dräger Medical AGF & Co. Egaa, Lübeck, Alemania)

El registro del gradiente térmico se realizó en las gráficas estipuladas a tal efecto (figuras 4 y 5), según está protocolizado en la unidad. La enfermera responsable del niño fue la encargada de anotar las temperaturas central, periférica y del aire de la incubadora, a intervalos de 2 horas como mínimo. La

monitorización se mantuvo como mínimo durante las 2 primeras semanas de vida, salvo criterio contrario del facultativo responsable.

Tabla 13. Protocolo de monitorización del ambiente térmico.

Intervenciones
- El recién nacido se ubicará en la incubadora contenido y en posición fetal. Los cuidados se realizarán conforme al protocolo de mínima manipulación establecido. - Al ingreso se fijará, empleando un parche termoaislante, un sonda térmica en la axila (central) y en la planta del pie (periférica). Se iniciará el registro en las gráficas específicas de ambiente térmico. - Las temperaturas central, periférica y del aire de la incubadora, se registrarán en las gráficas como mínimo cada 2 horas. La temperatura central se medirá además con un termómetro digital, mínimo cada 8 horas. - La humedad de la incubadora se ajustará al 60% durante las 2 primeras semanas de vida. - La temperatura del aire de la incubadora se ajustará de forma manual para conseguir una temperatura central en el rango 36,5-37,5 °C con una diferencia entre temperatura central y periférica inferior a 1,5 °C. - Previo a los cuidados diarios de piel, la temperatura del aire de la incubadora se aumentará 1 °C para evitar el estrés térmico por frío. Se evitarán los períodos prolongados de apertura de puertas de la incubadora durante las manipulaciones. - En caso de emplearse medidas de soporte respiratorio, el gas se administrará a una temperatura de 37 °C y con una humedad relativa próxima al 100%. - En caso de constatare un gradiente térmico > 1,5 °C, con una temperatura central < 37,5 °C, el aire de la incubadora se aumentará con incrementos escalonados de 0,5 °C cada 30 minutos, mientras la situación se mantenga. El gradiente térmico se disminuirá a una velocidad no superior a 1 °C/hora. - Si se observa un gradiente térmico > 2 °C persistente durante 4 horas, a pesar de las intervenciones propuestas, se contactará con el facultativo responsable del paciente.

3.3.2 Evaluación de sepsis neonatal tardía

Se llevaron a cabo evaluaciones de sepsis neonatal tardía en caso de constatare dos signos clínicos sugerentes del listado estipulado (tabla 10) o un signo clínico junto a una alteración del gradiente térmico. Dicha evaluación consistió en la obtención de muestras para cultivo (hemocultivo siempre, cultivo de LCR si lo permitió la estabilidad del paciente y urocultivo si se sospechó infección del tracto urinario) y un primer hemograma y determinación de PCR y PCT.

La determinación de PCR se realizó mediante inmunturbidimetría empleando un analizador Dimension Vista® (Siemens HealthCare Diagnostics, Los Ángeles, California, EEUU), con un límite de detección de 0,3 mg/dl. La determinación de PCT se realizó por el principio de inmunoquimioluminiscencia, empleando un analizador Cobas 411® (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), con un límite de detección de 0,2 ng/ml. Para la realización del hemocultivo se empleó un volumen mínimo de 0,5 ml de

sangre. Las botellas de cultivo se analizaron en el BACTEX FX[®] (Beckton Dickinson Microbiology Systems, Cokeysville, Maryland, EEUU). Todos los aislamientos fueron identificados con posterioridad conforme a los procedimientos microbiológicos habituales.

El inicio de antibioticoterapia empírica y el tipo de régimen antimicrobiano se hizo según criterio del facultativo responsable y conforme al protocolo establecido en la unidad. Según este protocolo, se realiza un segundo control analítico (hemograma, PCR y PCT) en las 24 horas siguientes a la sospecha inicial. En los casos en los que no se apreciaron alteraciones de laboratorio, los controles sucesivos se realizaron a criterio del facultativo responsable. La retirada de antibioticoterapia se basó en el resultado de los cultivos y en la evolución del paciente.

Esta misma secuencia es la que se lleva a cabo en nuestra unidad en los pacientes que presentan síntomas o signos de SNT, independientemente de que estén incluidos en el estudio o no.

3.3.3 Recogida de datos

La historia clínica fue el documento base a partir del cual se obtuvieron los datos que constituyen las variables del estudio. Los registros del gradiente térmico fueron realizados por las enfermeras responsables de la forma referida previamente. Los resultados de los análisis de las muestras biológicas y la presencia o no de signos y síntomas clínicos de infección se obtuvieron también de la historia clínica.

A cada participante se le asignó un cuaderno de recogida de datos, identificado por un código alfanumérico cuya clave se mantuvo en el archivo del investigador. Este cuaderno contuvo copias anónimas de las gráficas diarias del gradiente térmico cumplimentadas por enfermería y de los resultados de los análisis de las muestras biológicas. A partir de dichas copias se procedió a la adscripción de las variables del estudio de forma normalizada como se describe a continuación. El cuaderno incluyó también un formulario en papel con todas las variables del estudio recogidas.

Adscripción de las variables a cada niño

Aunque el médico responsable del paciente fue quien decidió en la práctica clínica si hubo o no alteración del gradiente térmico, todas las gráficas fueron revisadas retrospectivamente, de forma enmascarada, por al menos dos investigadores distintos, que determinaron la presencia o no de alteraciones del gradiente y su secuencia temporal.

La adscripción de la variable SNT confirmada y SNT probable la realizaron finalmente, de forma retrospectiva, otros dos investigadores, siguiendo los criterios definidos previamente. Estos investigadores estuvieron enmascarados frente a la presencia o no de alteración del gradiente térmico y sobre la catalogación que se realizó en la práctica clínica.

3.4 ANÁLISIS DE LOS DATOS

El análisis estadístico se llevó a cabo siguiendo un plan preestablecido. Los datos se introdujeron en una base de datos informatizada de forma anónima y se analizaron mediante la versión 21 de SPSS® (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EEUU).

La distribución normal de las variables se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartil (RIC) o media y DE, en función de su distribución. Las variables categóricas se expresaron mediante su frecuencia absoluta y proporción. Las variables expresadas en días fueron truncadas al valor entero superior.

El cálculo de tasas se realizó mediante la incidencia expresada en tanto por cien y/o la densidad de incidencia según la variable en cuestión. La densidad de incidencia se calculó como número de casos por días de riesgo y fue expresada en tanto por cien o tanto por mil según el riesgo.

El valor de las distintas variables, incidencias y densidades de incidencia se describieron para el conjunto de la muestra de estudio y para las

subpoblaciones de prematuros con edad gestacional < 28 vs. ≥ 28 sg. y peso al nacimiento < 1.000 vs. ≥ 1.000 g.

La comparación de variables categóricas se llevó a cabo mediante el test de Chi cuadrado. En el caso de variables continuas se empleó la prueba t de Student y el test no paramétrico U de Mann-Whitney, en función de la distribución normal o no de las variables, respectivamente.

El análisis de correlación entre variables se realizó mediante el procedimiento de correlaciones bivariadas de Spearman, en el caso de variables que no siguieron distribución normal, y de Pearson para aquellas que sí.

Evaluación del objetivo principal

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la asociación entre la alteración del gradiente térmico y el diagnóstico de SNT confirmada o probable. Con tal fin se comparó el riesgo de SNT entre los pacientes que presentaron alguna alteración del gradiente térmico tardía y los que no. El valor de la *Odds Ratio* (OR) se ajustó para las posibles variables de confusión mediante regresión logística.

El rendimiento diagnóstico de la alteración del gradiente térmico se describió por medio del cálculo de la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, exactitud, *odds ratio* diagnóstica, índice J de Youden y cocientes de verosimilitud (279). Aquellos valores expresados en tanto por cien fueron acompañados del correspondiente intervalo de confianza (IC). Se comparó el rendimiento diagnóstico del gradiente térmico entre los grupos de pacientes en función de su edad gestacional y peso al nacimiento.

Evaluación de los objetivos secundarios

La precocidad del gradiente térmico como signo diagnóstico de la SNT se determinó analizando el porcentaje de episodios de SNT con alteraciones del gradiente en las 24 horas previas al debut. Se describió el tiempo transcurrido entre dichas alteraciones y el comienzo de la sepsis, en aquellas que las asociaron.

Se contrastó la prevalencia de la alteración del gradiente térmico en el debut (en aquellos episodios de SNT que la asociaron) con la de los distintos signos clínicos y analíticos incluidos en la definición (tabla 10) (179).

El valor pronóstico del gradiente térmico en los episodios de SNT se evaluó comparando la mortalidad, la morbilidad (lesiones en la neuroimagen, daño renal agudo, uso de drogas vasoactivas, uso de hemoderivados y aumento del soporte respiratorio) y la duración del tratamiento (días de antibiótico y antibiótico-días) en base a las siguientes condiciones:

- Asociación o no a alteración del gradiente térmico.
- Características de la alteración (gradiente térmico máximo, medio, máximo relativo, duración de la alteración del gradiente térmico y tiempo de normalización).
- Presencia o no de una segunda alteración.

El impacto de la monitorización del gradiente térmico sobre el pronóstico de los episodios de SNT se evaluó mediante la comparación de las variables de mortalidad y morbilidad en los episodios de SNT diagnosticados estando y sin estar el gradiente monitorizado.

En todos los contrastes de hipótesis realizados con técnicas estadísticas se aceptó la existencia de significación estadística para una confianza superior al 95%, admitiendo un valor aleatorio bilateral inferior al 5% ($p < 0,05$).

Cálculo del tamaño muestral

El tamaño muestral se dimensionó en base al objetivo principal. Dado que la utilidad principal de la monitorización continua del gradiente térmico es proporcionar una herramienta de cribado de aparición de episodios de SNT en pacientes previamente estables, el cálculo del tamaño muestral se realizó conforme a la precisión esperada para el valor de sensibilidad. Basándonos en los resultados de la fase previa del estudio (15), esperábamos encontrar valores de sensibilidad superiores al 80%. Nuestro objetivo fue obtener una precisión de al menos $\pm 20\%$ en el global de la población de RNP grandes inmaduros, para un intervalo de confianza del 95%.

Considerando una incidencia de SNT del 25% en esta población, conforme a las series publicadas, se estimó un tamaño de muestra de 120 pacientes. Asumimos un porcentaje de pérdidas en torno al 15%, por monitorización del gradiente térmico no iniciada o éxitus con < 72 horas, conforme a la experiencia en la fase previa. Por tanto, el tamaño muestral definitivo fue fijado en al menos 140 pacientes.

Dado que la incidencia de RNP grandes inmaduros es de aproximadamente el 1,0-1,9% (280,281) y el número de nacimientos en el HGUSL es de aproximadamente 3.000/año, se calculó un período de reclutamiento mínimo de 56 meses.

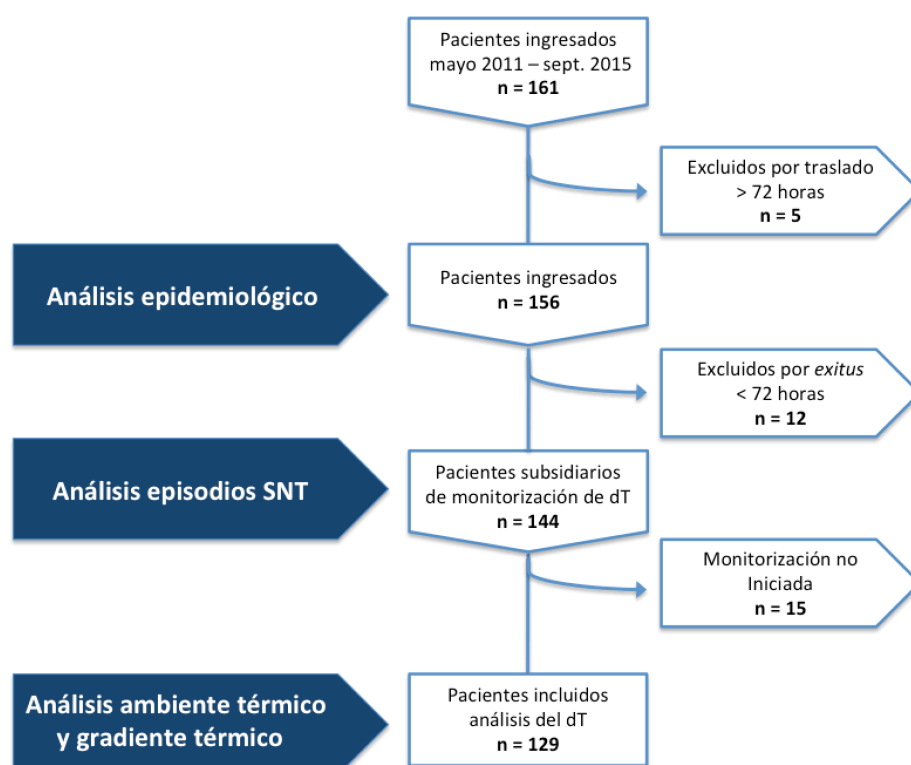
IV. RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO. CONTEXTO DEL ESTUDIO

4.1.1 Diagrama de flujo de participantes

La figura 6 representa el diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio. Durante el período de reclutamiento ingresaron un total de 161 pacientes con edad gestacional < 32 sg. o peso al nacimiento < 1.500 g. Cinco (3,1%) pacientes nacieron en otros centros y fueron trasladados al HGUSL con edad cronológica > 72 horas, por lo que fueron excluidos de cualquier análisis.

Figura 6. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.



dT: Gradiente térmico, SNT: sepsis neonatal tardía.

Se incluyeron 156 pacientes en el análisis epidemiológico de la muestra, de ellos 12 (7,7%) fallecieron en las primeras 72 horas de vida. El análisis de los episodios de SNT y sus cálculos de incidencia se realizó sobre los 144 pacientes que sobrevivieron las primeras 72 horas. La composición de la muestra del grupo de análisis epidemiológico presentó una menor proporción

de prematuros con edad gestacional < 28 sg. que la población de las redes SEN1500 (informe 2013) (282) y Euroneonet 2011 (283) (tabla 14).

Tabla 14. Comparación de la composición de la muestra con la red nacional SEN1500 e internacional Euroneonet, en función de la edad gestacional y peso al nacimiento (excluidos fallecimientos en paritorio).

Grupo	SEN1500 (2013) (n=2.593)	Euroneonet (2011) (n=6.810)	Muestra de estudio (n=156)	p
< 1.000 gramos. n (%)	891 (34,4)	2.285 (33,6)	43 (27,6)	0,206
≥ 1.000 gramos. n (%)	1.702 (65,6)	4.525 (66,4)	113 (72,4)	0,206
< 28 semanas. n (%)	735 (28,3)	1.976 (29,0)	31 (19,9)	0,040
≥ 28 semanas n (%)	1.858 (71,7)	4.834 (71,0)	125 (80,1)	0,040
Total de pacientes	2.593	6.810	156	

Se excluyeron 15 pacientes del análisis del ambiente térmico y rendimiento diagnóstico de la alteración del gradiente térmico, al no iniciarse la monitorización por cuestiones operativas del servicio. La incidencia de SNT no mostró diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre estos 15 pacientes excluidos y los incluidos (6,7% vs. 22,2%; p=0,16).

El análisis del ambiente térmico y de las alteraciones del gradiente térmico se llevó a cabo sobre una población final de 129 pacientes. La tabla 15 representa la distribución de estos últimos 129 pacientes en función de su edad gestacional y peso al nacimiento.

Tabla 15. Distribución de pacientes incluidos en el análisis del ambiente térmico y alteraciones en el gradiente térmico en función de la edad gestacional y peso al nacimiento.

Grupo	< 28 semanas	28 – 31 semanas	≥ 32 semanas	Totales. n (%)
< 1.000 gramos. n (%)	19 (14,7)	14 (10,8)	2 (1,6)	35 (27,1)
1.000 – 1.499 gramos. n (%)	4 (3,1)	51 (39,5)	15 (11,6)	70 (54,3)
≥ 1.500 gramos. n (%)	0 (0)	24 (18,6)		24 (18,6)
Totales. n (%)	23 (17,8)	89 (68,9)	17 (13,2)	129 (100)

4.1.2 Variables demográficas

De los 156 pacientes incluidos en el análisis, 146 (93,6%) nacieron en el HGUSL. De los 10 pacientes restantes, 7 (4,5%) nacieron en hospitales distintos de la Región de Murcia y fueron trasladados al HGUSL en las primeras 72 horas de vida, y 3 (1,9%) fueron partos extrahospitalarios.

Las figuras 7, 8, 9 y 10 contienen los histogramas y diagramas de cajas con la distribución de pacientes en función de su edad gestacional y peso al nacimiento en los períodos semestrales del estudio.

Figura 7. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio, en función de su edad gestacional, en períodos semestrales durante el estudio (histograma).

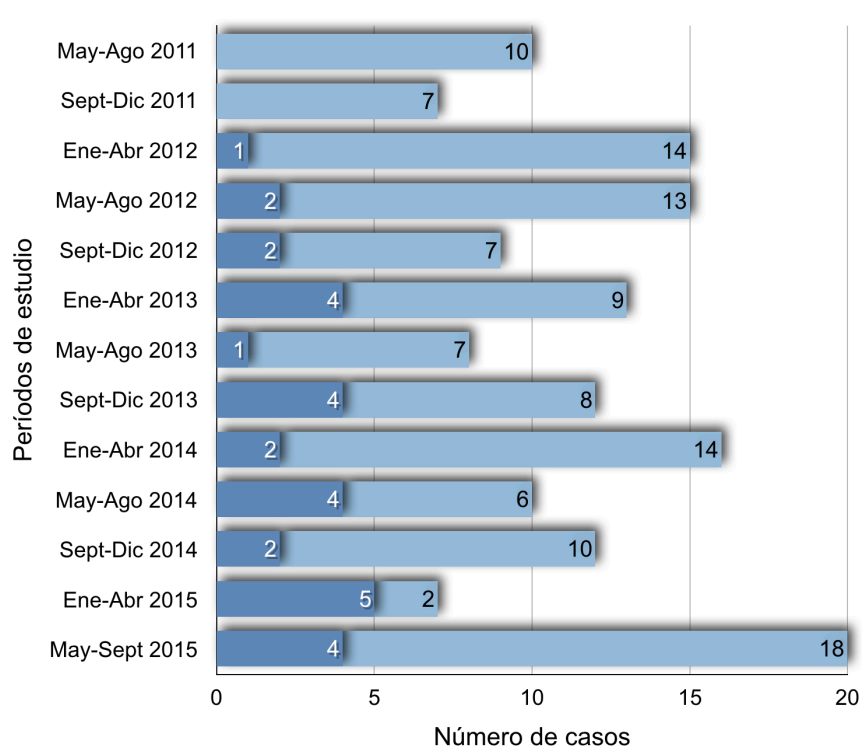


Figura 8. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio, en función de su peso al nacimiento, en períodos semestrales durante el estudio (histograma).

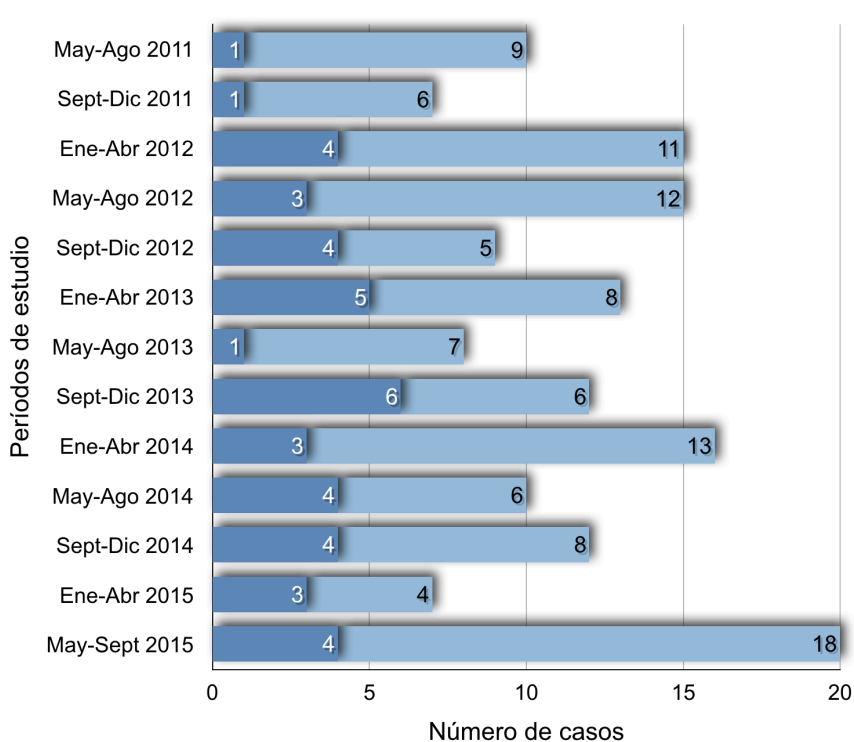


Figura 9. Diagrama de cajas que representa la distribución de la edad gestacional en los distintos periodos semestrales de estudio.

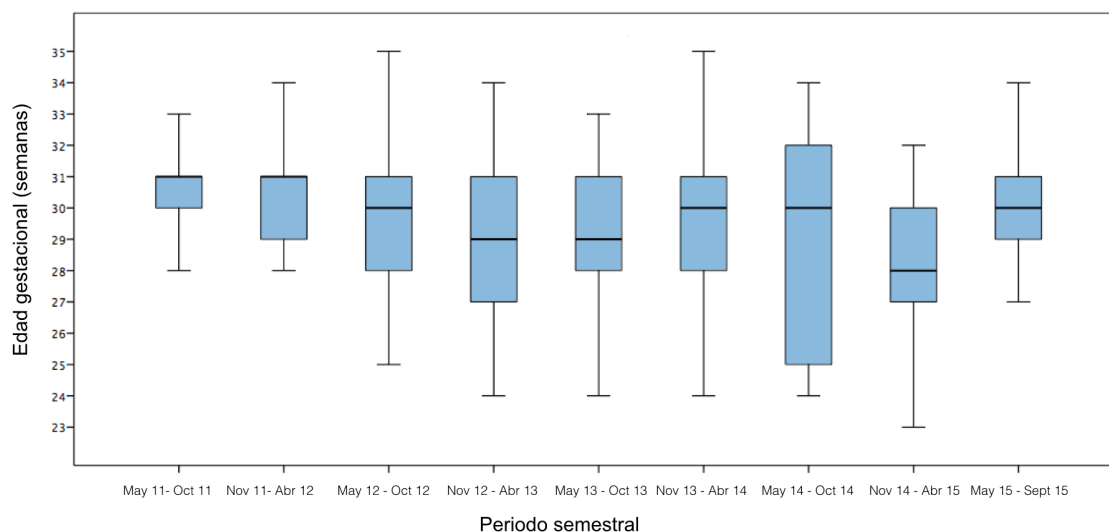
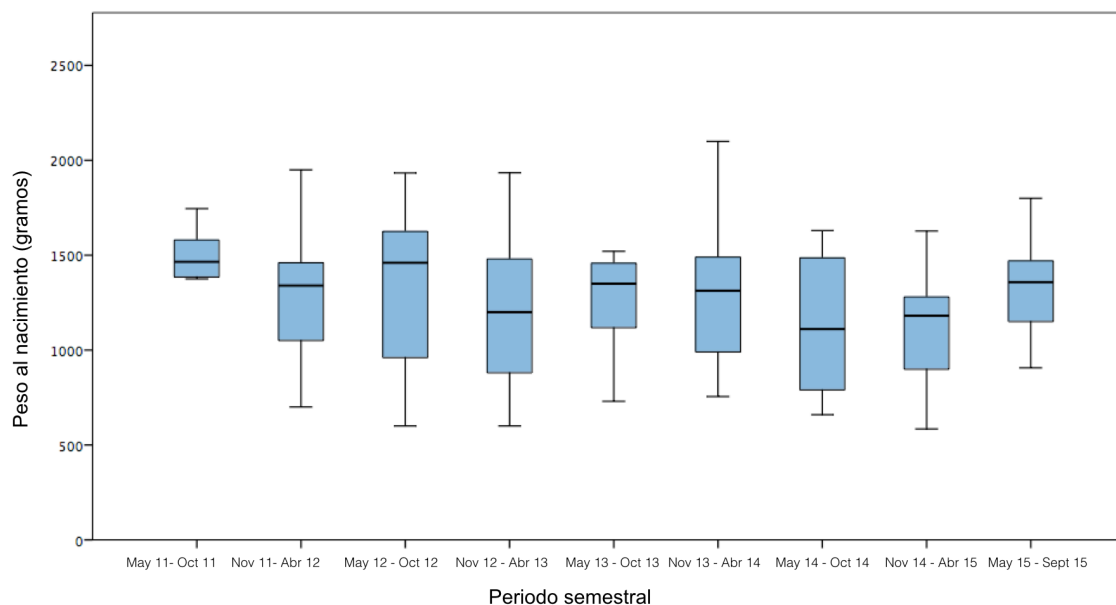


Figura 10. Diagrama de cajas que representa la distribución del peso al nacimiento en los distintos periodos semestrales de estudio



Las tablas 16 y 17 muestran las variables demográficas del global de pacientes, y subdivididas en función de la edad gestacional y peso al nacimiento. Dichas variables también se contemplan en las tablas 18 y 19, en este caso referidas al grupo de análisis del rendimiento diagnóstico del gradiente térmico y ambiente térmico.

Tabla 16. Variables demográficas de los sujetos incluidos en la muestra de estudio en función de su peso al nacimiento.

	< 1.000 gramos (n=43)	≥ 1.000 gramos (n=113)	Global (n=156)
Gestación gemelar. n (%)	11 (25,6)	28 (24,8)	39 (25,0)
Varones. n (%)	18 (41,9)	63 (55,8)	81 (51,9)
Edad gestacional. Mediana (RIC)	27 (25-28)	31 (29-31)	30 (28-31)
Peso al nacimiento. Mediana (RIC)	830 (660-906)	1.435 (1270-1.513)	1.311 (980-1.480)
Pequeños para la edad gestacional. n (%)	14 (32,6)	16 (14,2)	30 (19,2)
Corioamnionitis materna. n (%)	8 (18,6)	23 (20,4)	31 (19,9)
Esteroides antenatales (completa). n (%)	29 (67,4)	82 (72,6)	111 (71,2)
Esteroides antenatales (parcial). n (%)	7 (16,3)	14 (12,4)	21 (13,5)
Sulfato de magnesio antenatal. n (%)	19 (44,2)	47 (41,6)	66 (42,3)
Nacimiento por cesárea. n (%)	31 (72,1)	72 (63,7)	103 (66,0)
Apgar minuto 1. n/ Mediana (RIC)	43/ 5 (3-7)	109/ 7 (7-9)	152/ 7 (6-9)
Apgar minuto 5. n/ Mediana (RIC)	43/ 8 (6-9)	109/ 9 (8-10)	152/ 9 (8-9)
pH cordón umbilical. n/ Mediana (RIC)	22/ 7,29 (7,20-7,36)	68/ 7,31 (7,24-7,36)	90/ 7,30 (7,22-7,36)
Intubación en paritorio. n (%)	20 (46,5)	7 (6,2)	27 (17,3)
Reanimación con fármacos. n (%)	8 (18,6)	3 (2,7)	11 (7,1)
Índice CRIB. n/ Mediana (RIC)	43/ 4 (1-9)	112/ 1 (0-1)	155/ 1 (0-3)
Sepsis vertical. n (%)	4/35 (11,4)	10/110 (9,1)	14/145 (9,7)

RIC: Rango intercuartil

Tabla 17. Variables demográficas de los sujetos incluidos en la muestra de estudio en función de su edad gestacional.

	< 28 semanas (n=31)	≥ 28 semanas (n=125)	Global (n=156)
Gestación gemelar. n (%)	10 (32,3)	29 (23,2)	39 (25,0)
Varones. n (%)	13 (41,9)	68 (54,4)	81 (51,9)
Edad gestacional. Mediana (RIC)	25 (24-27)	30 (29-31)	30 (28-31)
Peso al nacimiento. Mediana (RIC)	755 (650-900)	1.400 (1.183-1.494)	1.311 (980-1.480)
Pequeños para la edad gestacional. n (%)	3 (9,7)	27 (21,6)	30 (19,2)
Corioamnionitis materna. n (%)	9 (29,0)	22 (17,6)	31 (19,9)
Esteroides antenatales (completa). n (%)	19 (61,3)	92 (73,6)	111 (71,2)
Esteroides antenatales (parcial). n (%)	6 (19,4)	15 (12)	21 (13,5)
Sulfato de magnesio antenatal. n (%)	16 (51,6)	50 (40)	66 (42,3)
Nacimiento por cesárea. n (%)	18 (58,1)	85 (68,0)	103 (66,0)
Apgar minuto 1. n/ Mediana (RIC)	31/ 5 (3-7)	121/ 7 (6-9)	152/ 7 (6-9)
Apgar minuto 5. n/ Mediana (RIC)	31/ 7 (6-9)	121/ 9 (8-10)	152/ 9 (8-9)
pH cordón umbilical. n/ Mediana (RIC)	16/ 7,34 (7,20-7,39)	74/ 7,30 (7,23-7,35)	90/ 7,30 (7,22-7,36)
Intubación en paritorio. n (%)	17 (54,9)	10 (8)	27 (17,3)
Reanimación con fármacos. n (%)	6 (19,4)	5 (4)	11 (7,1)
Índice CRIB. n/ Mediana (RIC)	31/ 7 (2-11)	124/ 1 (0-2)	155/ 1 (0-3)
Sepsis vertical. n (%)	4/23 (17,4)	10/122 (8,2)	14/145 (9,7)

RIC: Rango intercuartil

Tabla 18. Variables demográficas de los sujetos incluidos en el grupo de análisis del rendimiento diagnóstico del gradiente térmico y ambiente térmico en función de su peso.

	< 1.000 gramos (n=35)	≥ 1.000 gramos (n=94)	Global (n=129)
Gestación gemelar. n (%)	7 (20,0)	26 (27,7)	33 (25,6)
Varones. n (%)	16 (45,7)	51 (54,3)	67 (51,9)
Edad gestacional. Mediana (RIC)	27 (25-29)	30 (29-31)	30 (28-31)
Peso al nacimiento. Mediana (RIC)	880 (730-960)	1.398 (1.235-1.501)	1.290 (985-1.480)
Pequeños para la edad gestacional. n (%)	14 (40,0)	11 (11,7)	25 (19,4)
Corioamnionitis materna. n (%)	6 (17,1)	18 (19,1)	24 (18,6)
Esteroides antenatales (completa). n (%)	26 (74,3)	71 (75,5)	97 (75,2)
Esteroides antenatales (parcial). n (%)	5 (14,3)	10 (10,6)	15 (11,6)
Sulfato de magnesio antenatal. n (%)	17 (48,6)	43 (45,7)	60 (46,5)
Nacimiento por cesárea. n (%)	27 (77,1)	63 (67,0)	90 (69,8)
Apgar minuto 1. n/ Mediana (RIC)	35/ 6 (4-8)	93/ 7 (7-9)	128/ 7 (6-9)
Apgar minuto 5. n/ Mediana (RIC)	35/ 8 (7-9)	93/ 9 (8-9)	128/ 9 (8-9)
pH cordón umbilical. n/ Mediana (RIC)	21/ 7,29 (7,21-7,36)	61/ 7,31 (7,23-7,36)	82/ 7,30 (7,22-7,36)
Intubación en paritorio. n (%)	14 (40,0)	6 (6,4)	20 (15,5)
Reanimación con fármacos. n (%)	5 (14,3)	3 (3,2)	8 (6,2)
Índice CRIB. n/ Mediana (RIC)	4 (1-7)	1 (0-1)	1 (0-2)
Sepsis vertical. n (%)	3 (8,6)	3 (3,2)	6 (4,7)

RIC: Rango intercuartil

Tabla 19. Variables demográficas de los sujetos incluidos en el grupo de análisis del rendimiento diagnóstico del gradiente térmico y ambiente térmico en función de su edad gestacional.

	< 28 semanas (n=23)	≥ 28 semanas (n=106)	Global (n=129)
Gestación gemelar. n (%)	6 (26,1)	27 (25,5)	33 (25,6)
Varones. n (%)	11 (47,8)	56 (52,8)	67 (51,9)
Edad gestacional. Mediana (RIC)	26 (25-27)	30 (29-31)	30 (28-31)
Peso al nacimiento. Mediana (RIC)	830 (725-980)	1.373 (1.133-1.490)	1.290 (985-1.480)
Pequeños para la edad gestacional. n (%)	3 (13,0)	22 (20,8)	25 (19,4)
Corioamnionitis materna. n (%)	7 (30,4)	17 (16,0)	24 (18,6)
Esteroides antenatales (completa). n (%)	16 (69,6)	81 (70,6)	97 (75,2)
Esteroides antenatales (parcial). n (%)	4 (17,4)	11 (10,4)	15 (11,6)
Sulfato de magnesio antenatal. n (%)	14 (60,9)	46 (43,4)	60 (46,5)
Nacimiento por cesárea. n (%)	14 (60,9)	76 (71,7)	90 (69,8)
Apgar minuto 1. n/ Mediana (RIC)	23/ 5 (4-7)	105/ 7 (7-9)	128/ 7 (6-9)
Apgar minuto 5. n/ Mediana (RIC)	23/ 8 (7-9)	105/ 9 (8-9)	128/ 9 (8-9)
pH cordón umbilical. n/ Mediana (RIC)	15/ 7,35 (7,22-7,39)	67/ 7,30 (7,21-7,35)	82/ 7,30 (7,22-7,36)
Intubación en paritorio. n (%)	11 (47,8)	9 (8,5)	20 (15,5)
Reanimación con fármacos. n (%)	3 (13,0)	5 (4,7)	8 (6,2)
Índice CRIB. n/ Mediana (RIC)	4 (1-9)	1 (0-2)	1 (0-2)
Sepsis vertical. n (%)	3 (13,0)	3 (2,8)	6 (4,7)

RIC: Rango intercuartil

Análisis de morbilidad por aparatos

Morbilidad respiratoria

Durante su estancia, precisaron en algún momento ventilación invasiva convencional o de alta frecuencia 63 (40,4%) pacientes, mientras que 118 (75,6%) precisaron ventilación no invasiva nasal, en modalidad CPAP o BiPHASIC. Recibieron soporte con cánulas nasales de alto flujo (> 1 lpm) 23 (14,7%) pacientes.

Tabla 20. Morbilidad respiratoria de los sujetos incluidos en el global de la muestra en función de su edad gestacional.

	< 28 semanas (n=31)	≥ 28 semanas (n=125)	Global (n=156)
Ventilación invasiva. n (%)	22 (71,0)	41 (32,8)	63 (40,4)
Días de ventilación invasiva. n/ Mediana (RIC)	22/ 6,5 (1-19)	41/ 4 (1,5-6)	63/ 4 (1-10)
Ventilación no invasiva. n (%)	25 (80,6)	93 (74,4)	118 (75,6)
Días de ventilación no invasiva. n/ Mediana (RIC)	25/ 16 (5-30,5)	93/ 5 (2-9,5)	118/ 5,5 (2,75-12)
Cánulas nasales de alto flujo. n (%)	12 (38,7)	11 (8,8)	23 (14,7)
Administración de surfactante. n (%)	25 (80,6)	33 (26,4)	58 (37,2)
Segunda dosis de surfactante. n (%)	4 (12,9)	8 (6,4)	12 (7,7)
DBP leve. n (%) ¹	4/19 (21,1)	8/118 (6,8)	12/137 (8,8)
DBP moderada. n (%) ¹	9/19 (47,4)	9/118 (7,6)	18/137 (13,1)
DBP severa. n (%) ¹	2/19 (10,5)	4/118 (3,4)	6/137(4,4)
Tratamiento de la DBP con esteroides. n (%) ¹	5/19 (26,3)	4/118 (3,4)	9/137 (6,6)

¹Porcentaje calculado respecto al número de pacientes que alcanzó con vida las 36 semanas de edad postconcepcional. RIC: Rango intercuartil; DBP: displasia broncopulmonar.

Tabla 21. Morbilidad respiratoria de los sujetos incluidos en el global de la muestra en función de su peso al nacimiento.

	< 1.000 gramos (n=43)	≥ 1.000 gramos (n=113)	Global (n=156)
Ventilación invasiva. n (%)	27 (62,8)	36 (31,9)	63 (40,4)
Días de ventilación invasiva. n/ Mediana (RIC)	27/ 5 (1-19)	36/ 4 (1,25-6)	63/ 4 (1-10)
Ventilación no invasiva. n (%)	36 (83,7)	82 (72,6)	118 (75,6)
Días de ventilación no invasiva. n/ Mediana (RIC)	36/ 11 (4-21,5)	82/ 5 (2-9,25)	118/ 5,5 (2,75-12)
Cánulas nasales de alto flujo. n (%)	17 (39,5)	6 (5,3)	23 (14,7)
Administración de surfactante. n (%)	27 (62,8)	31 (27,4)	58 (37,2)
Segunda dosis de surfactante. n (%)	5 (11,6)	7 (6,2)	12 (7,7)
DBP leve. n (%) ¹	6/31 (19,4)	6/106 (5,7)	12/137 (8,8)
DBP moderada. n (%) ¹	9/31 (29)	9/106 (8,5)	18/137 (13,1)
DBP severa. n (%) ¹	5/31 (16,1)	1/106 (0,9)	6/137 (4,4)
Tratamiento de la DBP con esteroides. n (%) ¹	6/31 (19,4)	3/106 (2,8)	9/137 (6,6)

¹Porcentaje calculado respecto al número de pacientes que alcanzó con vida las 36 semanas de edad postconcepcional. RIC: Rango intercuartil; DBP: displasia broncopulmonar.

Fue preciso administrar surfactante endotraqueal en 58 (37,2%) pacientes. En 12 (20,7%) de estos, fue necesario administrar una segunda dosis. La incidencia de DBP fue de 36 (26,3%) de los 137 pacientes que alcanzaron con vida las 36 semanas de edad postconcepcional. Se administraron esteroides como tratamiento de la DBP en 9 (25%) de ellos.

En las tablas 20 y 21 se muestran las medidas de soporte respiratorio, la administración de surfactante y incidencia de DBP (por grados) en los grupos de prematuros con edad gestacional < 28 semanas o $\geq$ 28 semanas y peso al nacimiento < o $\geq$ a 1.000 gramos.

Morbilidad cardiovascular. Administración de hemoderivados

Un total de 25 (17,5%) pacientes, de los 143 que llegaron a ser evaluados mediante ecocardiografía, fueron diagnosticados de persistencia del conducto arterioso subsidiaria de tratamiento. De estos, 6 (24,0%) precisaron cierre quirúrgico, mientras que los 19 (76,0%) restantes respondieron al cierre farmacológico con ibuprofeno intravenoso (tablas 22 y 23).

Un total de 34 (21,8%) pacientes precisaron la administración de drogas vasoactivas durante su estancia y 52 (33,3%) transfusión de hemoderivados (concentrado de hematíes, plaquetas o plasma fresco congelado) (tablas 22 y 23).

Tabla 22. Morbilidad cardiovascular y necesidad de hemoderivados de los sujetos incluidos en el global de la muestra en función de su edad gestacional.

	< 28 semanas (n=31)	$\geq$ 28 semanas (n=125)	Global (n=156)
Cierre quirúrgico del conducto arterioso. n (%) ¹	4/22 (18,2)	2/121 (1,7)	6/143 (4,2)
Cierre farmacológico del conducto arterioso. n (%) ¹	8/22 (36,4)	11/121 (9,1)	19/143 (13,3)
Administración de inotrópicos. n (%)	16 (51,6)	18 (14,4)	34 (21,8)
Administración de hemoderivados. n (%)	18 (58,1)	34 (27,2)	52 (33,3)

¹Porcentaje calculado respecto al número de pacientes que fue evaluado al menos una vez mediante ecocardiografía

Tabla 23. Morbilidad cardiovascular y necesidad de hemoderivados de los sujetos incluidos en el global de la muestra en función de su peso al nacimiento.

	< 1.000 gramos (n=43)	≥ 1.000 gramos (n=113)	Global (n=156)
Cierre quirúrgico del conducto arterioso. n (%) ¹	5/34 (14,7)	1/109 (0,9)	6/143 (4,2)
Cierre farmacológico del conducto arterioso. n (%) ¹	10/34 (29,4)	9/109 (8,3)	19/143 (13,3)
Administración de inotrópicos. n (%)	19 (44,2)	15 (13,3)	34 (21,8)
Administración de hemoderivados. n (%)	26 (68,4)	26 (23,0)	52 (33,3)

¹Porcentaje calculado respecto al número de pacientes que fue evaluado al menos una vez mediante ecocardiografía

Morbilidad digestiva y nutricional. Días de catéter central

Un total de 4 (2,8%) de los 144 pacientes que sobrevivieron por encima de las 72 horas de vida desarrollaron un cuadro de NEC con grado II o superior de la clasificación de Bell.

Las tablas 24 y 25 contemplan la incidencia de enterocolitis necrotizante, los días de nutrición parenteral, y los días y tasa de empleo de catéter central de los pacientes incluidos en la muestra, en función de su edad gestacional y peso al nacimiento.

Tabla 24. Incidencia de enterocolitis, días de nutrición parenteral y uso de catéteres centrales de los sujetos incluidos en el global de la muestra en función de su edad gestacional.

	< 28 semanas (n=31)	≥ 28 semanas (n=125)	Global (n=156)
Enterocolitis necrotizante. n (%) ¹	3/23 (13,0)	1/121 (0,8)	4/144 (2,8)
Días de nutrición parenteral. n/ Mediana (RIC) ¹	23/ 18 (11-23)	121/ 9 (6-13)	144/ 9 (6-16)
Días de catéter central. n/ Mediana (RIC) ¹	23/ 16 (12-26)	121/ 8 (4-14)	144/ 9 (6-15)
Tasa de empleo de catéter central. n (%) ²	462/1.485 (31,1)	1.145/5.082 (22,5)	1.607/6.567 (24,5)

¹Porcentaje calculado respecto al total de pacientes que sobrevivieron >72 horas. RIC: Rango intercuartil.

²Porcentaje calculado como días de uso de catéter central respecto al total de días de estancia (todos los pacientes incluidos).

Tabla 25. Incidencia de enterocolitis, días de nutrición parenteral y uso de catéteres centrales de los sujetos incluidos en el global de la muestra en función de su peso al nacimiento.

	< 1.000 gramos (n=43)	≥ 1.000 gramos (n=113)	Global (n=156)
Enterocolitis necrotizante. n (%) ¹	3/35 (8,6)	1/109 (0,9)	4/144 (2,8)
Días de nutrición parenteral. n/ Mediana (RIC) ¹	35. 17 (13-23)	109. 8 (6-11)	144. 9 (6-16)
Días de catéter central. n/ Mediana (RIC) ¹	35. 15 (13-24)	109. 7 (3-12)	144. 9 (6-15)
Tasa de empleo de catéter central. n (%) ²	691/2.297 (30,1)	916/4.270 (21,5)	1.607/6.567 (24,5)

¹Porcentaje calculado respecto al total de pacientes que sobrevivieron >72 horas. RIC: Rango intercuartil.

²Porcentaje calculado como días de uso de catéter central respecto al total de días de estancia (todos los pacientes incluidos).

Morbilidad neurológica y retinopatía de la prematuridad

En 145 (93,0%) de los 156 pacientes se llegó a realizar al menos una exploración de neuroimagen. Se encontraron hallazgos patológicos en 37 (25,5%). Presentaron retinopatía subsidiaria de tratamiento con láser, 2 (1,5%) de los 136 pacientes en los que se realizó al menos una exploración oftalmológica.

Las tablas 26 y 27 resumen los hallazgos en las pruebas de neuroimagen y los pacientes con retinopatía subsidiaria de tratamiento con láser en los pacientes incluidos en la muestra, en función de su edad gestacional y peso al nacimiento.

Tabla 26. Resultado de las pruebas de neuroimagen y pacientes con retinopatía del prematuro tratados con láser en función de su edad gestacional.

	< 28 semanas (n=31)	≥ 28 semanas (n=125)	Global (n=156)
Pruebas de neuroimagen normales. n (%) ¹	14/24 (58,3)	94/121 (77,7)	108/145 (74,5)
Hemorragia intraventricular grado I-II. n (%) ¹	4/24 (16,7)	18/121 (14,9)	22/145 (15,2)
Hemorragia intraventricular grado III-IV. n (%) ¹	5/24 (20,8)	4/121 (3,3)	9/145 (6,2)
Leucomalacia periventricular. n (%) ¹	2/24 (8,3)	6/121 (5,0)	8/145 (5,5)
Retinopatía del prematuro tratada con láser. n (%) ²	1/18 (5,6)	1/118 (0,9)	2/136 (1,5)

¹Porcentaje calculado respecto al total de pacientes con al menos una exploración de neuroimagen realizada.

²Porcentaje calculado respecto al total de pacientes con al menos una exploración oftalmológica realizada

Tabla 27. Resultado de las pruebas de neuroimagen y pacientes con retinopatía del prematuro tratados con láser en función de su peso al nacimiento.

	< 1000 gramos (n=43)	≥ 1000 gramos (n=113)	Global (n=156)
Pruebas de neuroimagen normales. n (%) ¹	25/36 (69,4)	83/109 (76,2)	108/145 (74,5)
Hemorragia intraventricular grado I-II. n (%) ¹	3/36 (8,3)	19/109 (17,4)	22/145 (15,2)
Hemorragia intraventricular grado III-IV. n (%) ¹	6/36 (16,7)	3/109 (2,8)	9/145 (6,2)
Leucomalacia periventricular. n (%) ¹	3/36 (8,3)	5/109 (4,6)	8/145 (5,5)
Retinopatía del prematuro tratada con láser. n (%) ²	1/30 (3,3)	1/106 (0,9)	2/136 (1,5)

¹Porcentaje calculado respecto al total de pacientes con al menos una exploración de neuroimagen realizada.

²Porcentaje calculado respecto al total de pacientes con al menos una exploración oftalmológica realizada

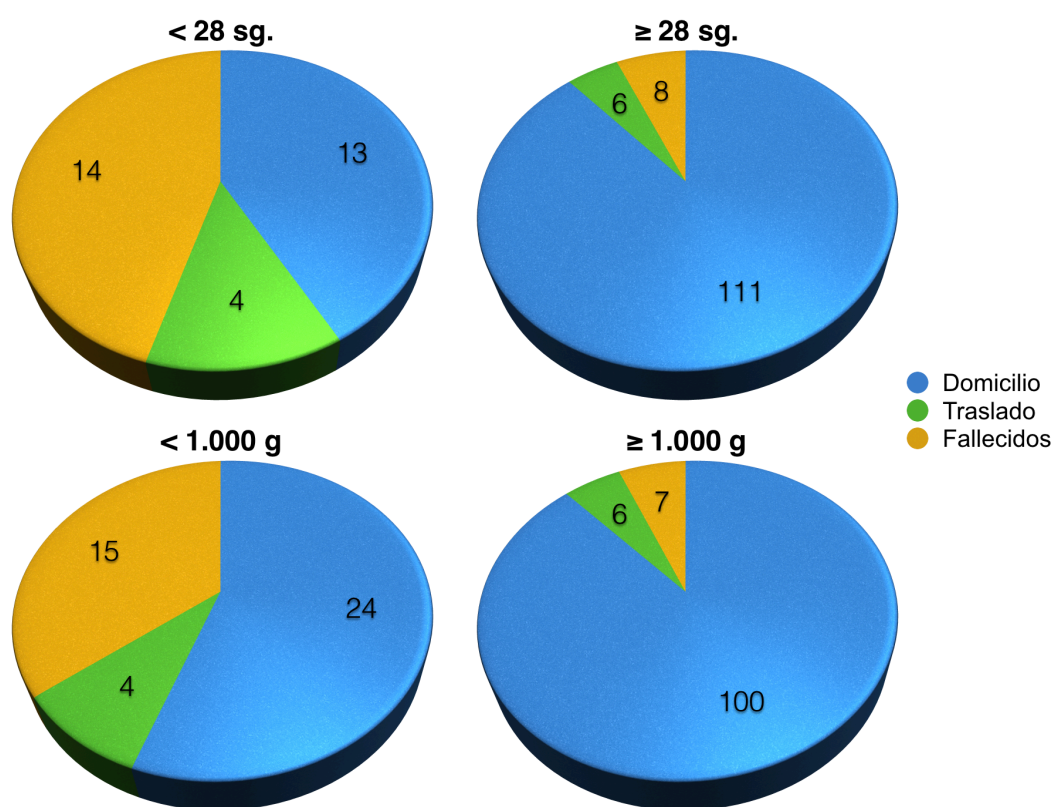
Destino al alta, mortalidad y días de estancia hospitalaria

Destino al alta

Fueron dados de alta a domicilio 124 (79,5%) de los 156 pacientes ingresados. De los 10 (6,4%) que fueron trasladados, 6 tenían como referencia

otro centro y fueron derivados una vez pudieron prescindir de terapia intensiva. Dos pacientes fueron derivados al hospital de referencia (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca) para manejo por parte de neurocirugía tras desarrollar hidrocefalia posthemorrágica. Un paciente afecto de Síndrome de Beckwith Wiedemann fue derivado igualmente para seguimiento por parte de oncohematología y un paciente fue trasladado a la planta de hospitalización pediátrica del HGUSL para continuidad de cuidados (figura 11). Todos los pacientes trasladados fueron dados de alta a domicilio con vida con posterioridad.

Figura 11. Destino al alta de los pacientes incluidos en el estudio en función de su edad gestacional y peso al nacimiento (diagrama de sectores).



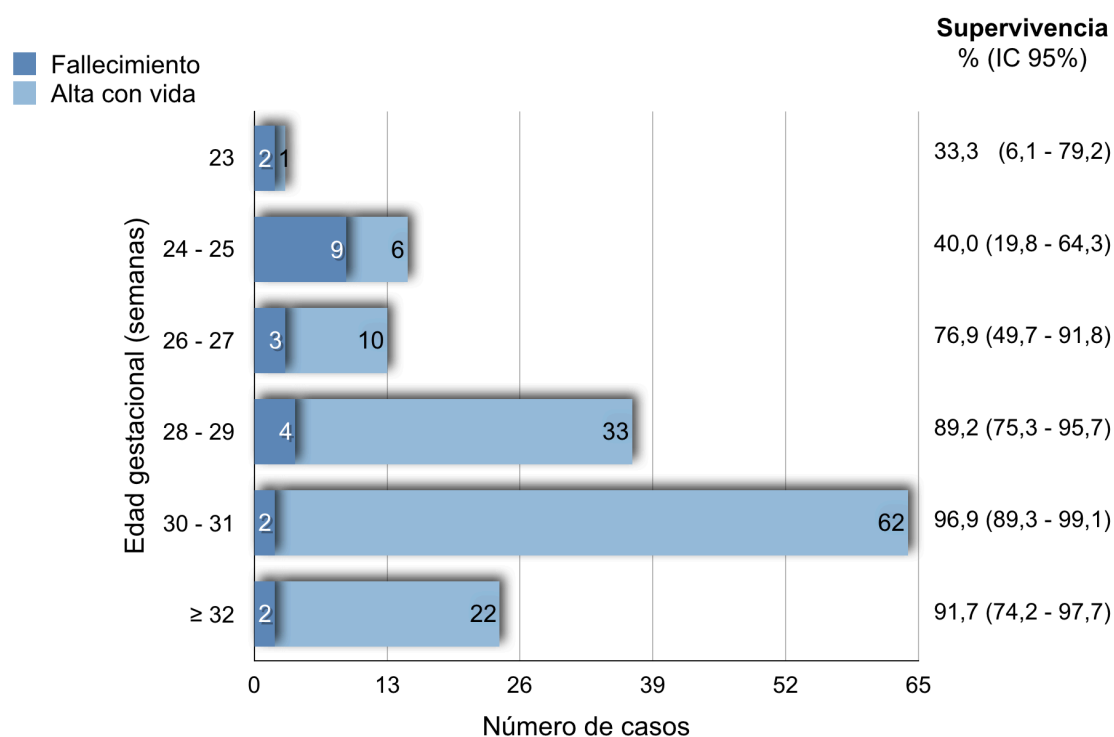
Mortalidad

Fallecieron 22 (14,1%) de los 156 pacientes, siendo la tasa de mortalidad de 3,35 *exitus*/1000 días de estancia. Las figuras 12 y 13 resumen la tasa de *exitus* en función de la edad gestacional y peso al nacimiento.

En 12 (54,6%) de los 22 fallecimientos, la muerte se produjo en las primeras 72 horas de vida, de ellos 7 fueron prematuros extremos entre 23 y 25 sg. que fallecieron en las primeras 48 horas de vida por presentar desde el nacimiento patología respiratoria o neurológica grave. Los 5 restantes se debieron a lesiones neurológicas consecuencia de un parto extrahospitalario, problemas múltiples derivados de complicaciones durante la gestación, fracaso multiorgánico en probable relación con una sepsis vertical, hipoplasia pulmonar por amniorrexis en la 16.^a semana de gestación y un caso con patología respiratoria complicada por un neumotórax a tensión.

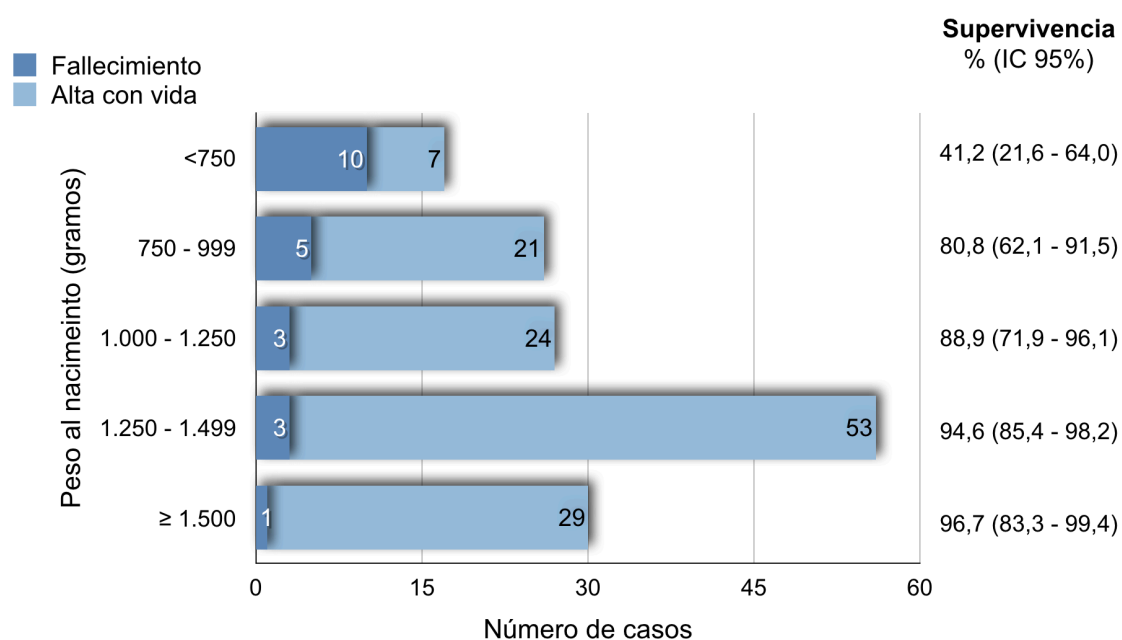
Los 10 (45,4%) *exitus* que tuvieron lugar después de las primeras 72 horas de vida se produjeron con una edad mediana de 17 días (10-50). La causa principal de muerte en este grupo (6 pacientes) fueron las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Los 4 restantes fallecieron a causa de una cardiopatía congénita asociada a trisomía 18, lesiones neurológicas y patología respiratoria asociada a prematuridad extrema en 2 de ellos.

Figura 12. Supervivencia de los pacientes incluidos en el estudio, desagregada por edad gestacional (diagrama de barras).



IC: Intervalo de confianza

Figura 13. Supervivencia de los pacientes incluidos en el estudio, desagregada por peso al nacimiento (diagrama de barras).



Estancias hospitalarias

El grupo de 125 (80,1%) pacientes que fueron dados de alta a domicilio desde el HGUSL, supusieron un total de 5.869 estancias en Neonatología, 2.781 (47,4%) de las cuales fueron en la unidad de cuidados intensivos.

La estancia mediana global en Neonatología fue de 42 días (32-59), siendo de 76 (62-92) días y 37 (31-52) días en los prematuros con edad gestacional < 28 sg. y ≥ 28 sg. respectivamente. La estancia mediana en los prematuros con peso al nacimiento < 1.000 g fue de 70 (59-88) días, mientras que en los de peso al nacimiento ≥ 1.000 g fue de 36 (30-49) días.

La estancia mediana global en cuidados intensivos fue de 17 (9-30) días, siendo de 44 (38-65) y 15 (8-23) días en los prematuros con edad gestacional < 28 sg. y ≥ 28 sg. respectivamente. La estancia mediana en los prematuros con peso al nacimiento < 1.000 g fue de 40 (32-57) días, mientras que en los de peso al nacimiento ≥ 1.000 g fue de 13 (8-21) días.

Comparación con redes neonatales

La comparación de las variables demográficas entre la muestra de estudio y las poblaciones de los informes de la red española SEN1500 (informe 2013) (282) y Euroneonet (informe 2011) (283) mostró homogeneidad, en líneas generales. El peso mediano de los sujetos de la muestra de estudio fue ligeramente superior, con una diferencia de medianas de 161 y 131 gramos con SEN1500 y Euroneonet, respectivamente (tabla 28).

Destaca la menor proporción de grandes inmaduros que precisaron intubación en paritorio en comparación con SEN1500, 17,3% vs. 31,5% (RR: 0,55; IC 95%: 0,39-0,78). El porcentaje de pacientes que requirió administración de fármacos durante la reanimación fue sin embargo mayor, con significación estadística (7,1% vs. 3,8% (RR: 1,85; IC 95%: 1,01-3,37)).

Tabla 28. Comparación de las variables demográficas entre los sujetos incluidos en la muestra global de estudio y los referidos en las redes SEN1500 y Euroneonet.

	Muestra de estudio (n=156)	SEN1500 (n=2.593)	Euroneonet (n=6.810)
Gestación gemelar. n (%)	39 (25,0)	843 (32,5)	2.211 (32,6)
Varones. n (%)	81 (51,9)	1.320 (50,9)	3.464 (50,9)
Edad gestacional. Mediana (RIC)	30 (28-31)	30 (27-32)	29 (27-31)
Peso al nacimiento. Mediana (RIC)	1.311 (980-1.480)	1.150 (890-1.360)	1.180 (910-1.410)
Corioamnionitis materna. n (%)	31 (19,9)	493 (19,0)	*
Esteroides antenatales (alguna dosis). n (%)	132 (84,6)	2.282 (88,0)	5.713 (87,1)
Nacimiento por cesárea. n (%)	103 (66,0)	1.859 (71,7)	4.695 (69,0)
Apgar minuto 1. Mediana (RIC)	7 (6-9)	*	7 (5-8)
Apgar minuto 5. n. Mediana (RIC)	9 (8-9)	*	8 (7-9)
Intubación en paritorio. n (%)	27 (17,3)	817 (31,5)	*
Reanimación con fármacos. n (%)	11 (7,1)	99 (3,8)	*
Índice CRIB. n. Mediana (RIC)	1 (0-3)	1 (1-4)	*
Sepsis vertical. n (%)	7/145 (4,8)	116/2.573 (4,5)	231/6.810 (3,4)

Dato no informado. RIC: Rango intercuartil.

El análisis comparativo de variables de morbilidad mostró una menor tasa de empleo de medidas de soporte respiratorio (ventilación invasiva y no invasiva) en la muestra de estudio. La proporción de pacientes que recibieron surfactante también fue menor, con significación estadística en la comparación con la red Euroneonet (tablas 29 y 30).

La tasa de empleo de catéteres centrales fue de 24,5 días de catéter/100 días de estancia. Esta tasa se sitúa muy próxima a la referida por la red alemana NEO-KISS en su informe de 2009 (284), de 24,0 días de catéter/100 días de estancia.

La proporción de pacientes que presentaron una NEC grado II o superior y de ROP tratada con láser, sin alcanzar la significación estadística, fue inferior en la muestra de estudio respecto a las redes neonatales contrastadas. El porcentaje de pacientes que precisó cierre farmacológico del ductus fue también inferior, con tendencia a la significación estadística (tablas 29 y 30).

Tabla 29. Comparación de las variables de morbilidad y mortalidad entre los sujetos incluidos en la muestra de estudio y los referidos por la red SEN1500.

	Estudio (n=156)	SEN1500 (n=2.593)	RR (IC 95%)
Administración de surfactante. n (%)	58 (37,2)	1.177 (45,4)	0,82 (0,67-1,01)
Ventilación invasiva. n (%)	63 (40,4)	1.411 (54,4)	0,74 (0,61-0,90)
Ventilación no invasiva. n (%)	118 (75,6)	2.269 (87,5)	0,86 (0,79-0,95)
DBP moderada o severa ¹ . n (%)	24/137 (17,5)	341/1.823 (18,7)	0,94 (0,64-1,36)
DBP tratada con esteroides ² . n (%)	9 (5,8)	188 (7,3)	0,80 (0,42-1,54)
Cierre farmacológico del ductus. n (%) ³	19/143 (13,3)	493/2.479 (19,9)	0,67 (0,44-1,02)
Cierre quirúrgico del ductus. n (%) ³	6/143 (4,2)	116/2.479 (4,7)	0,90 (0,40-2,00)
Administración de inotrópicos. n (%)	34 (21,8)	578 (22,3)	0,98 (0,72-1,33)
Enterocolitis necrotizante. n (%) ²	4 (2,6)	160 (6,2)	0,42 (0,16-1,11)
HIV grados I-II. n (%) ⁴	22/145 (15,2)	379/2.385 (15,9)	0,95 (0,64-1,42)
HIV grados III-IV. n (%) ⁴	9/145 (6,2)	193/2.385 (8,1)	0,77 (0,40-1,46)
Leucomalacia periventricular. n (%) ⁴	8/145 (5,5)	162/2.385 (6,8)	0,81 (0,41-1,62)
ROP tratada con láser. n (%) ⁵	2/136 (1,5)	111/2.573 (4,3)	0,34 (0,09-1,37)
Exitus. n (%)	22 (14,1)	271 (10,5)	1,35 (0,90-2,02)
Estancia hospitalaria. n/ Mediana (RIC)	125/ 42 (32-59)	2.176/ 49 (36-71)	-

¹Porcentaje calculado respecto al número de pacientes que alcanzó con vida las 36 semanas de edad postconcepcional y con el dato referido. ²Porcentaje calculado respecto al total de pacientes ingresados en neonatología. ³Porcentaje calculado respecto al número de pacientes que fue evaluado al menos una vez mediante ecocardiografía. ⁴Porcentaje calculado respecto al número de pacientes que fue evaluado al menos una vez mediante ecografía cerebral. ⁵Porcentaje calculado respecto al número de pacientes con al menos una valoración oftalmológica.

DBP: Displasia broncopulmonar. HIV: hemorragia intraventricular. ROP: Retinopatía del prematuro. RIC: Rango intercuartil. RR: Riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza.

Tabla 30. Comparación de las variables de morbilidad y mortalidad entre los sujetos incluidos en la muestra de estudio y los referidos en la red Euroneonet.

	Estudio (n=156)	Euroneonet (n=6.810)	RR (IC 95%)
Administración de surfactante. n (%)	58 (37,2)	3.337 (49,0)	0,76 (0,62-0,93)
DBP moderada o severa ¹ . n (%)	24/137 (17,5)	655/3.722 (17,6)	1,00 (0,69-1,44)
DBP tratada con esteroides ² . n (%)	9 (5,8)	374 (6,3)	1,05 (0,55-2,00)
Enterocolitis necrotizante. n (%) ²	4 (2,6)	407 (6,0)	0,43 (0,16-1,13)
HIV grados I-II. n (%) ⁴	22/145 (15,2)	1.151/6.515 (17,8)	0,86 (0,58-1,27)
HIV grados III-IV. n (%) ⁴	9/145 (6,2)	473/6.515 (7,4)	0,85 (0,45-1,62)
Leucomalacia periventricular. n (%) ⁴	8/145 (5,5)	321/6.515 (4,9)	1,12 (0,57-2,21)
Exitus. n (%)	22 (14,1)	739 (10,9)	1,30 (0,88-1,93)
Estancia hospitalaria. n/ Md (RIC)	125/ 42 (32-59)	4.317/ 50 (36-71)	-

¹Porcentaje calculado respecto al número de pacientes que alcanzó con vida las 36 semanas de edad postconcepcional y con el dato referido. ²Porcentaje calculado respecto al total de pacientes ingresados en neonatología. ³Porcentaje calculado respecto al número de pacientes que fue evaluado al menos una vez mediante ecocardiografía. ⁴Porcentaje calculado respecto al número de pacientes que fue evaluado al menos una vez mediante ecografía cerebral. ⁵Porcentaje calculado respecto al número de pacientes con al menos una valoración oftalmológica. DBP: Displasia broncopulmonar. HIV: hemorragia intraventricular. RIC: Rango intercuartil. RR: Riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza.

La mortalidad global en la muestra de estudio fue del 14,1%, no existiendo diferencias estadísticamente significativas con las redes neonatales (tablas 29 y 30). En el grupo de prematuros con edad gestacional 24-25 sg. la supervivencia, sin alcanzar la significación estadística, fue inferior, con una diferencia de proporciones de 20,7 con SEN1500 y 17,1 con Euroneonet (tabla 31).

Tabla 31. Comparación de la supervivencia entre los sujetos incluidos en la muestra de estudio y los referidos en las redes SEN1500 y Euroneonet para los distintos grupos de edad gestacional y peso al nacimiento. Expresado en % (intervalo de confianza del 95%).

	Estudio (n=156)	SEN1500 (n=2.593)	RR (IC 95%)	Euroneonet (n=6.810)	RR (IC 95%)
< 24 sg.	33,3 (6,1-79,2)	28,6 (15,3-47,1)	1,17 (0,21-6,41)	42,1 (32,7-52,2)	0,79 (0,16-3,99)
24-25 sg.	40,0 (19,8-64,3)	60,7 (55,0-66,1)	0,66 (0,35-1,23)	57,1 (53,4-60,7)	0,70 (0,38-1,31)
26-27 sg.	76,9 (49,7-91,8)	83,7 (79,9-87,0)	0,92 (0,68-1,24)	84,6 (82,4-86,5)	0,91 (0,67-1,23)
28-29 sg.	89,2 (75,3-95,7)	93,0 (90,8-94,7)	0,96 (0,86-1,08)	93,4 (92,1-94,5)	0,95 (0,85-1,07)
≥ 30 sg.	95,5 (88,9-98,2)	98,2 (97,3-98,8)	0,97 (0,93-1,02)	97,0 (96,4-97,5)	0,98 (0,94-1,03)
< 1000 g	65,1 (50,2-77,6)	75,9 (73,0-78,6)	0,86 (0,69-1,07)	75,4 (73,6-77,1)	0,86 (0,69-1,08)
≥ 1000 g	93,8 (87,8-97,0)	97,9 (97,1-98,5)	0,97 (0,92-1,02)	96,1 (95,5-96,6)	0,98 (0,94-1,03)

RR: Riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza.

4.1.3 Episodios de sepsis neonatal tardía

Incidencia

Se produjeron 37 episodios de SNT en 32 pacientes. Presentaron un único episodio 28 (87,5%) pacientes, 3 (9,4%) desarrollaron 2 episodios y 1 (3,1%) paciente padeció 3 episodios. De las 37 SNT, 32 (86,5%) fueron confirmadas y 5 (13,5%) probables. Seis (16,2%) episodios tuvieron lugar después de que haber concluido la monitorización del gradiente térmico o en pacientes no monitorizados.

La incidencia global de SNT en la muestra de estudio fue del 22,2% (IC 95%: 16,2-29,7%). La tabla 32 detalla la incidencia y densidad de incidencia de SNT confirmada o probable en los distintos grupos de pacientes en función de su edad gestacional y peso al nacimiento.

La incidencia fue superior, de forma estadísticamente significativa, en el grupo de prematuros con edad gestacional < 28 sg. respecto a los de ≥ 28 sg. (43,5% vs. 18,2%; $p=0,007$), así como en los de peso al nacimiento < 1.000 gramos respecto a los de ≥ 1.000 gramos (40,0% vs. 16,5%; $p=0,003$).

La incidencia observada no mostró diferencias estadísticamente significativas con el conjunto de pacientes incluidos en las redes SEN1500 y Euroneonet, ni en el global de la muestra ni en los distintos grupos de pacientes según edad gestacional y peso al nacimiento (tabla 33).

Tabla 32. Incidencia de sepsis neonatal tardía confirmada o probable en los sujetos incluidos en la muestra en función de su edad gestacional y peso al nacimiento.

	Pacientes con ≥ 1 episodio de SNT ¹ . n (%)	Densidad incidencia ^{1,2} . ‰
Global (n=144)	32 (22,2)	5,6
< 28 semanas (n=23)	10 (43,5)	8,1
≥ 28 semanas (n=121)	22 (18,2)	4,9
< 1.000 g (n=35)	14 (40,0)	7,9
≥ 1.000 g (n=109)	18 (16,5)	4,5

¹Porcentaje calculado respecto al número de pacientes que sobrevivió > 72 horas. ²Calculado como número de episodios de sepsis neonatal tardía por 1.000 días de estancia hospitalaria.

SNT: Sepsis neonatal tardía

Tabla 33. Comparación de la proporción de pacientes con ≥ 1 episodio de sepsis neonatal tardía entre los sujetos incluidos en la muestra de estudio y los referidos por las redes SEN1500 y Euroneonet. Expresado en % (IC 95%). Excluidos los pacientes fallecidos en las primeras 72 horas de vida.

	Estudio (n=144)	SEN1500 (n=2.479)	RR (IC 95%)	Euroneonet (n=6.534)	RR (IC 95%)
Global	22,2 (16,2-29,7)	29,3 (27,5-31,1)	0,76 (0,56-1,04)	23,8 (22,8-24,8)	0,93 (0,69-1,27)
< 28 semanas	43,5 (25,6-63,2)	49,7 (46,1-53,3)	0,87 (0,55-1,40)	38,9 (36,7-41,1)	1,12 (0,70-1,79)
≥ 28 semanas	18,2 (12,3-26,0)	19,9 (18,1-21,8)	0,91 (0,62-1,35)	17,7 (16,6-18,8)	1,03 (0,70-1,51)
< 1.000 g	40,0 (25,6-56,4)	51,7 (48,3-55,2)	0,81 (0,54-1,19)	39,0 (37,0-41,0)	1,07 (0,72-1,58)
≥ 1.000 g	16,5 (10,7-24,6)	19,0 (17,2-21,0)	0,87 (0,56-1,34)	16,1 (15,1-17,2)	1,02 (0,67-1,57)

RR: Riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza

La red europea NEO-KISS ofrece valores de densidad de incidencia en recién nacidos con peso < 1.500 g (284). La comparación en el global de pacientes de la muestra de estudio respecto a esta red sería 5,6 vs. 6,5 SNT/1.000 días de estancia ($p=0,44$); en el grupo de pacientes con peso < 1.000 g: 7,9 vs. 8,3 SNT/1.000 días de esta ($p=0,90$); en los de peso ≥ 1.000 gramos: 4,5 vs. 4,2 SNT/1.000 días de esta ($p=0,90$).

Origen y germen causal

El origen más frecuente de los episodios de SNT fue la sepsis relacionada con el catéter intravascular central, con 19 (51,4%) de los 37 episodios. La tasa de infecciones relacionadas con el catéter por 1.000 días de catéter central fue de 11,8.

Se produjeron 5 casos de NEC grado II de Bell o superior, que supusieron el origen del 13,5% de las sepsis. Dos (5,4%) de los episodios se produjeron a partir de una NAV, con una densidad de incidencia de 0,46 NAV/1.000 días de ventilación invasiva. Tuvieron un origen indeterminado 11 (29,7%) episodios.

De los 32 episodios de SNT confirmada, 27 (84,4%) fueron atribuidos a un único germen, mientras que en los 5 (15,6%) restantes se aislaron 2 gérmenes en el hemocultivo. Los microorganismos más frecuentes fueron las bacterias gram-positivas (mayoritariamente *S. epidermidis*), responsables de 20 (62,5%) de los episodios. Las bacterias gram-negativas causaron 7 (21,9%), mientras que 3 (9,4%) fueron por infecciones fúngicas. En 2 (6,2%) episodios se aislaron gérmenes gram-positivos y gram-negativos en el hemocultivo. De

las bacterias gram-negativas, *K. pneumoniae* fue la más frecuente y de los hongos, *C. albicans* (tabla 34).

Tabla 34. Distribución de los gérmenes aislados en los hemocultivos extraídos en los episodios de sepsis neonatal tardía confirmada. Datos presentados para el global de sepsis tardías y para las diagnosticadas durante la monitorización del gradiente térmico.

Germen	Global de sepsis (n=32) Aislamientos. n (%)	Sepsis con monitorización (n=26) Aislamientos. n (%)
Microorganismos Gram-positivos	24 (64,9)	20 (71,4)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	18 (48,7)	17 (60,7)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (8,1)	2 (7,1)
<i>Streptococcus bovis</i>	2 (5,4)	1 (3,6)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (2,7)	0
Microorganismos Gram-negativos	10 (27,0)	5 (17,9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (16,2)	3 (10,7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (2,7)	0
<i>Serratia marcescens</i>	1 (2,7)	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (2,7)	1 (3,6)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (2,7)	1 (3,6)
Hongos	3 (8,1)	3 (10,7)
<i>Candida albicans</i>	2 (5,4)	2 (7,1)
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (2,7)	1 (3,6)

Datos clínicos y de laboratorio

La edad mediana del debut de los episodios de SNT fue de 10 (7-15) días de vida. Tuvieron un curso fulminante 3 (8,1%) de los episodios, falleciendo el paciente en las 24 horas posteriores al inicio.

De los criterios clínicos incluidos en la definición (tabla 10) (179), el más frecuente en el momento del debut fue el incremento de apneas o taquipnea, presentes en 17 (46,0%). Las manifestaciones respiratorias en su conjunto estuvieron presentes en 22 (59,5%) de los episodios a las 24 horas del inicio de los síntomas (tabla 35).

El criterio analítico más prevalente en el momento del debut fue la elevación de la PCT ≥ 2 ng/ml, que se constató en 23 (65,7%) de los episodios. El valor de la PCR en este momento fue inferior a 1,5 mg/dl en 22 (62,9%) de los casos. El valor mediano de la PCR y de la PCT en el momento del debut fue de 1,1 (0,5-2,8) mg/dl y 2,7 (1,2-14,9) ng/ml, respectivamente. El valor

máximo mediano alcanzado por la PCR y la PCT durante los episodios de SNT fue de 6,3 (2,0-10,0) mg/dl y 8,1 (2,9-42,8) ng/ml, respectivamente.

Los valores analíticos fueron todos normales en el momento de la sospecha en 4 (10,8%) de los episodios. La tabla 36 detalla la prevalencia de los distintos criterios analíticos incluidos en la definición (tabla 10) (179), en el debut y 24 horas después.

Tabla 35. Criterios clínicos de la definición presentes en el momento del debut del episodio de sepsis neonatal tardía y a las 24 horas de éste.

Criterio clínico	Presente al debut. n (%)	Presente 24 h del debut. n (%)
Fiebre o inestabilidad térmica	11 (29,7)	12 (32,4)
Taquicardia o bradicardia	7 (18,9)	11 (29,7)
Oligoanuria (< 1ml/kg/h)	2 (5,4)	5 (13,5)
Hipotensión	4 (10,8)	12 (32,4)
Cutis reticular o mala perfusión periférica	11 (29,7)	13 (35,1)
Episodios de apnea o taquipnea	17 (46,0)	19 (51,4)
Erupción petequial o esclerema	0 (0)	0 (0)
Mayor necesidad de oxígeno o soporte ventilatorio	9 (24,3)	13 (35,1)
Digestivos	9 (24,3)	9 (24,3)
Irritabilidad, letargia o hipotonía	6 (16,2)	10 (27,0)

Tabla 36. Criterios analíticos presentes en el momento del debut del episodio de sepsis neonatal tardía y a las 24 horas de éste.

Criterio analítico	Presente al debut. n (%)	Presente 24 h del debut. n (%)
Proteína C-reactiva >1,5 mg/dl	13 (37,1)	31 (88,6)
Procalcitonina $\geq$ 2 ng/ml	23 (65,7)	32 (91,4)
Leucocitosis o leucopenia	17 (46,0)	26 (70,0)
Trombocitopenia	7 (18,9)	13 (35,1)
Hipoglucemia o hiperglucemia	2 (5,4)	4 (10,8)
Acidosis metabólica o hiperlactacidemia	10 (27,0)	15 (40,5)

Se realizó una punción lumbar en 15 (40,5%) de los episodios, resultando el cultivo del LCR positivo en 1 (6,7%) de los 15 casos (*C. albicans*). En 2 (13,3%) casos con cultivo del líquido negativo se objetivaron alteraciones en la citobioquímica compatibles con infección meníngea. En 12 (80%) casos, el análisis fue completamente normal. Se recogieron muestras para cultivo de orina en 4 (10,8%) de los episodios, siendo el cultivo negativo en todos ellos.

Tratamiento

Los 37 episodios de SNT supusieron un total de 405 días de antibioticoterapia y 721 antibiótico-días, con una mediana por episodio de 11 (7-13) días y 14 (12-26) días, respectivamente. De los 405 días de antibioticoterapia 137 (33,8%) días fueron en monoterapia, 219 (54,1%) días en biterapia, 44 (10,9%) días en terapia triple y 5 (1,2%) días con 4 antimicrobianos. Los días de terapia antibiótica fueron superiores, de forma estadísticamente significativa, en las infecciones causadas por hongos (tabla 37). La vancomicina fue el antibiótico más frecuentemente empleado, administrándose en un 94,6% de los episodios (tabla 38).

Tabla 37. Comparación de los días de antibioticoterapia y antibiótico-días para los distintos grupos de gérmenes causales de los episodios de sepsis neonatal tardía.

	Gram-positivos (n=19) ¹	Gram-negativos (n=5) ¹	Hongos (n=2) ¹	p
Días de antibioticoterapia. Mediana (RIC)	10 (7-12)	11 (10-17)	25 (21-29)	0,046
Antibiótico-días. Mediana (RIC)	14 (13-22)	18 (13-29)	48 (45-50)	0,063

¹Exitus excluidos. RIC: Rango intercuartil.

Tabla 38. Antimicrobianos empleados en el total de los episodios de sepsis neonatal tardía.

Antimicrobiano	Episodios SNT n (%) ¹	Antibiótico-días n (%)
Vancomicina	35 (94,6)	307 (42,6)
Amikacina	28 (75,7)	151 (20,9)
Meropenem	16 (43,2)	124 (17,2)
Anfotericina B liposomal	6 (16,2)	47 (6,5)
Metronidazol	4 (10,8)	25 (3,5)
Ampicilina	2 (5,4)	10 (1,4)
Clindamicina	2 (5,4)	7 (1,0)
Fluconazol	2 (2,7)	30 (4,1)
Trimetoprim-Sulfametoxazol	1 (2,7)	11 (1,5)
Levofloxacino	1 (2,7)	7 (1,0)
Gentamicina	1 (2,7)	2 (0,3)

¹Número y proporción de episodios con administración de al menos una dosis del antimicrobiano.

SNT: Sepsis neonatal tardía

Morbilidad y mortalidad

Durante el episodio de SNT fallecieron 6 (16,2%) pacientes. De estos, 4 (66,7%) muertes tuvieron lugar en las 48 horas siguientes al debut, mientras que las 2 restantes se produjeron entre el 4.º y 5.º día de evolución.

En 9 (24,3%) de los 37 episodios, el paciente recibía ventilación mecánica invasiva en el momento de inicio. De los 28 restantes, 15 (53,6%) precisaron aumento del soporte respiratorio: 10 necesitaron intubación y ventilación mecánica invasiva, 3 requirieron inicio de presión continua sobre la vía aérea vía nasal y 2 ventilación no invasiva nasal.

Se apreciaron lesiones en la neuroimagen, que fueron relacionadas con la SNT, en 6 (16,2%) de los episodios. En 3 pacientes se observó una HIV severa bilateral (grado III-IV), en 1 se apreció una hemorragia en el surco caudotalámico, 1 paciente presentó abscesos en los ganglios de la base y una leucomalacia periventricular y otro paciente, una leucomalacia periventricular quística.

Desarrollaron daño renal agudo durante el transcurso del episodio 9 (24,3%) pacientes. Tres (33,3%) pacientes presentaron un estadio 1, 1 (11,1%) paciente, un estadio 2 y otro (11,1%), un estadio 3. En 3 (33,3%) pacientes, no se pudo establecer el estadio al fallecer estos en situación de oligoanuria de menos de 12 horas de evolución.

La mortalidad y morbilidad fueron inferiores en los episodios causados por gérmenes gram-positivos respecto a los producidos por gram-negativos y hongos. Esta diferencia alcanzó la significación estadística en el porcentaje que requirió la administración de drogas vasoactivas y hemoderivados. Para el resto de variables, la diferencia mostró tendencia a la significación estadística (tabla 39).

Tabla 39. Morbilidad y mortalidad global de los episodios de sepsis neonatal tardía y para los distintos grupos de gérmenes causales.

	Global (n=37)	Gram-positivos (n=20)	Gram-negativos (n=7)	Hongos (n=3)	p
Mortalidad. n (%)	6 (16,2)	1 (5%)	2 (28,6)	1 (33,3)	0,174
Lesiones cerebrales. n (%) ¹	6/33 (18,2)	2/19 (10,5)	1/6 (16,7)	2/3 (66,7)	0,062
Daño renal agudo. n (%)	9 (24,3)	2 (10,0)	3 (42,9)	1 (33,3)	0,155
Drogas vasoactivas. n (%)	15 (40,5)	3 (15,0)	5 (71,4)	2 (66,7)	0,008
Hemoderivados. n (%)	16 (43,2)	5 (25,0)	5 (71,4)	3 (100)	0,009
Aumento soporte respiratorio. n (%) ²	15/28 (53,6)	7/18 (38,9)	5/6 (83,3)	1/2 (50,0)	0,149

¹Porcentaje calculado respecto al total de pacientes con al menos una prueba de neuroimagen durante el episodio o en el período posterior próximo. ²Porcentaje calculado excluyendo a los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva previamente el episodio de sepsis neonatal tardía.

4.1.4 Ambiente térmico y monitorización del gradiente térmico

Ambiente térmico

La temperatura corporal media al ingreso en la unidad de Neonatología fue de 35,9 °C (1,0). Un total de 56 (35,9%) pacientes ingresaron con una temperatura inferior a 36 °C.

La monitorización del gradiente térmico se llevo a cabo en 129 pacientes, con una duración mediana de la monitorización de 16 (14-24) días. La temperatura ambiental media de la UCIN durante el tiempo del estudio fue de 24,7 (0,5) °C. La humedad relativa del aire de la incubadora se mantuvo en 60% durante los primeros 14 días de vida.

La tabla 40 refleja las temperatura del aire de la incubadora empleadas cada día, durante los primeros 14 días de vida, conforme al protocolo de monitorización del gradiente térmico (tabla 13). Los datos se presentan para el global de los pacientes y para los distintos grupos en función de la edad gestacional y peso al nacimiento.

Tabla 40. Valor medio diario de la temperatura del aire de la incubadora empleada durante los primeros 14 días de vida. Información reflejada para el global de la muestra y para los grupos de pacientes en función de la edad gestacional y peso al nacimiento.

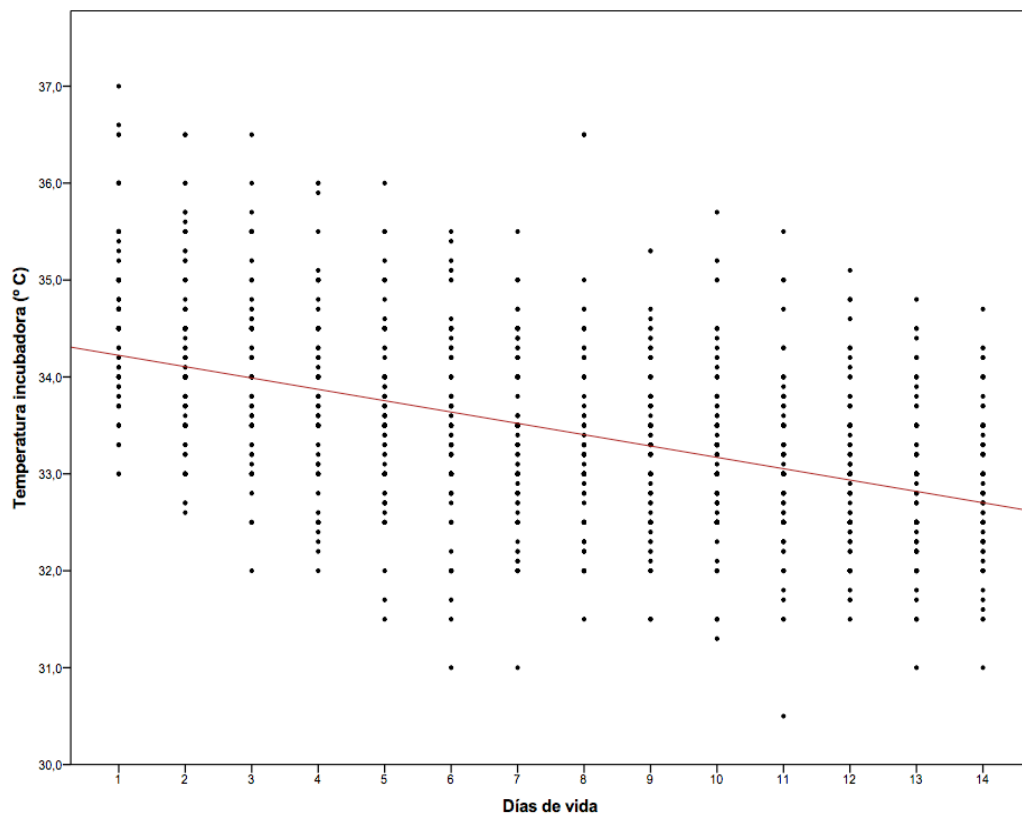
Día de vida	Edad gestacional (semanas)				Peso al nacimiento (gramos)				Global	
	< 28		> 28		< 1.000		> 1.000			
	N	Media (DE)	N	Media (DE)	N	Media (DE)	N	Media (DE)	N	Media (DE)
1.º	22	35,3 (0,8)	94	34,3 (0,6)	33	35,0 (0,9)	83	34,3 (0,6)	116	35,0 (0,8)
2.º	20	35,1 (0,8)	94	34,0 (0,7)	29	34,9 (0,8)	85	34,0 (0,7)	114	34,2 (0,9)
3.º	18	35,0 (0,8)	76	33,8 (0,7)	26	34,8 (0,9)	68	33,8 (0,7)	94	34,0 (0,9)
4.º	18	34,8 (0,7)	74	33,6 (0,7)	25	34,5 (0,8)	67	33,6 (0,8)	92	33,8 (0,9)
5.º	19	34,6 (0,7)	88	33,5 (0,7)	30	34,3 (0,7)	77	33,4 (0,8)	107	33,6 (0,8)
6.º	21	34,2 (0,8)	92	33,3 (0,8)	33	34,0 (0,8)	80	33,3 (0,8)	113	33,5 (0,9)
7.º	20	34,2 (0,6)	99	33,2 (0,7)	31	33,9 (0,8)	88	33,2 (0,7)	119	33,4 (0,8)
8.º	21	34,1 (0,8)	100	33,1 (0,7)	33	33,8 (0,9)	88	33,1 (0,7)	121	33,3 (0,8)
9.º	21	34,1 (0,9)	99	33,0 (0,7)	33	33,8 (0,9)	87	33,0 (0,7)	120	33,2 (0,8)
10.º	21	33,8 (0,9)	99	33,0 (0,7)	33	33,7 (0,8)	87	33,0 (0,7)	120	33,1 (0,8)
11.º	21	33,7 (0,8)	99	32,9 (0,7)	33	33,5 (0,9)	87	32,9 (0,6)	120	33,1 (0,8)
12.º	21	33,6 (0,8)	97	32,9 (0,7)	33	33,4 (0,8)	85	32,8 (0,6)	118	33,0 (0,7)
13.º	20	33,4 (0,7)	91	32,8 (0,7)	31	33,3 (0,7)	80	32,7 (0,7)	111	32,9 (0,7)
14.º	20	33,3 (0,7)	83	32,8 (0,7)	31	33,2 (0,8)	72	32,7 (0,6)	103	33,9 (0,7)

DE: desviación estándar

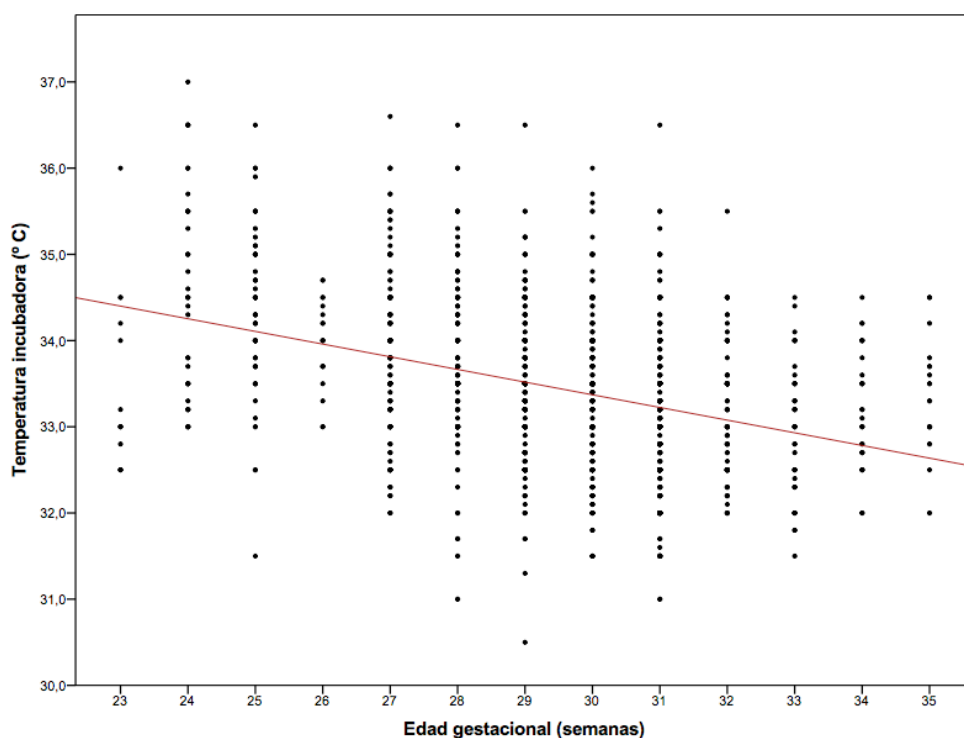
La temperatura del aire de la incubadora (Tinc.) mostró una correlación lineal negativa respecto a los días de vida ($r=-0,505$; $p < 0,001$), edad gestacional ($r=-0,352$; $p < 0,001$) y peso al nacimiento ($r=-0,291$; $p < 0,001$). La edad gestacional y peso al nacimiento mostraron correlación entre ellas ($r=0,589$; $p < 0,001$). La recta de regresión lineal para la estimación de la Tinc. en función de los días de vida (ddv.) fue: $Tinc. (^{\circ}C) = 34,34 - 0,12 \times ddv.$ (figura 14). Para la edad gestacional, la ecuación fue: $Tinc. (^{\circ}C) = 37,78 - 0,15 \times \text{edad gestacional}$ (figura 15). Ambos casos aplicados al global de la muestra.

En el grupo de pacientes con peso al nacimiento < 1.000 gramos la Tinc. respondió a la ecuación: $Tinc. (^{\circ}C) = 38,18 - 0,12 \times ddv. - 0,12 \times \text{semanas de gestación}$ (DE de la temperatura estimada: 0,81). En el grupo de pacientes con peso al nacimiento ≥ 1.000 gramos la ecuación lineal de estimación de la Tinc. fue: $Tinc. (^{\circ}C) = 37,90 - 0,12 \times ddv. - 0,12 \times \text{semanas de gestación}$ (DE de la temperatura estimada: 0,68).

Figuras 14. Diagrama de dispersión que representa la temperatura del aire de la incubadora respecto a los días de vida en el global de la muestra de estudio.



Figuras 15. Diagrama de dispersión que representa la temperatura del aire de la incubadora respecto a las semanas de gestación en el global de la muestra de estudio



La media de la temperatura del aire de la incubadora mantenida durante los primeros 14 días de vida fue de 33,5 (0,9) °C en el global de la muestra. En el análisis comparativo de los grupos según edad gestacional y peso al nacimiento, dicha media fue significativamente superior en los RNP < 28 semanas respecto a los ≥ 28 semanas (34,0 (0,9) °C vs. 33,3 (1,0) °C; $p < 0,001$) y en los de peso al nacimiento < 1.000 gramos respecto a los ≥ 1.000 gramos (33,9 (0,9) °C vs. 33,3 (1,0) °C; $p < 0,001$). Las figuras 16 y 17 representan la evolución media diaria de la temperatura del aire de la incubadora en dichos grupos.

Figuras 16 y 17. Evolución de la temperatura del aire de la incubadora empleada durante los primeros 14 días de vida para los grupos de prematuros < 28 vs. ≥ 28 semanas (figura 16) y < 1.000 vs. ≥ 1.000 gramos (figura 17).

Figura 16

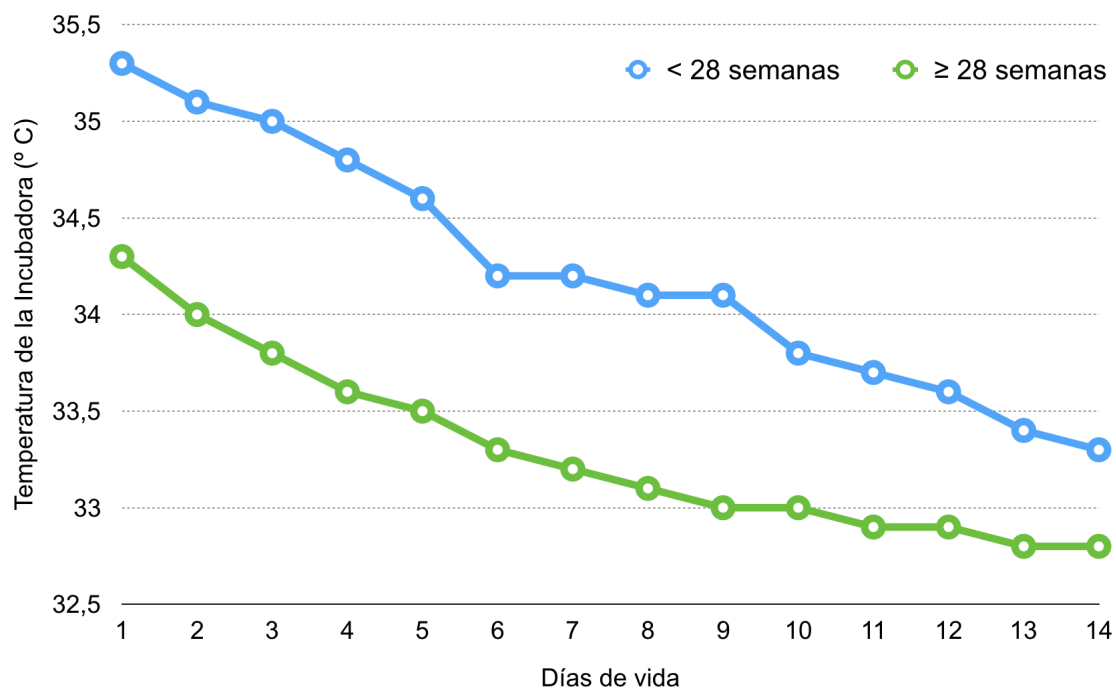
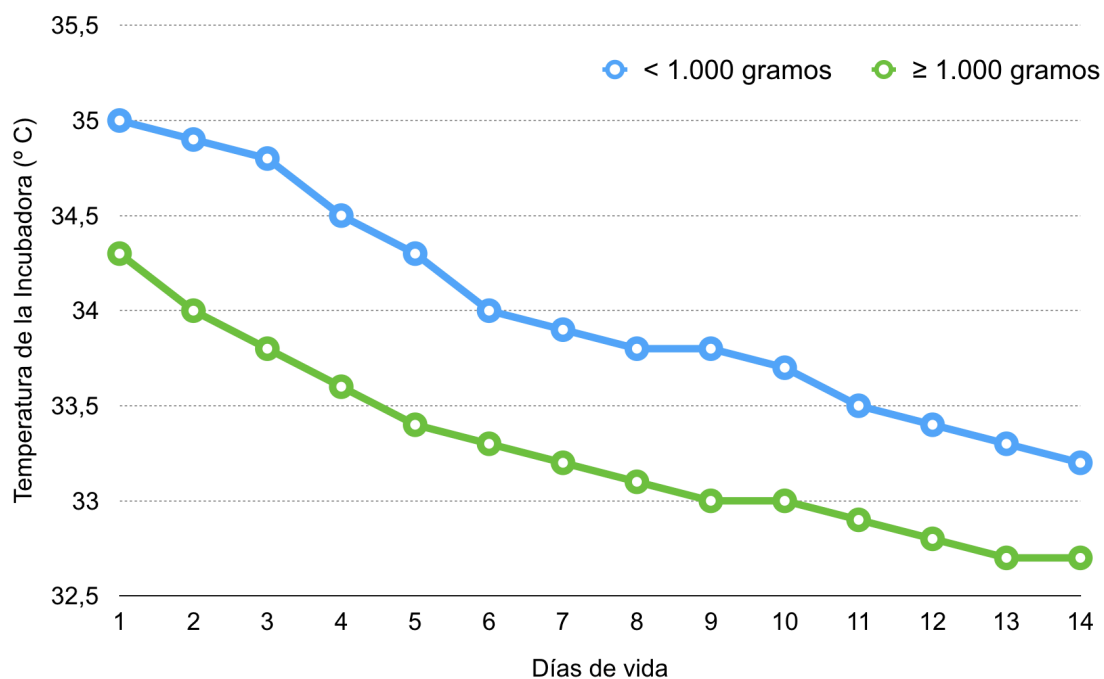


Figura 17



Precisaron fototerapia durante su estancia 124 (96,1%) de los pacientes monitorizados, siendo necesario modificar la temperatura del aire de la incubadora al inicio o retirada de ésta en 117 (94,4%). El valor mediano de la modificación fue de 1,3 (1,0-1,5) °C sobre la temperatura mantenida hasta ese momento. La modificación media fue mayor en los prematuros con edad gestacional ≥ 28 semanas respecto a los < 28 semanas (1,6 (3,2) °C vs. 1,0 (0,5) °C; $p=0,11$) y en los de peso al nacimiento ≥ 1.000 gramos respecto a los < 1.000 gramos (1,6 (3,4) °C vs. 1,2 (0,6) °C; $p=0,22$), sin alcanzar ninguna de estas diferencias la significación estadística.

Monitorización del gradiente térmico

Los valores medios diarios de las temperaturas central y periférica observados durante los primeros 14 días de vida mostraron poca dispersión en el global de la muestra, con un rango de 36,6-36,9 °C para la central y de 35,6-35,9 °C para la periférica. El gradiente térmico medio diario se mantuvo en el rango 0,99-1,09 °C durante los primeros 14 días de vida, con un valor medio global de 1,04 (0,52) °C (tabla 41).

Tabla 41. Valor medio diario de las temperaturas central y periférica, y del gradiente térmico durante los primeros 14 días de vida.

	Temperatura central (°C) Media (DE)	Temperatura periférica (°C) Media (DE)	Gradiente térmico (°C) Media (DE)
Día 1.º	36,6 (0,46)	35,6 (0,55)	1,00 (0,51)
Día 2.º	36,8 (0,33)	35,7 (0,46)	1,09 (0,47)
Día 3.º	36,8 (0,40)	35,8 (0,56)	1,03 (0,60)
Día 4.º	36,9 (0,29)	35,8 (0,49)	1,06 (0,40)
Día 5.º	36,9 (0,26)	35,8 (0,47)	1,08 (0,49)
Día 6.º	36,9 (0,25)	35,9 (0,42)	1,00 (0,42)
Día 7.º	36,9 (0,27)	35,9 (0,47)	1,00 (0,44)
Día 8.º	36,9 (0,23)	35,8 (0,46)	1,05 (0,47)
Día 9.º	36,9 (0,24)	35,9 (0,53)	1,04 (0,48)
Día 10.º	36,9 (0,24)	35,8 (0,54)	1,09 (0,60)
Día 11.º	36,8 (0,23)	35,8 (0,58)	1,03 (0,62)
Día 12.º	36,9 (0,23)	35,9 (0,52)	0,99 (0,55)
Día 13.º	36,9 (0,25)	35,9 (0,50)	1,01 (0,58)
Día 14.º	36,9 (0,27)	35,8 (0,57)	1,06 (0,64)
Global	36,9 (0,28)	35,8 (0,51)	1,04 (0,52)

DE: desviación estándar

La media del gradiente térmico mantenido durante los primeros 14 días de vida no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes con edad gestacional $< o \geq 28$ sg. (1,01 (0,18) °C vs. 1,04 (0,59) °C; $p=0,50$), ni en los de peso al nacimiento $< o \geq 1.000$ gramos (1,01 (0,13) °C vs. 1,05 (0,06) °C; $p=0,34$). Las temperaturas centrales mostraron un comportamiento similar: < 28 sg.: 36,8 (0,11) °C vs. ≥ 28 sg.: 36,9 (0,10) °C; $p=0,059$ y < 1.000 g: 36,8 (0,12) °C vs. ≥ 1.000 g: 36,9 (0,09) °C; $p=0,388$. La evolución de los valores medios de las temperaturas central y periférica, durante los primeros 14 días de vida, mostró una tendencia parecida en los diferentes grupos de pacientes según edad gestacional (figura 18) y peso al nacimiento (figura19).

Figuras 18 y 19. Evolución de las medias diarias de la temperatura central y del gradiente térmico durante los primeros 14 días de vida para los grupos < 28 vs. ≥ 28 semanas (figura 18) y < 1.000 vs. ≥ 1000 gramos (figura 19). Temperatura central (Tc). Gradiente térmico (dT).

Figura 18

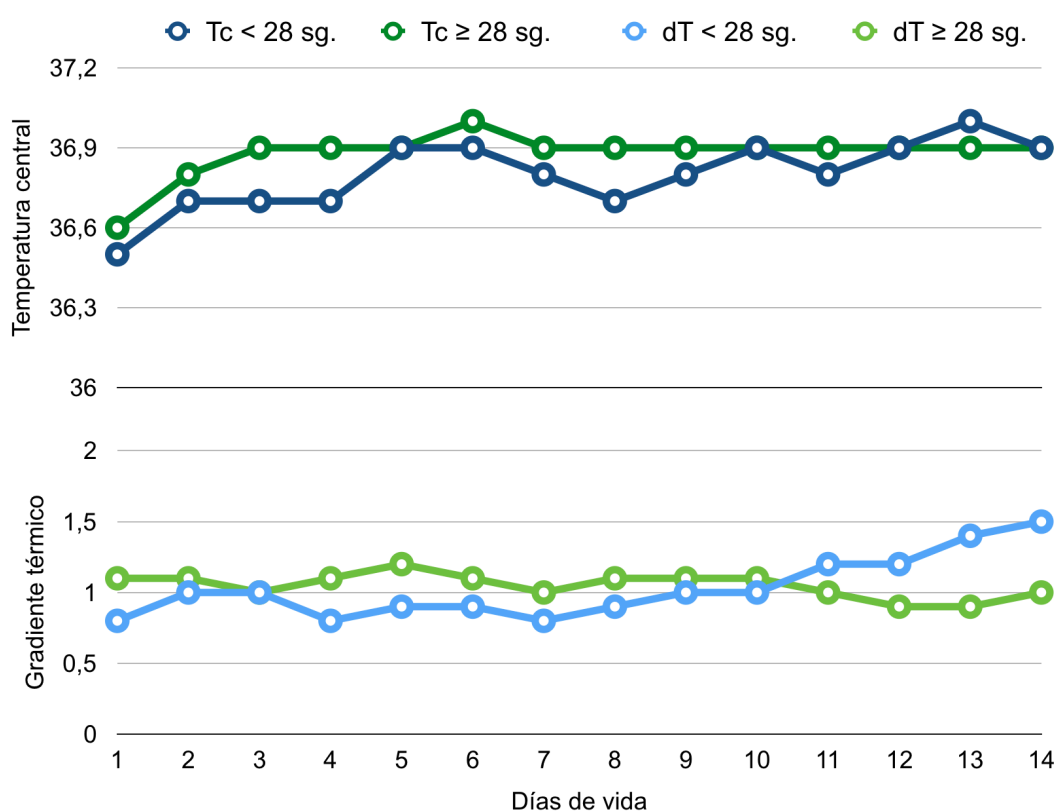
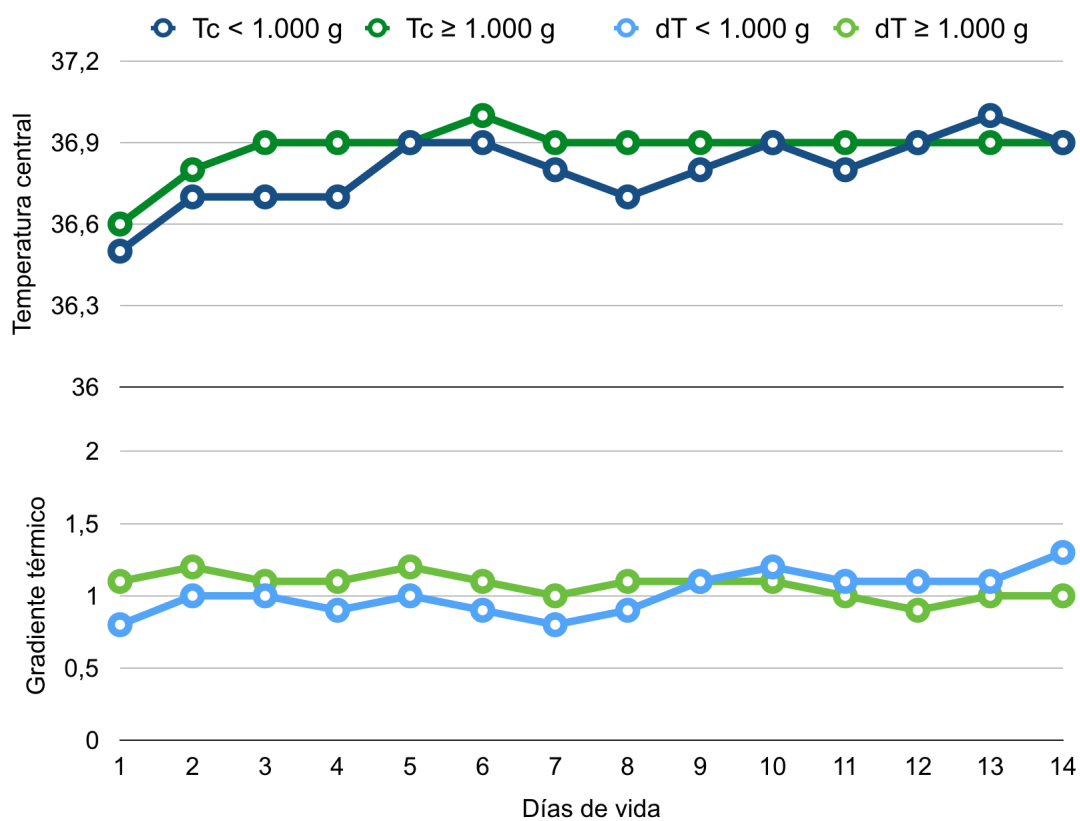


Figura 19



4.2 ALTERACIÓN DEL GRADIENTE TÉRMICO Y DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL TARDÍA

4.2.1 Episodios de alteración del gradiente térmico

Durante el registro, se constataron un total de 86 episodios de alteración del gradiente térmico en 55 (42,6%) de los 129 pacientes, 24 (27,9%) tuvieron lugar durante las primeras 72 horas de vida (precoces) y los 62 (72,1%) restantes, después (tardíos).

Las 24 **alteraciones del gradiente térmico precoces** se produjeron en 24 (18,6%) de los pacientes. Su incidencia no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de pacientes en función de su edad gestacional y peso al nacimiento (tabla 42).

Respecto a los factores causales, en 11 (45,8%) coincidieron en el tiempo con la exposición a fototerapia, estrés térmico por frío durante las primeras horas de ingreso en 6 (25,0%) y administración de drogas vasoactivas en 3 (12,5%). En 1 (4,2%) caso se relacionó con el desarrollo de un neumotórax a tensión que requirió la colocación de tubo de drenaje. En 3 (12,5%) alteraciones no se asoció a ninguna circunstancia extraordinaria.

El tiempo mediano de la aparición de estos aumentos del gradiente térmico fue de 32,8 (13,4-55,0) horas y su duración mediana de 8,5 (6,0-10,8) horas. Las medianas del gradiente térmico máximo y medio fueron 3,2 (2,7-3,8) °C y 2,8 (2,4-3,0) °C, respectivamente. El tiempo mediano de su normalización fue de 31,0 (27,3-42,0) horas.

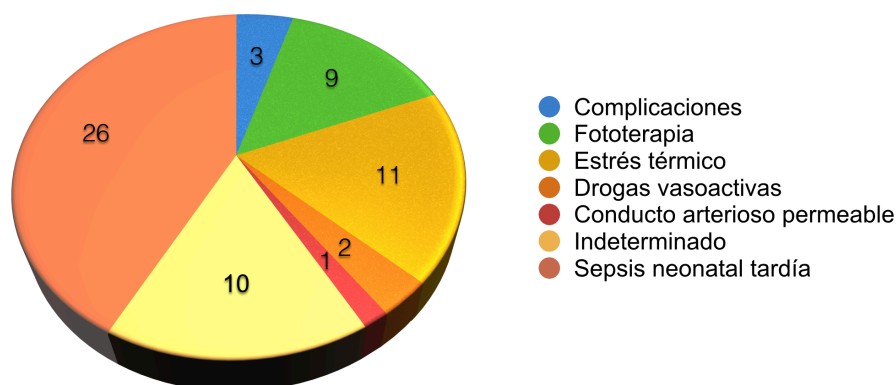
Los 62 **episodios de alteración del gradiente térmico tardíos** tuvieron lugar en 42 (32,6%) pacientes. Un (0,8%) paciente presentó 4 alteraciones, 5 (3,9%) 3 alteraciones, 7 (5,4%) 2 alteraciones y 29 (22,5%) solo una. La incidencia de estos incrementos del gradiente no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de pacientes en función de su edad gestacional y peso al nacimiento (tabla 42).

Tabla 42. Comparación de la proporción de pacientes con ≥ 1 alteración del gradiente térmico precoz (primeras 72 horas) y tardía (> 72 horas) entre los grupos de pacientes según su edad gestacional y peso al nacimiento.

Alteración del gradiente térmico	< 28 semanas (n=23)	≥ 28 semanas (n=106)	p	< 1.000 g (n=35)	≥ 1.000 g (n=94)	p
Precoz (< 72 h). n (%)	3 (13,0)	21 (19,8)	0,450	6 (17,1)	18 (19,2)	0,795
Tardía (> 72 h). n (%)	10 (43,5)	32 (30,2)	0,218	12 (34,3)	30 (31,9)	0,798

En relación a las situaciones asociadas a las alteraciones tardías del gradiente térmico, 26 (41,9%) se correspondieron con el debut de un episodio de SNT. Las 36 (59,1%) restantes coincidieron en el tiempo con la exposición a fototerapia en 9 (14,5%), administración de drogas vasoactivas en 2 (3,2%) y la presencia de un conducto arterioso persistente subsidiario de tratamiento farmacológico en 1 (1,6%). En 11 (17,7%) casos el aumento del gradiente se normalizó precozmente (aunque no antes de 4 horas) incrementando la temperatura del aire de la incubadora, atribuyéndose a estrés térmico por frío. Dos (3,2%) alteraciones coincidieron con la extravasación de un catéter central que desencadenó una situación de inestabilidad en el paciente. Un (1,6%) paciente no cumplió criterios de SNT, pero el análisis del LCR mostró datos compatibles con infección meníngea (el cultivo del LCR resultó negativo). En 10 (16,1%) alteraciones no se asoció a ninguna circunstancia extraordinaria (figura 20).

Figura 20. Distribución de los episodios de alteración del gradiente térmico constatados después de las primeras 72 horas de vida.



Los aumentos del gradiente asociados a SNT, de forma media, tuvieron lugar después de los primeros 10 días de vida, mientras que los no asociados lo hicieron antes. Esta diferencia estuvo próxima a la significación estadística. El gradiente térmico máximo medio alcanzado, tanto absoluto como relativo a las 24 horas previas a la alteración, fue superior (con tendencia a la significación estadística) en las alteraciones asociadas a SNT. La duración media del aumento y el tiempo medio de normalización del fueron inferiores (sin significación estadística) en los casos no asociados a SNT (tabla 43).

Tabla 43. Comparación de las características de los episodios de alteración del gradiente térmico asociados y no asociados a sepsis neonatal tardía.

Características del episodio de alteración del gradiente	No SNT (n=36)	SNT (n=26)	p
Debut de la alteración del gradiente (días de vida). Media (DE)	7,8 (4,7)	12,2 (10,38)	0,054
Duración de la alteración del gradiente (horas). Media (DE)	11,4 (5,2)	15,2 (15,5)	0,179
Tiempo de normalización del gradiente (horas). Media (DE)	49,0 (53,7)	68,5 (60,6)	0,197
Gradiente térmico máximo (°C). Media (DE)	3,37 (0,65)	3,74 (0,96)	0,076
Gradiente térmico medio (°C). Media (DE)	2,83 (0,42)	3,02 (0,62)	0,157
Gradiente térmico máximo relativo (°C). Media (DE)	2,89 (1,02)	3,45 (1,57)	0,094

SNT: sepsis neonatal tardía. DE: desviación estándar.

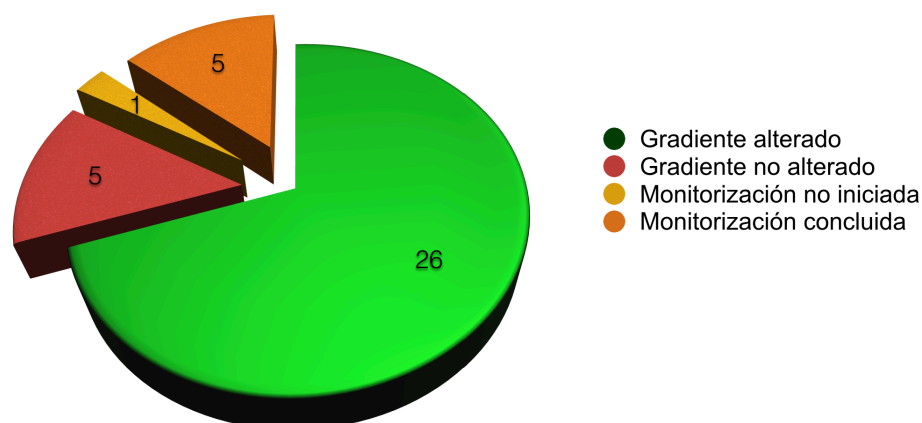
4.2.2 Rendimiento de la alteración del gradiente térmico en el diagnóstico de la sepsis neonatal tardía

La tabla 44 resume la distribución de todas las alteraciones del gradiente térmico tardías según su categoría de verdadero o falso positivo para el diagnóstico de SNT y número de alteraciones por paciente. Respecto a los episodios de SNT, de los 31 diagnosticados bajo monitorización del gradiente, 26 (83,9%) asociaron una alteración de éste (figura 21). De estos 26, 21 (80,8%) correspondieron a SNT confirmadas y los 5 (19,2%) restantes a SNT probables. Los 5 que no asociaron alteración del gradiente fueron confirmados.

Tabla 44. Desglose del total de alteraciones tardías del gradiente térmico en función de su categoría de verdadero o falso positivo y número de alteraciones por paciente.

	Verdaderos positivos n (%)	Falsos positivos n (%)	Totales n (%)
Pacientes con 1 alteración. (n=29)	14 (22,6)	15 (24,2)	29 (46,8)
Pacientes con 2 alteraciones. (n=7)	5 (8,1)	9 (14,5)	14 (22,6)
Pacientes con 3 alteraciones. (n=5)	4 (6,4)	11 (17,7)	15 (24,2)
Pacientes con 4 alteraciones. (n=1)	3 (4,8)	1 (1,6)	4 (6,4)
Totales	26 (41,9)	36 (58,0)	62 (100)

Figura 21. Episodios de sepsis neonatal tardía desglosados según su asociación con una alteración del gradiente térmico.



Las tablas 45-49 contemplan las tablas de contingencia 2 x 2 para el cálculo del rendimiento de la alteración del gradiente térmico en el diagnóstico de la SNT. Los datos se presentan para el global de la muestra y en los grupos de pacientes con edad gestacional < 28 vs. $\geq$ 28 semanas y peso al nacimiento < 1.000 vs $\geq$ 1.000 gramos.

Tabla 45. Tabla de contingencia 2 x 2 para el cálculo del rendimiento diagnóstico de la alteración del gradiente térmico en el global de la muestra. SNT: sepsis neonatal tardía.

	SNT	No SNT	Totales
Alteración del gradiente	24	18	42
No alteración del gradiente	5	82	87
Totales	29	100	129

Tabla 46. Tabla de contingencia 2 x 2 para el cálculo del rendimiento de la alteración del gradiente térmico en prematuros con edad gestacional < 28 semanas.

	SNT	No SNT	Totales
Alteración del gradiente	7	3	10
No alteración del gradiente	2	11	13
Totales	9	14	23

Tabla 47. Tabla de contingencia 2 x 2 para el cálculo del rendimiento de la alteración del gradiente térmico en prematuros con edad gestacional $\geq$ 28 semanas.

	SNT	No SNT	Totales
Alteración del gradiente	16	15	31
No alteración del gradiente	3	72	75
Totales	19	87	106

Tabla 48. Tabla de contingencia 2 x 2 para el cálculo del rendimiento de la alteración del gradiente térmico en prematuros con peso al nacimiento < 1.000 gramos.

	SNT	No SNT	Totales
Alteración del gradiente	10	2	12
No alteración del gradiente	3	20	23
Totales	13	22	35

Tabla 49. Tabla de contingencia 2x2 para el cálculo del rendimiento de la alteración del gradiente térmico en prematuros con peso al nacimiento $\geq$ 1.000 gramos.

	SNT	No SNT	Totales
Alteración del gradiente	14	16	30
No alteración del gradiente	2	62	64
Totales	16	78	94

En el grupo de pacientes con alteración del gradiente térmico, el análisis comparativo de las variables demográficas mostró una menor edad gestacional respecto al que no las presentó (29,9 (2,2) sg. vs. 28,7 (2,4) sg.; $p=0,005$). El índice CRIB también fue significativamente mayor (2,8 (3,1) vs. 1,5 (2,2); $p=0,019$) (tabla 50).

Tabla 50. Variables demográficas de los sujetos incluidos en la muestra de estudio en función de si presentaron o no alteración del gradiente térmico.

	No alteración del gradiente (n=87)	Alteración del gradiente (n=42)	p
Gestación gemelar. n (%)	18 (20,7)	15 (35,7)	0,087
Varones. n (%)	46 (52,9)	21 (50,0)	0,762
Edad gestacional (semanas). n. Media (DE)	29,9 (2,2)	28,7 (2,4)	0,005
Peso al nacimiento (gramos). n. Media (DE)	1.279 (319)	1.210 (362)	0,269
Pequeños para la edad gestacional. n (%)	19 (21,8)	6 (14,3)	0,313
Corioamnionitis materna. n (%)	14 (16,1)	10 (23,8)	0,295
Esteroides antenatales (completa). n (%)	64 (73,6)	33 (78,6)	0,537
Esteroides antenatales (parcial). n (%)	10 (11,5)	5 (11,9)	0,946
Sulfato de magnesio antenatal. n (%)	41 (47,1)	19 (45,2)	0,842
Nacimiento por cesárea. n (%)	62 (71,3)	28 (66,7)	0,594
Apgar minuto 1. n. Mediana (RIC)	7 (6-9)	7 (5-8)	0,085
Apgar minuto 5. n. Mediana (RIC)	9 (8-9)	9 (7-9)	0,066
pH cordón umbilical. n. Media (DE)	7,29 (0,10)	7,29 (0,13)	0,924
Intubación en paritorio. n (%)	12 (13,8)	8 (19,1)	0,440
Reanimación con fármacos. n (%)	4 (4,6)	4 (9,5)	0,277
Índice CRIB. n. Media (DE)	1,5 (2,2)	2,8 (3,1)	0,019
Sepsis vertical. n (%)	2 (2,3)	4 (9,5)	0,068
Temperatura al ingreso (°C). n. Media (DE)	36,0 (0,7)	36,0 (0,8)	0,817

RIC: Rango intercuartil

El riesgo de padecer algún episodio de SNT durante el período de monitorización fue superior en los 42 (32,6%) pacientes que presentaron alguna alteración del gradiente térmico tardía ($p < 0,0001$). El riesgo en el grupo con alguna alteración fue de 57,1% (IC 95%: 42,2-70,9%), mientras que en el grupo sin ninguna fue de 5,7% (IC 95%: 2,5-12,8%). El riesgo relativo fue de 9,94 (IC 95%: 4,08-24,22).

La OR cruda de padecer algún episodio de SNT y presentar alguna alteración del gradiente térmico tardía durante la monitorización fue de 21,87 (IC 95%: 7,35-65,05). La OR ajustada a otras covariables fue de 23,60 (IC 95%: 6,80-81,88) (tabla 51).

Tabla 51. Modelo de regresión logística para el efecto de la alteración del gradiente térmico junto a otras covariables sobre la variable sepsis neonatal tardía.

Variable	OR	p	IC 95% OR
Alteración del gradiente térmico	23,60	< 0,001	6,80-81,88
Sexo masculino	0,70	0,531	0,23-2,16
Edad gestacional (semanas)	0,87	0,376	0,63-1,19
Apgar minuto 1	1,13	0,619	0,70-1,83
Apgar minuto 5	1,07	0,820	0,58-1,98
Índice CRIB	1,33	0,067	0,98-1,80
Sepsis vertical	2,62	0,373	0,31-21,88

OR: Odds ratio

La sensibilidad en el global de la muestra fue del 82,8% (IC 95%: 65,5-92,4%) y la especificidad del 82,0% (IC 95%: 73,3-88,3%). La tabla 52 detalla los valores del rendimiento del gradiente térmico en el diagnóstico de la SNT, para el global de los episodios de SNT y para aquellos con confirmación microbiológica exclusivamente.

La comparación entre los distintos grupos de pacientes, en función de su edad gestacional y peso al nacimiento, no mostró diferencias estadísticamente significativas en los valores de sensibilidad y especificidad. El valor predictivo positivo fue superior en los prematuros más inmaduros, con significación estadística en la comparación entre < 1.000 g vs. ≥ 1.000 g. El valor predictivo negativo fue superior en los prematuros con mayor edad gestacional y peso al nacimiento, con tendencia a la significación estadística en la comparación entre

≥ 1.000 g vs. < 1.000 g. El riesgo relativo y la *Odds ratio* diagnóstica fueron superiores en los prematuros ≥ 28 sg. y en los ≥ 1.000 g (tablas 53 y 54).

Tabla 52. Rendimiento diagnóstico de la alteración del gradiente térmico en el diagnóstico de la sepsis neonatal tardía en el global de la muestra. Resultados detallados para el global de casos de sepsis neonatal tardía y para aquellos con confirmación microbiológica exclusivamente.

	Global	SNT Confirmada
Sensibilidad. % (IC 95%)	82,8 (65,5-92,4)	79,2 (59,5-90,8)
Especificidad. % (IC 95%)	82,0 (73,3-88,3)	78,1 (69,3-84,9)
Valor predictivo positivo. % (IC 95%)	57,1 (42,2-70,9)	45,2 (31,2-60,1)
Valor predictivo negativo. % (IC 95%)	94,3 (87,2-97,5)	94,3 (87,2-97,5)
Proporción de falsos positivos. % (IC 95%)	18,0 (11,7-26,7)	21,9 (15,1-30,7)
Proporción de falsos negativos. % (IC 95%)	17,2 (7,6-34,5)	20,8 (9,2-40,5)
Exactitud. % (IC 95%)	82,2 (74,7-87,8)	78,3 (70,4-84,5)
Riesgo relativo. Valor (IC 95%)	9,94 (4,08-24,22)	7,87 (3,16-19,63)
<i>Odds ratio</i> diagnóstica. Valor (IC 95%)	21,9 (7,4-65,1)	13,6 (4,6-40,2)
Índice J de Youden	0,6	0,6
Razón de verosimilitud positiva. Valor (IC 95%)	4,60 (2,93-7,21)	3,61 (2,39-5,48)
Razón de verosimilitud negativa. Valor (IC 95%)	0,21 (0,09-0,47)	0,27 (0,12-0,59)

SNT: Sepsis neonatal tardía. IC: Intervalo de confianza

Tabla 53. Comparación del rendimiento diagnóstico de la alteración del gradiente térmico en el diagnóstico de la sepsis neonatal tardía entre los grupos de pacientes con edad gestacional < 28 semanas y ≥ 28 semanas.

	Global	< 28 semanas	≥ 28 semanas	p
Sensibilidad. % (IC 95%)	82,8 (65,5-92,4)	77,8 (45,3-93,7)	84,2 (62,4-94,5)	0,678
Especificidad. % (IC 95%)	82,0 (73,3-88,3)	78,6 (52,4-92,4)	82,8 (73,5-89,3)	0,704
Valor predictivo positivo. % (IC 95%)	57,1 (42,2-70,9)	70,0 (39,7-89,2)	51,6 (34,8-68,0)	0,308
Valor predictivo negativo. % (IC 95%)	94,3 (87,2-97,5)	84,6 (57,8-95,7)	96,0 (88,9-98,6)	0,101
Proporción de falsos positivos. % (IC 95%)	18,0 (11,7-26,7)	21,4 (7,6-47,6)	17,2 (10,7-26,5)	0,704
Proporción de falsos negativos. % (IC 95%)	17,2 (7,6-34,5)	22,2 (6,3-54,7)	15,8 (5,5-37,6)	0,678
Exactitud. % (IC 95%)	82,2 (74,7-87,8)	78,3 (58,1-90,3)	83,0 (74,7-89,0)	0,589
Riesgo relativo. Valor (IC 95%)	9,94 (4,08-24,22)	4,55 (1,19-17,34)	12,90 (4,04-41,16)	
<i>Odds ratio</i> diagnóstica. Valor (IC 95%)	21,9 (7,4-65,1)	12,8 (1,7-97,2)	25,6 (6,6-99,0)	
Índice J de Youden	0,6	0,6	0,7	
Razón de verosimilitud (+). Valor (IC 95%)	4,60 (2,93-7,21)	3,63 (1,25-10,50)	4,88 (2,96-8,05)	
Razón de verosimilitud (-). Valor (IC 95%)	0,21 (0,09-0,47)	0,28 (0,08-1,00)	0,19 (0,07-0,55)	

IC: Intervalo de confianza

Tabla 54. Comparación del rendimiento diagnóstico de la alteración del gradiente térmico en el diagnóstico de la sepsis neonatal tardía entre los grupos de pacientes con peso al nacimiento < 1.000 gramos y $\geq$ 1.000 gramos.

	Global	< 1.000 gramos	$\geq$ 1.000 gramos	p
Sensibilidad. % (IC 95%)	82,8 (65,5-92,4)	76,9 (49,7-91,8)	87,5 (64,0-96,5)	0,453
Especificidad. % (IC 95%)	82,0 (73,3-88,3)	90,9 (72,2-97,5)	79,5 (69,2-87,0)	0,218
Valor predictivo positivo. % (IC 95%)	57,1 (42,2-70,9)	83,3 (55,2-95,3)	46,7 (30,2-63,9)	0,030
Valor predictivo negativo. % (IC 95%)	94,3 (87,2-97,5)	87,0 (67,9-95,5)	96,9 (89,3-99,1)	0,080
Proporción de falsos positivos. % (IC 95%)	18,0 (11,7-26,7)	9,1 (2,5-27,8)	20,5 (13,0-30,8)	0,218
Proporción de falsos negativos. % (IC 95%)	17,2 (7,6-34,5)	23,1 (8,2-50,3)	12,5 (3,5-36,0)	0,453
Exactitud. % (IC 95%)	82,2 (74,7-87,8)	85,7 (70,6-93,7)	80,9 (71,7-87,5)	0,521
Riesgo relativo. Valor (IC 95%)	9,94 (4,08-24,22)	6,39 (2,16-18,91)	14,93 (3,62-61,58)	
Odds ratio diagnóstica. Valor (IC 95%)	21,9 (7,4-65,1)	33,3 (4,8-232,8)	27,1 (5,6-131,7)	
Índice J de Youden	0,6	0,7	0,7	
Razón de verosimilitud (+). Valor (IC 95%)	4,60 (2,93-7,21)	8,46 (2,18-32,79)	4,27 (2,65-6,86)	
Razón de verosimilitud (-). Valor (IC 95%)	0,21 (0,09-0,47)	0,25 (0,09-0,70)	0,16 (0,04-0,58)	

IC: Intervalo de confianza

Se produjeron 18 episodios de SNT por gérmenes gram-positivos durante la monitorización, presentando una alteración del gradiente térmico 14 de ellos (sensibilidad del 77,8% (IC 95%: 54,8-91,0%)). En lo referente a las SNT producidas por gérmenes gram-negativos y hongos, se diagnosticaron 4 y 3 episodios respectivamente durante la monitorización. Los 7 asociaron una alteración del gradiente térmico (sensibilidad del 100% (IC 95%: 64,6%-100%)). La diferencia entre la sensibilidad de la alteración gradiente térmico en SNT producidas por gram positivos vs. gram-negativos u hongos no alcanzó la significación estadística ($p=0,174$).

4.2.3 Precocidad de la alteración del gradiente térmico en los episodios de sepsis neonatal tardía

De los 26 episodios de SNT con alteración del gradiente asociada (figura 21), 22 (84,6%) se constataron en las 24 horas previas al momento del debut del episodio, mientras que los 4 (15,4%) restantes se observaron con posterioridad.

La diferencia mediana global entre el momento del debut del episodio de SNT y la alteración del gradiente térmico fue de -4,2 (-0,8 – -7,1) horas. Las 22 alteraciones previas al debut del episodio antecedieron a éste con una mediana de 4,7 (3,0-9,8) horas. Las 4 alteraciones posteriores sucedieron a la sospecha del episodio con un rango de diferencia de 2,3-7,8 horas (mediana 6,4 horas).

De los 31 episodios de SNT que tuvieron lugar durante la monitorización del gradiente térmico (figura 21), la alteración de dicho gradiente estuvo presente en el momento del debut en 22 (71,0%), siendo el signo clínico más prevalente en ese momento (tabla 55). De los 26 episodios de SNT con alteración del gradiente asociada, en 21 (80,8%) ésta fue el primer signo clínico sugerente de SNT constatado por el personal de la unidad de neonatología.

Tabla 55. Prevalencia de los distintos criterios clínicos presentes en el momento de debut de los 31 episodios de sepsis neonatal tardía diagnosticados durante el período de monitorización del gradiente térmico.

Criterio clínico	Presente al debut. n (%)
Alteración del gradiente térmico	22 (71,0)
Episodios de apnea o taquipnea	12 (38,7)
Fiebre o inestabilidad térmica	10 (32,3)
Mayor necesidad de oxígeno o soporte ventilatorio	7 (22,6)
Digestivos	7 (22,6)
Cutis reticular o mala perfusión periférica	6 (19,4)
Taquicardia o bradicardia	5 (16,1)
Irritabilidad, letargia o hipotonía	5 (16,1)
Hipotensión	4 (12,9)
Oligoanuria (<1ml/kg/h)	2 (6,5)

Cuando calculamos la prevalencia de la alteración del gradiente térmico en el momento del debut, encontramos que fue superior a la de los distintos criterios analíticos (tabla 56). Así, de los 26 episodios de SNT con alteración del gradiente asociada, 3 (11,5%) mostraron datos analíticos completamente normales en el momento de alterarse el gradiente. La PCR y la PCT mostraron ambos valores elevados (> 1,5 mg/dl y > 2 ng/ml, respectivamente), a las 24 h del debut, en 25 (96,2%) de los 26 episodios. De estos 25 episodios, la PCR presentó un valor < 1,5 mg/dl en el momento de detectarse la alteración del gradiente en 16 (64%) y la PCT fue inferior a 2 ng/ml en 9 (36%). En 5 (20%), ambos biomarcadores fueron negativos en ese momento.

Tabla 56. Prevalencia de los distintos criterios analíticos presentes en el momento del debut de los 31 episodios de sepsis neonatal tardía diagnosticados durante el período de monitorización del gradiente térmico.

Criterio clínico	Presente en el debut. n (%)
Alteración del gradiente térmico	22 (71,0)
Procalcitonina > 2 ng/ml	18 (58,1)
Leucocitos > 20.000 x10 ⁹ células/l o < 4.000 x10 ⁹ células/l	14 (45,2)
Proteína C-reactiva > 1,5 mg/dl	11 (35,5)
Exceso de bases > -10 mEq/l o lactato sérico > 2 mmol/l	8 (25,8)
Recuento de plaquetas < 100.000 células/l	5 (16,1)
Glucemia plasmática > 180 mg/dl o < 45 mg/dl	2 (6,5)

4.2.4 Valor pronóstico de la alteración del gradiente térmico en los episodios de sepsis neonatal tardía

Pronóstico de los episodios de sepsis neonatal tardía en función de su asociación o no a una alteración del gradiente térmico

En el análisis comparativo entre los episodios de SNT asociados y no asociados a alteración del gradiente térmico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad, ni en ninguna de las variables de morbilidad confrontadas (tabla 57).

Tabla 57. Comparación de la morbilidad y mortalidad de los episodios de sepsis neonatal tardía diagnosticados durante el período de monitorización en función de su asociación o no a una alteración del gradiente térmico.

	Alteración del gradiente (n=26)	No alteración del gradiente (n=5)	p
Mortalidad. n (%)	2 (7,7)	0 (0)	0,521
Lesiones cerebrales. n (%) ¹	5/24 (20,8)	0/5 (0)	0,262
Daño renal agudo. n (%)	6 (23,1)	0 (0)	0,232
Drogas vasoactivas. n (%)	9 (34,6)	2 (40,0)	0,865
Hemoderivados. n (%)	8 (32,0)	3 (60,0)	0,236
Aumento soporte respiratorio. n (%) ²	8/18 (44,4)	2/4 (50,0)	0,840
Días de antibiótico. Media (DE)	12,0 (4,5)	11,8 (6,2)	0,948
Antibiótico-días. Media (DE)	17,8 (8,1)	22,1 (11,8)	0,443

¹Porcentaje calculado respecto al total de pacientes con al menos una prueba de neuroimagen durante el episodio o en el período posterior próximo. ²Porcentaje calculado excluyendo a los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva previamente al inicio del episodio de sepsis. DE: desviación estándar.

Valor pronóstico de las características de la alteración del gradiente térmico.

De los 26 episodios de SNT asociados a una alteración del gradiente térmico, tan solo 2 (7,7%) tuvieron el resultado de *exitus*. El limitado número de pacientes fallecidos no permite la comparación de las distintas características de la alteración del gradiente térmico entre el grupo de pacientes que murieron y los que sobrevivieron. De los dos pacientes que perecieron, uno mantenía el gradiente aumentado en el momento de su fallecimiento.

El valor pronóstico de la intensidad de la alteración del gradiente térmico se evaluó en base a la diferencia máxima alcanzada en valor absoluto y relativa al gradiente mantenido durante las 24 horas previas a producirse la alteración. También se evaluó el valor medio mantenido por el gradiente mientras estuvo aumentado. Los valores de las magnitudes contrastadas no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentaron o no las distintas morbilidades analizadas (tablas 58-60).

El valor pronóstico de la duración de la alteración del gradiente térmico se examinó en base a las horas consecutivas en las que el gradiente persistió > 2 °C, así como el tiempo transcurrido hasta su normalización. Ninguna de las dos variables mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentaron o no las morbilidades analizadas. Los pacientes que precisaron de la administración de drogas vasoactivas durante el episodio de SNT mostraron una mayor duración de la alteración del gradiente térmico, con tendencia a la significación estadística (tablas 61-62).

Ninguna de las características de la alteración del gradiente térmico se correlacionó con la duración del tratamiento antibiótico del episodio de SNT correspondiente, ni en lo referente a días de antibiótico ni respecto a los antibiótico-días (tabla 63).

Tabla 58. Comparación de los valores de gradiente térmico máximos (°C) alcanzados por los distintos grupos de pacientes según la presencia o no de mortalidad o morbilidades asociadas a los episodios de sepsis neonatal tardía.

Variable	Variable presente	Variable ausente	p
Mortalidad. n. Media (DE)	2. 2,4 (0,7)	24. 3,9 (0,9)	-
Lesiones cerebrales. n. Media (DE) ¹	5. 3,8 (1,3)	19. 3,9 (0,8)	0,821
Daño renal agudo. n. Media (DE)	6. 3,7 (1,2)	20. 3,8 (0,9)	0,905
Drogas vasoactivas. n. Media (DE)	9. 3,9 (1,1)	17. 3,7 (0,9)	0,582
Hemoderivados. n. Media (DE)	8. 3,6 (1,1)	18. 3,8 (0,9)	0,655
Aumento soporte respiratorio. n. Media (DE) ²	8. 3,8 (1,1)	10. 4,0 (1,0)	0,624

¹Porcentaje calculado respecto al total de pacientes con al menos una prueba de neuroimagen durante el episodio o en el período posterior próximo. ²Porcentaje calculado excluyendo a los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva previamente al inicio del episodio de sepsis. DE: desviación estándar.

Tabla 59. Comparación de los valores de gradiente térmico medios (°C) mantenidos por los distintos grupos de pacientes según la presencia o no de mortalidad o morbilidades asociadas a los episodios de sepsis neonatal tardía.

Variable	Variable presente	Variable ausente	p
Mortalidad. n. Media (DE)	2. 2,3 (0,7)	24. 3,1 (0,6)	-
Lesiones cerebrales. n. Media (DE) ¹	5. 3,0 (0,6)	19. 3,2 (0,6)	0,724
Daño renal agudo. n. Media (DE)	6. 3,0 (0,8)	20. 3,1 (0,6)	0,841
Drogas vasoactivas. n. Media (DE)	9. 3,0 (0,5)	17. 3,1 (0,6)	0,617
Hemoderivados. n. Media (DE)	8. 3,0 (0,6)	18. 3,1 (0,6)	0,636
Aumento soporte respiratorio. n. Media (DE) ²	8. 3,0 (0,5)	10. 3,4 (0,7)	0,234

¹Porcentaje calculado respecto al total de pacientes con al menos una prueba de neuroimagen durante el episodio o en el período posterior próximo. ²Porcentaje calculado excluyendo a los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva previamente al inicio del episodio de sepsis. DE: desviación estándar.

Tabla 60. Comparación de los valores de gradiente térmico máximos relativos alcanzados por los distintos grupos de pacientes según la presencia o no de mortalidad o morbilidades asociadas a los episodios de sepsis neonatal tardía.

Variable	Variable presente	Variable ausente	p
Mortalidad. n. Media (DE)	2. 1,7 (0,1)	24. 3,8 (1,6)	-
Lesiones cerebrales. n. Media (DE) ¹	5. 3,4 (1,8)	19. 3,8 (1,6)	0,638
Daño renal agudo. n. Media (DE)	6. 3,1 (1,8)	20. 3,8 (1,6)	0,409
Drogas vasoactivas. n. Media (DE)	9. 3,4 (1,7)	17. 3,7 (1,6)	0,636
Hemoderivados. n. Media (DE)	8. 3,2 (1,5)	18. 3,8 (1,7)	0,330
Aumento soporte respiratorio. n. Media (DE) ²	8. 4,0 (2,0)	10. 3,8 (1,7)	0,856

¹Porcentaje calculado respecto al total de pacientes con al menos una prueba de neuroimagen durante el episodio o en el período posterior próximo. ²Porcentaje calculado excluyendo a los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva previamente al inicio del episodio de sepsis. DE: desviación estándar.

Tabla 61. Comparación de la duración de la alteración del gradiente térmico (horas) en los distintos grupos de pacientes según la presencia o no de mortalidad o morbilidades asociadas a los episodios de sepsis neonatal tardía.

Variable	Variable presente	Variable ausente	p
Mortalidad. n. Media (DE)	1. 6,0 (-)	24. 15,0 (15,7)	-
Lesiones cerebrales. n. Media (DE) ¹	5. 15,0 (17,9)	19. 15,0 (15,6)	1,000
Daño renal agudo. n. Media (DE)	5. 26,0 (28,3)	20. 11,8 (9,5)	0,328
Drogas vasoactivas. n. Media (DE)	8. 25,9 (23,9)	17. 9,4 (4,1)	0,092
Hemoderivados. n. Media (DE)	8. 12,8 (14,0)	17. 15,5 (16,5)	0,684
Aumento soporte respiratorio. n. Media (DE) ²	7. 16,6 (14,3)	10. 9,6 (5,0)	0,171

¹Porcentaje calculado respecto al total de pacientes con al menos una prueba de neuroimagen durante el episodio o en el período posterior próximo. ²Porcentaje calculado excluyendo a los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva previamente al inicio del episodio de sepsis. DE: desviación estándar.

Tabla 62. Comparación del tiempo de normalización del gradiente térmico (horas) en los distintos grupos de pacientes según la presencia o no de mortalidad o morbilidades asociadas a los episodios de sepsis neonatal tardía.

Variable	Variable presente	Variable ausente	p
Mortalidad. n. Media (DE)	1. 26,0 (-)	24. 63,2 (56,3)	-
Lesiones cerebrales. n. Media (DE) ¹	5. 38,0 (16,9)	19. 69,8 (61,3)	0,270
Daño renal agudo. n. Media (DE)	5. 97,2 (105,0)	20. 52,9 (34,2)	0,401
Drogas vasoactivas. n. Media (DE)	8. 80,4 (83,1)	17. 52,9 (36,9)	0,258
Hemoderivados. n. Media (DE)	8. 57,0 (46,3)	17. 63,9 (60,7)	0,778
Aumento soporte respiratorio. n. Media (DE) ²	7. 44,4 (14,0)	10. 44,3 (21,2)	0,989

¹Porcentaje calculado respecto al total de pacientes con al menos una prueba de neuroimagen durante el episodio o en el período posterior próximo. ²Porcentaje calculado excluyendo a los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva previamente al inicio del episodio de sepsis. DE: desviación estándar.

Tabla 63. Correlación entre las distintas características de la alteración del gradiente térmico y los días de antibioticoterapia y antibiótico-días.

Característica del episodio de alteración del gradiente térmico	Días de antibioticoterapia		Antibiótico – días	
	r	p	r	p
Duración de la alteración del gradiente.	0,134	0,524	0,194	0,353
Tiempo de normalización del gradiente.	0,095	0,650	0,307	0,135
Gradiente térmico máximo.	0,223	0,274	0,280	0,166
Gradiente térmico medio.	0,065	0,753	0,108	0,598
Gradiente térmico máximo relativo.	0,046	0,825	0,017	0,936

Valor pronóstico del número de alteraciones del gradiente térmico durante el episodio de sepsis neonatal tardía

En 9 (34,6%) de las 26 SNT con aumento del gradiente asociado, se detectó más de una alteración durante el episodio, hecho que se correspondió con una mayor morbilidad. Esta diferencia alcanzó la significación estadística en la proporción de pacientes con lesiones en la neuroimagen y en la de los que necesitaron hemoderivados durante el episodio (tabla 64). La *odds ratio* para estas variables fue de 11,20 (IC 95%: 1,00 – 125,64) y 15,00 (IC 95%: 1,98 – 113,56), respectivamente. La duración de la antibioticoterapia, los antibiótico-días, el aumento del soporte respiratorio y la necesidad de drogas vasoactivas también fueron superiores con tendencia a la significación estadística (tabla 64).

Tabla 64. Comparación de la morbilidad y mortalidad de los episodios de sepsis neonatal tardía asociados a alteración del gradiente térmico en función de la presencia o no de una segunda alteración durante el transcurso del episodio.

	Alteración del gradiente única (n=17)	> 1 alteración del gradiente (n=9)	p
Mortalidad. n (%)	1 (5,9)	1 (11,1)	0,634
Lesiones cerebrales. n (%) ¹	1/15 (6,7)	4/9 (44,4)	0,027
Daño renal agudo. n (%)	4 (23,5)	2 (22,2)	0,940
Drogas vasoactivas. n (%)	4 (23,5)	5/9 (55,6)	0,102
Hemoderivados. n (%)	2 (11,8)	6/9 (66,7)	0,004
Aumento soporte respiratorio. n (%) ²	4/12 (33,3)	4/6 (66,7)	0,180
Días de antibiótico. Media (DE)	10,2 (5,6)	14,7 (5,9)	0,058
Antibiótico-días. Media (DE)	18,8 (11,4)	26,3 (10,5)	0,104

¹ Porcentaje calculado respecto al total de pacientes con al menos una prueba de neuroimagen durante el episodio o en el período posterior próximo. ² Porcentaje calculado excluyendo a los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva previamente al inicio del episodio de sepsis. DE: desviación estándar.

Los pacientes con una sola alteración del gradiente térmico recibieron sulfato de magnesio antenatal en una mayor proporción, de forma estadísticamente significativa, que aquellos con más de una alteración (tabla 65). En el modelo de regresión logística, esta variable no mostró asociación con la presencia de lesiones en la neuroimagen ni con la administración de hemoderivados (tabla 66).

Para el resto variables demográficas analizadas, ambos tipos de episodios de SNT fueron homogéneos (tabla 65). La proporción de episodios

de SNT por gérmenes gram-positivos no mostró tampoco diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (SNT con alteración del gradiente térmico única 58,8% vs. 44,4% en SNT con > 1 alteración; $p=0,484$).

Tabla 65. Variables demográficas de los sujetos en los grupos de episodios de sepsis neonatal tardía con una o más de una alteración del gradiente térmico.

	Alteración del gradiente única (n=17)	>1 alteración del gradiente (n=9)	p
Gestación gemelar. n (%)	4 (23,5)	4 (44,4)	0,290
Varones. n (%)	9 (52,9)	8 (88,9)	0,071
Edad gestacional (semanas). Media (DE)	28,7 (2,9)	27,3 (1,9)	0,214
Peso al nacimiento (gramos). Media (DE)	1.157 (365)	904 (256)	0,078
Pequeños para la EG. n (%)	4 (23,5)	2 (22,2)	0,943
Corioamnionitis materna. n (%)	3 (17,6)	0 (0)	0,083
Esteroides antenatales (alguna dosis). n (%)	16 (94,1)	8 (88,9)	0,634
Sulfato de magnesio antenatal. n (%)	8 (47,1)	1 (11,1)	0,042
Nacimiento por cesárea. n (%)	14 (82,4)	6 (66,7)	0,364
Apgar minuto 1. n. Mediana (RIC)	16. 8 (4-9)	7 (0-8)	0,231
Apgar minuto 5. n. Mediana (RIC)	16. 9 (7-10)	8 (1-9)	0,149
pH cordón umbilical. n. Media (DE)	10. 7,34 (0,09)	7,26 (0,12)	0,234
Intubación en paritorio. n (%)	5 (29,4)	3 (33,3)	0,837
Reanimación con fármacos. n (%)	2 (11,8)	2 (22,2)	0,482
Índice CRIB. Media (DE)	3,4 (3,3)	5,0 (4,3)	0,353
Sepsis vertical. n (%)	2 (11,8)	0 (0)	0,104
Temperatura al ingreso (°C). n. Media (DE)	35,9 (0,8)	36,0 (0,8)	0,875

RIC: Rango intercuartil. DE: desviación estándar.

Tabla 66. Resultados del análisis de regresión logística para el efecto de la variable sulfato de magnesio antenatal sobre las variables lesiones cerebrales y necesidad de hemoderivados.

	OR	p	IC 95% OR
Lesiones cerebrales	1,40	0,796	0,12-16,23
Necesidad de hemoderivados	0,69	0,687	0,12-4,08

OR: Odds ratio

4.2.5 Impacto de la monitorización del gradiente térmico sobre los episodios de sepsis neonatal tardía

Durante el período de estudio se objetivaron 37 episodios de SNT, 31 (83,8%) de los cuales sucedieron estando el gradiente térmico del paciente monitorizado y 6 (16,2%), sin estarlo. De estos 6 últimos, 5 se produjeron con posterioridad a que el facultativo responsable decidiera suspender la monitorización y el otro restante en un paciente en el que no se inició (figura

21). Con el fin de analizar el impacto de la monitorización del gradiente sobre los episodios de SNT se compararon los primeros con el resto.

Los episodios que se diagnosticaron durante la monitorización ocurrieron con una edad cronológica media menor que el resto, de forma estadísticamente significativa (11,6 (9,5) vs. 32,3 (16,7) días; $p=0,028$). No hubo diferencias, sin embargo, entre ambos tipos de episodios en cuanto a la edad gestacional ni al peso al nacimiento. El resto de variables demográficas tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas (tabla 67). La proporción de SNT causadas por gérmenes gram-positivos fue similar entre ambos grupos: 58,3% en el grupo de SNT diagnosticadas durante la monitorización vs. 50,0% en el grupo de episodios no monitorizados ($p=0,715$).

Tabla 67. Variables demográficas de los sujetos en los grupos de episodios de sepsis neonatal tardía diagnosticados durante la monitorización y en pacientes no monitorizados.

	Gradiente no monitorizado (n=6)	Gradiente monitorizado (n=31)	p
Gestación gemelar. n (%)	1 (16,7)	9 (29,0)	0,546
Varones. n (%)	4 (66,7)	19 (61,0)	0,810
Edad gestacional (semanas). Media (DE)	28,2 (3,3)	28,1 (2,5)	0,975
Peso al nacimiento (gramos). Media (DE)	959 (282)	1.069 (363)	0,492
Pequeños para la edad gestacional. n (%)	3 (50,0)	8 (25,8)	0,247
Corioamnionitis materna. n (%)	1 (16,7)	4 (12,9)	0,812
Esteroides antenatales (alguna dosis). n (%)	4 (66,7)	28 (90,3)	0,121
Sulfato de magnesio antenatal. n (%)	2 (33,3)	12 (38,7)	0,810
Nacimiento por cesárea. n (%)	4 (66,7)	25 (80,6)	0,447
Apgar minuto 1. n/ Mediana (RIC)	6/ 6 (4-7)	30/ 7 (4-8)	0,637
Apgar minuto 5. n/ Mediana (RIC)	6/ 8 (7-8)	30/ 8 (7-9)	0,896
pH cordón umbilical. n/ Media (DE)	2/ 7,24 (0,06)	16/ 7,32 (0,10)	0,260
Intubación en paritorio. n (%)	3 (50,0)	10 (32,2)	0,405
Reanimación con fármacos. n (%)	1 (16,7)	5 (16,1)	0,974
Índice CRIB. Media (DE)	5,1 (4,7)	4,0 (3,6)	0,503
Sepsis vertical. n (%)	2 (33,3)	2 (6,5)	0,052
Temperatura al ingreso (°C). n. Media (DE)	35,4 (0,8)	35,9 (0,8)	0,203

RIC: Rango intercuartil. DE: desviación estándar.

En el grupo de episodios sin monitorización, de las 4 SNT con resultado de *exitus* en 3 (75%) ocurrió la defunción en las 48 horas siguientes al debut. Este porcentaje fue del 50% (1 de 2) en el grupo con monitorización. La

proporción de pacientes que falleció en este último grupo fue inferior, de forma estadísticamente significativa (tabla 68), siendo la *odds ratio* de 10,33 (IC 95%: 2,41-44,27).

El porcentaje de pacientes que requirió hemoderivados fue inferior en el grupo de episodios con monitorización (tabla 68), siendo la *odds ratio* de 2,35 (IC 95%: 1,30-4,26). El resto de morbilidades contrastadas mostraron diferencias relevantes en el caso de la proporción de pacientes con daño renal agudo, necesidad de drogas vasoactivas y aumento del soporte respiratorio. Estas diferencias mostraron tendencia a la significación estadística (tabla 68).

La comparación de la duración del tratamiento antibiótico (días de antibioticoterapia y antibiótico-días) no fue factible, dado el elevado porcentaje de muertes en el grupo de episodios de SNT sin monitorización.

Tabla 68. Comparación de la morbilidad y mortalidad de los grupos de episodios de sepsis neonatal tardía diagnosticados durante la monitorización del gradiente térmico y en pacientes no monitorizados.

	Gradiente no monitorizado (n=6)	Gradiente monitorizado (n=31)	p
Mortalidad. n (%)	4 (66,7)	2 (6,5)	< 0,001
Lesiones cerebrales. n (%) ¹	1/4 (25,0)	5/29 (17,2)	0,706
Daño renal agudo. n (%)	3 (50,0)	6 (19,4)	0,109
Drogas vasoactivas. n (%)	4 (66,7)	11 (35,5)	0,154
Hemoderivados. n (%)	5 (83,3)	11 (35,5)	0,030
Aumento soporte respiratorio. n (%) ²	5/6 (83,3)	10/22 (45,5)	0,099

¹Porcentaje calculado respecto al total de pacientes con al menos una prueba de neuroimagen durante el episodio o en el período posterior próximo. ²Porcentaje calculado excluyendo a los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva previamente al inicio del episodio de sepsis.

V. DISCUSIÓN

5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Análisis de las variables demográficas y episodios de sepsis neonatal tardía

Este estudio incluye un total de 156 RNP grandes inmaduros, acorde con la estimación del tamaño de la muestra. La mayoría de estos 156 pacientes fueron incluidos en el análisis final del ambiente térmico y alteraciones del gradiente, con un porcentaje de pérdidas muy próximo al esperado (18%).

Los pacientes estudiados fueron representativos, en líneas generales, de la población de RNP grandes inmaduros que ingresa en una UCIN de nivel IIIB. Este hecho se confirma viendo la homogeneidad de las **variables demográficas, de morbilidad, y de mortalidad**, con los informes de las redes SEN1500 y Euroneonet (282,283) (tabla 28).

Como salvedad a lo anterior, la proporción de RNP con edad gestacional < 28 sg. fue inferior en la población examinada y la mediana del peso al nacimiento sensiblemente superior (tablas 11 y 28). Este hecho es debido a que durante los primeros 20 meses del estudio las gestantes con amenaza de parto prematuro previa a la 28.^a semana de gestación fueron preferentemente derivadas al centro de referencia.

Los **episodios de sepsis neonatal tardía** fueron similares a los que la literatura describe en la población de RNP grandes inmaduros. La incidencia calculada fue comparable a la que se documenta en las redes neonatales contrastadas, tanto en el global de la muestra como en los distintos grupos según edad gestacional y peso al nacimiento.

El tipo de infecciones observadas también resultó representativo del escenario habitual que conocemos. Los gérmenes causales y el origen de los episodios, salvo la menor proporción de NAV y NEC, fue similar a la referida por otros autores (30,40,44,71,90,285). Merece ser destacado el alto porcentaje (86,5%) de episodios de SNT que fueron confirmados. Este dato podría traducir una elevada sensibilidad del hemocultivo en nuestra muestra en comparación con los valores publicados (3,181,182), aunque se debe

contemplar la posibilidad de que parte de estos aislamientos pudieran ser contaminaciones.

Los signos clínicos más frecuentes se correspondieron con los detallados por otros expertos, siendo las manifestaciones respiratorias las que mostraron mayor prevalencia (53,140). De los datos de laboratorio, la elevación de la PCT fue el criterio que estuvo presente con mayor reiteración. Distintos autores han sugerido un rendimiento superior de este biomarcador a la PCR en el diagnóstico de la SNT (207–210) y los resultados observados en nuestro estudio coincidirían con esta hipótesis.

Llama la atención que los valores de sensibilidad de la PCR y la PCT observados en el momento de la sospecha fueron considerablemente inferiores a los que otras publicaciones proponen: 37,1 vs. 60-65%, en el caso de la PCR y 65,7% vs 80% en el de la PCT (203,204,207–210). Sin embargo, estas diferencias no se apreciaron a las 24 horas del debut. Este dato podría ser debido a que la sospecha clínica fuera precoz y la primera determinación de biomarcadores se realizará en una fase temprana de la SNT.

El porcentaje de episodios que asociaron afectación meníngea fue del 20%, cercano al 25% propuesto clásicamente en la literatura (82,84), y superior al referido en publicaciones más recientes, que sitúan la asociación en un 5% (81). En la interpretación de estos resultados se debe tener en consideración que sólo se realizó una punción lumbar en un 40,5% de los episodios.

El tratamiento antibiótico empleado fue similar al utilizado en otras unidades de neonatología, con un claro predominio de la vancomicina y la amikacina (285). Destaca el uso frecuente de meropenem que fue administrado en casi la mitad de los episodios y constituye un 17,2% de los antibiótico-días. Los carbapenems no son una opción de primera línea en nuestro centro. Son empleados ante la sospecha o confirmación de infección por gérmenes gram-negativos resistentes a aminoglucosidos o pretendiendo un efecto sinérgico con los anteriores en infecciones severas. En la actualidad se está llevando a cabo un estudio controlado, aleatorizado (NeoMero-1) que evalúa la superioridad del meropenem sobre el tratamiento empírico habitual (286).

La SNT es la causa más frecuente de *exitus* en los RNP grandes inmaduros que sobreviven por encima de las primeras 72 horas de vida (2), dato confirmado en nuestro estudio. Una cuarta parte del total de fallecimientos fue debida a una y un 60% de aquellos que se produjeron a partir del cuarto día de vida. La tasa de mortalidad observada en el global de los episodios de SNT se situó en el límite inferior del intervalo descrito por otros autores (2,30,34,149). La mortalidad en los subgrupos de gérmenes causales, a pesar del limitado número de episodios, se aproxima a la establecida en la literatura (30,93,149).

Los datos presentados reflejan la importante morbilidad asociada a los episodios de SNT (tabla 39). Las tasas de pacientes que precisaron drogas vasoactivas, hemoderivados o aumento del soporte respiratorio fueron todas ellas próximas al 50%.

Estudios previos han demostrado que los pacientes que padecen algún episodio de SNT presentan una mayor tasa de lesiones en la neuroimagen que aquellos que no las sufren (98). En nuestra serie, se apreciaron nuevas lesiones durante el episodio o en el período próximo posterior en casi una quinta parte de las sepsis tardías. Al interpretar este dato, se debe tener en cuenta que determinados daños cerebrales se hacen aparentes de forma diferida respecto al insulto que las originó (287), y que otras pueden pasar inadvertidas en la ecografía cerebral (288,289). Por ello, la relación de causalidad entre los episodios de SNT y las lesiones cerebrales descritas debe ser interpretada considerando estas limitaciones.

El porcentaje de SNT que asociaron compromiso de la función renal fue similar al propuesto por Marthur y col. (24,3 vs. 26%) (290). Esta tasa puede variar en función de la definición de insuficiencia renal que se aplique (278). Se ha publicado que el desarrollo de algún episodio de SNT se asocia, de forma independiente, con un incremento en los días de ventilación mecánica (30,53). En nuestra muestra, más de la mitad de los casos precisaron medidas de soporte respiratorio adicionales y aproximadamente una cuarta parte intubación y conexión a ventilación mecánica.

Ambiente térmico y monitorización del gradiente térmico

La prevención del estrés térmico por frío es un aspecto fundamental del cuidado del prematuro durante su estancia en neonatología, dado que se ha asociado con complicaciones como la alteración del patrón de crecimiento y el aumento de la mortalidad (12,257,258).

Las medidas para prevenir el enfriamiento del recién nacido deben instaurarse desde la estabilización en el paritorio. Laptook y col. estimaron un aumento de la mortalidad e incidencia de la SNT del 28% y del 11% respectivamente, por cada grado centígrado que disminuía la temperatura corporal a su llegada a la UCIN (291). No está bien definida cual es la temperatura mínima aceptable al ingreso para los RNP grandes inmaduros, se sugiere que debe ser $> 36^{\circ}\text{C}$ (13). En nuestra muestra, un 35,9% de los pacientes presentó una temperatura a su llegada inferior a este valor, a pesar de las medidas empleadas para su prevención. La temperatura media al ingreso en nuestro estudio ($35,9^{\circ}\text{C}$) fue igual a la referida por la red SEN1500 (282), el porcentaje de pacientes con temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$ referido por esta red fue, sin embargo, superior (35,9 vs. 45,0%).

Disponemos de escasa evidencia respecto a la **temperatura del aire de la incubadora idónea** a la que deben mantenerse los RNP grandes inmaduros durante las primeras semanas de ingreso (261). Los estudios que describen esta temperatura en base al objetivo de mantener reducido el gradiente térmico son aún más limitados (246). En estos términos, Montes Bueno y col. llevaron a cabo un trabajo en RNP de extremo bajo peso (246). En él, la media de la temperatura del aire de la incubadora durante los primeros 14 días de vida fue de $33,9^{\circ}\text{C}$, que coincide con la que hemos observado en este grupo de pacientes ($33,9^{\circ}\text{C}$) .

Nosotros calculamos la temperatura del aire de la incubadora media diaria empleada durante los primeros 14 días de vida, para los distintos grupos de RNP grandes inmaduros, según su edad gestacional y peso al nacimiento (tabla 40, figuras 16 y 17). Los datos presentados ofrecen la posibilidad de estimar, en condiciones externas similares, el ajuste aproximado de la

temperatura del aire de la incubadora, según el día de vida y en función de la edad gestacional o peso al nacimiento.

La temperatura del aire de la incubadora necesaria para mantener un ambiente térmico neutro está condicionada por múltiples factores externos, además de por la edad gestacional, peso al nacimiento y edad cronológica (248). La exposición a lámparas de fototerapia se ha asociado a un aumento notable de la perfusión periférica (268) y su uso puede disminuir la temperatura necesaria para mantener un ambiente térmico neutro (258). En los pacientes estudiados fue preciso modificar la temperatura del aire de la incubadora en la mayoría de los casos en los que se inició esta terapia. En un 78% de ellos fue necesario bajar la temperatura de la incubadora al inicio de la fototerapia e incrementarla a su retirada, al menos en 1 °C.

La información que ofrecemos respecto a los ajustes de la temperatura del aire de la incubadora puede resultar de utilidad en la práctica clínica. Conocer de antemano qué temperatura es adecuada para cada paciente, y la necesidad de modificarla cuando se administre fototerapia, puede adelantar intervenciones y ayudarnos a prevenir el estrés térmico por frío o el sobrecalentamiento.

A pesar de los avances tecnológicos, seguimos sin disponer de herramientas prácticas que nos permitan medir el intercambio de calor entre el recién nacido y el entorno (258). La estimación del estado metabólico mediante el consumo de oxígeno no es accesible para su monitorización continua (12,258). La medición intermitente de la temperatura central sólo nos informa de lo capaz que es el bebé de mantener su temperatura corporal, pero no del coste metabólico en conseguirlo (258).

La **monitorización continua de las temperaturas central y periférica, y del gradiente térmico**, es un recurso que se ha considerado útil para detectar de forma precoz el estrés térmico por frío (10–13,258). Los estudios publicados en este sentido son, sin embargo, limitados y los valores de normalidad para estas tres medidas no están claramente definidos.

Lyon y col. analizaron durante los 5 primeros días de vida el registro de las temperatura central y periférica, y del gradiente térmico, en una muestra de

83 RNP de extremo bajo peso (258). El rango de las medias diarias de la temperatura central fue de 36,8-37,2 (media 37,1 (0,44)) °C y el del gradiente térmico 0,4-1 (media 0,82 (0,54)) °C. Los autores concluyeron que los ajustes de la temperatura del aire de la incubadora y la humedad deben de intentar mantener el gradiente térmico en torno a 1 °C. En 2005, Montes Bueno y col. (246) aplicaron los mismos criterios que Lyon y col. en una muestra de 28 RNP de extremo bajo peso durante los primeros 14 días de vida. La temperatura central media fue de 36,5 °C y el gradiente térmico medio de 1,4 °C.

Nuestros resultados reflejan una temperatura central media de 36,9 °C (0,28) y un gradiente térmico de 1,04 (0,52) °C en el global de la muestra. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de dichas variables en los distintos grupos según edad gestacional y peso al nacimiento. En el grupo de RNP de extremo bajo peso, la media de los valores diarios de la temperatura central y del gradiente térmico mostraron un valor intermedio respecto a los referidos por Lyon y col. (258) y Montes Bueno y col. (246) (36,9 °C y 1,01 °C, respectivamente).

5.2 ALTERACIÓN DEL GRADIENTE TÉRMICO Y DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL TARDÍA

Alteraciones del gradiente térmico y circunstancias asociadas

Existe poca evidencia en la literatura que establezca cuál es el **límite de la normalidad del gradiente térmico**. En el estudio llevado a cabo por Lyon y col. en RNP de extremo bajo peso (258), se consideró como anormal un gradiente térmico > 2 °C. Este mismo límite fue asumido por Montes Bueno y col. en su investigación (246). En ninguna estas dos publicaciones se especifica la base científica de esta consideración. Por otra parte, la presencia de un gradiente térmico > 2 °C se ha asociado con un detrimento en la microcirculación cutánea (267).

El presente estudio describe los valores del gradiente térmico medios diarios, constatados durante los primeros 14 días de vida en 129 RNP grandes inmaduros. El límite superior de la normalidad del gradiente (calculado como media + 2 DE) fue de 2,08 °C en el global de los pacientes. Las diferencias del

gradiente térmico en los distintos grupos según edad gestacional y peso al nacimiento no fueron relevantes.

Dos estudios basados en la monitorización continua del gradiente han proporcionado información respecto a las **circunstancias asociadas a un aumento del gradiente térmico** $> 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ (246,258). Ambos estudios describen el tiempo en que el paciente manifestó un gradiente térmico $> 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, pero ninguno de ellos hace alusión al número de horas consecutivas con el gradiente aumentado ni a la respuesta a medidas que trataran de reducirlo (246,258).

El diseño del estudio realizado por Montes Bueno y col. (246) estuvo orientado a evaluar el impacto del aseo sobre la estabilidad térmica de 26 RNP de extremo bajo peso durante las 2 primeras semanas de vida. El análisis del gradiente térmico fue intermitente, limitándose la información en condiciones basales a 3 horas diarias. En un 21,5% de los registros se observó un gradiente $> 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, encontrándose en estos períodos una asociación, con tendencia a la significación estadística, con la infusión de catecolaminas. Los autores no refieren asociación con SNT, aunque tampoco especifican las patologías subyacentes a la necesidad de drogas vasoactivas.

En el trabajo llevado a cabo por Lyon y col. (258) se examinaron los registros continuos (24 horas al día) de 83 RNP de extremo bajo peso, con el objetivo de analizar los valores de temperatura cutánea en esta población. Este estudio se limitó sólo a los 5 primeros días de vida y en él apreciaron que el gradiente térmico fue $> 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un 5,1% de los registros. Un 11,4% del tiempo en que el gradiente estuvo aumentado coincidió con un incremento de la frecuencia cardíaca y un descenso de la presión arterial que los autores atribuyeron a hipovolemia. No describieron tampoco su asociación con la SNT, aunque la ventana diagnóstica para esta complicación fue tan solo de 2 días (4.º y 5.º día de vida).

Nuestra investigación analizó de forma prospectiva los episodios de alteración del gradiente térmico. Estos episodios se definieron no solo como un aumento del gradiente $> 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, sino que se aplicó también un criterio de persistencia durante al menos 4 horas y de fracaso de las intervenciones

encaminadas a reducirlo (tabla 13). Estos requisitos se establecieron en base a los estudios comentados y a la experiencia en el estudio piloto previo (15).

Durante las primeras 72 horas de vida fueron frecuentes las alteraciones del gradiente térmico, casi 1 de cada 5 pacientes la presentó. La fototerapia fue la circunstancia que mostró una mayor asociación temporal con estos episodios precoces. Una cuarta parte de ellos se atribuyeron a estrés térmico por frío durante las primeras horas de ingreso. Durante este fase es habitual la necesidad de procedimientos que generan estrés sobre el paciente y alteran el ambiente térmico (246). Por otro lado, un 12,5% de los casos coincidió con la administración de drogas vasoactivas, concordando este dato con la asociación entre aumento del gradiente térmico y compromiso hemodinámico descrita por otros autores previamente (246,258).

Una tercera parte de los pacientes presentaron al menos un episodio de alteración del gradiente térmico después de las primeras 72 horas de vida, que frecuentemente se asocio al debut de un episodio de SNT (41,9%). Cabe destacar que más de la mitad de las alteraciones del gradiente constatadas en esta fase mostraron una asociación temporal con complicaciones o enfermedades potencialmente graves (SNT, meningitis aséptica, extravasación de catéter central y persistencia del conducto arterioso).

Rendimiento de la alteración del gradiente térmico en el diagnóstico de la sepsis neonatal tardía

En 2009, nuestro grupo comenzó a investigar la **asociación entre el aumento del gradiente térmico y la SNT**, motivados por la observación clínica de un posible vínculo. Tras implantar ese año un protocolo de monitorización del gradiente térmico, para vigilancia del estrés térmico, apreciamos períodos mantenidos de aumento del gradiente como antesala del debut de episodios de SNT.

La asociación entre la SNT y un gradiente térmico aumentado había sido descrita previamente en estudios publicados a principios de la década de los 90. Estos estudios compararon el gradiente térmico medido en pacientes diagnosticados de sepsis con el valor obtenido en pacientes no afectados de

sepsis. Con este diseño, Messaritakis y col. (16) y Bhandari y col. (17) llegaron a conclusiones similares: se debe sospechar la existencia de un cuadro séptico ante un aumento del gradiente térmico en pacientes normotérmicos.

Sin embargo, hasta 2009 no se habían llevado a cabo estudios prospectivos que evaluaran la relación entre la SNT y el aumento del gradiente térmico en base a la monitorización continua de éste último. Realizamos, entonces, un primer estudio piloto en una muestra reducida de RNP grandes inmaduros, cuyos resultados fueron publicados en 2012 (15), confirmando esta asociación y concluyendo en la necesidad de nuevos estudios que ahondaran en esta cuestión.

Los resultados de nuestro segundo estudio confirman una fuerte asociación entre la presencia de una alteración del gradiente térmico y el debut o desarrollo inminente de un episodio de SNT. La razón de probabilidades de presentar una SNT fue más de 20 veces superior en los sujetos que presentaron alguna alteración tardía del gradiente térmico respecto a los que no.

La diferencia principal de este trabajo con los realizados por Messaritakis y col. (16) y Bhandari y col. (17) es que en el nuestro, la evaluación de la asociación entre el aumento del gradiente térmico y la SNT se realizó en base a la monitorización continua del gradiente de todos los RNP grandes inmaduros en riesgo de SNT. En los otros dos estudios, el gradiente térmico fue medido de forma puntual en los pacientes diagnosticados de sepsis y en los controles.

Recientemente han sido publicados los datos de un estudio alemán, llevado a cabo en una Unidad de Neonatología de nivel III, que coinciden con los presentados (270). Con el objetivo de evaluar la asociación entre distintos signos clínicos con el debut de la SNT, Ussat y col. desarrollaron un estudio prospectivo que incluyó 83 evaluaciones de sepsis realizadas en 67 recién nacidos prematuros con una edad gestacional inferior a 34 semanas. Los prematuros catalogados como sépticos, ante esta sospecha, presentaron valores significativamente superiores de gradiente térmico respecto a los casos considerados como no sépticos. La OR fue de 9,0 (2,7-30,0) para los casos de

sepsis clínica, y de 16,0 (3,9-65,0) para los de sepsis con confirmación microbiológica.

En el trabajo llevado a cabo por Ussat y col. (270) también se monitorizó el gradiente térmico de forma continua, pero sólo incluyeron a aquellos pacientes con sospecha de SNT. No se incluyeron en el análisis, por tanto, episodios de aumento del gradiente térmico en pacientes sanos o con otra patología. Otro matiz a tener en cuenta es que los autores no especifican que durante el estudio se establecieran actuaciones para mantener el gradiente térmico minimizado. El gradiente basal referido en este trabajo (grupo SNT inexistente: 1,5 (0,5) °C; grupo SNT clínica: 1,3 (0,7) °C y grupo SNT confirmada: 1,5 (0,7) °C) fue superior al descrito en el nuestro (1,04 (0,52)). Este dato sugiere una vigilancia y proceder diferentes en ambos estudios en relación con el ambiente térmico.

Messaritakis y col. (16) y Bhandari y col. (17) establecieron como **punto de corte del gradiente térmico** con mayor sensibilidad 3,5 °C y 2,5 °C, respectivamente. Ussat y col. (270) calcularon el área bajo la curva ROC para los casos de SNT clínica y con confirmación microbiológica y estimaron el punto de corte con mejor capacidad de discriminación, siendo en ambos casos de 2,05 °C.

En nuestro estudio, el criterio para considerar la alteración del gradiente térmico se estableció en base al estudio piloto previo e incluyó no solo la presencia de un gradiente > 2 °C, sino también la persistencia durante al menos 4 horas y el fracaso de las intervenciones para normalizarlo. Curiosamente, el punto de corte propuesto por Ussat y col. (270) es prácticamente igual al límite superior de la normalidad del gradiente térmico estimado en nuestro estudio en base al análisis de los registros (2,08 °C).

Las alteraciones del gradiente asociadas a SNT fueron, por término medio, más acusadas y prolongadas que las que no se asociaron. Esta diferencia, aunque mostrando tendencia, no alcanzó la significación estadística en nuestra muestra. Investigaciones posteriores, con mayor número de casos, podrían esclarecer este dato y establecer criterios de gradiente térmico

máximo, medio, máximo relativo y duración de la alteración del gradiente que mejoren su capacidad de discriminación.

El **rendimiento diagnóstico** observado en el global de la muestra señala valores de sensibilidad y especificidad ligeramente inferiores a los observados en el estudio piloto (15), aunque superiores ambos al 80%. La alteración del gradiente térmico mostró una capacidad de clasificar adecuadamente a los pacientes afectos y no afectos de SNT superior al 80%.

Un aspecto relevante para un marcador diagnóstico de sepsis es que presente una alta sensibilidad y valor predictivo negativo que permitan descartar la enfermedad (181,194). Como la alteración del gradiente térmico mostró un valor predictivo negativo superior al 94%, un gradiente mantenido normal hace poco probable la presencia de SNT, conforme a estos resultados.

El valor predictivo positivo de la alteración del gradiente térmico mostró una utilidad menor, con una proporción considerable de falsos positivos. En base a esta circunstancia, la introducción de la monitorización del gradiente podría conllevar un aumento del número de evaluaciones de SNT y un incremento del uso de antibióticos no justificado, con el consiguiente perjuicio. Si la decisión de iniciar antibioticoterapia se hubiese tomado en base exclusivamente a la monitorización del gradiente térmico, uno de cada cinco pacientes habría iniciado al menos un ciclo injustificado de antibióticos en nuestra muestra (tabla 44).

Se debe tener en consideración que en el cálculo del rendimiento diagnóstico fueron incluidos todos los episodios de alteración del gradiente térmico tardíos. Una tercera parte de los falsos positivos fueron atribuidos en la práctica clínica a la exposición a fototerapia o a estrés térmico por frío. Además, los falsos positivos tuvieron lugar de forma media antes de los 10 días de vida, mientras que los verdaderos positivos lo hicieron después (esta diferencia estuvo en el límite de la significación estadística). Por ello, en el entorno clínico real, devaluar aquellas alteraciones claramente relacionadas en el tiempo con el inicio o retirada de fototerapia, tras procedimientos que alteren el ambiente térmico y, especialmente, antes de los 10 días de vida, permitiría incrementar la capacidad de discriminación positiva del gradiente térmico.

Las 5 SNT probables asociaron alteración del gradiente térmico, siendo 3 de ellas debidas a cuadros de NEC con hemocultivo negativo. Al excluir estos episodios en el análisis independiente para el grupo de casos de SNT confirmada (tabla 52), se observa un ligero descenso de los valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo. El valor predictivo negativo mantuvo, sin embargo, el mismo valor.

Los valores de rendimiento diagnóstico del gradiente obtenidos por Ussat y col. en su investigación (270) se sitúan muy próximos a los observados en el nuestro. Aunque ambos estudios discrepan en su diseño, en términos de sensibilidad, ambos miden el estado del gradiente térmico en el debut de los episodios de SNT. El valor de la sensibilidad observado en el global de la muestra (82,4%) es muy similar al constatado por Ussat y col. en el grupo de SNT confirmada (84%).

Llama la atención que en el estudio de Ussat y col. el valor de la sensibilidad en el grupo de SNT clínica fuera muy inferior al obtenido en el grupo de SNT confirmada (65% vs 84%). Se debe señalar que, en este trabajo, el porcentaje de SNT con confirmación microbiológica fue claramente inferior al observado en el nuestro (48,7% vs 86,5; $p < 0,001$). La baja proporción de SNT confirmadas en el estudio alemán podría deberse a una baja sensibilidad de sus hemocultivos, que en ese caso, estaría por debajo de la referida en la literatura (3,181,182). Por otra parte, dada la definición poco restrictiva de SNT clínica empleada por los autores (una sola determinación de PCR > 10 mg/l en las 72 horas siguientes a la sospecha), no se puede descartar un porcentaje condicionante de sujetos sanos clasificados como sépticos en el grupo de SNT clínica.

Finalmente, aunque el valor de la especificidad observado en nuestra muestra es muy similar al del grupo de SNT confirmada de Ussat y col. (82,0% vs 86%), la interpretación de esta comparación debe hacerse con cautela. En el estudio alemán se estableció en base al valor del gradiente térmico, durante las sospechas de SNT, en aquellos prematuros que finalmente no cumplieron el criterio de SNT. En nuestro diseño, la población de sanos estuvo compuesta por el conjunto de pacientes que no desarrollaron ningún episodio de SNT y se

incluyeron todas las alteraciones del gradiente térmico sobrevenidas durante el período de monitorización.

La SNT es una enfermedad que puede tener un curso fulminante, por ello es importante mantener un elevado nivel de vigilancia clínica para, en caso de sospecha, solicitar con premura las pruebas diagnósticas y establecer un tratamiento precoz (9). Un retraso en su diagnóstico puede conllevar un mayor riesgo de muerte (3,4). Por tanto, disponer de herramientas que nos alerten del debut inminente de un episodio de SNT podría mejorar el pronóstico de los pacientes (240). Los biomarcadores no permiten una monitorización continua y, a día de hoy, no existe uno ideal con un rendimiento diagnóstico definitivo (194,222). En este contexto, **los fisiomarcadores**, al permitirnos realizar una monitorización continua y no invasiva, han cobrado un especial interés en los últimos años (240).

El índice HRC, obtenido del análisis de las características de la frecuencia cardíaca, es un fisiomarcador que alerta del riesgo de SNT, infección urinaria o fallecimiento (241). Su introducción en la práctica clínica demostró, en un estudio multicéntrico, una reducción significativa del riesgo de fallecimiento en los 30 días siguientes a un episodio de SNT confirmada. Se estimó que su monitorización evitaría un fallecimiento por cada 16 episodios de SNT diagnosticados (242).

En 2014 se publicaron los resultados de un estudio piloto, llevado a cabo en dos hospitales israelíes, que evaluó la utilidad de un algoritmo matemático, denominado RALIS, basado en la obtención no invasiva de signos clínicos (9). Este algoritmo se basa en la introducción manual, cada 2 horas, de distintas variables clínicas (peso diario, frecuencia cardíaca y respiratoria, temperatura corporal, episodios de bradicardia y desaturaciones). En base a estas variables, un programa informático otorga una puntuación del 1 al 10, considerándose en riesgo de SNT aquellos pacientes con puntuaciones iguales o superiores a 5. La sensibilidad estimada de este algoritmo fue del 75% y la especificidad del 81%. Hay que tener en cuenta que los autores correlacionaron el episodio de SNT y una puntuación ≥ 5 , aceptando un margen de tiempo de hasta 10 días antes de la sospecha clínica. El valor predictivo positivo del algoritmo fue inferior al 50%.

La monitorización del gradiente térmico se encuadraría en esta reciente vertiente de fisiomarcadores, cuya finalidad es alertar al clínico del riesgo de SNT en base a cambios sutiles de las constantes vitales que preceden al cuadro clínico florido. Su función es complementaria a la labor de los biomarcadores de modo que, una alteración del gradiente térmico pondría en aviso al clínico que, en función del resultado de las pruebas de laboratorio y de la evolución clínica del paciente, decidiría iniciar o no tratamiento antimicrobiano de forma precoz (9).

En comparación con los datos publicados para los fisiomarcadores comentados, los resultados obtenidos para la alteración del gradiente térmico en el presente estudio son bastante competitivos. En la monitorización del índice HRC, los pacientes fueron clasificados por percentiles según el valor obtenido. El grupo con índice de alto riesgo mostró un riesgo 5-6 veces superior de desarrollar un evento adverso en las 24 horas siguientes respecto al grupo de bajo riesgo. En nuestro estudio, los pacientes con gradiente térmico alterado presentaron un riesgo casi 10 veces superior que aquellos sin alteración del gradiente. El rendimiento del RALIS es algo más limitado.

Otra ventaja de la monitorización del gradiente térmico, a diferencia de los anteriores, es que su aplicación no requiere la incorporación de nuevas tecnologías. Muchas de las incubadoras actuales ofrecen la posibilidad de monitorizar las temperaturas central y periférica de forma simultánea. En su defecto, los equipos de monitorización multiparamétricos permiten la medición continua de la temperatura. Además, la técnica es sencilla y la interpretación de los resultados no requiere análisis posteriores. El adiestramiento y familiarización del personal con el procedimiento es rápido, conforme a nuestra experiencia de 6 años.

El algoritmo del RALIS propuesto por Gur y col. (9), si bien muestra un rendimiento mejorable, ofrece la interesante visión de la integración de distintos fisiomarcadores. La combinación de varios de ellos, de forma automatizada, potenciaría la capacidad de discriminación del modelo y permitiría identificar los pacientes en riesgo con mayor precisión, sin propiciar evaluaciones innecesarias y un uso injustificado de antibióticos (9).

Una de las cuestiones que dejó abierta la fase piloto previa de nuestro estudio fue valorar el **comportamiento del gradiente térmico en la población de RNP de extremo bajo peso** (15). Se ha considerado que estos pacientes presentan inmadurez del control vasomotor y que su capacidad de vasoconstricción periférica durante los primeros días de vida está ausente (11,258). Se plantea, entonces, la duda razonable de que se pueda detectar en ellos un descenso de la temperatura periférica igual al descrito en los RNP con peso > 1.000 g ante un episodio de SNT.

Lyon y col. analizaron los registros de monitorización del gradiente térmico en RNP de extremo bajo peso durante los 5 primeros días de vida. Los autores concluyeron que estos prematuros tienen un comportamiento poiquiloterma al nacimiento, siendo las temperaturas central y periférica similares y muy dependientes de la temperatura ambiental. Sin embargo, observaron que la capacidad de vasoconstricción maduraba de forma precoz, adquiriéndose en los 2-3 primeros días de vida (258).

En nuestro estudio, las medias diarias del gradiente térmico durante los primeros 3 días de ingreso, en este grupo de prematuros, fueron muy similares a las de los días posteriores y semejantes a las registradas en los prematuros de mayor edad gestacional y peso al nacimiento (figuras 18 y 19). Las medias diarias del gradiente durante los 2 primeros días de vida fueron superiores a las descritas por Lyon y col. (258): 1,1 °C vs. 0,4 °C (1.^{er} día) y 1,2 °C vs. 0,8 °C (2.^o día).

En base a estas observaciones, se puede interpretar que la capacidad de vasoconstricción estuvo presente desde poco después del nacimiento en los RNP de extremo bajo peso. En este sentido, no se apreciaron diferencias entre los distintos grupos de pacientes según edad gestacional y peso al nacimiento. Otro dato que apoya este hecho es el porcentaje similar de pacientes que presentaron alguna alteración precoz del gradiente térmico en los distintos grupos (tabla 39).

A partir de las 72 horas de vida, el gradiente térmico medio diario mantuvo un valor muy estable y similar entre los prematuros de distinta edad gestacional y peso al nacimiento. Todo los grupos mostraron un gradiente medio próximo a 1 °C, sin diferencias estadísticamente significativas. La

proporción de pacientes que presentó alguna alteración tardía del gradiente térmico tampoco mostró diferencias relevantes (tabla 42).

El análisis comparativo de los distintos grupos de pacientes (tablas 53 y 54) sugiere que el gradiente térmico mantiene su utilidad en el diagnóstico de la SNT en la población de prematuros más inmaduros. La capacidad del gradiente térmico de clasificar adecuadamente a los pacientes afectados o no de SNT fue ligeramente superior en los prematuros de mayor edad gestacional, hecho que se invirtió al comparar los sujetos según su peso al nacimiento. En cualquier caso, ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa.

La sensibilidad del gradiente térmico fue ligeramente inferior en los prematuros < 28 semanas y < 1.000 gramos, sin significación estadística en ninguno de los dos casos. La especificidad tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas en los distintos grupos. El riesgo relativo y la *odds ratio* diagnóstica se mantuvieron significativamente aumentados en el análisis independiente de los distintos grupos de prematuros. Ambos valores fueron considerablemente superiores en los prematuros de mayor edad gestacional y peso al nacimiento.

El valor predictivo positivo fue superior en los prematuros de menor edad gestacional y peso al nacimiento, alcanzando la significación estadística en la comparación entre sujetos con peso al nacimiento < 1.000 g vs. $\geq$ 1.000 g. El valor predictivo negativo fue superior, con tendencia a la significación estadística, en los grupos con mayor edad gestacional y peso al nacimiento. Dado que los valores predictivos dependen de la prevalencia de la enfermedad (279), la mayor incidencia de SNT en los prematuros más inmaduros podría explicar las diferencias observadas en los valores predictivos (la incidencia de SNT fue el doble en los prematuros con menor edad gestacional y peso al nacimiento (tabla 32)).

Finalmente, la comparación del rendimiento diagnóstico del gradiente térmico en función del germen causal no permitió extraer conclusiones definitivas, debido al reducido número de SNT por gram-negativos y hongos. Destaca, en cualquier caso, que todas las sepsis por estos gérmenes asociaran una alteración del gradiente térmico. Una mayor sensibilidad del

gradiente térmico en este grupo de SNT sería un hecho relevante, dado que estas infecciones entrañan un mayor riesgo de fallecimiento o morbilidad asociada (30,45,93,98).

Precocidad y valor pronóstico del gradiente térmico en los episodios de sepsis neonatal tardía

Un aspecto muy importante de la utilidad del gradiente térmico en el diagnóstico de la SNT es su **precocidad**, es decir, su capacidad de adelantar la sospecha clínica al inicio de la enfermedad. En el estudio piloto previo (15), la alteración del gradiente precedió a la elevación de la PCR en un 80% de los episodios de SNT que la asociaron.

Los resultados presentados sugieren que la alteración del gradiente térmico ocurre en una fase muy temprana del debut de la sepsis. En casi 9 de cada 10 episodios de SNT con alteración del gradiente asociada, ésta estaba presente en las 24 horas previas a la sospecha clínica. Estas alteraciones precedieron al momento del debut en casi 5 horas de forma mediana. Un porcentaje reducido de alteraciones del gradiente térmico fueron detectadas con posterioridad a otros signos clínicos, su retraso fue en todos los casos inferior a 8 horas.

La **comparación del rendimiento diagnóstico del gradiente térmico con otros signos clínicos y datos de laboratorio** presentó limitaciones, ya que todos ellos formaron parte de la definición de SNT. Esta confrontación se llevo a cabo contrastando la prevalencia de todos ellos, y la de la alteración del gradiente, en el momento del debut.

En lo referente a los datos clínicos, la alteración del gradiente térmico fue, con diferencia, el signo clínico más prevalente al inicio del episodio de SNT. En más de un 70% de los casos fue la primera anomalía que alertó sobre la infección (tabla 55). El estudio llevado a cabo por Ussat y col. (270) fue diseñado con la intención de contrastar la asociación de distintos signos clínicos con el debut de la SNT. Los autores encontraron que, de forma semejante a lo expuesto, el aumento del gradiente térmico $> 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ fue, después

de la coloración pálido-grisácea, el signo clínico concreto más prevalente en los casos de SNT con confirmación microbiológica.

En cuanto a los datos de laboratorio, los resultados fueron similares. La alteración del gradiente térmico estuvo presente con mayor frecuencia al inicio de la enfermedad que cada uno de los criterios analíticos incluidos en la definición (tabla 56). En el estudio piloto previo (15), un 80% de los episodios de SNT asociados a alteración del gradiente térmico mostraron un valor de PCR negativo en el momento de la alteración. En el estudio actual este porcentaje, aunque estuvo próximo, fue algo inferior (64%).

Es muy relevante el hecho de que, en una de cada cinco SNT que asociaron alteración del gradiente térmico, los valores de la PCR y la PCT estuvieran ambos por debajo del umbral considerado como anormal en ese momento. En algo más de uno de cada diez, el resto de datos de laboratorio fueron también todos ellos normales.

Se debe tener en consideración que el personal responsable de la atención de los pacientes no estuvo enmascarado respecto al valor del gradiente térmico durante la monitorización. La asociación entre la alteración del gradiente térmico y el riesgo de SNT es un concepto integrado en nuestra práctica clínica, en base a nuestra experiencia y a los resultados del estudio piloto (15). Ante esta situación, parte de las evaluaciones de SNT se iniciaron de forma precoz, al detectarse la alteración del gradiente térmico. La precocidad de estas evaluaciones podría justificar la baja prevalencia de otros signos clínicos y alteraciones analíticas en el momento del debut que, sin embargo, sí se pusieron de manifiesto en las 24 horas siguientes.

Por tanto, la alteración del gradiente térmico, además de mostrar una fuerte asociación con la SNT, precede al resto de signos clínicos en la mayoría de los casos, y a los datos de laboratorio en buena parte de ellos. Esta característica potencia su utilidad como herramienta de monitorización continua y detección anticipada de los episodios de SNT. Ante una alteración del gradiente térmico, la normalidad de los datos de laboratorio no excluye el desarrollo inminente de una SNT. A tenor de los resultados observados, es

aconsejable mantener una vigilancia clínica y analítica estrecha de estos pacientes.

En un porcentaje reducido de los casos, la alteración del gradiente térmico puede objetivarse con posterioridad a la sospecha por otros datos clínicos. Estas alteraciones constatadas a posteriori, si bien no ofrecen la función de anticipación, pueden ayudar en la consideración final de la sospecha y en la decisión de mantener o no la terapia antibiótica.

Otra cuestión que se plantea al analizar la asociación entre alteración del gradiente y SNT es si la magnitud del aumento del gradiente tiene alguna **implicación en el pronóstico**. Así mismo, se cuestiona si la recuperación de la normalidad del gradiente térmico debe ser interpretada por el clínico como una evolución favorable del paciente. Ambos aspectos fueron evaluados en el estudio, analizando su asociación con la mortalidad y las morbilidades asociadas a los episodios de SNT.

Las variables correspondientes a la magnitud de la alteración del gradiente térmico (gradiente máximo, medio y máximo relativo) no mostraron diferencias que sugieran una mayor morbilidad o mortalidad en aquellas SNT que asocien aumentos del gradiente térmico más pronunciados. La duración del tratamiento antibiótico tampoco se correlacionó con ninguna de estas variables. No se encontró asociación de la mortalidad o morbilidad con las horas consecutivas con gradiente térmico mantenido $> 2^{\circ}\text{C}$ ni con el tiempo transcurrido hasta su normalización.

Donde sí se encontraron diferencias fue al comparar la morbilidad y mortalidad en función del número de alteraciones del gradiente térmico. La aparición de una segunda alteración, tras la normalización de la inicial, sí fue un dato que mostró asociaciones interesantes desde el punto de vista pronóstico.

A excepción del número de pacientes que presentaron daño renal agudo, todas las variables de mortalidad y morbilidad contrastadas mostraron una proporción considerablemente superior en el grupo de pacientes con una segunda alteración del gradiente térmico. Esta diferencia tuvo significación estadística en el porcentaje de pacientes que mostraron lesiones cerebrales o

que precisaron hemoderivados. En el caso de la necesidad de drogas vasoactivas y aumento del soporte respiratorio, esta diferencia mostró tendencia a la significación estadística.

Aquellos pacientes que presentaron una segunda alteración del gradiente térmico durante el episodio de SNT también fueron más propensos a recibir un tratamiento antibiótico más prolongado. La diferencia en los días de antibiótico y en los antibiótico-días mostró tendencia a la significación estadística.

El valor pronóstico del gradiente térmico se analizó como objetivo secundario en este estudio. El número de episodios de SNT asociados a alteración del gradiente térmico fue reducido y, por ello, las conclusiones que se pueden extraer en este sentido son limitadas. En cualquier caso, ésta es la primera aproximación que se realiza a esta cuestión, y los resultados observados para el pronóstico en función del número de alteraciones son interesantes y abren la puerta a futuras investigaciones.

Especial interés cobra la diferencia observada en la proporción de pacientes con lesiones en las pruebas de neuroimagen, casi 7 veces superior en el grupo que presentó una segunda alteración del gradiente térmico. Los episodios de SNT aumentan el riesgo de presentar alteraciones del desarrollo psicomotor, parálisis cerebral y déficits sensoriales (98,151). Este resultado neurológico adverso se observa en un porcentaje importante de pacientes con ecografías cerebrales normales durante su ingreso (289,292). Por tanto, de confirmarse esta asociación, los pacientes con una segunda alteración serían candidatos a un estudio de neuroimagen ampliado y a un seguimiento del desarrollo psicomotor más estrecho.

Impacto de la monitorización del gradiente térmico sobre los episodios de sepsis neonatal tardía

Los resultados expuestos sugieren que la monitorización del gradiente térmico podría permitirnos adelantar el diagnóstico de casi tres cuartas partes de los episodios de SNT. Este margen de anticipación nos daría la oportunidad de realizar los estudios diagnósticos pertinentes de forma más precoz y, en algunos casos, el inicio muy temprano de la terapia antibiótica. Este conjunto

de beneficios podría reducir el número de SNT que son diagnosticadas en situación de inflamación sistémica severa, mejorando de esta forma su pronóstico (242). Se ha estimado que, en casi la mitad de los *exitus* secundarios a SNT, el paciente fallece en las 48 horas posteriores al debut (30).

El diseño de este estudio estuvo orientado a evaluar la asociación y, en caso de existir ésta, la relación temporal entre la alteración del gradiente térmico y el inicio de los episodios de SNT. La monitorización del gradiente térmico, salvo en un reducido número de pacientes, se llevó a cabo de forma universal. Por ello, la capacidad de extraer conclusiones respecto al impacto de la monitorización sobre el pronóstico de los episodios de SNT es muy limitada.

Sin embargo, dado que hubo 6 episodios de SNT que tuvieron lugar sin estar el paciente monitorizado, se aprovechó esta circunstancia para comparar la evolución de estos episodios con aquellos en los que la información del gradiente térmico sí estuvo disponible en su diagnóstico y manejo. Al margen de las limitaciones propias del diseño, ambos grupos de episodios fueron homogéneos en cuanto a las variables demográficas recogidas y la proporción de infecciones por gérmenes gram-positivos.

A pesar del reducido número de SNT diagnosticadas sin estar el gradiente térmico monitorizado, los resultados muestran un pronóstico más favorable, en términos de mortalidad y morbilidad, en las sepsis que se produjeron durante el período de monitorización.

La probabilidad de fallecer durante el episodio de SNT fue 10 veces superior si éste sucedió sin estar el gradiente térmico del paciente monitorizado. La mitad de los episodios de SNT acontecidos en pacientes no monitorizados tuvo un curso fulminante, siendo el paciente *éxitus* en las 48 horas siguientes a su aparición. Sin embargo, esta situación fue marginal en el grupo de episodios diagnosticados durante la monitorización, ocurriendo en tan solo uno de los 31 episodios.

Aunque solo se alcanzó la significación estadística en la proporción de pacientes que requirió hemoderivados, la comparación de las variables de morbilidad entre los dos grupos de episodios de SNT mostró diferencias muy

interesantes. El porcentaje de pacientes que presentó lesiones en la neuroimagen, daño renal agudo o precisó drogas vasoactivas o aumento del soporte respiratorio fue, en cada caso, aproximadamente la mitad en el grupo de episodios diagnosticados durante la monitorización respecto a los que no.

La tasa de mortalidad de la SNT en la población de RNP grandes inmaduros ha sido fijada por distintos autores en un 17-23% (2,30,34,149). La mortalidad del global de los episodios de SNT acontecidos durante el período de estudio fue del 16,2, ligeramente por debajo del límite inferior de este rango. Si analizamos independientemente sólo los episodios que debutaron bajo monitorización del gradiente térmico, este porcentaje fue del 6,5%, muy inferior al intervalo propuesto.

Otro aspecto a destacar es que, en 5 de las 6 sepsis diagnosticadas fuera de la monitorización, ésta había sido suspendida por el facultativo ante los días de vida y la estabilidad del paciente. Como consecuencia, la edad cronológica media de los pacientes de este grupo en el momento del debut fue 21 días superior que la del grupo de sepsis bajo la monitorización. Makhoul y col. describieron una mortalidad precoz por SNT mayor a menor edad cronológica en el momento de su aparición (45). Por tanto, habría sido de esperar un resultado contrario al observado, es decir, los episodios de SNT diagnosticados fuera de monitorización tuvieron una evolución más desfavorable, a pesar del estado de madurez más avanzado de los pacientes que los padecieron.

Moorman y col. llevaron a cabo un estudio prospectivo, multicéntrico, controlado y aleatorizado para evaluar el impacto del índice HRC, otro fisiomarcador (242). Los autores encontraron una reducción absoluta del riesgo de muerte en los 30 días posteriores a un episodio de SNT del 6,1%. Previamente a este estudio, había sido descrito un riesgo 5-6 veces superior de padecer un evento adverso ante un índice HRC alterado. En nuestro estudio, estimamos un riesgo casi 10 veces superior de SNT tras una alteración del gradiente térmico. Por tanto, una reducción de la mortalidad por SNT en los pacientes sometidos a monitorización del gradiente térmico, como la sugerida, sería plausible.

Limitaciones del estudio y futuros campos de investigación

Este estudio tiene ciertas limitaciones que deben ser tenidas en consideración. Como se ha explicado anteriormente, durante los primeros 20 meses del estudio las gestantes con amenaza de parto previa a la semana 28.^a eran derivadas al hospital de referencia. La composición global de la muestra, como consecuencia, contiene una proporción inferior a la esperable de prematuros extremos. El análisis por grupos de edad gestacional y peso encontró diferencias significativas en los valores predictivos entre los grupos. Por ello, las estimaciones del rendimiento diagnóstico en el global de la muestra pueden ofrecer cierta discrepancia con el real en la población general de RNP grandes inmaduros.

Otra limitación a considerar es que, el ajuste de la temperatura del aire de la incubadora, el registro del gradiente térmico y la detección de sus alteraciones fueron procedimientos llevados a cabo de forma manual. Esta falta de automatización de las actuaciones introduce una incertidumbre en la consideración de los episodios de alteración del gradiente térmico. Con el fin de incrementar la validez interna del estudio, esta limitación se contrarrestó mediante la revisión retrospectiva de los registros del gradiente térmico. Esta comprobación se realizó de forma enmascarada respecto a la variable SNT confirmada, probable o SNT inexistente.

En lo referente a la validez externa del estudio, la generalización de estos resultados a otros entornos de cuidados intensivos neonatales puede tener ciertas limitaciones. La definición de alteración del gradiente térmico empleada parte de un estado previo de normalidad de éste, basado en actuaciones por parte del personal de enfermería para mantenerlo minimizado. La reproducción de este modelo lleva implícita, por tanto, la aplicación de los mismos protocolos y el adiestramiento consiguiente del personal.

Otra consecuencia derivada de la ausencia de automatización es que no fue posible el enmascaramiento del personal respecto al valor del gradiente térmico. Los facultativos pudieron, por tanto, incluir la alteración del gradiente en la decisión de realizar una evaluación de SNT. Este hecho no debió de influir en el rendimiento diagnóstico estimado, ya que la asignación final de la variable SNT confirmada, probable o SNT inexistente se decidió sin incluir la

alteración del gradiente térmico y de forma enmascarada respecto a este dato. Si pudieron verse interferidos los cálculos de precocidad: si los clínicos no hubieran conocido el valor del gradiente, la antelación del gradiente respecto al momento del debut podría haber sido superior, ya que buena parte de las evaluaciones se habrían realizado más tarde al no haberse detectado la alteración.

Los resultados de este estudio vienen a corroborar la fuerte relación entre la alteración del gradiente térmico y el desarrollo de una SNT, asociación ya postulada en nuestro primer trabajo y reafirmada recientemente por otro estudio prospectivo (270). Se plantea en este punto la necesidad de nuevas líneas de investigación orientadas, ya no a evaluar la conexión entre gradiente térmico y SNT, sino a cuestiones más concretas de esta asociación y su relevancia.

Las limitaciones previamente descritas ponen de manifiesto la necesidad de una automatización del modelo. La mayoría de las incubadoras actuales permiten la monitorización dual de las temperaturas central y periférica, sin embargo, el ajuste de la temperatura del aire de la incubadora, en la modalidad servo-controlada, responde únicamente al valor prefijado de la temperatura central, que es por sí sola incapaz de reflejar una situación de termoneutralidad (258). Por todo ello, la idoneidad de los sistemas actuales de servo-control está en entredicho (261,262) y estaría justificada la investigación y el diseño de nuevas versiones que incluyan el valor del gradiente térmico en el ajuste de la temperatura ambiental de la incubadora. Estos nuevos desarrollos podrían incluir recursos que alertaran al clínico de los aumento del gradiente térmico refractarios a las modificaciones de la temperatura ambiental configuradas.

A partir del análisis descriptivo de los registros del gradiente térmico y, de forma coincidente con el estudio de Ussat y col. (270), parece adecuado aceptar como anormal un gradiente térmico $> 2^{\circ}\text{C}$. En base al estudio piloto previo, en el actual se definió la alteración del gradiente térmico como un aumento superior a 2°C durante al menos 4 horas. Investigaciones posteriores podrían establecer puntos de corte con mayor capacidad de discriminación, en función del número de horas consecutivas con gradiente $> 2^{\circ}\text{C}$ y tiempo de normalización.

Los resultados presentados sugieren una evolución más desfavorable en aquellos pacientes que presentaron varias alteraciones del gradiente térmico durante el episodio de SNT. Parte de las variables analizadas mostraron tendencia a la significación estadística. Serían necesarios nuevos estudios, con un número mayor de episodios de SNT, que permitieran concretar el valor pronóstico de esta característica.

Otras cuestiones más concretas requerirían de un estudio controlado y aleatorizado, de carácter multicéntrico. Este diseño permitiría una aproximación más exacta a la precocidad del gradiente térmico y a su comparación con los signos clínicos y datos de laboratorio. El impacto de la monitorización del gradiente térmico sobre el pronóstico global de los pacientes y la evolución de los episodios de SNT requiere, igualmente, de un estudio de estas características. Sería interesante analizar, del mismo modo, si la monitorización del gradiente térmico modificaría el uso de antibióticos y si traduciría otros beneficios derivados de una mejor vigilancia del ambiente térmico.

VI. CONCLUSIONES

Tras el estudio realizado, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. La monitorización continua del gradiente térmico es un procedimiento no invasivo y factible. Los recién nacidos prematuros grandes inmaduros mantienen un gradiente térmico de aproximadamente 1 °C durante los primeros 14 días de vida. Un gradiente térmico superior a 2 °C debe de ser considerado como una situación anormal. Estos valores son aplicables a esta población independientemente de la edad gestacional y del peso al nacimiento.
2. Las alteraciones del gradiente térmico muestran una fuerte asociación con la existencia o desarrollo inminente de un episodio de sepsis neonatal tardía. El gradiente térmico se comporta como un fisiomarcador de esta enfermedad, siendo la probabilidad de sepsis tardía muy baja si éste se mantiene normal.
3. Ante un gradiente térmico aumentado de forma persistente, aproximadamente la mitad de los pacientes padecen o desarrollan a corto plazo una complicación potencialmente grave que, se corresponde en la mayoría de los casos con un episodio de sepsis neonatal tardía. Está justificado en estos casos, por tanto, una vigilancia clínica y analítica estrecha del paciente y el inicio precoz del tratamiento apropiado según su evolución.
4. Cuando el episodio de sepsis neonatal tardía asocia un gradiente térmico alterado, éste ocurre en una fase muy temprana del debut y precede así, al resto de signos clínicos en la mayoría de los casos. En lo referente a los datos de laboratorio, es frecuente que todos o parte de los biomarcadores permanezcan aún inalterados en el momento de la alteración del gradiente. Por ello, la ausencia de otros signos clínicos o la normalidad de los datos de laboratorio no excluye el desarrollo inminente de una sepsis neonatal tardía ante la aparición de un gradiente térmico alterado.

5. Aquellos pacientes que manifiestan más de una alteración del gradiente térmico en el transcurso de la sepsis podrían asociar un peor pronóstico. En nuestra muestra, fueron más propensos a precisar la administración de hemoderivados y a desarrollar lesiones cerebrales relacionadas con el episodio. Ni la magnitud de la alteración del gradiente térmico ni su duración mostraron asociación con la mortalidad o la morbilidad del episodio.
6. Se necesitan nuevos estudios de investigación, controlados y multicéntricos, que profundicen en aspectos concretos de la asociación entre el gradiente térmico y la sepsis neonatal tardía. Entre estas cuestiones se debería incluir el impacto de la monitorización del gradiente sobre el pronóstico de la sepsis, relación que sugiere nuestro estudio.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Estimates in saving newborn lives. State of the World's Newborns. 2001:1–49.
2. López-Sastre J, Fernández-Colomer B. Sepsis en el recién nacido. *An Pediatr Contin*. 2005;3(1):18–27.
3. Bentlin MR, de Souza Rugolo LM. Late-onset Sepsis: Epidemiology, Evaluation, and Outcome. *NeoReviews*. 2010;11(8):e426–35.
4. Wu T-W, Tabangin M, Kusano R, Ma Y, Ridsdale R, Akinbi H. The Utility of Serum Hepcidin as a Biomarker for Late-Onset Neonatal Sepsis. *J Pediatr*. 2013;162(1):67–71.
5. Polin RA, Randis TM. Biomarkers for late-onset neonatal sepsis. *Genome Med*. 2010;2(9):58.
6. Buttery JP. Blood cultures in newborns and children: optimising an everyday test. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2002;87(1):F25–8.
7. Sarkar S, Bhagat I, DeCristofaro JD, Wiswell TE, Spitzer AR. A study of the role of multiple site blood cultures in the evaluation of neonatal sepsis. *J Perinatol*. 2005;26(1):18–22.
8. Jordan JA. Molecular diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):411–9.
9. Ramat-Gan I, Tzrifin I, Center T-H. Pilot Study of a New Mathematical Algorithm for Early Detection of Late-Onset Sepsis in Very Low-Birth-Weight Infants. *Am J Perinatol*. 2014;32(4):321-30.
10. Simbruner G. Temperature measurements and distribution of temperatures throughout the body in neonates. En: Okken A, Koch J, editors. *Thermoregulation of sick and low birth weight neonates. Temperature control. Temperature monitoring. Thermal environment*. New York: Springer-Verlag; 1995. P. 53-62.
11. Knobel RB, Holditch-Davis D, Schwartz TA, Wimmer JE. Extremely low birth weight preterm infants lack vasomotor response in relationship to cold body temperatures at birth. *J Perinatol*. 2009;29(12):814–21.

12. Sherman TI, Greenspan J, St.Clair N, Touch S, Shaffer T. Optimizing the Neonatal Thermal Environment. *Neonatal Netw J Neonatal Nurs.* 2006;25(4):251–60.
13. Lyon AJ, Freer Y. Goals and options in keeping preterm babies warm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(1):F71–4.
14. Horns KM. Comparison of two microenvironments and nurse caregiving on thermal stability of ELBW infants. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses.* 2002;2(3):149–60.
15. Leante-Castellanos JL, Lloreda-García JM, García-González A, Llopis-Baño C, Fuentes-Gutiérrez C, Alonso-Gallego JA, et al. Central-peripheral temperature gradient: an early diagnostic sign of late-onset neonatal sepsis in very low birth weight infants. *J Perinat Med.* 2012;40(5):571-6.
16. Messaritakis J, Anagnostakis D, Laskari H, Katerelos C. Rectal-skin temperature difference in septicemic newborn infants. *Arch Dis Child.* 1990;65(4 Spec No):380–2.
17. Bhandari V, Narang A. Thermoregulatory alterations as a marker for sepsis in normothermic premature neonates. *Indian Pediatr.* 1992;29(5):571.
18. Hyde TB, Hilger TM, Reingold A, Farley MM, O'Brien KL, Schuchat A. Trends in Incidence and Antimicrobial Resistance of Early-Onset Sepsis: Population-Based Surveillance in San Francisco and Atlanta. *Pediatrics.* 2002;110(4):690–5.
19. 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):e77.
20. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Meurs KPV, et al. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli Disease Continues. *Pediatrics.* 2011;127(5):817–26.
21. Centers for Disease Control and Prevention (2005). Early-onset and late-onset neonatal group b streptococcal disease—United States, 1996–2004. *Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep.* 2005;54(47):1205–8.

22. Centers for Disease Control and Prevention (2010). Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Revised guideline from CDC. *Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 2010;59(RR-10):1–32.
23. Venkatesh MP, Garcia-Prats JA. Management of neonatal sepsis by Gram-negative pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6(6):929–38.
24. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin DK, et al. Early and Late Onset Sepsis in Late Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(12):1052–6.
25. Sastre JB, Cotallo GD, Colomer BF. Neonatal sepsis of vertical transmission: An epidemiological study from the “Grupo de Hospitales Castrillo.” *J Perinat Med*. 2000;28(4):309–15.
26. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309–32.
27. Ferrieri P, Wallen LD. Neonatal Bacterial Sepsis. En Gleason CA, Juul SE. *Avery’s Disease of the Newborn*. 9ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. 550–562.
28. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal Infectious Diseases. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(2):367–89.
29. Didier C, Streicher M-P, Chognot D, Campagni R, Schnebelen A, Messer J, et al. Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics. *Eur J Pediatr*. 2012;171(4):681–7.
30. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2):285–91.
31. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(1):F9–14.
32. Gastmeier P, Geffers C, Schwab F, Fitzner J, Obladen M, Rüden H. Development of a surveillance system for nosocomial infections: the component for neonatal intensive care units in Germany. *J Hosp Infect*.

2004;57(2):126–31.

33. Baltimore RS. Neonatal nosocomial infections. *Semin Perinatol.* 1998;22(1):25–32.
34. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928–2003. *Pediatrics.* 2005;116(3):595–602.
35. Chu A, Hageman JR, Schreiber M, Alexander K. Antimicrobial therapy and late onset sepsis. *NeoReviews.* 2012;13(2):e94–102.
36. Larru B, Zaoutis TE. Infection and Immunity. En Polin RA, Spitzer AR. *Fetal and Neonatal Secrets.* 3ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. 316-369.
37. Mullett MD, Cook EF, Gallagher R. Nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 1998;18(2):112–5.
38. Hentschel J, de Veer I, Gastmeier P, Rüden H, Obladen M. Neonatal nosocomial infection surveillance: incidences by site and a cluster of necrotizing enterocolitis. *Infection.* 1999;27(4-5):234–8.
39. Brodie SB, Sands KE, Gray JE, Parker RA, Goldmann DA, Davis RB, et al. Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(1):56–65.
40. López SJB, Coto CD, Fernández CB, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the “Grupo de Hospitales Castrillo”. *J Perinat Med.* 2002;30(2):149.
41. Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *The Lancet.* 2005;365(9465):1175–88.
42. Nagata E, Brito ASJ, Matsuo T. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit: incidence and risk factors. *Am J Infect Control.* 2002;30(1):26–31.
43. Halder D, Haque ME, Zabidi MH, Kamaruzzaman A. Nosocomial bacterial sepsis in babies weighing 1000-1499 g in Kelantan. *Med J Malaysia.*

- 1999;54(1):52–7.
44. Geffers C, Baerwolff S, Schwab F, Gastmeier P. Incidence of healthcare-associated infections in high-risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birthweight infants. *J Hosp Infect.* 2008;68(3):214–21.
45. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Pathogen-Specific Early Mortality in Very Low Birth Weight Infants with Late-Onset Sepsis: A National Survey. *Clin Infect Dis.* 2005;40(2):218–24.
46. Kollmann TR, Crabtree J, Rein-Weston A, Blimkie D, Thommai F, Wang XY, et al. Neonatal innate TLR-mediated responses are distinct from those of adults. *J Immunol.* 2009;183(11):7150–60.
47. Belderbos ME, Levy O, Stalpers F, Kimpen JL, Meyaard L, Bont L. Neonatal Plasma Polarizes TLR4-Mediated Cytokine Responses towards Low IL-12p70 and High IL-10 Production via Distinct Factors. *PLoS ONE.* 2012;7(3):e33419.
48. Carr R. Neutrophil Production and Function in Newborn Infants. *Br J Haematol.* 2000;110(1):18–28.
49. Guilmot A, Hermann E, Braud VM, Carlier Y, Truysens C. Natural Killer Cell Responses to Infections in Early Life. *J Innate Immun.* 2011;3(3):280–8.
50. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK, Capparelli E. Immunotherapy in Neonatal Sepsis: Advances in Treatment and Prophylaxis. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(2):177–81.
51. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, cia, Zago C, Augusta U, et al. IgG Placental Transfer in Healthy and Pathological Pregnancies. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:985646.
52. Van den Berg JP, Westerbeek EAM, van der Klis FRM, Berbers GAM, Van Elburg RM. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum Dev.* 2011;87(2):67–72.
53. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL, Bauer CR, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J.*

1998;17(7):593.

54. Høgåsen AKM, Overlie I, Hansen TWR, Abrahamsen TG, Finne PH, Høgåsen K. The analysis of the complement activation product SC5 b-9 is applicable in neonates in spite of their profound C9 deficiency. *J Perinat Med.* 2000;28(1):39-48.
55. Bizzarro MJ, Jiang Y, Hussain N, Gruen JR, Bhandari V, Zhang H. The Impact of Environmental and Genetic Factors on Neonatal Late-Onset Sepsis. *J Pediatr.* 2011;158(2):234–8.e1.
56. Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics.* 2008;122(3):479–85.
57. Holmes CL, Russell JA, Walley KR. Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock: role in prognosis and potential for therapy. *Chest.* 2003;124(3):1103–15.
58. Terrin G, Passariello A, De Curtis M, Manguso F, Salvia G, Lega L, et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics.* 2012;129(1):e40–5.
59. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117(2):e137–42.
60. Harbarth S, Sudre P, Dharan S, Cadenas M, Pittet D. Outbreak of *Enterobacter cloacae* related to understaffing, overcrowding, and poor hygiene practices. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(9):598–603.
61. Campbell JR, Zaccaria E, Mason Jr EO, Baker CJ. Epidemiological analysis defining concurrent outbreaks of *Serratia marcescens* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive-care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998;924–8.
62. Stoll BJ, Temprosa M, Tyson JE, Papile L-A, Wright LL, Bauer CR, et al. Dexamethasone therapy increases infection in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 1999;104(5):e63–e63.

63. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159(5):720–5.
64. Shetty SS, Harrison LH, Hajjeh RA, Taylor T, Mirza SA, Schmidt AB, et al. Determining risk factors for candidemia among newborn infants from population-based surveillance: Baltimore, Maryland, 1998-2000. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(7):601–4.
65. Samanta S, Farrer K, Breathnach A, Heath PT. Risk factors for late onset gram-negative infections: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(1):F15–8.
66. López Sastre J, Fernández C, Coto Cotallo G, Ramos A. Estudio prospectivo sobre catéteres epicutáneos en neonatos. Grupo de Hospitales Castrillo. *An Esp Pediatr*. 2000;53(2):138–47.
67. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ, et al. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. *Pediatrics*. 1996;98(3):357–61.
68. Polin RA, Saiman L. Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *NeoReviews*. 2003;4(3):e81–9.
69. Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, Banerjee S, Allen-Bridson K, Morrell G, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control*. 2009;37(10):783–805.
70. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A Semiquantitative Culture Method for Identifying Intravenous-Catheter-Related Infection. *N Engl J Med*. 1977;296(23):1305–9.
71. Cernada M, Brugada M, Golombek S, Vento M. Ventilator-associated pneumonia in neonatal patients: an update. *Neonatology*. 2013;105(2):98–107.
72. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect*

- Control. 2004;32(8):470.
73. Srinivasan PS, Brandler MD, D'Souza A. Necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol. 2008;35(1):251–72.
 74. Sankaran K, Puckett B, Lee DS, Seshia M, Boulton J, Qiu Z, et al. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;39(4):366–72.
 75. Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. J Pediatr. 1990;117(1 Pt 2):S6–13.
 76. Mai V, Young CM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Casella G, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. PloS One. 2011;6(6):e20647.
 77. Gordon P, Christensen R, Weitkamp J-H, Maheshwari A. Mapping the new world of necrotizing enterocolitis (NEC): Review and opinion. E-J Neonatol Res. 2012;2(4):145.
 78. Clark RH, Gordon P, Walker WM, Laughon M, Smith PB, Spitzer AR. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. J Perinatol. 2011;32(3):199–204.
 79. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J Pediatr. 1996;129(1):63–71.
 80. Grupo de Hospitales Castrillo. Meningitis neonatal. Estudio epidemiológico del Grupo de Hospitales Castrillo. An Esp Pediatr. 2002;56(6):556–63.
 81. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. To Tap or Not to Tap: High Likelihood of Meningitis Without Sepsis Among Very Low Birth Weight Infants. Pediatrics. 2004;113(5):1181–6.
 82. Feigin RD, McCracken GH, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. Pediatr Infect Dis J. 1992;11(9):785–814.
 83. Bonadio WA, Stanco L, Bruce R, Barry D, Smith D. Reference values of

- normal cerebrospinal fluid composition in infants ages 0 to 8 weeks. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11(7):589–91.
84. Visser VE, Hall RT. Lumbar puncture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr.* 1980;96(6):1063–7.
 85. Bauer S, Eliakim A, Pomeranz A, Regev R, Litmanovits I, Arnon S, et al. Urinary tract infection in very low birth weight preterm infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(5):426–9.
 86. Davenport M, Doig CM. Wound infection in pediatric surgery: a study in 1,094 neonates. *J Pediatr Surg.* 1993;28(1):26–30.
 87. Upperman JS, Sheridan RL, Marshall J. Pediatric surgical site and soft tissue infections. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(3 Suppl):S36–41.
 88. Rubin LG, Sánchez PJ, Siegel J, Levine G, Saiman L, Jarvis WR, et al. Evaluation and treatment of neonates with suspected late-onset sepsis: a survey of neonatologists' practices. *Pediatrics.* 2002;110(4):e42–e42.
 89. Munson DA, Evans JR. Health care-acquired infections in the nursery. En Gleason CA, Juul SE. *Avery's Disease of the Newborn.* 9ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. 551-64.
 90. Lim WH, Lien R, Huang Y-C, Chiang M-C, Fu R-H, Chu S-M, et al. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol.* 2012;53(4):228–34.
 91. Karlowicz MG, Buescher ES, Surka AE. Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988–1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. *Pediatrics.* 2000;106(6):1387–90.
 92. Alshaikh B, Yee W, Lodha A, Henderson E, Yusuf K, Sauve R. Coagulase-negative staphylococcus sepsis in preterm infants and long-term neurodevelopmental outcome. *J Perinatol* 2014;34(2):125-9.
 93. Carey AJ, Saiman L, Polin RA. Hospital-acquired infections in the NICU: epidemiology for the new millennium. *Clin Perinatol.* 2008;35(1):223–49.
 94. Lessa FC, Edwards JR, Fridkin SK, Tenover FC, Horan TC, Gorwitz RJ. Trends in incidence of late-onset methicillin-resistant *Staphylococcus*

- aureus infection in neonatal intensive care units: data from the National Nosocomial Infections Surveillance System, 1995–2004. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(7):577–81.
95. Iacobelli S, Colomb B, Bonsante F, Astruc K, Ferdynus C, Bouthet M-F, et al. Successful control of a Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a neonatal intensive care unit: a retrospective, before-after study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:440.
96. Ramsing BG, Arpi M, Andersen EA, Knabe N, Mogensen D, Buhl D, et al. First Outbreak with MRSA in a Danish Neonatal Intensive Care Unit: Risk Factors and Control Procedures. *PLoS ONE.* 2013;8(6):e66904.
97. Iwamoto M, Mu Y, Lynfield R, Bulens SN, Nadle J, Aragon D, et al. Trends in invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Pediatrics.* 2013;132(4):e817–24.
98. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA.* 2004;292(19):2357–65.
99. Downey LC, Smith PB, Benjamin DK. Risk Factors and Prevention of Late Onset Sepsis in Premature Infants. *Early Hum Dev.* 2010;86(Suppl 1):7–12.
100. Bisson G, Fishman NO, Patel JB, Edelstein PH, Lautenbach E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: risk factors for colonization and impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23(5):254–60.
101. Donskey CJ. The Role of the Intestinal Tract as a Reservoir and Source for Transmission of Nosocomial Pathogens. *Clin Infect Dis.* 2004;39(2):219–26.
102. Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF, King JH, Lippert WE, Iglesias T, et al. The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I beta-lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis.* 1995;21(5):1107–13.

103. Mammina C, Di Carlo P, Cipolla D, Giuffrè M, Casuccio A, Di Gaetano V, et al. Surveillance of multidrug-resistant gram-negative bacilli in a neonatal intensive care unit: prominent role of cross transmission. *Am J Infect Control*. 2007;35(4):222–30.
104. Shanmuganathan C, Ananthakrishnan A, Jayakeerthi SR, Kanungo R, Kumar A, Bhattacharya S, et al. Learning from an outbreak: ESBL- the essential points. *Indian J Med Microbiol*. 2004;22(4):255–7.
105. Maragakis LL, Winkler A, Tucker MG, Cosgrove SE, Ross T, Lawson E, et al. Outbreak of Multidrug-Resistant *Serratia marcescens* Infection in a Neonatal Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(5):418–23.
106. MC D'Agata E, Venkataraman L, DeGirolami P, Samore M. Molecular epidemiology of ceftazidime-resistant gram-negative bacilli on inanimate surfaces and their role in cross-transmission during nonoutbreak periods. *J Clin Microbiol*. 1999;37(9):3065–7.
107. Anthony M, Bedford-Russell A, Cooper T, Fry C, Heath PT, Kennea N, et al. Managing and preventing outbreaks of Gram-negative infections in UK neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(6):F549–53.
108. Kaufman DA. Aiming for Zero: Preventing Invasive Candida Infections in Extremely Preterm Infants. *NeoReviews*. 2011;12(7):e381–92.
109. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, et al. Risk factors for Candida species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(12):1119–24.
110. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, Shetty S, Horan T. Changing incidence of Candida bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. *Pediatrics*. 2006;117(5):1680–7.
111. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol*. 2003;20(3):153–63.
112. Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111

- cases. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(6):504–8.
113. Shattuck KE, Cochran CK, Zabransky RJ, Pasarell L, Davis JC, Malloy MH. Colonization and infection associated with *Malassezia* and *Candida* species in a neonatal unit. *J Hosp Infect*. 1996;34(2):123–9.
114. Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, Fanaroff AA. Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics*. 1986;78(2):225–32.
115. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):439–79.
116. Parker MM, Hazelzet JA, Carcillo JA. Pediatric considerations. *Crit Care Med*. 2004;32(11):S591–4.
117. Golombek SG, Fariña D, Sola A, Baquero H, Cabañas F, Dominguez F, et al. Second Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology: hemodynamic management of newborns. *Rev Panam Salud Pública*. 2011;29(4):281–302.
118. Kluckow M, Seri I, Evans N. Echocardiography and the neonatologist. *Pediatr Cardiol*. 2008;29(6):1043–7.
119. Kluckow M, Seri I, Evans N. Functional echocardiography: an emerging clinical tool for the neonatologist. *J Pediatr*. 2007;150(2):125–30.
120. Kluckow M, Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82(3):F182–7.
121. Fortune P-M, Wagstaff M, Petros A. Cerebro-splanchnic oxygenation ratio (CSOR) using near infrared spectroscopy may be able to predict splanchnic ischaemia in neonates. *Intensive Care Med*. 2001;27(8):1401–7.
122. Engle WA, others. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics*. 2008;121(2):419–32.
123. Teng R-J, Wu T-J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. 2013;112(4):177–84.
124. MacLaren G, Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation and sepsis.

- Crit Care Resusc. 2007;9(1):76-80.
125. Park W, Paust H, Schröder H. Lipid infusion in premature infants suffering from sepsis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1984;8(3):290-2.
 126. Gordon A, Jeffery HE. Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(3):CDC004501.
 127. Yurdakök M. Antibiotic use in neonatal sepsis. Turk J Pediatr. 1997;40(1):17-33.
 128. Fernando AMR, Heath PT, Menson EN. Antimicrobial policies in the neonatal units of the United Kingdom and Republic of Ireland. J Antimicrob Chemother. 2008;61(3):743-5.
 129. Mesna J, Gatell JM, García JE. Guía de terapéutica antimicrobiana 2013. 23ª ed. Barcelona: Ediciones Escofet Zamora, S.L; 2013. 411-412 p.
 130. Chiu C-H, Michelow IC, Cronin J, Ringer SA, Ferris TG, Puopolo KM. Effectiveness of a guideline to reduce vancomycin use in the neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J. 2011;30(4):273-8.
 131. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M, et al. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011;96(1):F4-8.
 132. Heath PT, Nik Yusoff NK, Baker CJ. Neonatal meningitis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003;88(3):F173-8.
 133. Puopolo KM. Infecciones bacterianas y fúngicas. En: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. Manual de cuidados neonatales. 4ª ed. Barcelona: Masson;2005.330-360.
 134. Hemels MAC, van den Hoogen A, Verboon-Maciolek MA, Fleer A, Krediet TG. Shortening the antibiotic course for the treatment of neonatal coagulase-negative staphylococcal sepsis: fine with three days? Neonatology. 2012;101(2):101-5.
 135. Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22

- months. *Pediatrics*. 2006;117(1):84–92.
136. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004;38(2):161–89.
137. Couto RC, Barbosa JA, Pedrosa TM, Biscione FM. C-reactive protein-guided approach may shorten length of antimicrobial treatment of culture-proven late-onset sepsis: an intervention study. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(2):240–5.
138. Ehl S, Gering B, Bartmann P, Högel J, Pohlandt F. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics*. 1997;99(2):216–21.
139. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 2010;38(11):2229–41.
140. Harris MC, Polin RA. Diagnosis of neonatal sepsis. En Spitzer AR. *Intensive care of the fetus and neonate*. 2ª ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. 1115-23.
141. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):1–45.
142. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD001239.
143. Brocklehurst P, Farrell B, King A, Juszczak E, Darlow B, Haque K, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2011;365(13):1201–11.
144. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:CD001239.
145. Carr R, Modi N, Doré CJ. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(3):CD003066.

146. Gathwala G, Walia M, Bala H, Singh S. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in preterm neonates with sepsis and relative neutropenia: a randomized, single-blind, non-placebo-controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2012;58(1):12–8.
147. Carr R, Brocklehurst P, Doré CJ, Modi N. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor administered as prophylaxis for reduction of sepsis in extremely preterm, small for gestational age neonates (the PROGRAMS trial): a single-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9659):226–33.
148. Kuhn P, Messer J, Paupe A, Espagne S, Kacet N, Mouchnino G, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of prophylactic recombinant granulocyte-colony stimulating factor in preterm neonates with neutropenia. *J Pediatr*. 2009;155(3):324–30.
149. Levit O, Bhandari V, Li F-Y, Shabanova V, Gallagher PG, Bizzarro MJ. Clinical and laboratory factors that predict death in very low birth weight infants presenting with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(2):143.
150. Donovan EF, Sparling K, Lake MR, Narendran V, Schibler K, Haberman B, et al. The investment case for preventing NICU-associated infections. *Am J Perinatol*. 2013;30(3):179.
151. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(3):290–7.
152. Fisher RG. Neonatal osteomyelitis. *NeoReviews*. 2011;12(7):e374–80.
153. Graham III PL. Simple strategies to reduce healthcare associated infections in the neonatal intensive care unit: line, tube, and hand hygiene. *Clin Perinatol*. 2010;37(3):645–53.
154. Lam BC, Lee J, Lau YL. Hand hygiene practices in a neonatal intensive care unit: a multimodal intervention and impact on nosocomial infection. *Pediatrics*. 2004;114(5):e565–71.
155. Curry S, Honeycutt M, Goins G, Gilliam C. Catheter-associated

- bloodstream infections in the NICU: getting to zero. Neonatal Netw J Neonatal Nurs. 2009;28(3):151–5.
156. O’Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis. 2011;52(9):e162.
157. Powers RJ, Wirtschafter DW. Decreasing central line associated bloodstream infection in neonatal intensive care. Clin Perinatol. 2010;37(1):247.
158. Li S, Bizzarro MJ. Prevention of central line associated bloodstream infections in critical care units. Curr Opin Pediatr. 2011;23(1):85.
159. Furman L, Taylor G, Minich N, Hack M. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low-birth-weight infants. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003;157(1):66–71.
160. Patel AL, Johnson TJ, Engstrom JL, Fogg LF, Jegier BJ, Bigger HR, et al. Impact of early human milk on sepsis and health-care costs in very low birth weight infants. J Perinatol. 2013;33(7):514–9.
161. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. The Lancet. 1990;336(8730):1519–23.
162. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. J Pediatr. 2010;156(4):562–7.
163. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Evid-Based Child Health. 2014;9(3):584–671.
164. Manzoni P, Ilaria S, Messner H, Magaldi R, Cattani S, Betta M, et al. A multicenter, randomized trial on prophylactic bovine lactoferrin in preterm neonates for prevention of late-onset sepsis. Early Hum Dev. 2008;84:S7–8.
165. Pammi M, Abrams SA. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev.

2011;(10):CD007137.

166. Horbar JD, Rogowski J, Plsek PE, Delmore P, Edwards WH, Hocker J, et al. Collaborative Quality Improvement for Neonatal Intensive Care. *Pediatrics*. 2001;107(1):14–22.
167. Edwards WH, Conner JM, Soll RF. The Effect of Prophylactic Ointment Therapy on Nosocomial Sepsis Rates and Skin Integrity in Infants With Birth Weights of 501 to 1000 g. *Pediatrics*. 2004;113(5):1195–203.
168. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(7):635–9.
169. Israel National VLBW Infant Database [Internet]. The Gertner Institute;2008 [citado 10 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.gertnerinst.org.il/e/871/255.htm>
170. The Canadian Neonatal Network [Internet]. The Canadian Neonatal Network;2009 [citado 10 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.canadianneonatalnetwork.org/portal/>
171. NICHD Neonatal research network [Internet]. NICHD [actualizado 9 Agosto 2014; citado 10 Octubre 2014]. Disponible en: <https://www.nichd.nih.gov/research/supported/Pages/nrn.aspx>
172. Neonatal infections surveillance network [Internet]. NeonIN [citado 10 Feb 2014]. Disponible en: <https://www.neonin.org.uk/#/home>
173. German Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System [Internet]. NZR [actualizado 5 Febrero 2016; citado 10 Marzo 2016]. Disponible en: <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/neo-kiss/>
174. Grupo de Hospitales Castrillo [Internet]. Sociedad Española de Neonatología;2009 [actualizado 19 Marzo 2016; citado 10 Marzo 2016]. Disponible en : <http://www.seneonatal.es/Comisionesygruposdetrabajos/GrupoCastrillo/tabid/75/Default.aspx>

175. Kumar Y, Qunibi M, Neal TJ, Yoxall CW. Time to positivity of neonatal blood cultures. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2001;85(3):F182–6.
176. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Isr J Med Sci.* 1994;30(5-6):430–41.
177. Klein JO. Bacteriology of neonatal sepsis. *Pediatr Infect J.* 1990;9(10):778.
178. Cheng TL, Partridge JC. Effect of bundling and high environmental temperature on neonatal body temperature. *Pediatrics.* 1993;92(2):238–40.
179. Rossi P, Botgros R. Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis [Internet]. European Medicines agency; 2010. Disponible en:http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2010/12/event_detail_000393.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3
180. Yapicioglu H, Özlü F, Sertdemir Y. Are vital signs indicative for bacteremia in newborns? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(18):2244–9.
181. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51(4):939–59.
182. Lara-Díaz VJ, De La Vega-Méndez J, Arízaga-Ballesteros V, Tinoco-Torres BR, Moreno-Cuevas JE. Diagnostic accuracy of buffy coat culture compared to total blood culture in late-onset sepsis of the newborn. *Int J Infect Dis.* 2013;17(2):e110–4.
183. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18(2):125–31.
184. Jawaheer G, Neal TJ, Shaw NJ. Blood culture volume and detection of coagulase negative staphylococcal septicaemia in neonates. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 1997;76(1):F57–8.
185. Garcia-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF, Stager CE, Hansen TN. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. *Pediatrics.* 2000;105(3):523–7.

186. Cockerill FR, Hughes JG, Vetter EA, Mueller RA, Weaver AL, Ilstrup DM, et al. Analysis of 281,797 Consecutive Blood Cultures Performed over an Eight-Year Period: Trends in Microorganisms Isolated and the Value of Anaerobic Culture of Blood. *Clin Infect Dis*. 1997;24(3):403–18.
187. Isaacman DJ, Karasic RB, Reynolds EA, Kost SI. Effect of number of blood cultures and volume of blood on detection of bacteremia in children. *J Pediatr*. 1996;128(2):190–5.
188. Zaidi AKM, Harrell LJ, Rost JR, Reller LB. Assessment of similarity among coagulase-negative staphylococci from sequential blood cultures of neonates and children by pulsed-field gel electrophoresis. *J Infect Dis*. 1996;174(5):1010–4.
189. Jordan JA, Durso MB. Real-time polymerase chain reaction for detecting bacterial DNA directly from blood of neonates being evaluated for sepsis. *J Mol Diagn*. 2005;7(5):575–81.
190. 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(1):5.
191. Eigner U, Weizenegger M, Fahr A-M, Witte W. Evaluation of a rapid direct assay for identification of bacteria and the *mecA* and *van* genes from positive-testing blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2005;43(10):5256–62.
192. Jordan JA, Jones-Laughner J, Durso MB. Utility of pyrosequencing in identifying bacteria directly from positive blood culture bottles. *J Clin Microbiol*. 2009;47(2):368–72.
193. Ng PC. Diagnostic Markers of Infection in Neonates. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(3):F229–35.
194. Ng PC, Lam HS. Biomarkers for late-onset neonatal sepsis: cytokines and beyond. *Clin Perinatol*. 2010;37(3):599–610.
195. Mussap M, Noto A, Cibecchini F, Fanos V. The importance of biomarkers in neonatology. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013;18(1):56–64.
196. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis

- using a hematologic scoring system. *J Pediatr*. 1988;112(5):761–7.
197. Ghosh S, Mittal M, Jaganathan G, others. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematological scoring system. *Indian J Med Sci*. 2001;55(9):495.
198. Coto Cotallo GD, Ibáñez Fernández MA. Protocolos de Neonatología. Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal. *Bol Pediatría*. 2006;46(supl. 1):125-134.
199. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr*. 1979;95(1):89–98.
200. Howard MR, Smith RA. Early diagnosis of septicaemia in preterm infants from examination of peripheral blood films. *Clin Lab Haematol*. 1999;21(5):365–8.
201. Raimondi F, Ferrara T, Capasso L, Sellitto M, Landolfo F, Romano A, et al. Automated determination of neutrophil volume as screening test for late-onset sepsis in very low birth infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(3):288.
202. Weitkamp JH, Aschner JL. Diagnostic use of C-reactive protein (CRP) in assessment of neonatal sepsis. *NeoReviews*. 2005;6(11):e508–15.
203. Ng PC, Cheng SH, Chui KM, Fok TF, Wong MY, Wong W, et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed*. 1997;77(3):F221–7.
204. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics*. 1998;102(4):e41–e41.
205. Polin RA. The “ins and outs” of neonatal sepsis. *J Pediatr*. 2003;143(1):3–4.
206. Coggins SA, Wynn JL, Hill ML, Slaughter JC, Ozdas-Weitkamp A, Jalloh O, et al. Use of a computerized C-reactive protein (CRP) based sepsis evaluation in very low birth weight (VLBW) infants: a five-year experience.

- PloS One. 2013;8(11):e78602.
207. Fendler WM, Piotrowski AJ. Procalcitonin in the early diagnosis of nosocomial sepsis in preterm neonates. *J Paediatr Child Health*. 2008;44(3):114–8.
 208. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2011;37(5):747–62.
 209. Bustos R, Araneda H. Procalcitonina para el diagnóstico de la sepsis tardía en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento. *Rev Chil Infectol*. 2012;29(5):511–6.
 210. Vazzalwar R, Pina-Rodrigues E, Puppala BL, Angst DB, Schweig L. Procalcitonin as a screening test for late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2005;25(6):397–402.
 211. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(8):679–87.
 212. Marchini G, Berggren V, Djilali-Merzoug R, Hansson LO. The birth process initiates an acute phase reaction in the fetus-newborn infant. *Acta Paediatr*. 2000;89(9):1082–6.
 213. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*. 1998;26(3):664–72.
 214. Sastre JBL, Solís DP, Serradilla VR, Colomer BF, Cotallo GDC, Vidal XK, et al. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatr*. 2006;6(1):16.
 215. Auriti C, Fiscarelli E, Ronchetti MP, Argentieri M, Marrocco G, Quondamcarlo A, et al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(5):F368–70.
 216. Chiesa C, Pacifico L, Rossi N, Panero A, Matrunola M, Mancuso G. Procalcitonin as a marker of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2000;26(Suppl 2):S175–7.

217. Poggi C, Bianconi T, Gozzini E, Generoso M, Dani C. Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatrics*. 2015;135(1):68–75.
218. Leante-Castellanos JL, de Guadiana-Romualdo LG, Fuentes-Gutiérrez C, Hernando-Holgado A, García-González A, Jiménez-Santos E. The value of lipopolysaccharide binding protein for diagnosis of late-onset neonatal sepsis in very low birth weight infants. *J Perinat Med*. 2015;43(2):253-7.
219. Pavcnik-Arnol M, Hojker S, Derganc M. Lipopolysaccharide-binding protein in critically ill neonates and children with suspected infection: comparison with procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein. *Intensive Care Med*. 2004;30(7):1454–60.
220. Mehr S, Doyle LW. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(9):879–87.
221. Lusyati S, Hulzebos CV, Zandvoort J, Sukandar H, Sauer PJJ. Cytokines patterns in newborn infants with late onset sepsis. *J Neonatal-Perinat Med*. 2013;6(2):153–63.
222. Bhatti M, Chu A, Hageman JR, Schreiber M, Alexander K. Future directions in the evaluation and management of neonatal sepsis. *NeoReviews*. 2012;13(2):e103–10.
223. Fjaertoft G, Hla akansson L, Ewald U, Foucard T, Venge P. Neutrophils from term and preterm newborn infants express the high affinity Fcγ-receptor I (CD64) during bacterial infections. *Pediatr Res*. 1999;45(6):871–6.
224. Elawady S, Botros SK, Sorour AE, Ghany EA, Elbatran G, Ali R. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker of sepsis in neonates. *J Investig Med*. 2014;62(3):644–9.
225. Sánchez-Mejorada G, Rosales C. Signal transduction by immunoglobulin Fc receptors. *J Leukoc Biol*. 1998;63(5):521–33.
226. Jia L-Q, Shen Y-C, Hu Q-J, Wan C, Wang T, Chen L, et al. Diagnostic accuracy of neutrophil CD64 expression in neonatal infection: a meta-analysis. *J Int Med Res*. 2013;41(4):934–43.

227. Arnon S, Litmanovitz I, Regev R, Bauer S, Lis M, Shainkin-Kestenbaum R, et al. Serum amyloid A protein is a useful inflammatory marker during late-onset sepsis in preterm infants. *Biol Neonate*. 2005;87(2):105–10.
228. Arnon S, Litmanovitz I, Regev R, Lis M, Shainkin-Kestenbaum R, Dolfin T. The prognostic virtue of inflammatory markers during late-onset sepsis in preterm infants. *J Perinat Med*. 2004;32(2):176–80.
229. Yuan H, Huang J, Lv B, Yan W, Hu G, Wang J, et al. Diagnosis value of the serum amyloid A test in neonatal sepsis: a meta-analysis. *BioMed Res Int*. 2013;2013:520294.
230. Terrin G, Passariello A, Manguso F, Salvia G, Rapacciuolo L, Messina F, et al. Serum calprotectin: an antimicrobial peptide as a new marker for the diagnosis of sepsis in very low birth weight newborns. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:291085.
231. Sarafidis K, Soubasi-Griva V, Piretzi K, Thomaidou A, Agakidou E, Taparkou A, et al. Diagnostic utility of elevated serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM)-1 in infected neonates. *Intensive Care Med*. 2010;36(5):864–8.
232. Ertuğrul S, Annagur A, Kurban S, Altunhan H, Ors R. Comparison of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, C-reactive protein and procalcitonin in the diagnosis of late onset sepsis in preterm newborns. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2013;26(4):430–3.
233. Smertka M, Wroblewska J, Suchojad A, Majcherczyk M, Jadamus-Niebroj D, Owsianka-Podlesny T, et al. Serum and urinary NGAL in septic newborns. *BioMed Res Int*. 2014;2014:717318.
234. Parravicini E, Nemerofsky SL, Michelson KA, Huynh TK, Sise ME, Bateman DA, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a promising biomarker for late onset culture-positive sepsis in very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2010;67(6):636–40.
235. Cekmez F, Canpolat FE, Cetinkaya M, Aydinöz S, Aydemir G, Karademir F, et al. Diagnostic value of resistin and visfatin, in comparison with C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-6 in neonatal sepsis. *Eur*

- Cytokine Netw. 2011;22(2):113–7.
236. Philip AG, Mills PC. Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well-baby nursery. *Pediatrics*. 2000;106(1):e4–e4.
237. Laborada G, Rego M, Jain A, Guliano M, Stavola J, Ballabh P, et al. Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis. *Am J Perinatol*. 2003;20(08):491–502.
238. Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(8):666–71.
239. Mahieu LM, De Dooy JJ, Cossey VR, Goossens LL, Vrancken SL, Jespers AY, et al. Internal and external validation of the NOSEP prediction score for nosocomial sepsis in neonates*. *Crit Care Med*. 2002;30(7):1459.
240. Fairchild KD, O'Shea TM. Heart rate characteristics: physiomarkers for detection of late-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010;37(3):581–98.
241. Griffin MP, Lake DE, Bissonette EA, Harrell FE, O'Shea TM, Moorman JR. Heart Rate Characteristics: Novel Physiomarkers to Predict Neonatal Infection and Death. *Pediatrics*. 2005;116(5):1070–4.
242. Moorman JR, Carlo WA, Kattwinkel J, Schelonka RL, Porcelli PJ, Navarrete CT, et al. Mortality Reduction by Heart Rate Characteristic Monitoring in Very Low Birth Weight Neonates: A Randomized Trial. *J Pediatr*. 2011;159(6):900–6.e1.
243. Vermont Oxford Network. Vermont Oxford Network. Manual of Operations: part 2. Data definitions & Infant data forms [Internet]. 2014. Disponible en :https://public.vtoxford.org/wp-content/uploads/2014/11/Manual_of_Operations_Part2_v19.pdf
244. Asakura H. Fetal and Neonatal Thermoregulation. *J Nippon Med Sch*. 2004;71(6):360–70.
245. Knobel RB, Guenther BD, Rice HE. Thermoregulation and thermography in neonatal physiology and disease. *Biol Res Nurs*. 2011;13(3):274–82.

246. Montes Bueno T, de la Fuente Calle P, Iglesias Diz A, Bescos Calvo C, Quílez Cervera P, Madero Jarabo R, et al. Repercusión del aseo en la estabilidad térmica del recién nacido de extremado bajo peso durante las primeras dos semanas de vida. *An Pediatr.* 2005;63(1):5–13.
247. Knobel R, Holditch-Davis D. Thermoregulation and heat loss prevention after birth and during neonatal intensive-care unit stabilization of extremely low-birthweight infants. *Adv Neonatal Care.* 2010;10(5 Suppl):S7–14.
248. Sauer PJ, Dane HJ, Visser HK. New standards for neutral thermal environment of healthy very low birthweight infants in week one of life. *Arch Dis Child.* 1984;59(1):18–22.
249. Wasner J. Heat balance calculations for newborns in incubators. *Dräger Medizintechnik Aktuell*, 1.95, Brochure Dräger, 1995.
250. Lyon AJ, Oxley C. HeatBalance, a computer program to determine optimum incubator air temperature and humidity. A comparison against nurse settings for infants less than 29 weeks gestation. *Early Hum Dev.* 2001;62(1):33–41.
251. Gaylord MS, Wright K, Lorch K, Lorch V, Walker E. Improved fluid management utilizing humidified incubators in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2001;21(7):438–43.
252. Agren J, Sjörs G, Sedin G. Ambient humidity influences the rate of skin barrier maturation in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2006;148(5):613–7.
253. Nopper AJ, Horii KA, Sookdeo-Drost S, Wang TH, Mancini AJ, Lane AT. Topical ointment therapy benefits premature infants. *J Pediatr.* 1996;128(5 Pt 1):660–9.
254. Sinclair L, Crisp J, Sinn J. Variability in incubator humidity practices in the management of preterm infants. *J Paediatr Child Health.* 2009;45(9):535–40.
255. Sever JL. Possible role of humidifying equipment in spread of infections from the newborn nursery. *Pediatrics.* 1959;24(1):50–3.
256. de Carvalho M, Torrao CT, Moreira MEL. Mist and water condensation

- inside incubators reduce the efficacy of phototherapy. Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed. 2011;96(2):F138-40.
257. Sinclair JC. Management of the termal environment. En: Sinclair JC, Bracken MB. Effective care of the newborn infant. Oxford: Oxford University Press; 1992. P. 40-58.
258. Lyon AJ, Pikaar ME, Badger P, McIntosh N. Temperature control in very low birthweight infants during first five days of life. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. 1997;76(1):F47-50.
259. Nayeri F, Nili F. Hypothermia at Birth and its Associated Complications in Newborn infants: a Follow up Study. Iran J Public Health. 2006;35(1):48-52.
260. Laptok AR, Salhab W, Bhaskar B, and the Neonatal Research Network. Admission Temperature of Low Birth Weight Infants: Predictors and Associated Morbidities. Pediatrics. 2007;119(3):e643-9.
261. Deguines C, Décima P, Pelletier A, Dégrugilliers L, Ghyselen L, Tourneux P. Variations in incubator temperature and humidity management: a survey of current practice. Acta Paediatr. 2012;101(3):230-5.
262. Smith J, Alcock G, Usher K. Temperature measurement in the preterm and term neonate: a review of the literature. Neonatal Netw NN. 2013;32(1):16-25.
263. Mayfield SR, Bhatia J, Nakamura KT, Rios GR, Bell EF. Temperature measurement in term and preterm neonates. J Pediatr. 1984;104(2):271-5.
264. Fonkalsrud EW, Clatworthy HW. Accidental perforation of the colon and rectum in newborn infants. N Engl J Med. 1965;272:1097-100.
265. De Curtis M, Calzolari F, Marciano A, Cardilli V, Barba G. Comparison between rectal and infrared skin temperature in the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008;93(1):F55-7.
266. Heimann K, Jergus K, Abbas AK, Heussen N, Leonhardt S, Orlikowsky T. Infrared thermography for detailed registration of thermoregulation in premature infants. J Perinat Med. 2013;41(5):613-20.

267. Genzel-Boroviczény O, Seidl T, Rieger-Fackeldey E, Abicht J, Christ F. Impaired Microvascular Perfusion Improves With Increased Incubator Temperature in Preterm Infants. *Pediatr Res.* 2007;61(2):239–42.
268. Wu PY, Wong WH, Hodgman JE, Levan N. Changes in blood flow in the skin and muscle with phototherapy. *Pediatr Res.* 1974;8(4):257–62.
269. Dünser MW, Hasibeder WR. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med.* 2009;24(5):293–316.
270. Ussat M, Vogtmann C, Gebauer C, Pulzer F, Thome U, Knüpfer M. The role of elevated central-peripheral temperature difference in early detection of late-onset sepsis in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2015;91(12):677–81.
271. Díez López I, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Gallego Gómez E, Martínez-Aedo Ollero MJ, et al. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. *An Pediatr.* 2012;76(2):104.e1–104.e7.
272. Ferrández A, Carrascosa A, Sánchez E. Estudio longitudinal español de crecimiento 1978/2000. Barcelona: Ed. Hercu; 2010.
273. ProSEGO. Corticoides antenatales para acelerar la maduración fetal. *Progresos de Obstetricia y Ginecología.* 2012;55(9):465-78.
274. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. In: *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD004661.
275. Network TIN. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *The Lancet.* 1993;342(8865):193–8.
276. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723–9.
277. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant. Neuropathology and pathogenesis. *Clin Perinatol.* 1989;16(2):361–86.

278. Jetton JG, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol*. 2014;41(3):487–502.
279. Ochoa Sangrador C, González de Dios J, Buñuel Alvarez JC. Evaluación de artículos científicos sobre pruebas diagnósticas. *Evid Pediatr*. 2007;3(1):24.
280. Moro Serrano M, Fernández Pérez C, Figueras Alloy J, Pérez Rodríguez J, Coll E, Doménech Martínez E, et al. SEN1500: design and implementation of a registry of infants weighing less than 1,500 g at birth in Spain. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(2):181–8.
281. Sarmiento Portal Y, Crespo Campos A, Portal Miranda ME, Morales Delgado I, Piloña Ruiz S. Análisis de la morbilidad y mortalidad en recién nacidos con peso inferior a 1500 g. *Rev Cuba Pediatr*. 2009;81(4):10–9.
282. Sociedad Española de Neonatología. Análisis de resultados de los datos de morbimortalidad 2013 [Internet]. 2014. [citado 10 Feb 2015]. Disponible en: http://www.se-neonatal.es/Portals/0/SEN-1500/Informe_Morbi-Mortalidad_SEN1500_2013.pdf
283. EuroNeoStat-EuroNeoNet. EuroNeoNet Annual Report for VLGA [Internet]. 2013. [citado 10 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.euroneonet.eu>
284. National Reference Center, for Nosocomial Infection Surveillance. KISS Hospital Infection Surveillance System. Reference data January 2005 to December 2009 [Internet]. 2010. [citado 10 Feb 2015]. Disponible en: http://www.nrzhygiene.de/fileadmin/nrz/module/neo/200501_200912_NEO_reference-english.pdf
285. Rubin LG, Sánchez PJ, Siegel J, Levine G, Saiman L, Jarvis WR, et al. Evaluation and treatment of neonates with suspected late-onset sepsis: a survey of neonatologists' practices. *Pediatrics*. 2002;110(4):e42–e42.
286. Lutsar I, Trafojer UM, Heath PT, Metsvaht T, Standing J, Esposito S, et al. Meropenem vs standard of care for treatment of late onset sepsis in children of less than 90 days of age: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2011;12(1):215.

287. Dubowitz LM, Bydder GM, Mushin J. Developmental sequence of periventricular leukomalacia. Correlation of ultrasound, clinical, and nuclear magnetic resonance functions. *Arch Dis Child*. 1985;60(4):349–55.
288. Holling EE, Leviton A. Characteristics of cranial ultrasound white-matter echolucencies that predict disability: a review. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41(2):136–9.
289. Mirmiran M, Barnes PD, Keller K, Constantinou JC, Fleisher BE, Hintz SR, et al. Neonatal Brain Magnetic Resonance Imaging Before Discharge Is Better Than Serial Cranial Ultrasound in Predicting Cerebral Palsy in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Pediatrics*. 2004;114(4):992–8.
290. Mathur NB, Agarwal HS, Maria A. Acute renal failure in neonatal sepsis. *Indian J Pediatr*. 2006;73(6):499–502.
291. Laptook AR, Salhab W, Bhaskar B, Neonatal Research Network. Admission temperature of low birth weight infants: predictors and associated morbidities. *Pediatrics*. 2007;119(3):e643–9.
292. Laptook AR, O'Shea TM, Shankaran S, Bhaskar B, others. Adverse neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight infants with a normal head ultrasound: prevalence and antecedents. *Pediatrics*. 2005;115(3):673–80.