



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

**INSTITUTO NACIONAL MATERNO
PERINATAL**

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

**Guía de Práctica Clínica para la prevención,
diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal**

- Versión extensa –

**Aprobada con RD N°290-2019-DG-
INMP/MINSA**

Ciudad de Lima / Perú / Diciembre 2019



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD MATERNO PERINATAL

Directorio Institucional

ÓRGANO DE DIRECCIÓN

MC ENRIQUE GUEVARA RIOS

Director General

M.C AMADEO SANCHEZ GONGORA

Director Adjunto

ÓRGANO DE CONTROL

CECILIA CHÁVEZ ANTÓN

Jefe (e) del Órgano de Control Institucional

ÓRGANO DE ASESORIA

ESTEBAN MUÑIZ VARGAS

Director Ejecutivo de la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico

RUTH VEGA CARREAZO

Jefa de la Oficina de Asesoría Jurídica

JULIO CHAVEZ PITA

Jefe de la Oficina de Gestión de Calidad

KELLY ZEVALLOS ESPINOZA

Jefe de la Oficina de Epidemiología y Salud Ambiental

FÉLIX AYALA PERALTA

Jefe de la Oficina de Cooperación Científica Internacional

ÓRGANO DE APOYO

CARLOS FRANCISCO PEREZ ALIAGA

Director Ejecutivo de la Oficina Ejecutiva de Administración

JUAN MACEDONIO TORRES OSORIO

Jefe de la Oficina de Estadística e Informática

BEGONIA OTINIANO JIMENEZ
Jefa de la Oficina de Comunicaciones

CÉSAR CARRANZA ASMAT
Director Ejecutivo de la Oficina Ejecutiva de Apoyo a la Investigación y Docencia Especializada

ÓRGANOS DE LINEA

CARMEN ROSA DÁVILA ALIAGA
Directora Ejecutiva de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención en Neonatología

MARIANELIA RÍOS HERRERA
Director Ejecutivo de la Dirección Ejecutiva de Apoyo de Especialidades Médicas y Servicios Complementarios

ANTONIO LUNA FIGUEROA
Director Ejecutivo de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención en Obstetricia y Ginecología



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Hans Vásquez Soplopuco
Jefe Institucional

Dr. Sixto Enrique Sánchez Calderón
Sub Jefe del Instituto Nacional de Salud

Dra. María Luz Mirabal Toledo
Director General
Centro Nacional de Salud Pública

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. UNAGESP

Cápac Yupanqui 1400 Jesús María Lima 11, Perú. Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Esta Guía de Práctica Clínica fue generada en respuesta a un requerimiento del Instituto Nacional Materno Perinatal

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<http://www.portal.ins.gob.pe/es/cnsp/cnsp-unagesp/unagesp/documentos-tecnicos-unagesp>

Para obtener este informe a texto completo en forma gratuita solicitarlo a:

unagesp@ins.gob.pe



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional Materno Perinatal. Instituto Nacional de Salud. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal- Versión extensa -. Lima: INS, Unidad de Análisis y Generación de Evidencias; 2019. Serie Guía Práctica Clínica N° 09-2018

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA

PANEL DE EXPERTOS CLÍNICOS

Blanca Susana Chia Wu
Médico Pediatra
Centro Materno Infantil Manuel Barreto, San
Juan de Miraflores

Víctor Manuel Sánchez Ramos
Médico Pediatra neonatólogo
Jefe del Servicio de Neonatología
Instituto de Salud del Niño Breña

Julio César Sánchez Tonohuye
Médico Pediatra neonatólogo
Hospital Santa Rosa
Sociedad Peruana de Pediatría

William Palomino Benavides
Médico Patólogo Clínico
Instituto Nacional Materno Perinatal

María Gabriela Soza Bieli Bianchi
Bióloga
Instituto Nacional Materno Perinatal

Giselle Giovanni Grimaldo D´Ambrosio
Médico Cirujano
Unidad Básica de Atención Primaria
(UBAP) “Magdalena”- ESSALUD.

Carlos Francisco Perez Aliaga
Médico Ginecoobstetra
Instituto Nacional Materno Perinatal

Lilian Díaz Regalado
Médico Pediatra
Hospital San José del Callao

Luis Ángel Solís Mallqui
Médico Cirujano
Hospital Regional “Hermilio Valdizan
Medrano” – Huánuco

Carmen Dávila Aliaga
Médico Pediatra Neonatóloga
Instituto Nacional Materno Perinatal

Rosmary Hinojosa Pérez
Médico Pediatra Neonatóloga
Instituto Nacional Materno Perinatal

Elina Mendoza Ibáñez
Médico Pediatra Neonatóloga
Instituto Nacional Materno Perinatal

Walter Gómez Galiano
Médico Pediatra Neonatólogo
Instituto Nacional Materno Perinatal

Ylia Espinoza Vivas
Médico Pediatra Neonatóloga
Instituto Nacional Materno Perinatal

Elsa Torres Marcos
Médico Pediatra Neonatóloga
Instituto Nacional Materno Perinatal

Carlos Velásquez Vásquez
Médico Pediatra
Instituto Nacional Materno Perinatal

Fernando Ayque Rosas
Médico Cirujano Pediatra
Instituto Nacional Materno Perinatal

Jackelyne Alvarado Zelada
Médico Cirujano Pediatra
Instituto Nacional Materno Perinatal

GRUPO DE EXPERTOS METODOLÓGICOS

Karen Viviana Huamán Sánchez

Licenciada en Enfermería
Metodóloga
Unidad de Análisis y Generación de
Evidencias en Salud Pública
Instituto Nacional de Salud

Celia Castillo Villacrez

Médico Intensivista
Magister en Epidemiología Clínica
Metodóloga
Unidad de Análisis y Generación de
Evidencias en Salud Pública
Instituto Nacional de Salud

Nora Reyes Puma

Médico Cirujano
Magister en Salud Pública
Unidad de Análisis y Generación de
Evidencias en Salud Pública
Instituto Nacional de Salud

Patricia Caballero Ñopo

Médico Infectólogo
Magister en Salud Pública
Coordinadora de la
Unidad de Análisis y Generación de
Evidencias en Salud Pública
Instituto Nacional de Salud

GRUPO ELABORADOR DE GUIAS DEL INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL

Carmen Dávila Aliaga

Médico Pediatra Neonatóloga
Instituto Nacional Materno Perinatal

Rosmary Hinojosa Pérez

Médico Pediatra Neonatóloga
Instituto Nacional Materno Perinatal

Elina Mendoza Ibáñez

Médico Pediatra Neonatóloga
Instituto Nacional Materno Perinatal

Walter Gómez Galiano

Médico Pediatra Neonatólogo
Instituto Nacional Materno Perinatal

Ylia Espinoza Vivas

Médico Pediatra Neonatóloga
Instituto Nacional Materno Perinatal

Elsa Torres Marcos

Médico Pediatra Neonatóloga
Instituto Nacional Materno Perinatal

Carlos Velásquez Vásquez

Médico Pediatra
Instituto Nacional Materno Perinatal

Fernando Ayque Rosas

Médico Cirujano Pediatra
Instituto Nacional Materno Perinatal

Jackelyne Alvarado Zelada

Médico Cirujano Pediatra
Instituto Nacional Materno Perinatal

Gloria Corcuera Segura

Licenciada en Enfermería
Especialista en Neonatología
Instituto Nacional Materno Perinatal

Nora Beltrán Gallardo

Licenciada en Enfermería
Especialista en Neonatología
Instituto Nacional Materno Perinatal

Josefa Gonzáles Castillo

Licenciada en Enfermería
Especialista en Neonatología
Instituto Nacional Materno Perinatal

REVISORES EXTERNOS

Dra. Lourdes Lemus-Varela. Pediatra, Neonatóloga, Doctora en Ciencias Médicas Adscrita a la UCIN del Hospital de Pediatría Centro Médico de Occidente el Instituto Mexicano del Seguro Social. Investigador asociado institucional “C” Sistema Nacional de Investigadores Nivel 1. México.

Dra. Diana Fariña. Pediatra Neonatóloga. Directora Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia. Ministerio de Salud y Desarrollo Social, Argentina.

Theresa J. Ochoa, MD. Infectóloga Pediatra. Directora del Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt. Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Perú.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Tanto el grupo metodológico como el grupo elaborador han declarado no presentar conflicto de interés, esta declaración se realizó durante los diálogos deliberativos en los que se formularon las recomendaciones, los cuales fueron celebrados el 26 y 27 de setiembre del 2018 en el Instituto Nacional de Salud. Los conflictos de interés firmados serán almacenados por 5 años en los repositorios del Instituto Nacional de Salud.

FINANCIAMIENTO

La presente Guía de Práctica Clínica fue financiada por el Instituto Nacional de Salud y el Instituto Nacional Materno Perinatal.

INDICE

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD	10
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL	11
SIGLAS Y ACRÓNIMOS	12
GLOSARIO DE TÉRMINOS	14
INTRODUCCIÓN.....	15
I. GENERALIDADES	16
1.1 DEFINICIÓN	16
1.2 ETIOLOGÍA	16
1.3 FISIOPATOLOGÍA	17
1.4 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	18
1.5 SIGNOS Y SÍNTOMAS	19
1.6 COMPLICACIONES ^{15,16,17}	19
1.7 MEDIDAS DE PREVENCIÓN ^{18,19,20,21}	20
II. ELABORACION DE LA GUIA DE PRACTICA CLINICA.....	21
2.1. CONFORMACIÓN DEL GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA (GEG).....	21
2.2. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS	21
2.3. FINANCIAMIENTO DE LA GPC	21
2.4. ALCANCE Y OBJETIVOS DE LA GPC.....	21
2.5. POBLACIÓN Y USUARIOS DIANA	22
III. RESUMEN DE RECOMENDACIONES	22
3.1. LISTA DE PREGUNTAS PICO	22
3.2. RESUMEN DE RECOMENDACIONES.....	24
IV. METODOLOGÍA	28
4.1. FORMULACIÓN DE LAS PREGUNTAS	29
4.2. BÚSQUEDA SISTEMÁTICA Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE GPC	29
4.3. PROCESO DE REVISIÓN Y SÍNTESIS DEL CONJUNTO DE LA EVIDENCIA.....	30
4.4. GRADACIÓN DEL CUERPO DE LA EVIDENCIA	30
4.5. FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES	31
4.6. ACTUALIZACIÓN DE LA GPC	31
V. DESARROLLO DE LAS RECOMENDACIONES	32
VI. RECOMENDACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN	67
VII. IMPLEMENTACIÓN.....	68
VIII. FLUJOGRAMAS	69

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	71
ANEXOS METODOLÓGICOS	76
ANEXO A: EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE GPC.....	76
ANEXO B: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA Y FLUJOGRAMA DE ARTICULOS	77
ANEXO C: TABLAS DE EVIDENCIA GRADE.....	90
ANEXO D 1. VALORES NORMALES DE CUADRO HEMÁTICO Y LÍQUIDO	
CEFALORRAQUÍDEO EN NEONATOS	110
ANEXO D2 DOSIS DE ANTIBIOTICOS.....	112



Instituto Nacional de Salud

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico, ya que tiene como mandato proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en diversos campos, siendo uno de ellos; el campo de la salud pública, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. Dentro de la misión del Instituto Nacional de Salud se encuentra, la promoción, desarrollo y difusión de la investigación y de transferencia tecnológica en los diversos servicios de salud.

El Instituto Nacional de Salud a través de la Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) y por interés conjunto con el Instituto Nacional Materno Perinatal se ha encargado de la transferencia tecnológica en relación al desarrollo de guías de Práctica Clínica basadas en evidencia utilizando la herramienta AGREE II y el sistema GRADE en la formulación de las en la formulación de las preguntas de la GPC a partir del análisis de evidencia científica. Esta transferencia tecnológica se ha realizado a través de la capacitación, acompañamiento y monitoreo de las etapas que involucran la adaptación de guías de práctica clínica dirigidas tanto a miembros del Instituto Nacional Materno Perinatal como de otros hospitales de Lima y establecimientos de salud identificados para este proceso.

La Dirección General de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud, luego de haber cumplido con las etapas de revisión y validación del documento, agradece el apoyo de la Dirección General del Instituto Nacional Materno Perinatal y en especial la desinteresada colaboración y esfuerzo de todos el equipo de salud multidisciplinario que hicieron posible la culminación de esta importante herramienta para mejorar la calidad de atención de la salud neonatal.



INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL

El Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) es una organización especializada en salud de III nivel de atención, de ámbito nacional, que se encarga de la salud materno perinatal, el manejo y el seguimiento del recién nacido que presente factores de alto riesgo para el neurodesarrollo hasta los 5 años de edad.

Creada hace 192 años la ex maternidad de Lima se mantiene vigente acorde con el desarrollo científico y con el advenimiento de nuevas tecnologías, esto le ha permitido mejorar la calidad de atención de sus pacientes sumando a la atención especializada y altamente especializada, constituyéndose así como un centro de referencia nacional para el manejo de neonatos y pacientes obstétricas en estado crítico. De igual manera se ha constituido en una Institución referente nacional e internacional en el campo de la docencia, capacitación e investigación especializada.

*La **misión** del INMP es dar atención especializada y altamente especializada a la mujer en salud Sexual y reproductiva y al neonato de alto riesgo, desarrollando investigación, tecnología y docencia a nivel nacional. Su **visión** es contribuir con la disminución de la morbimortalidad materno perinatal a nivel nacional, consolidando el liderazgo en la atención altamente especializada, docencia e investigación en el campo de la salud sexual, reproductiva y perinatal, basado en el desarrollo del potencial humano y tecnológico, mejorando la calidad de sus servicios, mediante la acreditación internacional de sus procesos y contribuyendo a mejorar la capacidad resolutoria de los principales hospitales a nivel nacional, teniendo como valores la inclusión social y el compromiso de los usuarios y la institución.*

En este contexto el INMP reconoce la necesidad de contar con Guías de Práctica Clínica que aseguren la calidad de la atención de los pacientes, y reconoce que las herramientas de práctica clínica en el marco de la evaluación AGREE II y GRADE contribuyen a integrar la evidencia científica para su aplicación en el campo clínico.

La sepsis neonatal se constituye como una de las patologías más prevalentes en los servicios de neonatología en la Institución, al igual que en el resto del país. Esto hace que se considere una prioridad institucional, por este motivo se ha realizado la adaptación de la Guía de Práctica Clínica de Sepsis Neonatal, para esta tarea se contó con la participación de profesionales del área de neonatología del INMP con el apoyo del Instituto Nacional de Salud (INS).

Al culminar la labor expresamos nuestro agradecimiento a los profesionales de la UNAGESP del INS por el valioso apoyo brindado en la metodología para la elaboración del presente documento lo que garantiza su calidad y abre la puerta para la formulación de nuevas guías con la misma metodología en nuestra institución.

Conforme a la normativa nacional, este documento clínico será actualizado periódicamente para cumplir su propósito.

SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AGREE II: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II

DD: Diálogo deliberativo

FR: Frecuencia respiratoria

GPC: Guía de Práctica Clínica

GPC-BE: Guía de Práctica Clínica basada en Evidencia

GEG: Grupo elaborador de Guías

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

INS: Instituto Nacional de Salud

INMP: Instituto Nacional Materno Perinatal

I/T: índice inmaduros/neutrófilos

LT: Leucocitos totales

MEC: Meningoencefalitis

MINSA: Ministerio de Salud

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

NT: Neutrófilos totales

OMS: Organización Mundial de Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PL: Punción lumbar

PCT: Procalcitonina

PPROM: Ruptura prematura de membranas

PROM: Ruptura prolongada de membranas

ROM: Ruptura de membranas

RN: Recién Nacido

RNBP: Recién nacido bajo peso al nacer

RNMBP: Recién nacido muy bajo peso al nacer

RNPT: Recién nacido pretérmino

RNT: Recién nacido a término

SPP: Sociedad Peruana de Pediatría

UNAGESP: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública

GLOSARIO DE TÉRMINOS

- **Ensayo clínico aleatorizado:** Tipo de diseño de investigación en el cual las personas son aleatoriamente asignadas a dos o más grupos: uno experimental y otro de comparación o control. Se les hacen seguimientos para evaluar desenlaces y comparar diferencias en cuanto a la efectividad del tratamiento.
- **Estudio observacional:** Estudio en el cual el investigador no influye sobre la probabilidad de presentar o no una condición, o de estar o no expuesto a un factor de interés.
- **Metaanálisis:** Método estadístico para sintetizar y resumir resultados de dos o más estudios.
- **Nivel de evidencia:** Grado que se le asigna a una evidencia en relación a la certeza de la estimación del efecto para respaldar una recomendación.
- **Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales del sector salud:** Instrumento para promover la racionalidad y la eficiencia en la utilización de medicamentos. Correctamente aplicado, el petitorio contribuye a optimizar la calidad de atención y gastos en los sistemas de salud. Los medicamentos esenciales son aquellos que sirven para satisfacer las necesidades de atención de salud de la mayoría de la población; por tanto, esos productos deben estar disponibles en todo momento, en cantidades adecuadas y en las formas farmacéuticas que se requieran.
- **Corioamnionitis:** Inflamación o infección de la placenta, corión y el amnios (membranas fetales) puede ser definida clínica o histológicamente. Se define también como la presencia de gérmenes patógenos en líquido amniótico, que producirá complicaciones en la madre y/o el feto¹.

Corioamnionitis clínica, definida por criterios clínicos expuestos por Gibbs²:

1. Fiebre materna > 37.8° C
2. Dos o más de los siguientes criterios clínicos menores:
 - 2.1 Taquicardia materna (>100 latidos/minuto).
 - 2.2 Taquicardia fetal (>160 latidos/minuto).
 - 2.3 Leucocitosis materna (>15000 leucocitos/mm³).
 - 2.4 Irritabilidad uterina (definida como dolor a la palpación abdominal y/o dinámica uterina)
 - 2.5 Leucorrea vaginal maloliente.

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal es un conjunto de síntomas clínicos a causa de una infección sistémica, se encuentra asociado a factores de riesgo materno, neonatal u hospitalarios³. La sepsis temprana se presenta dentro de las primeras 72 horas de vida, mientras que la tardía ocurre luego de este período⁴. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 75% de las muertes neonatales se presentan durante la primera semana de vida⁵. Actualmente, la mortalidad neonatal corresponde al 47% del total de defunciones en niños menores de cinco años⁵. En la Región de América Latina y el Caribe, esta proporción es de 61,1% y 47,8%, respectivamente⁶. Las principales causas de muerte son debido a prematuridad (29%), asfixia (23%) e infecciones como sepsis y neumonía (25%)^{5,7}

En el Perú, 10 de cada 1000 nacidos vivos mueren durante el periodo neonatal⁸. La mortalidad neonatal en el Perú, constituye el principal componente de la mortalidad de menores de 1 año y de 5 años, para el 2016 representó el 66,6% de la mortalidad de menores de 1 año y 55,6% de la mortalidad de menores de 5 años. Para el mismo año la primera causa de muerte neonatal son las relacionadas a la prematuridad (28,47%) seguida por las infecciones (21,77%), malformaciones congénitas letales (13,21%) y la asfixia y traumatismos relacionados al parto (10,79%).^{8,9}

El diagnóstico adecuado de la sepsis neonatal es un reto para el manejo de la enfermedad, además del conocimiento de los factores de riesgo de infección neonatal que permitan establecer acciones de prevención, incluso la misma definición de sepsis neonatal varía en muchos lugares lo que se convierte en una barrera para la disminución de la mortalidad por esta causa. Por otro lado la precisión diagnóstica de las pruebas usadas frecuentemente son variables, llevando a sobrediagnosticar muchos casos^{3,8}.

Es necesario, contar con una guía de práctica clínica basada en evidencias que permita estandarizar las acciones en el diagnóstico, manejo y prevención de la sepsis neonatal, mediante un proceso sistemático y riguroso que brinde una guía en la toma de decisiones clínicas, por ello el Instituto Nacional Materno Perinatal impulsó la realización de la presente guía conjuntamente con el Instituto Nacional de Salud.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA PREVENCIÓN, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA SEPSIS NEONATAL

I. GENERALIDADES

1.1 DEFINICIÓN

Es el síndrome clínico derivado de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido (RN) y se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida, actualmente se incluye la sepsis diagnosticada después de esta edad, en recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP). En la presente guía se considerarán las infecciones bacterianas como causa de sepsis^{10,11}.

- **Sepsis neonatal temprana:** infección sospechada o confirmada que se produce en el recién nacido en las primeras 72 horas de vida, generalmente se adquiere durante el paso a través del canal de parto o mediante diseminación hematógena de bacterias.
- **Sepsis neonatal tardía:** infección sospechada o confirmada que se produce en el recién nacido después de las 72 horas de vida, que se adquiere en el entorno de cuidado.
- **Sepsis vertical:** de origen relacionado con infección materna intrauterina o perinatal
- **Sepsis intrahospitalaria:** adquirida después del tercer día de hospitalización.
- **Sepsis probable:** Antecedente de riesgo para sepsis, cuadro clínico compatible y/o pruebas de laboratorio alteradas.
- **Sepsis confirmada:** Cuadro clínico compatible y hemocultivo positivo.
- **Sepsis clínica:** Cuando los cultivos son negativos pero existe signos clínicos consistente con infección.

1.2 ETIOLOGÍA

Los microorganismos involucrados muestran variaciones significativas en relación con^{10,11}:

- Tiempo de presentación de la infección (temprana vs tardía)
- Edad de gestación (pretérmino vs término)
- Antecedentes de colonización materna

- Profilaxis antimicrobiana materna intraparto
- Factores de riesgo propios del RN

Microorganismos etiológicos en Sepsis Neonatal.

SEPSIS DE INICIO TEMPRANO	SEPSIS DE INICIO TARDIO NOSOCOMIAL
*Streptococos del grupo B, *Eschericia coli (mas frecuente). *Listeria monocytogenes *Klebsiella pneumonia. *Staphilococcus aureus.	Gérmenes gram positivo: *Staphylococcus epidermidis (coagulasa negativo) *Streptococcus spp *Enterococcus Gérmenes gram negativos: *Eschericia coli, *Klebsiella pneumoniae, *Enterobacter, *Serratia spp, *Pseudomona aeruginosa, *Acinetobacter baumannii

1.3 FISIOPATOLOGÍA

La invasión sistémica de agentes bacterianos, presente en el torrente sanguíneo, genera daño tisular específico y respuesta inflamatoria con producción de citoquinas y activación del aparato inmunológico. Las citoquinas clínicamente más importantes son: factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina (IL) 1 beta, IL-6 e IL-8. Su interacción con las moléculas neutralizantes, define la presentación clínica y el pronóstico de la reacción séptica. Puede asociar a compromiso hemodinámico y hematológico, caracterizado por disminución del gasto cardiaco, mala perfusión, vasoconstricción, hipotensión y aumento de la resistencia vascular pulmonar, que deriva en hipertensión arterial pulmonar; asociado a inhibición del factor de relajación del endotelio (óxido nítrico) y aumento de tromboxano A2. Además se puede asociar con alteración de la coagulación pudiendo llegar a coagulación intravascular diseminada. Frente a un estado inflamatorio severo, acompañado de estrés oxidativo, falla en la entrega de oxígeno tisular y alteración de la integridad de las membranas se genera una disfunción orgánica múltiple, asociada a inadecuada respuesta autoinmunitaria.¹²

1.4 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Los factores de riesgo deben identificarse antes de producido el parto. Son los siguientes. ¹³

MATERNOS

- Infección del tracto urinario en el tercer trimestre
- Ruptura prolongada de membranas > 18 horas
- Fiebre intraparto $\geq 38^{\circ}$
- Líquido amniótico purulento
- Madre colonizada por Streptococo del grupo B (SGB)
- Corioamnionitis: Fiebre, secreción vaginal purulenta, sensibilidad uterina aumentada, Laboratorio materno alterado (Leucocitos > 15.000/mm³ y PCR ↑), taquicardia materna y taquicardia fetal¹.
- Ausencia o menos de 6 controles prenatales
- Madre tratada con antibióticos por infección bacteriana invasiva confirmada o sospechada en cualquier momento del parto o en las 24 horas previas.
- Infección confirmada o sospechada en el gemelo, en el caso de embarazo múltiple.
- Antecedente Parto Prematuro
- Adolescente menor de 15 años
- Absceso dentario

NEONATALES

- Bajo peso al nacer: < 2500 g. (sobretudo < 1500 g.)
- Parto prematuro <37 semanas de gestación

1.5 SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los signos y síntomas clínicos en los recién nacidos son generalmente inespecíficos.¹⁴

- a. Taquicardia / bradicardia
- b. Letargia o hipoactividad (alteración de reactividad)
- c. Pobre succión
- d. Incremento de necesidades de oxígeno para mantener saturación entre 88 y 92 %
- e. Apnea
- f. Taquipnea
- g. Dificultad respiratoria
- h. Mala regulación de temperatura : hipotermia / fiebre
- i. Mala tolerancia a la alimentación : residuos gástricos incrementados (más del 10% de capacidad gástrica), vómitos
- j. Distensión abdominal
- k. Irritabilidad / letargia / convulsiones / fontanela tensa
- l. Alteración de la perfusión / llenado capilar lento
- m. Hipotensión arterial
- n. Palidez / Cianosis
- o. Piel marmórea o reticulada
- p. Ictericia
- q. Hepatomegalia Esplenomegalia
- r. Púrpuras, equimosis, hemorragias
- s. Disminución del gasto urinario

1.6 COMPLICACIONES^{15,16,17}

- Neumonía
- Meningitis/ventriculitis
- Choque séptico
- Coagulación intravascular diseminada.
- Disfunción orgánica múltiple.
- Absceso cerebral y renal
- Endocarditis neonatal
- Retraso en el desarrollo cognitivo
- Enterocolitis necrotizante

- Falla orgánica múltiple
- Trombosis venosa profunda y periférica
- Artritis séptica / osteomielitis

1.7 MEDIDAS DE PREVENCIÓN^{18,19,20,21}

- Control prenatal (por lo menos 6 controles)
- Tamizaje de colonización rectovaginal por Streptococo grupo B en la gestante, de ser positivo uso de antibiótico intraparto a la madre.
- Valor los factores de riesgo maternos y perinatales para sepsis neonatal
- Limitar el número de tactos vaginales durante el trabajo de parto
- Atención del parto en institución de salud con adecuadas medidas de bioseguridad
- Lavado estricto de manos en toda atención del recién nacido de 40 a 60 segundos para ingresar a la Sala de Neonatología con técnica específica, con agua y jabón, cuando las manos están visiblemente sucias o contaminadas con secreciones, con sangre u otros fluidos corporales y después de haber salido del baño
- Monitorizar el cumplimiento de los 5 momentos para la prevención de las infecciones asociadas a una atención de salud
- Inicio de la lactancia materna dentro de la primera hora de vida
- Contacto piel a piel por lo menos 60 minutos
- Calostroterapia
- Minimizar los procedimientos invasivos en los recién nacidos
- Prevención de las infecciones relacionadas con el uso de catéter intravascular
- Cuidado e higiene del cordón umbilical mínimo 01 vez por día
- Lactancia materna exclusiva primeros 6 meses de vida extrauterina
- Uso racional de antibióticos
- Manipulación mínima del prematuro extremo
- Acortar los tiempos en ventilación mecánica
- Minimizar el tiempo de accesos venosos profundos.
- Evitar el hacinamiento (UCIN- Intermedios)
- Evitar estancias de hospitalización prolongadas
- Práctica del Método madre canguro temprano desde UCIN.

II. ELABORACION DE LA GUIA DE PRACTICA CLINICA

2.1. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica (GEG)

La sepsis neonatal es una de las principales causas de morbilidad neonatal en el Perú, el INMP decidió que debía ser abordada con una GPC basada en evidencias con la finalidad de estandarizar las acciones para el manejo de esta enfermedad. Como parte del proceso de priorización de temas en salud neonatal realizada con el Ministerio de Salud y el comité de expertos nacionales, sostuvo la decisión de elaborar dicha guía. Así pues, el Instituto Nacional Materno Perinatal asumió su desarrollo.

A nivel directivo se conformó el grupo elaborador de guías neonatales del INMP, conformado por expertos clínicos en el manejo de la enfermedad y experiencia en investigación, como parte del grupo metodológico de la guía participaron dos expertas metodólogas de la UNAGESP/INS, quienes participaron en todas las etapas del desarrollo de la presente GPC informada en evidencias y un panel de expertos clínicos de los institutos, hospitales y sociedades científicas de referencia en salud neonatal del país.

El panel de expertos estuvo conformado por médicos neonatólogos, médicos ginecólogos, tecnólogos médicos, anatómicos patólogos, biólogos y enfermeras.

2.2. Declaración de conflictos de interés

Antes de iniciar la primera etapa del proceso de elaboración de la guía todos los miembros del GEG respondieron el “FOR-CNSP N°39 ED.01 Declaración de conflictos de interés” del INS. El análisis de los reportes fue realizado por el equipo metodológico de la guía. Ningún miembro declaró presentar conflictos de interés en los últimos 5 años en relación al tópico de la GPC. Los formularios físicos de estas declaraciones se encuentran en los repositorios del Instituto Nacional de Salud.

2.3. Financiamiento de la GPC

La presente GPC fue financiada por el Instituto Nacional de Salud y el Instituto Nacional Materno Perinatal.

2.4. Alcance y objetivos de la GPC

La presente GPC aborda la prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal temprana y tardía. Ofrece una serie de recomendaciones dirigidas a disminuir la variabilidad clínica, mejorar la

calidad de atención y reducir la inequidad en la atención de recién nacidos con sepsis neonatal temprana y tardía en el Perú.

Objetivo general

Brindar recomendaciones informadas por la mejor evidencia disponible para la prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno de la sepsis neonatal.

Objetivos Específicos

- Determinar los factores de riesgo para la sepsis neonatal.
- Determinar los métodos diagnósticos con mejor sensibilidad y especificidad en la detección de la sepsis neonatal.
- Determinar el tratamiento farmacológico más seguro y eficaz para el manejo de la sepsis neonatal.

2.5. Población y usuarios diana

Población: La presente GPC presenta recomendaciones dirigidas al manejo de la sepsis neonatal temprana y tardía en recién nacidos.

Usuarios: Ésta GPC establece recomendaciones que serán utilizadas por todo el personal clínico asistencial que se encuentre a cargo del manejo de la sepsis neonatal en los establecimientos de salud entre ellos médicos pediatras, médicos pediatra neonatólogos, neonatólogos, médico cirujano o de familia responsable de la atención neonatal, patólogo clínico, neurólogos pediatra y enfermeras especialistas o generales que brindan atención en neonatología.

III. RESUMEN DE RECOMENDACIONES

3.1. Lista de preguntas PICO

❖ Prevención:

1. ¿En recién nacidos (RN), hijos de madres con Ruptura Prematura de Membranas (RPM) >18 horas, el uso de tratamiento antibiótico disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad comparado con aquellos que no recibieron tratamiento antibiótico?

2. ¿En RN, hijos de madres que presentan corioamnionitis (definida solamente con criterios clínicos) el inicio de tratamiento antibiótico en el período neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y morbilidad?
3. ¿En RN, hijos de madres con fiebre > 38°C (no relacionada con corioamnionitis), la iniciación de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad?
4. ¿Qué factores de riesgo materno y fetal se asocian con sepsis neonatal para orientar el manejo?

❖ **Diagnóstico:**

5. ¿En RN con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana cuántos hallazgos al examen físico tienen buena sensibilidad y especificidad para detectar infección neonatal?
6. ¿En RN con sospecha de sepsis neonatal el hemograma y las medidas derivadas del mismo como índices leucocitarios, tienen alta sensibilidad para detectar infección neonatal?
7. ¿En RN con sospecha de sepsis neonatal, atendidos en sitios donde esté disponible, la procalcitonina tiene alta sensibilidad para detectar infección neonatal?
8. ¿En RN con sospecha de infección neonatal, las escalas sumativas de reportes de laboratorio de PCR y hallazgos del hemograma tienen buenas características operativas para detectar infección neonatal?

❖ **Diagnóstico confirmatorio**

9. ¿En RN con sepsis probable, la toma de 2 o más hemocultivos incrementa la sensibilidad versus la toma de 1 hemocultivo, para el diagnóstico?
10. ¿En RN con sospecha de infección neonatal temprana, cuáles son los factores de riesgo asociados a una probabilidad de neumonía lo suficientemente alta para que se justifique tomar una radiografía de tórax?
11. ¿La toma rutinaria de urocultivo debe formar parte del estudio confirmatorio de sepsis neonatal temprana?
12. ¿En RN con sospecha de infección neonatal temprana, cuáles son los factores de riesgo asociados a una probabilidad de meningitis lo suficientemente alta para que se justifique una punción lumbar?

❖ **Tratamiento**

13. ¿En RN con criterios para iniciar tratamiento para sepsis neonatal temprana, cuáles esquemas antibióticos son adecuados en términos de efectividad y seguridad?
14. ¿En RN con sospecha de infección neonatal con resultado de hemocultivos negativos, cuál es la duración óptima del tratamiento antibiótico?
15. ¿En RN con sospecha de infección neonatal con resultado de hemocultivos positivos, cuál es la duración óptima del tratamiento antibiótico?
16. ¿Cuál es el régimen de tratamiento antibiótico óptimo para la meningitis neonatal?

3.2. Resumen de recomendaciones

N°	RECOMENDACIONES
1	<p>No existe evidencia de que el uso sistemático de antibióticos en RN, hijos de madres con RPM >18h como único factor de riesgo modifique la probabilidad de infección y mortalidad del recién nacido.</p> <p>El panel recomienda no administrar antibióticos de rutina al RN hijo de madre con RPM >18h como único factor de riesgo.</p> <p>Recomendación fuerte en contra de la intervención, basada en muy baja calidad de la evidencia</p> <p style="text-align: center;">⊕ ○ ○ ○</p>
2	<p>La evidencia encontrada señala que el antecedente materno de corioamnionitis incrementa el riesgo de sepsis neonatal y Leucomalacia Periventricular (LPV) en RN <34 Semanas.</p> <p>El panel recomienda el uso de tratamiento antibiótico en RNPT hijos de madre con corioamnionitis. Basado en evidencia de baja calidad</p> <p>El panel recomienda el uso de tratamiento antibiótico en RNT hijos de madre con corioamnionitis basado en consenso de expertos.</p> <p>Recomendación condicional a favor de la intervención, basada en baja calidad de la evidencia.</p> <p style="text-align: center;">⊕ ⊕ ○ ○</p>
3	<p>En RN hijos de madres con fiebre >38 °C como condición aislada no se recomienda el uso de antibióticos de rutina.</p> <p>Recomendación fuerte en contra de la intervención, basada en muy baja calidad de la evidencia.</p> <p style="text-align: center;">⊕ ○ ○ ○</p>

4	<p>La evidencia revisada es de baja calidad pero identifica como factores de riesgo para sepsis temprana: adolescencia <15 años, ruptura prematura de membranas >18h, prematuridad, fiebre materna >38°C, ITU y corioamnionitis.</p> <p>Se recomienda tomar en consideración los factores de riesgo como adolescencia <15 años, prematuridad, fiebre materna >38°C e ITU previo al inicio del protocolo diagnóstico de sepsis neonatal.</p> <p>Recomendación basada en evidencia de baja calidad</p> <p style="text-align: center;">⊕ ⊕ ○ ○</p> <p>Adicionalmente se recomienda considerar la vulvovaginitis como otro factor de riesgo de sepsis neonatal.</p> <p>Recomendación basada en consenso de expertos</p>
5	<p>La evidencia revisada no aporta parámetros clínicos para evaluar sensibilidad y especificidad en la determinación de sepsis temprana, y reporta que la presencia de apnea, hipotermia y letargia como signos clínicos tienen mayor especificidad para sepsis tardía en prematuros.</p> <p>En RN con factores de riesgo para sepsis se recomienda considerar como criterios la presencia de tres o más signos clínicos como: taquicardia, apnea, hipotermia y letargia, que ameriten la toma de cultivos de laboratorio y el uso de antibióticos.</p> <p>Recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en baja calidad de la evidencia</p> <p style="text-align: center;">⊕ ⊕ ○ ○</p>
6	<p>No se encontró evidencia directa que responda a la pregunta, sin embargo un estudio de tipo cohorte reportó que existe mayor especificidad de la prueba (hemograma completo: recuento leucocitario y neutrófilos totales) cuando se toma a partir de las 4 horas.</p> <p>Se sugiere utilizar el recuento leucocitario, neutrófilos totales, relación inmaduros/ neutrófilos totales en recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal para diagnóstico.</p> <p>Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia.</p> <p style="text-align: center;">⊕ ⊕ ⊕ ○</p>
7	<p>La evidencia reporta una alta sensibilidad y especificidad de la prueba.</p> <p>Se recomienda la procalcitonina para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal tardía como prueba coadyuvante de alta especificidad.</p>

	<p>Recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en moderada calidad de la evidencia.</p> <p>⊕ ⊕ ⊕ ○</p>
8	<p>La evidencia en relación a las escalas sumativas reporta una alta especificidad para el diagnóstico de sepsis temprana.</p> <p>Se recomienda la prueba de PCR cuantitativa en el diagnóstico y manejo de la sepsis neonatal, siendo la prueba de mayor valor en el monitoreo del tratamiento.</p> <p>Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia</p> <p>⊕ ⊕ ⊕ ○</p>
9	<p>No se encontró evidencia para responder la pregunta.</p> <p>El panel de expertos recomienda la realización de 2 hemocultivos en puntos venosos periféricos diferentes, en neonatos con sepsis probable, previo al inicio de tratamiento antibiótico.</p> <p>Recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en opinión de expertos</p>
10	<p>Se recomienda no tomar radiografías de tórax de manera rutinaria en RN con sospecha de sepsis neonatal temprana si no presentan síntomas respiratorios.</p> <p>Recomendación fuerte en contra de la intervención.</p> <p>Se recomienda tomar radiografías de tórax, a criterio médico, en aquellos pacientes que presenten signos o síntomas respiratorios (taquipnea (FR > 60 por minuto persistente), retracciones intercostales, subcostales, supraclaviculares; cianosis; desaturación evidente en oximetría; hallazgos auscultatorios (estertores, etc.).</p> <p>Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en muy baja calidad de la evidencia</p> <p>⊕ ⊕ ○ ○</p>
11	<p>La evidencia muestra que la incidencia de infección urinaria y de urocultivos positivo, como parte del diagnóstico de sepsis neonatal temprana es extremadamente baja. Un resultado negativo de urocultivo no ayuda a confirmar o descartar sepsis temprana (baja sensibilidad). En las infrecuentes ocasiones en que es positivo, sirve para confirmar el diagnóstico. Calidad de la evidencia: Baja</p> <p>Se recomienda NO tomar urocultivo de rutina como parte del estudio del RN con sospecha de sepsis neonatal temprana.</p> <p>Recomendación fuerte en contra de la intervención, basada en baja calidad de la evidencia.</p> <p>⊕ ⊕ ○ ○</p>

12	<p>Se encontró evidencia de baja calidad que reporta baja incidencia de meningitis asociada a sepsis neonatal temprana. Así mismo no existen diferencias significativas en la comparación de grupos a los que se realiza y no se realiza punción lumbar (PL) antes de las 72 horas.</p> <p>No se recomienda rutinariamente realizar PL en recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal temprana.</p> <p>Recomendación fuerte en contra de la intervención basada en muy baja calidad de la evidencia ⊕ ○ ○ ○</p>
13	<p>Existe evidencia de baja calidad acerca de que el uso del esquema de ampicilina más aminoglucósido como primera línea cuenta con un perfil de efectividad y seguridad adecuado; de igual manera no se encontró diferencia con el uso del esquema de penicilina más aminoglucósido.</p> <p>Se recomienda como esquema de tratamiento inicial en recién nacidos tanto pretérmino como a término para infección neonatal temprana la combinación de ampicilina y gentamicina. Se sugiere monitorizar las tasas de fracaso terapéutico y los perfiles de sensibilidad a los antibióticos en los gérmenes identificados en cada institución, para guiar de forma más precisa la selección de esquemas antibióticos para sepsis temprana y tardía.</p> <p>Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en muy baja calidad de la evidencia. ⊕ ⊕ ○ ○</p>
14	<p>En Recién Nacidos (RN) con sospecha de sepsis, con hemocultivos negativos y con evolución clínica favorable, se recomienda suspender el tratamiento antibiótico entre las 48 y 72 h</p> <p>Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en opinión de expertos</p> <p>En RN con sospecha de sepsis, con hemocultivos negativos y clínica sospechosa de infección (o sin evolución clínica favorable), se recomienda continuar el tratamiento antibiótico por 7 días.</p> <p>Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en opinión de expertos</p> <p>En caso de pobre respuesta o fracaso terapéutico, debe pasar a segunda línea de antibiótico, según el mapa microbiológico institucional.</p> <p>Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en opinión de expertos</p>
15	<p>En RN con hemocultivos positivos y con evolución clínica favorable, se recomienda</p>

	<p>completar 7 días de tratamiento antibiótico.</p> <p>Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en baja calidad de la evidencia.</p> <p style="text-align: center;">⊕ ⊕ ○ ○</p> <p>En caso de pobre respuesta o fracaso terapéutico, debe pasar a segunda línea de antibiótico, según mapa microbiológico institucional.</p> <p>Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en muy baja calidad de la evidencia.</p> <p style="text-align: center;">⊕ ⊕ ○ ○</p>
16	<p>Se recomienda dar tratamiento antibiótico por al menos 14 días para meningitis neonatal, evaluando la respuesta clínica, características bioquímicas y microbiológicas del LCR y estudio de imágenes cerebral.</p> <p>Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en consenso de expertos</p> <p>Se recomienda determinar el régimen antibiótico de acuerdo al mapa microbiológico de la institución en las meningitis asociadas a sepsis tardía. En las meningitis asociadas a sepsis temprana o adquirida en la comunidad se recomienda iniciar tratamiento con ampicilina y cefotaxima a dosis que logren penetrabilidad en el LCR.</p> <p>Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en consenso de expertos</p>

IV. METODOLOGÍA

Esta GPC es una iniciativa del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP), su misión es dar atención especializada y altamente especializada a la mujer en salud Sexual y reproductiva y al neonato de alto riesgo, desarrollando investigación, tecnología y docencia a nivel nacional. Para ello, es indispensable contar con herramientas que faciliten la estandarización de los procesos de atención brindados. El panel de expertos conformado por neonatólogos, ginecólogos, anatomo patólogos, biólogos y enfermeras del Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña, Instituto Nacional Materno Perinatal, Hospital Santa Rosa, Hospital San José y representantes de la Sociedad Peruana de Pediatría. Durante todo el proceso se consideró las pautas descritas en el Documento Técnico Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica ²².

4.1. Formulación de las preguntas

Las preguntas clínicas se formularon en formato **PICO** (population, intervention, comparison y outcome, *por sus siglas en inglés*), fueron validadas con la participación de actores clave en el manejo de sepsis neonatal. Estas preguntas fueron priorizadas según los alcances de la GPC.

4.2. Búsqueda sistemática y evaluación de la calidad de GPC

Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica en bases de datos, metabuscadores y repositorios de GPC en Páginas Web de instituciones desarrolladoras de guías reconocidas a nivel internacional.

Bases de datos y metabuscadores: MEDLINE/PubMed y TripDatabase

Repositorios de GPC: Guidelines International Network (GIN), National Institute for Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), New Zealand Guidelines Group (NZGG), Canadian Medical Association (CMA), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Kingdom of Arabia Saudi-Ministry of Health Portal, U.S.Preventive Services Task Force, Guías de Práctica Clínica-Ministerio de Salud y Protección Social (MINSALUD), Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud de México (CENETEC), Guías Clínicas AUGÉ-Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud de España (GUIASALUD.ES), Ministerio de Salud Pública de Ecuador y Ministerio de Salud de Perú (MINSA).

Evaluación de la calidad de GPC

Primero se realizó una selección de título y resumen de las guías, mediante pares del GEG del INMP y el equipo metodológico del INS. Posterior a ello se realizó una preselección de GPC mediante un instrumento diseñado previamente, la evaluación de la calidad se realizó aplicando la herramienta AGREE II ²³ a través de su plataforma virtual (<http://www.agreetrust.org>).

La búsqueda logró recuperar 7 guías, de las cuales 2 se excluyeron por idioma alemán, 4 fueron excluidas aplicando el instrumento de preselección de GPC según los criterios de: rigurosidad de la guía, año de publicación, similitud con la población objetivo y coincidencia con el tópico de estudio. Luego del filtro, se evaluó la calidad de una guías mediante la herramienta AGREE II ²³.

La GPC “Recién nacido: sepsis neonatal temprana” de Colombia ²⁴, fue de buena calidad metodológica alcanzando un 87% en evaluación global de la guía, 90% en el Dominio 1: Alcance y objetivos, 90% en el Dominio 3: Rigor en la elaboración y 88% en el Dominio 5: Aplicabilidad, además sus preguntas PICO permitían cubrir el alcance de la guía a ser desarrollada, de este modo la GPC de Colombia fue seleccionada para la adaptación (Anexo A)²⁴.

4.3. Proceso de revisión y síntesis del conjunto de la evidencia

Se identificaron y analizaron las estrategias de búsqueda de las preguntas clínicas de la GPC de Colombia. Las búsquedas fueron replicadas para incluir la evidencia disponible del periodo no cubierto.

La búsqueda sistemática se realizó en múltiples bases de datos como: MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, LILACS y SciELO, tomando en consideración los niveles de jerarquía de evidencia, iniciando con revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y estudios de observacionales.



4.4. Gradación del cuerpo de la evidencia

El conjunto de evidencia resultante de la búsqueda, fue seleccionada por título y resumen por dos miembros del GEG del INMP y dos metodólogos del INS, luego se revisaron a texto completo los artículos seleccionados, las discrepancias entre revisores fueron resueltas por consenso.

La calificación del cuerpo de la evidencia se realizó utilizando del sistema GRADE²⁵.

Niveles de evidencia:

Calidad de la evidencia GRADE	Características
<p>Alta</p> <p>⊕ ⊕ ⊕ ⊕</p>	Existe muy poca probabilidad que nuevos estudios cambien la certeza de los resultados.
<p>Moderada</p> <p>⊕ ⊕ ⊕ ○</p>	Probablemente puedan existir nuevos estudios que influyan en la confianza de los resultados estimados y puedan modificarlo.

Baja 	Es muy probable que nuevos estudios influyan en la confianza de los resultados estimados y los modifiquen.
Muy baja 	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

4.5. Formulación de las recomendaciones

La formulación de recomendaciones se efectuó por medio del sistema GRADE (11), que permitió integrar la mejor evidencia y la experiencia clínica de los miembros del GEG. Cada pregunta contaba con una tabla de evidencia GRADE construida en etapas previas del desarrollo de la guía. Los Diálogos Deliberativos guiaron la participación de los expertos en la elaboración de recomendaciones a través la metodología GRADE ²⁶.

Fuerza de la recomendación:

Fuerza de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Los efectos deseables superan los efectos indeseables. Se recomienda hacerlo
Débil a favor	Los efectos deseables probablemente superan los efectos indeseables. Se sugiere hacerlo
Débil en contra	Los efectos indeseables probablemente superan los efectos deseables. Se sugiere no hacerlo
Fuerte en contra	Los efectos indeseables superan los efectos deseables. Se recomienda no hacerlo

4.6. Actualización de la GPC

Esta GPC será actualizada en un plazo de 3 años ²⁷. De existir nueva evidencia que pueda modificar o generar nuevas recomendaciones, deberá realizarse la actualización de la presente guía. Los temas no considerados en esta guía deberán ser abordados en la actualización.

V. DESARROLLO DE LAS RECOMENDACIONES

1. Pregunta

¿En recién nacidos (RN), hijos de madres con Ruptura Prematura de Membranas (RPM) >18 horas, el uso de tratamiento antibiótico disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad comparado con aquellos que no recibieron tratamiento antibiótico?

Recomendación 1:

No existe evidencia de que el uso sistemático de antibióticos en RN, hijos de madres con RPM >18h como único factor de riesgo modifique la probabilidad de infección y mortalidad del recién nacido.

El panel recomienda no administrar antibióticos de rutina al RN hijo de madre con RPM >18h como único factor de riesgo.

Recomendación fuerte en contra de la intervención, basada en muy baja calidad de la evidencia

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 65 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 28 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionaron 02 estudios.

Una revisión sistemática Cochrane²⁸ de dos ensayos clínicos, que comparaban el uso de antibióticos profilácticos versus selectivos en recién nacidos asintomáticos nacidos de madres con factores de riesgo para infección, como fiebre materna, ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas pre labor o intraparto, infección urinaria, corioamnionitis, colonización por estreptococo b hemolítico entre 35 y 37 semanas de edad gestacional.

El uso profiláctico de antibióticos se realizó en 25 recién nacidos a término asintomáticos hijos de madres con factores de riesgo fue inmediatamente después del nacimiento. El uso selectivo de antibióticos se dio luego de evaluar signos clínicos en 24 recién nacidos (signos respiratorios: taquipnea, apnea, respiración irregular, hipoxia; temperatura <36°C o > 38 °C; signos gastrointestinales: vómitos, diarrea, distensión abdominal, intolerancia a la vía enteral, íleo; signos neurológicos: letargo, irritabilidad, temblor o convulsiones, hipotonía o hipoplasia, grito agudo, fontanela abombada; signos cardiovasculares: hipotensión, taquicardia, acidosis metabólica; cambios en la piel: palidez o moteado de la piel, petequias o púrpura, piel fría o húmeda, cianosis, ictericia.

y/o exámenes de laboratorio contribuyeron a una infección neonatal (cultivos positivos, recuento anormal de glóbulos blancos (bajo o alto), desviación izquierda, neutrofilia; trombocitopenia y elevación de la proteína C reactiva ²⁸.

No se reportaron fallecimientos en ninguno de los dos grupos (RR no estimable, RD 0.00; IC 95% -0.08 0.08). Ningún RN hijo de madre con colonización por estreptococo del grupo durante la gestación desarrolló sepsis neonatal (RR no estimable, RD 0.00; IC 95% -0.06, 0.06).

En el grupo de tratamiento selectivo se reportaron 4 casos con hemocultivo positivo en sangre de placenta inmediatamente después del nacimiento (RR 0.12; IC 95% 0.01, 2.04)²⁸.

Un estudio de cohorte con 204,485 RN <35 semanas de edad gestacional, en tres períodos, una línea basal, período de entrenamiento y aplicación de un modelo de predicción multivariable desarrollado para estimar el riesgo de sepsis neonatal temprana en RNPT en relación a las evaluaciones clínicas, el uso de antibióticos y la seguridad en el sistema de salud. Al analizar los resultados del modelo, el uso de hemocultivo disminuyó de 14.5% a 4.9% (RRa, -7.7%, IC 95%, -13.1% a -2.4%). La administración empírica de antibióticos en las primeras 24 horas disminuyó de 5.0% a 2.6% (RRa, -1.8, IC 95%, -2.4% a -1.3%). No aumentó el uso de antibióticos entre las 24 y 72 horas después del nacimiento; el uso disminuyó de 0.5% a 0.4% (RRa, 0.0%, IC 95%, -0.1% a 0.2%). La incidencia de sepsis neonatal temprana con hemocultivo positivo no mostró diferencia significativa (período basal 0.3%, fase de entrenamiento 0.3% y aplicación del modelo 0.2%). Las readmisiones por sepsis temprana fue 5.2 x 100000nac, en el período de entrenamiento 1.9 x 100,000nac y en la fase de uso del modelo predictor 5.3 x 100000nac. (p = 0.7). No hubo variación en la presentación de resultados como ingreso a ventilación asistida, meningitis y muerte. El modelo redujo el tratamiento antibiótico empírico, la solicitud de pruebas de laboratorio sin efectos adversos aparentes ²⁹.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

El panel recomienda no administrar antibióticos de rutina al RN hijo de madre con RPM >18HRS, los daños potenciales son mayores que los beneficios, los riesgos son elevar la resistencia microbiana, eventos adversos asociados a uso de antibióticos, prolongar estancias hospitalarias e incremento de costos.

Valores y preferencias

El valor y preferencia de esta recomendación es cierta, se trata de evitar el uso indiscriminado de antibióticos frente a un único factor de riesgo para sepsis.

Aceptabilidad

No hay evidencia de que el uso sistemático de antibióticos en RN, hijos de madres con RPM >18 como único factor de riesgo modifique la probabilidad de infección y mortalidad del recién nacido.

Factibilidad

Es factible la aplicación de la recomendación luego de implementación de la presente guía y supervisión de la adherencia a la misma.

Uso de recursos

Luego de la implementación de la recomendación se ahorrarán los recursos que deriven del uso no controlado de antibióticos y los tiempos de hospitalización innecesaria.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Evitar el uso de antibióticos en hijos asintomáticos de madres con ruptura prematura de membranas > de 18 horas como único factor de riesgo nos proporciona un balance claramente a favor de la no intervención.

Finalmente, el panel recomienda no administrar antibióticos de rutina al RN hijo de madre con RPM >18HRS como único factor de riesgo.

2. ¿En RN, hijos de madres que presentan corioamnionitis (definida solamente con criterios clínicos) el inicio de tratamiento antibiótico en el período neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y morbilidad?

Recomendación 2:

La evidencia encontrada señala que el antecedente materno de corioamnionitis incrementa el riesgo de sepsis neonatal y leucomalacia periventricular en RN <34 semanas de edad gestacional.

El panel recomienda el uso de tratamiento antibiótico en RNPT hijos de madre con corioamnionitis.

Recomendación condicional a favor de la intervención, basada en baja calidad de la evidencia.

El panel recomienda el uso de tratamiento antibiótico en todo RN hijos de madre con corioamnionitis.

Recomendación condicional a favor de la intervención, basada en consenso de expertos.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 120 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 8 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionó 1 estudio que respondía indirectamente a la pregunta.

Un estudio de Cohorte ²⁹, incluyó 204,485 recién nacidos de 35 semanas o más de edad gestacional, el 6.87% (31 RN) fueron hijos de madres que presentaron corioamnionitis. La incidencia de sepsis temprana, fue más alta en los recién nacidos con edades gestacionales más bajas: 13.2% (23-26 SEG), 8.1% (27-30 SEG) y 2.6% (31-34 SEG) ($p = 0.022$). Después de corregir por edad gestacional y peso al nacer, sepsis neonatal de inicio temprano (RRa = 6,13; IC 95% = 1,67 - 22,58) y leucomalacia periventricular (RRa = 24,62; IC95% = 1,87 - 324,28) se asociaron significativamente con la corioamnionitis clínica materna. No hubo diferencias en la mortalidad o en la supervivencia sin mayor morbilidad. La evidencia fue de baja calidad.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Existen grandes beneficios en el tratamiento del recién nacido de madre con antecedente de corioamnionitis clínica materna, sobre todo para los prematuros y para el riesgo de leucomalacia periventricular. Los daños potenciales de iniciar el tratamiento antibiótico en hijos de madres con corioamnionitis clínica están relacionados al uso de la terapia antibiótica.

Valores y preferencias

Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importante, ya que es una práctica clínica habitual.

Aceptabilidad

Probablemente sea una recomendación aceptada por todas las partes interesadas.

Factibilidad

El panel considera que la recomendación es factible de implementar, esta va a depender de la disponibilidad de recursos de los establecimientos de salud.

Uso de recursos

Para implementar esta recomendación es importante contar con lo siguiente:

- a. Un equipo multidisciplinario de profesionales con competencias en la atención neonatal
- b. La cobertura presupuestal que garantice los medicamentos y material que se requiera
- c. Vigilancia del uso adecuado de antibióticos

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

El balance es positivo a favor de la intervención, por los riesgos de morbilidad sobre todo en el prematuro.

Finalmente, El panel recomienda el uso de tratamiento antibiótico en RNPT hijos de madre con corioamnionitis. Basado en evidencia de baja calidad y también recomienda el uso de tratamiento antibiótico en RN a término hijos de madre con corioamnionitis basado en consenso de expertos

3. ¿En RN, hijos de madres con fiebre > 38°C (no relacionada con corioamnionitis), la iniciación de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad?

Recomendación 3:

La búsqueda de evidencias no reporto artículos que sustenten que el uso de antibióticos disminuya el riesgo de morbilidad en RN hijos de madre con fiebre >38°C como condición aislada.

En RN hijos de madres con fiebre >38 °C como condición aislada no se recomienda el uso de antibioticos de rutina.

Recomendación fuerte en contra de la intervención, basada en muy baja calidad de la evidencia.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 147 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 4 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionó 3 estudios que respondían indirectamente la pregunta.

Un estudio de cohorte prospectivo, evaluó la tasa de fiebre materna, sepsis neonatal temprana en hijos de madre con y sin fiebre intraparto en una población de 6,057 partos ≥ 36 semanas de edad gestacional, un total de 412 pacientes desarrollaron fiebre materna, se reportaron 417 nacimientos y solo uno desarrolló sepsis neonatal temprana confirmada por hemocultivo positivo a Echerichia Coli 0.24%; 95% IC. 0.01 - 1.3%), del grupo de 5,697 pacientes que no presentaron fiebre materna, se

reportaron 4 casos de sepsis neonatal temprana (0.07%;95% IC, 0.02-0.18%) sin diferencias significativas (p= 0.3)³⁰

Un estudio retrospectivo fue realizado en recién nacidos a término nacidos de mujeres que tuvieron fiebre intraparto (≥ 37.8 ° C) durante la fase activa del parto. De los 19,202 recién nacidos durante el periodo de estudio, 159 (0.8%) nacieron de mujeres con fiebre intraparto (grupo de estudio) con 159 bebés de control, (madres sin fiebre). No se encontraron diferencias en los resultados neonatales entre los dos grupos, a excepción de una mayor tasa de líquido amniótico teñido de meconio en el grupo de fiebre materna. No reportaron casos de infección neonatal, morbilidad neonatal grave ni mortalidad neonatal en ninguno de los grupos. Se proporcionó tratamiento de sepsis completo y tratamiento antibiótico intravenoso al 17.6% de los neonatos en el grupo de estudio. El análisis de regresión logística reveló que el parto por cesárea fue el único factor independiente asociado con la decisión de realizar un tratamiento completo de sepsis y tratamiento con antibióticos en los casos de fiebre intraparto materna (OR 32.0, IC 95% 9.4 112.1)³¹.

Una cohorte retrospectiva de 43,560 recién nacidos a término hijos de madres con fiebre materna, determinaron tres subgrupos según el punto de corte de la temperatura: a) temperatura máxima < 38.0 ° C (42,601 pacientes), b) temperatura máxima entre $38.0-38.9$ ° C (898 pacientes) y c) Temperatura máxima ≥ 39 ° C (61 pacientes). El estudio reportó una asociación significativa entre la sepsis neonatal temprana y los casos de fiebre materna alta (OR: 7.44; IC 95%: 3.29, 16.85)³².

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

No hay beneficios en el uso de antibióticos de rutina en neonatos hijos de madres con fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ como condición aislada durante al trabajo de parto. No hay diferencia en la morbimortalidad.

Los daños potenciales del uso de antibióticos son la resistencia bacteriana, prolongación de la estancia hospitalaria innecesaria.

Valores y preferencias

Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes.

Aceptabilidad

El panel de expertos llegó a la conclusión que el uso de antibióticos en madres con fiebre intra parto, como hecho aislado no es aceptable.

Factibilidad

La factibilidad de esta recomendación depende de la disponibilidad de personal adiestrado en el tratamiento de sepsis neonatal. .

Uso de recursos

Se requiere implementar:

- Un equipo multidisciplinario para el manejo de sepsis neonatal.
- El acceso a la capacitación del equipo de profesionales de la salud con las competencias necesarias para impartir el tratamiento.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Al no haber efectos desfavorables en la regulación del uso de antibióticos en recién nacidos hijos de madres con fiebre aislada durante el parto el balance es claramente a favor de la comparación.

Finalmente, el panel de expertos concluye que no se recomienda usar tratamiento antibiótico de manera rutinaria, basado solo en la presencia de fiebre durante el parto.

4. ¿Qué otros factores de riesgo materno y fetal se asocian con sepsis neonatal para orientar el manejo?

Recomendación 4:

La evidencia revisada es de baja calidad pero identifica como factores de riesgo para sepsis temprana a la adolescencia <15 años, RPM>18h, prematuridad, fiebre materna >38°C, ITU y corioamnionitis.

Se recomienda tomar en consideración los factores de riesgo como adolescencia <15 años, prematuridad, fiebre materna >38°C e ITU previo al inicio del protocolo diagnóstico de sepsis neonatal.

Recomendacion basada en evidencia de baja calidad

Adicionalmente se recomienda considerar la vulvovaginitis como otro factor de riesgo de sepsis neonatal.

Recomendacion basada en consenso de expertos.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 120 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 117 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionó 2 estudios.

Ríos Valdez *et al*, realizaron un estudio analítico observacional de casos y controles, analizaron 322 historias clínicas de recién nacidos 108 casos y 214 controles. Las *variables perinatales tomadas en cuenta fueron*: la edad materna, edad gestacional, peso del recién nacido, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis, infección de vías urinarias, parto séptico (extrahospitalario), leucorrea, eclampsia, procedimientos invasivos en el recién nacido (vía periférica, vía central y ventilación mecánica), turno de enfermería en que se produjo el nacimiento, el internamiento, y estado vital al alta³³.

Los factores que tuvieron significancia como riesgo para sepsis neonatal precoz fueron: edad gestacional pretérmino (OR 5.47, IC 95% 2.14-14.83), el bajo peso al nacer (OR 3.09, IC 95%; 1.55-6.16), la ruptura prematura de membranas (OR 3.87, IC 95% 2.06-7.32), la infección de vías urinarias (OR 3.21, IC95% 1.49-6.89) y la corioamnionitis (OR 4.69, IC 95% 1.05-21.63). La hipertensión arterial (OR 114.44, IC 95% 37.9-366), la utilización de vía central (OR 5.4 L IC 95% 2.57-11.4) y ventilación mecánica (OR 3.26, IC 95% 1.6-6.66) como procedimientos invasivos fueron factores de riesgo significantes para sepsis neonatal tardía³³.

Pérez *et al*, realizó un estudio de Cohorte Prospectivo en un establecimiento de salud con terapia intensiva y cuidados intermedios. Se incluyeron en la cohorte todos los pacientes nacidos en el establecimiento de salud donde se realiza la investigación. El período de estudio fue desde el 7 de marzo de 2013 al 4 de julio de 2014. El objetivo de este estudio fue describir la epidemiología de la Sepsis Neonatal Temprana; la cual se define como una infección demostrada en sangre o en líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con 72 h de vida o menos. Durante el período de estudio se registraron 14,2017 pacientes, edad gestacional promedio 38.5 semanas, peso promedio 3010 g, edad promedio de las madres 24 años. El 59,5% (n: 8.452) de los nacimientos fue por vía vaginal y el resto por cesárea 40,5% (n: 5.755). Se hospitalizó 10,9% (n: 1.550) de los RN y se realizó escrutinio diagnóstico para Sepsis Neonatal Temprana en 4,2% (n: 602). La incidencia fue de 4,7 eventos por 1.000 RN vivos (IC 95% 3,7-5,9). En 94% (n: 63) se obtuvo aislamiento microbiano en el torrente sanguíneo, uno en LCR y en tres casos se recuperó de ambos sitios. El 72% de las bacterias identificadas fueron bacilos gramnegativos, las más frecuentes *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*³⁴.

Los factores asociados a SNT fueron la edad materna ≤ 15 años (OR 3,50; IC 95% 1,56-7,85), ruptura de membranas > 18 h (OR 2,65; IC 95% 1,18-5,92), fiebre materna (OR 6,04; IC 95% 1,54-23,6), peso al nacimiento ≤ 2.500 g (OR 4,82; IC 95% 2,38-9,75) y edad gestacional < 37 semanas (OR 3,14; IC 95% 1,58-6,22). Además de los FR ya conocidos para Sepsis Neonatal Temprana se observó asociación independiente con edad materna ≤ 15 años³⁴.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Existe un gran potencial para reducir las infecciones neonatales de inicio temprano centrandose en intervenciones en mujeres con infecciones maternas (signos clínicos confirmados por laboratorio), colonización y factores de riesgo de infección (PROM, PPRM y ROM prolongada). Es necesario comprender la etiología de las infecciones maternas y la colonización y las infecciones neonatales en los países de ingresos bajos y medianos. La estandarización de definiciones para infecciones maternas y recién nacidos sería útil para comparar estudios.

Los daños potenciales de iniciar el tratamiento antibiótico en recién nacidos hijos de madres con factores de riesgo descritos, están relacionados al uso de la terapia antibiótica.

Valores y preferencias

El valor y preferencia de esta recomendación probablemente genere cierta incertidumbre y variabilidad en la conducta terapéutica aunque es de práctica clínica habitual, el considerar factores de riesgo maternos, neonatales y del entorno en la sospecha de sepsis neonatal.

Aceptabilidad

Los expertos en neonatología han cuestionado las altas tasas de tratamiento antibiótico empírico entre los recién nacidos. **Ambos estudios relevan la importancia que tiene la información epidemiológica** que permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de sepsis y ayudan a valorar la utilidad de la aplicación universal de medidas preventivas de la sepsis neonatal temprana y tardía.

Factibilidad

La factibilidad de esta recomendación depende de la disponibilidad de personal competente en la atención de recién nacidos.

Uso de recursos

Se requiere implementar:

- Un equipo multidisciplinario para la determinación de umbrales de riesgo que están relacionadas a las características de la población que se atiende.
- Que la cobertura para la atención del RN esté garantizada
- Contar con apoyo de Laboratorio
- El acceso a la capacitación del equipo de profesionales de la salud con las competencias necesarias para impartir el manejo terapéutico con racionalidad y seguridad.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

El balance es claramente a favor de la recomendación, ya que permite tomar en cuenta que existen factores de riesgo que incrementan significativamente el riesgo de Sepsis Neonatal.

Finalmente, el panel de expertos concluye que la evidencia revisada es de baja calidad y recomienda tomar en consideración los factores de riesgo como adolescencia <15 años, prematuridad, fiebre materna >38°C e ITU previo al inicio del protocolo diagnóstico de sepsis neonatal. Adicionalmente se recomienda considerar la vulvovaginitis como otro factor de riesgo de sepsis neonatal. Recomendación basada en consenso de expertos.

Se recomienda también, realizar estudios que puedan brindar la asociación de sepsis neonatal con otros factores de riesgo como absceso dentario, adolescentes, N° de controles prenatales en la realidad peruana. Estudios que permitan determinar la incidencia y el impacto de la enfermedad por estreptococo B hemolítico en gestantes en la realidad peruana

Justificación

Debido a que las manifestaciones clínicas de Sepsis Neonatal son inespecíficas y que existen dificultades en la obtención oportuna de los resultados de estudios microbiológicos, la información epidemiológica permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de sepsis y ayuda a valorar la utilidad de la aplicación universal de medidas preventivas de Sepsis Neonatal.

5. ¿En RN con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana cuáles hallazgos al examen físico tienen buena sensibilidad y especificidad para detectar infección neonatal?

Recomendación 5:

No se encontró evidencia que responda directamente a la pregunta, sin embargo se encontró un estudio que reporta: apnea, hipotermia y letargia como signos clínicos de mayor especificidad para sepsis tardía en prematuros.

En RN con factores de riesgo para sepsis se recomienda considerar como criterios clínicos la presencia de 3 o más signos clínicos que ameriten la toma de cultivos de laboratorio y el uso de antibióticos.

Recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en baja calidad de la evidencia

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 105 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 3 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionó 1 estudio.

Anirudha Das *et al*, considerando que la sepsis neonatal tardía, es una importante causa de morbilidad y mortalidad sobre todo en niños de Muy Bajo Peso al Nacer (MBPN), realizaron un estudio de casos y controles retrospectivo, donde incluyeron todos los niños de < de 1500g de peso al nacer en UCI neonatal, con el objetivo de determinar los indicadores clínicos en sepsis neonatal tardía en niños de MBPN, en su unidad y establecer una asociación y determinar su valor para predecir sepsis con cultivo positivo ³⁵.

Fueron designados como casos los que desarrollaron cultivo positivo (sangre, orina o LCR) y los cultivos negativos como controles, los indicadores clínicos incluyeron: hipertermia ($T \geq 38^{\circ}\text{C}$), hipotermia ($T < 36^{\circ}\text{C}$), apnea significativa, presencia de convulsiones, letargia, taquicardia persistente significativa, bradicardia, hipotensión, presencia de neumonía en la radiografía de tórax, aumento anormal en las secreciones traqueales, taquipnea, retracciones, quejidos, cianosis, desaturaciones significativas y sospecha clínica de enterocolitis necrotizante ³⁵.

Durante el periodo de tiempo determinado fueron admitidos 279 niños de MBPN en la Unidad de Cuidados Intensivos, en general se realizaron 345 pruebas de sepsis. 87 de los cuales fueron cultivos positivos 87/345 (25.2%) para sangre, orina, LCR o una combinación de los tres. La incidencia de Sepsis neonatal tardía fue de 84/279 (30,1%). Un promedio, 1.23 exámenes se realizaron por niño de MBPN durante su estancia ³⁵.

La desaturación fue el indicador clínico más frecuente presente al momento de la evaluación de la sepsis neonatal tardía 58.6% (102/174) seguido de bradicardia, 37.9% (66/174). La hipotermia tuvo el valor predictivo positivo más alto (VPP) del 81,2%, así como una especificidad del 96,5%, seguida de apnea con un VPP del 71,4% y una especificidad del 88,5%. En el análisis post hoc de la potencia del estudio, considerando la prueba exacta de Fisher y α de 0.05, se encontró que la apnea tenía una potencia del 81%, mientras que la hipotermia tenía el 76% ³⁵.

La regresión logística binaria con cultivo positivo como variable dependiente y apnea e hipotermia como variables independientes, mostró que los indicadores clínicos apnea e hipotermia siguieron estando asociados estadísticamente con la Sepsis Neonatal Tardía (OR: 0,29; IC 95%: 0,12 a 0,64 y OR: 0,19; IC 95%: 0,04– 0,64, respectivamente). Los indicadores clínicos, Apnea, Hipotermia, Letargia ($p < 0.001$, PPV 68.1, Sensibilidad 51.7 %, Especificidad 75.8%, OR: 0.29; IC 95% 0.14– 0.59). En el análisis post hoc, encontraron que la presencia de más de un indicador clínico en Sepsis neonatal Tardía, no se asoció significativamente con el cultivo positivo, en comparación con tener solo un Indicador clínico ($p = 0.23$) ³⁵.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios de tomar en cuenta indicadores clínicos, en la evaluación de niños prematuros de muy bajo peso con sospecha de sepsis neonatal, permitiría mejorar la posibilidad estadística de diagnóstico y tratamiento de sepsis neonatal tardía, sobre todo si combinamos los hallazgos de indicadores clínicos como apnea, hipotermia y letargia .

Los daños potenciales estarían relacionados a la toma de exámenes de laboratorio e inherentes al tratamiento, así como a los costos de ambos en el caso que no se confirmara sepsis neonatal tardía.

Valores y preferencias

Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes en su uso. Los clínicos consideran la necesidad de contar con sistemas de puntuación usando los diversos criterios que sugieren sepsis neonatal, esta recomendación permitirá el logro el de mejores resultados.

Aceptabilidad

La recomendación es aceptable por todas las partes.

Factibilidad

La factibilidad de esta recomendación depende de la disponibilidad de personal entrenado, de contar con exámenes de laboratorio y la disponibilidad de fármacos para el tratamiento.

Uso de recursos

Se requiere implementar:

- Un equipo de personal entrenado en la atención neonatal.
- La cobertura por las diferentes aseguradoras de los insumos de laboratorio, medicamentos para la terapia antibiótica, nutricional, y otros insumos que requiera el manejo del paciente con sepsis neonatal hospitalizado.
- Monitorización permanente de los signos de alarma y del manejo de los niños con factores de riesgo para sepsis neonatal.
- Capacitación del equipo de profesionales de la salud para adquirir competencias necesarias para el manejo de sepsis neonatal.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

El balance es claramente a favor de la recomendación, porque podríamos intervenir de manera más oportuna en recién nacidos con factores de riesgo para infección, considerando criterios clínicos que ameriten la toma de exámenes de laboratorio y el uso de antibióticos.

Finalmente, se recomienda que aunque la evidencia revisada no aporta parámetros clínicos para evaluar sensibilidad y especificidad para determinar infección temprana y considera el apnea, hipotermia y letargia como signos clínicos de mayor especificidad para sepsis tardía en prematuros. En RN con factores de riesgo para sepsis se recomienda considerar como criterios clínicos la presencia de 3 o más signos clínicos que ameriten la toma de cultivos de laboratorio y el uso de antibióticos.

6. ¿En RN con sospecha de infección neonatal el hemograma y las medidas derivadas del mismo como índices leucocitarios, tienen alta sensibilidad para detectar infección neonatal?

Recomendación 6:

No se encontró evidencia directa que responda a la pregunta, sin embargo un estudio de tipo cohorte reportó que existe mayor sensibilidad y especificidad cuando se toma la prueba a partir de 4 horas.

Se sugiere utilizar el recuento leucocitario, neutrófilos totales, relación inmaduros/ neutrófilos totales en niños con sospecha de sepsis neonatal para diagnóstico.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 203 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 3 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionó una revisión sistemática y un estudio retrospectivo.

Srinivasan *et al* (2012), realizaron una revisión sistemática retrospectiva sobre la interpretación de constantes hematológicas y otros biomarcadores, recuento leucocitario, cuenta absoluta de neutrófilos, índice inmaduros –neutrófilos totales para el diagnóstico de sepsis de inicio temprano en prematuros tardíos (\geq de 34 Semanas de EG) y en recién nacidos a término³⁶, la revisión sistemática incluyó el estudio retrospectivo de Newman *et al*³⁷, realizaron el análisis de leucocitos totales (LT), neutrófilos totales (NT) e índice inmaduros/neutrófilos totales (I:T) en las primeras 72 horas de vida de 67 623 neonatos, de los cuales 275 tuvieron hemocultivo positivo, apreciaron una distribución bimodal en relación a la edad de la medición de los tres marcadores, un primer pico cercano al nacimiento y el segundo cercano a las 4 horas de vida³⁶.

El estudio reporta que el conteo medio de LT y los valores de NT aumentan después del nacimiento, alcanzan un máximo de 6 a 8 horas y luego disminuyen ligeramente durante las siguientes 18 horas. Por otro lado, la mediana I / T disminuye ligeramente durante el primer día. Entre los recién nacidos con infección, los recuentos medios de glóbulos blancos fueron un 29% más bajos, los NT medios fueron un 39% más bajos y los I / Ts fueron un 133% más altos que en los recién nacidos sin infección. Analizaron las áreas resultantes bajo las curvas ROC, estratificadas según la edad, en las dos poblaciones de pacientes, se apreció incremento desde hora cero, área bajo la curva, de LT, NT, e

I: T de 0.52, 0.55 y 0.73 respectivamente, hasta las cuatro horas de vida, área bajo la curva 0.87, 0.85, 0.82 respectivamente. Debido a que la pendiente de la curva ROC (*Receiver operating characteristic*) es igual a la LR, esto muestra que tanto los recuentos de LT como los NT se asociaron con un mayor riesgo de infección solo cuando eran bajos demostrando la certeza diagnóstica. El LR para el recuento de LT > 30 000 para todas las edades fue de 0,844 y el LR para el NT > 25 000 para todas las edades fue de 0,935. En general y para cada estrato de edad, las diferencias en la capacidad predictiva con y sin los factores adicionales fueron generalmente pequeñas en términos prácticos y estadísticos ³⁶.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los marcadores hemáticos constituyen herramientas predictivas de sepsis que permiten realizar un diagnóstico oportuno, en una población neonatal que necesita un diagnóstico precoz y preciso, considerando el riesgo de diagnósticos erróneos debido a falsos positivos que generan un uso innecesario de antibióticos y hospitalización.

Valores y preferencias

Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes, pues este estudio refuerza el poder predictivo de estos marcadores hematológicos, aperturando la posibilidad de modelos a futuro.

Aceptabilidad

El panel de expertos llegó a la conclusión que es aceptable el uso de estos marcadores hemáticos para el diagnóstico de sepsis neonatal.

Factibilidad

La factibilidad de esta recomendación depende de la disponibilidad de personal laboratorio adiestrado para el procesamiento de las muestras y de poder contar con sistemas automatizados e insumos necesarios.

Uso de recursos

Se requiere implementar:

- Un equipo multidisciplinario para el manejo de paciente con sepsis.
- La cobertura por las diferentes aseguradoras de los insumos- reactivos para las diferentes pruebas

- Supervisión regular de los procesamientos de muestras y control de calidad de los mismos
- El acceso a la capacitación del equipo de profesionales de la salud con las competencias necesarias para la realización de las pruebas laboratoriales y para los clínicos, su interpretación en el contexto del paciente.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Finalmente, al no encontrar efectos desfavorables sobre el uso de estas pruebas el panel de expertos recomienda utilizar el recuento leucocitario, neutrófilos totales, relación inmaduros/ neutrófilos totales en niños con sospecha de sepsis neonatal luego de las 4 horas de vida.

Evidencia fuerte a favor de la recomendación, con evidencia indirecta.

7. ¿En RN con sospecha de infección neonatal, atendidos en sitios donde esté disponible, la procalcitonina tiene alta sensibilidad para detectar infección neonatal?

Recomendación 7:

La evidencia reporta una alta sensibilidad y especificidad de la prueba.

Se recomienda la procalcitonina para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal como prueba coadyuvante de alta especificidad.

Recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en moderada calidad de la evidencia

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 20 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 9 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionó 3 estudios.

Ai-Ping Yang *et al*, realizaron un estudio retrospectivo de valoración de pruebas diagnósticas realizado en la UCIN del hospital Zhejiang Xiaoshan Hospital. Durante el período de un año (Julio 2013–Diciembre 2014) en neonatos admitidos, con el objetivo de evaluar la sensibilidad y seguridad en el diagnóstico de sepsis neonatal como factor para incrementar la precisión diagnóstica acompañada de Procalcitonina (PCT), Proteína C Reactiva y recuento de células blancas, midieron los niveles de nCD64, PCR, PCT y recuento de glóbulos blancos, en 60 pacientes con sepsis neonatal y 60

pacientes sin sepsis neonatal. Determinaron el valor diagnóstico de las pruebas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, la ROC, área bajo la curva (AUC) y el análisis de regresión logística para los marcadores de sepsis y como resultado todos los resultados fueron más altos en el grupo de pacientes con sepsis. La sensibilidad y especificidad de PCT en la detección de sepsis fue de 68% y 85%. La combinación de los marcadores mejoró la sensibilidad de PCT en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal. La combinación de nCD4 y PCT incrementó la sensibilidad de PCT de 68.2% a 90.9%. Los resultados sugieren que la PCT puede ser el parámetro de mayor sensibilidad dentro de las primeras 24 horas y concluyen que la medición de PCT sérica puede ser útil para el diagnóstico temprano por ser el marcador más sensible dentro de las primeras 24 horas ³⁸.

H. Altunhan *et al*, realizó un estudio prospectivo realizado de Junio 2008 hasta Enero 2011 en la UCIN del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina UN, Selc, Konja, Turquía, con el objetivo de determinar el valor diagnóstico de la Procalcitonina (PCT) al nacimiento y a las 24 horas para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal. Recogieron información de 260 recién nacidos en dos grupos: el primer grupo con antecedentes de madre con ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas, corioamnionitis o madre febril (n = 171). El grupo control, fue constituido por neonatos que ingresaron a UCIN (n = 89), en los que se midió el nivel de PCT al nacer y a las 24 horas en el total de neonatos. El promedio de PCT al nacer fue 0.48 (0.07–3.48) ng/ml en los controles y 0.51 (0.09– 28.6) ng/ml en los pacientes. El promedio de PCT a las 24 horas fue de 1.72 (0.21–18.23) ng/ml en los controles y 16.17 (0.17–100) ng/ml en los pacientes. Solo reportaron diferencias significativas en los niveles de PCT a las 24 horas (p < 0.001). El valor de límite para PCT a las 24 horas para el diagnóstico de sepsis fue de 0.59 ng/ml al nacer (sensibilidad 48.7%, especificidad 68.6%) and 5.38 ng/ml a las 24 h de vida (sensibilidad 83.3%, especificidad 88.6%). Finalmente concluyeron que las mediciones de PCT pueden ser inicialmente normales pero una medición seriada en las primeras 24 horas puede resultar más útil para un diagnóstico temprano. La PCT durante las primeras 24 horas de vida, es más sensible que la PCR como marcador de la sepsis neonatal ³⁹.

Agnieszka Kordek *et al*, realizaron un estudio observacional en un centro de tercer nivel en 140 pacientes con manifestaciones clínicas de sepsis al tercer día de vida con el objetivo de evaluar el uso de PCT en sangre para el diagnóstico y monitoreo de sepsis neonatal hospitalaria. Tuvieron dos grupos de estudio: 52 neonatos infectados donde se midió PCT de sangre venosa y 88 neonatos no infectados. Los resultados fueron interpretados contrastando con los resultados de PCR y recuento leucocitario. Hubo diferencia significativa entre los dos grupos en PCT y PCR, y no con el recuento leucocitario.

El valor bajo la curva fue 2.06 ng/mL para PCT (Especificidad 75%; Sensibilidad 80.68%; Valor predictivo Positivo 62.22%; Valor Predictivo negativo 88.75%; AUC 0.805), y fue de 5.0 mg/L para PCR (Especificidad 67.44%; Sensibilidad 73.68%; Valor predictivo positivo 42.02%; Valor predictivo negativo 88.89%; AUC 0.801), and 11.9 x10⁹/L para recuento leucocitario (Especificidad 51.16%; Sensibilidad 50.68%; Valor predictivo positivo 23.16%; Valor predictivo negativo 78.13%; AUC 0.484). Las concentraciones de Procalcitonina después de 24 horas de terapia antibiótica disminuyeron más rápido que la PCR, revirtiendo después del 5-7 día. No se observó cambios significativos con el recuento leucocitario. Se concluye que las concentraciones de Procalcitonina en sangre parecen ser útiles para el diagnóstico temprano y monitoreo terapéutico de las sepsis nosocomiales, por su mayor sensibilidad y especificidad que la PCR. El recuento leucocitario tiene un valor menor a los anteriores

40

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios de realizar la prueba de procalcitonina en pacientes con sospecha de sepsis temprana radican en un diagnóstico de sepsis oportuno, e inicio de tratamiento con prontitud.

Los daños potenciales de agregar el uso rutinario de procalcitonina dentro de las pruebas requeridas para el diagnóstico de sepsis neonatal, se relacionan al costo de la prueba de laboratorio.

Valores y preferencias

El valor y preferencia de esta recomendación probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes.

Aceptabilidad

El foro de expertos llegó a la conclusión que es aceptable la determinación de procalcitonina dentro de las pruebas diagnósticas para sepsis neonatal.

Factibilidad

La factibilidad de esta recomendación depende de la disponibilidad del laboratorio para realizar la determinación referida.

Uso de recursos

Se requiere implementar:

- Un laboratorio automatizado que realice las determinaciones de procalcitonina.

- La cobertura por las diferentes aseguradoras de los insumos laboratoriales requeridos.
- Supervisión y monitoreo de la adherencia a las guías de práctica clínica.
- El acceso a la capacitación del equipo de profesionales de la salud con las competencias necesarias para la implementación de la guía de sepsis neonatal

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

La evidencia reporta una alta sensibilidad y especificidad de la prueba.

Finalmente, el panel de expertos concluye que se recomienda la procalcitonina para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal tardía.

8. ¿En RN con sospecha de infección neonatal, las escalas sumativas de reportes de laboratorio de PCR y hallazgos del hemograma tienen buenas características operativas para detectar infección neonatal?

Recomendación 8:

La evidencia reporta para las escalas sumativas de pruebas de laboratorio una baja sensibilidad pero alta especificidad para el diagnóstico de sepsis temprana.

Se recomienda la prueba de PCR cuantitativa en el diagnóstico y manejo de la sepsis neonatal, siendo la prueba de mayor valor en el monitoreo del tratamiento.

Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 20 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 7 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionó 2 estudios.

Kordek *et al* (2016), evaluaron los niveles de procalcitonina, proteína C reactiva y el recuento de glóbulos blancos en 57 neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal y 72 neonatos no infectados, encontrando diferencias significativas entre los grupos para PCT, PCR y niveles de glóbulos blancos. La curva característica para predicción de sepsis neonatal temprana fue PCT 5.33 ng / mL, PCR 9.3 mg / L y glóbulos blancos $14.9 \times 10^9 / L$. Se aprecia el descenso de PCT luego de 2 días de tratamiento efectivo para sepsis neonatal permitiendo evaluar eficacia de tratamiento. La concentración de PCT en sangre venosa de neonatos con sepsis de inicio precoz es mayor que en los no infectados. Los niveles de PCT en sangre neonatal muestran mayor sensibilidad que la PCR y una especificidad similar en el

diagnóstico de sepsis neonatal temprana. La cifra de glóbulos blancos parece tener poco valor diagnóstico en sepsis neonatal temprana ⁴⁰.

Celik *et al* (2016), analizaron un total de 227 recién nacidos, 116 bebés con el diagnóstico de sepsis y 111 en el grupo control; para determinar niveles de parámetros de leucocitos: neutrófilos; volumen de monocitos: volumen medio de neutrófilos (MNV), volumen medio de monocitos (MMV); conductividad: conductividad media de neutrófilos (MNC), conductividad media de monocitos (MMC); dispersión: dispersión media de neutrofilos (MNS), dispersión media de monocitos (MMS) y volumen de distribución: distribución de volumen de neutrófilos ancho (NDW), distribución de volumen de monocitos ancho (MDW), proteína C reactiva en suero (PCR), procalcitonina (PCT) e interleucina (IL) -6; hemograma completo, frotis de sangre periférica, hemocultivos, PCR, PC, IL-6 y MNV, MMV, MNV, NDW, MMV y MDW fueron más altos en los bebés con sepsis que en los controles ($P < 0,05$ para todos). MNS fue menor en los pacientes con sepsis ($p = 0,002$) ⁴¹.

Estos nuevos parámetros pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial de la sepsis del recién nacido, junto con otras pruebas de detección. La relación de TI es un parámetro más confiable que el recuento total de células de leucocitos, y las proporciones de $TI > 0.2$ tienen un VPN de 96–100%. La proteína C reactiva es uno de los marcadores inflamatorios más estudiados, muestra sensibilidad 35–94% y especificidad y 60–96%, En la sepsis de inicio temprano, la PCR en el momento de la evaluación inicial tiene una baja sensibilidad y PPV.20. Procalcitonina también es un marcador ampliamente utilizado para el diagnóstico de sepsis neonatal con una sensibilidad y especificidad de 89% y 65% para un corte de PC de 2 ng / mL para sepsis temprana y tardía comprobada (27).

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios del uso de escalas sumativas de reportes de laboratorio de PCR y hallazgos del hemograma es diagnóstico temprano de sepsis neonatal y monitoreo de eficacia de tratamiento.

Los daños potenciales de asociar escalas sumativas de reportes de laboratorio de PCR y hallazgos del hemograma dependen del volumen de muestra requerida en el recién nacido y el relacionado al dolor por punción en la toma de la muestra.

Valores y preferencias

Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes en esta recomendación.

Aceptabilidad

El panel de expertos llegó a la conclusión que es aceptable el uso de escalas sumativas de reportes de laboratorio de PCR y hallazgos del hemograma en el diagnóstico de sepsis neonatal.

Factibilidad

La factibilidad de esta recomendación depende de la disponibilidad de laboratorio para realizar las pruebas PC; PCR; hemograma completo, I/T neutrófilos.

Uso de recursos

Se requiere implementar:

- Implementación de PCT, PCR, hemograma completo en las instituciones que hospitalizan recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal.
- La cobertura por las diferentes aseguradoras de los exámenes de laboratorio adecuados
- Ser supervisado regularmente durante la terapia antibiótica por el equipo multidisciplinario.
- El acceso a la capacitación del equipo de profesionales de la salud con las competencias necesarias para impartir el tratamiento neonatal

9. ¿En RN con sepsis probable, la toma de 2 o más hemocultivos incrementa la sensibilidad versus la toma de 1 hemocultivo, para el diagnóstico?

Recomendación 9:

No se encontró evidencia de calidad para responder la pregunta.

El panel recomienda la realización de 2 hemocultivos en puntos venosos periféricos diferentes, en neonatos con sepsis probable, previo al inicio de tratamiento antibiótico.

Recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en opinión de expertos.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 168 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 2 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionó 1 estudio que no respondía directamente a la pregunta.

Tarai *et al*, realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de comparar la necesidad de un hemocultivo pareado (HP) y un hemocultivo único (HU), procesaron 2 553 muestras de HP y 4 350 de HU de las cuales 350 y 267 fueron positivas respectivamente. El HP fue extraído de un catéter venoso central y un catéter venoso periférico, el HU podía ser extraído por cualquiera de las vías anteriormente mencionadas. El estudio no responde a la pregunta ya que fue realizado en población mayor de 12 años y población pediatría, sin embargo no reporta resultados claros para la población neonatal sobre la sensibilidad y especificidad de la prueba ⁴².

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios de la realización de 2 hemocultivos en puntos venosos periféricos diferentes, en neonatos con sepsis probable, previo al inicio de tratamiento antibiótico podrían permitir con mayor posibilidad la identificación del agente patógeno causal de la sepsis, además permite minimizar los falsos positivos, al identificar un agente contaminante.

Los daños potenciales de usar 02 hemocultivos, se relacionan al mayor volumen de sangre requerido del paciente para el segundo hemocultivo, además de los costos inherentes.

Valores y preferencias

Probablemente no hay variabilidad ni incertidumbre sobre la recomendación, pues los trabajadores que atienden se sienten más seguros con la toma de 02 hemocultivos, con resultados positivos con el mismo agente.

Aceptabilidad

El panel de expertos llegó a la conclusión que es aceptable usar 02 hemocultivos en neonatos con sepsis probable, previo al inicio de tratamiento antibiótico.

Factibilidad

La factibilidad de esta recomendación depende de la disponibilidad de medios de cultivos y procesamiento disponibles.

Uso de recursos

Se requiere implementar:

- La cobertura por las diferentes aseguradoras de los insumos requeridos para toma de muestra y procesamiento.
- Supervisar la calidad de toma de muestra y del procesamiento microbiológico completo.
- Capacitación del equipo de profesionales de la salud con las competencias necesarias para el procesamiento adecuado de hemocultivos.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Finalmente, el panel de expertos recomienda la realización de 2 hemocultivos en puntos venosos periféricos diferentes, en neonatos con sepsis probable, previo al inicio de tratamiento antibiótico. Recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en opinión de expertos.

10. ¿En RN con sospecha de sepsis neonatal temprana, cuáles son los factores de riesgo asociados a una probabilidad de neumonía lo suficientemente alta para que se justifique tomar una radiografía de tórax?

Recomendación 10:

Se recomienda no tomar radiografías de tórax de manera rutinaria en RN con sospecha de sepsis neonatal temprana si no presentan síntomas respiratorios.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Se recomienda tomar radiografías de tórax, a criterio médico, en aquellos pacientes que presenten signos o síntomas respiratorios (taquipnea (FR > 60 por minuto persistente), retracciones intercostales, subcostales, supraclaviculares; cianosis; desaturación evidente en oximetría; hallazgos auscultatorios (estertores, etc.).

Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en muy baja calidad de la evidencia

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 54 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 4 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionó 1 estudio.

Berg *et al*, 2017. Realizaron un estudio observacional prospectivo en niños menores de 18 años, con el objetivo de determinar la capacidad diagnóstica de las características clínicas y marcadores inflamatorios en la predicción de resultados radiológicos con sospecha de neumonía en 394 casos de sospecha de neumonía. Reportaron que la radiografía de tórax positiva se encontraba significativamente asociada con el incremento de los valores de proteína C reactiva (PCR) (OR: 1.06, IC 95%: 1.03 – 1.09), mayor edad (OR: 1.09; IC 95%: 1.00- 1.18) y SpO2 <= 92% (OR: 2.71; IC 95%: 1.42 - 5.18). Al ser una evidencia indirecta la calidad es muy baja. La evidencia es indirecta por ser aplicada a una población de menores de 18 años, que aunque incluyó un subgrupo de menores de 2 años (127 de 265), no se hicieron análisis por subgrupos. El estudio reporta que la combinación de los 3 factores estudiados: hipoxemia, PCR>80mg/L y recuento de leucocitos elevados, genera una especificidad para diagnóstico de neumonía con radiografía de tórax, relativamente alta de 98%, pero con una sensibilidad de 0.4%⁴³.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Existen beneficios para el paciente evitando exposición innecesaria a la radiación, además de los costos de atención, con la recomendación de no tomar placas radiográficas de manera rutinaria a los pacientes con sospecha de sepsis neonatal temprana, si no presentan signos respiratorios. Los daños potenciales estarían ocasionados por la exposición de los recién nacidos a los rayos x, además de la elevación de los costos de atención.

Valores y preferencias

El valor y preferencia de esta recomendación probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes.

Aceptabilidad

El panel de expertos llegó a la conclusión que es aceptable la recomendación de limitar la toma de radiografías solo a los pacientes que tienen sospecha de sepsis neonatal con signos clínicos respiratorios.

Factibilidad

La factibilidad de esta recomendación depende de la disponibilidad de personal entrenado en la atención neonatal.

Uso de recursos

Es importante destacar que existen ahorros extensos, si se implementa la recomendación

Se requiere implementar:

- Un equipo multidisciplinario para el manejo neonatal.
- La cobertura por las diferentes aseguradoras del material médico, medicinas y disponibilidad de rayos x, necesarios para la atención)
- Monitorización permanente de signos de alarma en los recién nacidos con factores de riesgo para sepsis neonatal
- Supervisión regular durante el manejo de los pacientes con sepsis neonatal
- El acceso a la capacitación del equipo de profesionales de la salud con las competencias necesarias para manejar al paciente.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

El balance entre las consecuencias favorables o desfavorables es claramente a favor de la recomendación.

Finalmente, el panel de expertos concluye:

Se recomienda no tomar radiografías de tórax de manera rutinaria en RN con sospecha de sepsis neonatal temprana si no presentan síntomas respiratorios. Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Se recomienda tomar radiografías de tórax, a criterio médico, en aquellos pacientes que presenten signos o síntomas respiratorios (taquipnea (FR > 60 por minuto persistente), retracciones intercostales, subcostales, supraclaviculares; cianosis; desaturación evidente en oximetría; hallazgos auscultatorios (estertores, etc.). Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en muy baja calidad de la evidencia

11. ¿La toma rutinaria de urocultivo debe formar parte del estudio confirmatorio de sepsis neonatal temprana?

Recomendación 11:

La evidencia muestra que la incidencia de infección urinaria y de urocultivos positivo, como parte del diagnóstico de sepsis neonatal temprana es extremadamente baja. Un resultado negativo de urocultivo no ayuda a confirmar o descartar sepsis temprana (baja sensibilidad). En las infrecuentes ocasiones en que es positivo, sirve para confirmar el diagnóstico. Calidad de la evidencia: Baja
Se recomienda NO tomar urocultivo de rutina como parte del estudio del RN con sospecha de sepsis neonatal temprana.

Recomendación fuerte en contra de la intervención, basada en baja calidad de la evidencia.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 5 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 2 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionó 1 estudio.

Riskin Arieh *et al* (2013), evaluaron 355 niños, 173 grupo de estudio y 182 grupo control, recién nacidos a término y pretérmino tardíos (>35 sem) con sospecha de sepsis a quienes se les realizó urocultivo, 161 del grupo de estudio, muestra por punción suprapúbica o por catéter vesical. No encontrando diferencias significativas entre ambos grupos en la tasa de diagnóstico de bacteriemia (1.73% versus 2.2%) o infección del tracto urinario (UTI; 0.94% versus 1.1%) lo cual fue bajo, esta baja frecuencia no justifica la inclusión rutinaria de urocultivo en la evaluación por sepsis en las primeras 72 horas⁴⁴.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

El beneficio de no realizar la intervención: urocultivo, es que evita un procedimiento invasivo innecesario como es la punción suprapúbica o la instalación de catéter vesical, que más bien exponen al recién nacido a la posibilidad de infección, además de evitar procedimiento doloroso.

Valores y preferencias

El valor y preferencia de esta recomendación probablemente va a permitir erradicar la incertidumbre del clínico neonatólogo frente a la toma de muestra para urocultivo, siendo la variabilidad importante.

Aceptabilidad

El foro de expertos llegó a la conclusión que es no es necesaria la toma rutinaria de Urocultivo en la evaluación por sospecha de sepsis del recién nacido.

Factibilidad

La factibilidad de esta recomendación depende de la aceptación y adherencia a la presente guía de práctica clínica, donde se prioriza evitar procedimientos invasivos innecesarios.

Uso de recursos

Se requiere implementar:

- Un equipo multidisciplinario para el manejo de sepsis.
- La cobertura por las diferentes aseguradoras de los insumos y pruebas laboratoriales
- Supervisión regular de adherencia a la guía y de los exámenes y laboratoriales que se indiquen.
- El acceso a la capacitación del equipo de profesionales de la salud con las competencias necesarias para el manejo de sepsis y la realización biosegura de todo proceso invasivo que sea absolutamente necesario.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Al evitar un procedimiento invasivo innecesario, como lo señala la evidencia disponible, el balance es claramente a favor de la recomendación.

Finalmente, el panel de expertos concluye: Se recomienda NO tomar urocultivo de rutina como parte del estudio del RN con sospecha de sepsis neonatal temprana.

Recomendación fuerte en contra de la intervención, basada en baja calidad de la evidencia

12. ¿En RN con sospecha de infección neonatal temprana, ¿cuáles son los factores de riesgo asociados a una probabilidad de meningitis lo suficientemente alta para que se justifique una punción lumbar?

Recomendación 12:

Se encontró evidencia de baja calidad que reporta baja incidencia de meningitis asociada a sepsis neonatal temprana. Así mismo no existen diferencias significativas en la comparación de grupos a los que se realiza y no se realiza punción lumbar (PL) antes de las 72 horas.

No se recomienda rutinariamente realizar PL en recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal temprana.

Recomendación fuerte en contra de la intervención basada en muy baja calidad de la evidencia

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó como evidencia el reporte de B.Ray y colaboradores que realizan en setiembre del 2005 una revisión sistemática con la finalidad de comprobar la necesidad de punción lumbar en recién nacidos con sospecha de sepsis temprana⁴⁵. Encontraron que la incidencia de meningitis neonatal fue de 0.25 a 1 por mil recién nacidos vivos, de los 5 estudios revisados 4 fueron retrospectivos y 1 prospectivo; Visser no controló al grupo y no mencionó si todos los casos sospechosos fueron estudiados⁴⁶, Eldahah hizo el estudio prospectivo pero la cohorte no fue controlada⁴⁷, en el estudio de Hendricks la indicación de la evaluación de sepsis no fueron bien realizadas y no menciona si todos los sospechosos de sepsis fueron estudiados y los pacientes recibieron tratamiento antibiótico antes de la punción lumbar⁴⁸; Weiss en su estudio solo incluyó a niños con síndrome de dificultad respiratoria⁴⁹; el estudio de Ajayi⁵⁰ contó con dos fases la primera con recién nacidos con sospecha de sepsis y factores de riesgo (263) fueron evaluados con PL a las 72h, y la fase 2 con recién nacidos con sepsis con signos de sepsis severa (sólo 50), no encontrando casos de meningitis en ambos grupos, la cohorte no fue controlada, no mencionaron el tiempo de seguimiento para identificar casos con tratamiento incompleto; los autores concluyen que no hay necesidad de realizar punción lumbar en los recién nacidos con sospecha de sepsis temprana que son evaluados sólo por factores de sospecha de meningitis es alta. Esta evidencia es considerada de baja calidad debido a los resultados de los estudios en los que se basa la revisión⁴⁵.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios de realizar punción lumbar en niños con sospecha de sepsis son muy pocos, mientras que los daños potenciales son altos debido al riesgo que presentan todos los procedimientos invasivos en el recién nacido.

Valores y preferencias

Evaluando el valor y la preferencia de esta recomendación probablemente tenga incertidumbre y variabilidad importantes que genere la no aceptación de la intervención por los médicos tratantes.

Aceptabilidad

Probablemente la punción lumbar en niños en sospecha de sepsis sin evidencia neurológica no tendrá aceptabilidad por parte de los médicos tratantes

Factibilidad

Probablemente no exista viabilidad para su aplicación

Uso de recursos

Los costos de la aplicación de punción lumbar en niños con sospecha de sepsis son moderados en comparación con la no aplicación.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Favorece a la no aplicación de punción lumbar en niños con sospecha de sepsis y sin cuadro neurológico presente.

13. ¿En RN con criterios para iniciar tratamiento para sepsis neonatal temprana, cuáles esquemas antibióticos son adecuados en términos de efectividad y seguridad?

Recomendación 13:

Existe evidencia de baja calidad acerca de que el uso del esquema de ampicilina más aminoglucósido como primera línea cuenta con un perfil de efectividad y seguridad adecuado; de igual manera no se encontró diferencia con el uso del esquema de penicilina más aminoglucósido.

Se recomienda como esquema de tratamiento inicial en recién nacidos tanto pretérminos como a término para sepsis neonatal temprana la combinación de ampicilina y gentamicina. Se sugiere monitorizar las tasas de fracaso terapéutico y los perfiles de sensibilidad a los antibióticos en los gérmenes identificados en cada institución, para guiar de forma más precisa la selección de esquemas antibióticos para sepsis temprana y tardía.

Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en muy baja calidad de la evidencia.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó dos estudios para la respuesta a esta pregunta, el primero de ellos de T. Metsvaht *et al* (2009), comparan el uso de ampicilina con gentamicina vs el uso de penicilina más gentamicina en recién nacidos con riesgo a sepsis temprana, para lo cual realizó un estudio prospectivo de equivalencia abierta en dos unidades neonatales, con niños menores de 72 horas de edad, cada grupo constó de 121 pacientes en quienes se evaluó la colonización intestinal con cepas oportunistas resistentes para medir la mayor o menor efectividad de las combinaciones antibióticas utilizadas, no encontrándose diferencias significativas en el uso de ampicilina o penicilina con la gentamicina por lo cual recomiendan su uso indiferente en aquellos niños que ingresan a las unidades de cuidados intensivos neonatales con alta sospecha de sepsis precoz ⁵¹. Este estudio se considera de baja calidad de evidencia.

El otro estudio llevado a cabo en 1992 por J. De Louvois y colaboradores compara el uso de regímenes con ceftazidime y aminoglucósidos en los casos de sospecha de sepsis en recién nacidos, el estudio prospectivo multicéntrico, multinacional, randomizado no ciego, que comparaba el uso de ceftazidima con regímenes que utilizaran aminoglucósidos (ceftazidima sola o ceftazidima con ampicilina vs ampicilina con aminoglucósido), para lo cual participaron 1316 casos de recién nacidos con sospecha de sepsis temprana, al comparar los niveles de curación se encontró que este era significativamente mayor en el grupo tratado con ceftazidima más ampicilina (97%) comparado a los tratados con ampicilina más aminoglucósidos (66%), cuando se comparó ceftazidima sola con el uso de aminoglucósidos más ampicilina (79% vs 86%) no tuvo diferencia significativa, De igual manera no se encontró diferencia significativa en la mortalidad de los grupos tratados con ceftazidima y los basados con aminoglucósidos (5.7% vs 4.8%). A pesar que el estudio demuestra que la combinación de ceftazidima ampicilina es superior al uso de ampicilina con aminoglucósido y el uso de ceftazidima sola⁵². Pero recomienda mayores estudios para comprobar estos hallazgos. Considerando la antigüedad de la investigación este estudio es evidencia de baja calidad.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios del uso de la combinación de ampicilina y aminoglucósido son grandes debido a que el espectro de gérmenes tomados por esta combinación es amplio y es aceptada por la comunidad médica.

Los daños son mínimos ya que no existen reportes de efectos adversos por el uso de la combinación de antibióticos en el manejo de la sepsis temprana en neonatología

Valores y preferencias

Hay poca incertidumbre y no hay variabilidad importante, la combinación antibiótica es aceptada por la comunidad médica y por los padres del paciente cuando se le explica el motivo de inicio del tratamiento.

Aceptabilidad

El foro de expertos llegó a la conclusión que a pesar de la evidencia de bajo nivel, la combinación de ampicilina y gentamicina como tratamiento primario en niños con sospecha de sepsis es aceptable.

Factibilidad

Es factible debido a que son medicamentos accesibles económicamente y no requiere capacitación extra en el personal de salud encargados de su aplicación.

Uso de recursos

El uso de la combinación de ampicilina con aminoglucósidos se considera que conlleva a ahorros moderados al sistema de salud.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Al no haber efectos desfavorables el balance es fuerte a favor de la intervención de usar la combinación de ampicilina y un aminoglucósido como terapia inicial en sospecha de sepsis temprana

14. En RN con sospecha de infección neonatal con resultado de hemocultivos negativos, ¿cuál es la duración óptima del tratamiento antibiótico?

Recomendación 14:

En Recién Nacidos (RN) con sospecha de infección, con hemocultivos negativos y con evolución clínica favorable, se recomienda suspender el tratamiento antibiótico entre los 48 y 72 h

Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en opinión de expertos

En RN con sospecha de infección, con hemocultivos negativos y clínica sospechosa de infección (o sin evolución clínica favorable), se recomienda continuar el tratamiento antibiótico por 7 días.

Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en opinión de expertos.

En caso de pobre respuesta o fracaso terapéutico, debe pasar a segunda línea de antibiótico, según el mapa microbiológico institucional.

Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en opinión de expertos.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

En la revisión sistemática realizada por el GEG no se encontró bibliografía que brindaran evidencias acerca de la duración óptima del tratamiento antibiótico, por lo que se decidió que la pregunta no debe ser utilizada en la elaboración de la Guía.

No existe evidencia directa que apoye la decisión sobre la duración óptima del tratamiento antibiótico en RN con sospecha de sepsis neonatal temprana con resultados de hemocultivos negativos. Una guía de práctica clínica elaborada por The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)²¹ propone, a partir de un consenso de expertos, que para el Reino Unido la duración del tratamiento debe ser de 5 a 7 días.

En base a las recomendaciones de NICE y la opinión del panel de expertos clínicos se decidió elaborar una recomendación en relación a la pregunta.

15. En RN con sospecha de infección neonatal con resultado de hemocultivos positivos, ¿cuál es la duración óptima del tratamiento antibiótico?

Recomendación 15:

En RN con hemocultivos positivos y con evolución clínica favorable, se recomienda completar 7 días de tratamiento antibiótico.

Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en baja calidad de la evidencia.

En caso de pobre respuesta o fracaso terapéutico, debe pasar a segunda línea de antibiótico, según mapa microbiológico institucional.

Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en muy baja calidad de la evidencia.

Chowdhary, Dutta y Narang desarrollaron un ensayo clínico controlado, enroló 120 recién nacidos seguidos durante 7 días de tratamiento antibiótico, 12 fueron excluidos ya que sus padres no dieron el consentimiento de participación, 39 por no haber logrado remisión clínica al día 5. De los 69 bebés que fueron elegidos, 34 se asignaron al grupo de intervención con régimen antibiótico de 7 días y los otros 35 fueron asignados al grupo de tratamiento por 14 días (39). Solo 66 bebés lograron completar el seguimiento, los bebés que recibieron tratamiento durante 7 días presentaban menos falla al tratamiento comparado con un régimen de 14 días (RR: 0.20; IC 95% 0.02 – 1.62). Los resultados no fueron significativos y la evidencia fue de baja calidad⁵³.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los efectos deseables son grandes para el desarrollo de la recomendación en la práctica clínica comparado con los efectos indeseables pequeños.

Valores y preferencias

Probablemente hay incertidumbre o variabilidad importante sobre que tanto valoran los clínicos los desenlaces principales.

Aceptabilidad

La intervención es aceptable por todas las partes interesadas.

Factibilidad

Es factible implementar la intervención.

Uso de recursos

El uso de recursos necesarios para la implementación de la recomendación generaría ahorros para el sistema de salud por todas las implicancias adicionales.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Los beneficios superan los daños.

Existe evidencia de baja calidad que no encuentra diferencias entre régimen de tratamiento de 7 días en recién nacidos con sospecha de infección neonatal y hemocultivo comprobado versus dar por mayor tiempo (10 o 14 días).

16. ¿Cuál es el régimen de tratamiento antibiótico óptimo para la meningitis neonatal?

Recomendación 16:

Se recomienda dar tratamiento antibiótico por al menos 14 días para meningitis neonatal, evaluando la respuesta clínica, características bioquímicas y microbiológicas del LCR y estudio de imágenes cerebral.

Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en consenso de expertos.

Se recomienda determinar el régimen antibiótico de acuerdo al mapa microbiológico de la institución en las meningitis asociadas a sepsis tardía. En las meningitis asociadas a sepsis temprana o adquirida en la comunidad se recomienda iniciar tratamiento con ampicilina y cefotaxima a dosis que logren penetrabilidad en el LCR.

Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en consenso de expertos.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 266 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 16 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionó 1 estudio.

Se encontró evidencia que encuentra disminución de eventos adversos al usar antibiótico para el tratamiento de meningitis neonatal por 10 días versus 14 días.

Mathur *et al* (2015), realizaron un estudio controlado y aleatorizado con 70 neonatos con diagnóstico de meningitis neonatal en base a la presencia de > 32 células / mm³ en el examen del LCR, y algunos de los siguientes hallazgos: recuento de leucocitos total anormal en sangre, índice de neutrófilos I/T > 0.2 , VSG (velocidad de sedimentación globular) elevada y PCR elevada; se tomaron hemocultivos en todos los casos. Toda la población fue dividida en 02 grupos de 35 pacientes cada uno, un grupo recibieron 10 días de tratamiento (grupo de estudio) y el otro recibió 14 días de tratamiento (grupo control). Luego del seguimiento a 28 días, ninguno de los pacientes recayó de meningitis, 3 pacientes del grupo control desarrollaron sepsis durante el tiempo de seguimiento y ninguno del grupo de estudio ($p = 0.24$). Los autores concluyen señalando que el tratamiento breve con antibióticos (10 días) es efectivo para el tratamiento de meningitis neonatal, con beneficios potenciales de estancia hospitalaria más corta ⁶⁴. La evidencia es de baja calidad.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios de dar tratamiento en casos de meningitis neonatal con buena evolución clínica y laboratorial de 14 días son elevados con la finalidad de evitar recaída del cuadro de meningitis, la cual elevaría el daño neurológico y las secuelas posteriores al mismo.

Los daños potenciales de esta recomendación serían, uso prolongado de antibióticos con los eventos adversos relacionados a su uso y mayor estancia hospitalaria.

Valores y preferencias

El valor y preferencia de esta recomendación probablemente sea aceptada, al buscar un tratamiento eficaz que evite recidivas y complicaciones del cuadro patológico.

Aceptabilidad

El panel de expertos llegó a la conclusión que es aceptable esta intervención en relación al tiempo de tratamientos de meningitis neonatal de 14 días.

Factibilidad

La factibilidad de esta recomendación depende de la implementación de la guía de práctica clínica, su supervisión y monitoreo.

Uso de recursos

Se requiere implementar:

- El uso rutinario de la guía de práctica clínica.
- La cobertura por las diferentes aseguradoras de los medicamentos para el tratamiento de la meningitis neonatal.
- Supervisión del tratamiento al recién nacido seguimiento multidisciplinario posterior.
- El acceso a la capacitación del equipo de profesionales de la salud con las competencias necesarias para impartir el tratamiento antibiótico por el tiempo establecido.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Se encontró evidencia que muestra la disminución de eventos adversos al usar antibiótico para el tratamiento de meningitis neonatal por 10 días versus 14 días, aunque la evidencia fue de baja calidad con escaso número de eventos adversos.

Con respecto a la duración del tratamiento de meningitis neonatal el panel de expertos recomienda dar tratamiento antibiótico por al menos 14 días para la meningitis neonatal, evaluando la respuesta clínica, características bioquímicas y microbiológicas del LCR y estudio de imágenes cerebral.

Con respecto a determinar cuál es el mejor régimen terapéutico, no encontramos evidencia de adecuada calidad para que sirva de sustrato de nuestra recomendación, por lo cual el panel de expertos recomienda determinar el régimen antibiótico de acuerdo al mapa microbiológico de la institución en las meningitis asociadas a sepsis tardía. En las meningitis asociadas a sepsis temprana o adquirida en la comunidad se recomienda iniciar tratamiento con ampicilina y cefotaxima a dosis que logren penetrabilidad en el LCR.

17. En recién nacidos con sospecha de sepsis, ¿en qué medida la coagulación intravascular diseminada (CID) afecta los resultados clínicos?

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 28 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 5 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, ningún estudio respondió a la pregunta, por lo que no se elaboró una recomendación al respecto.

18. En recién nacidos con sospecha de sepsis, ¿qué tan preciso es el lactato para identificar el empeoramiento de la sepsis?

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 18 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 4 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, ningún estudio respondió a la pregunta, por lo que no se elaboró una recomendación al respecto.

VI. RECOMENDACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

Durante los diálogos deliberativos y gracias al sistema GRADE se pudo identificar y determinar las necesidades de investigación que podrán contribuir a la práctica clínica del manejo de la sepsis neonatal en el contexto peruano, los mismos que son detallados a continuación:

- Uso de lactato como marcador de complicaciones en sepsis neonatal
- Uso de la coagulación intravascular diseminada en el manejo de la sepsis neonatal

- Mapa microbiológico de la meningitis asociada a sepsis tardía en el Perú
- Duración óptima del tratamiento antibiótico en recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal temprana con resultados de hemocultivo negativos.
- Validez, confiabilidad, utilidad y extrapolabilidad de las escalas sumativas para el diagnóstico de sepsis neonatal.
- Asociación entre manifestaciones clínicas en RN con sepsis neonatal.

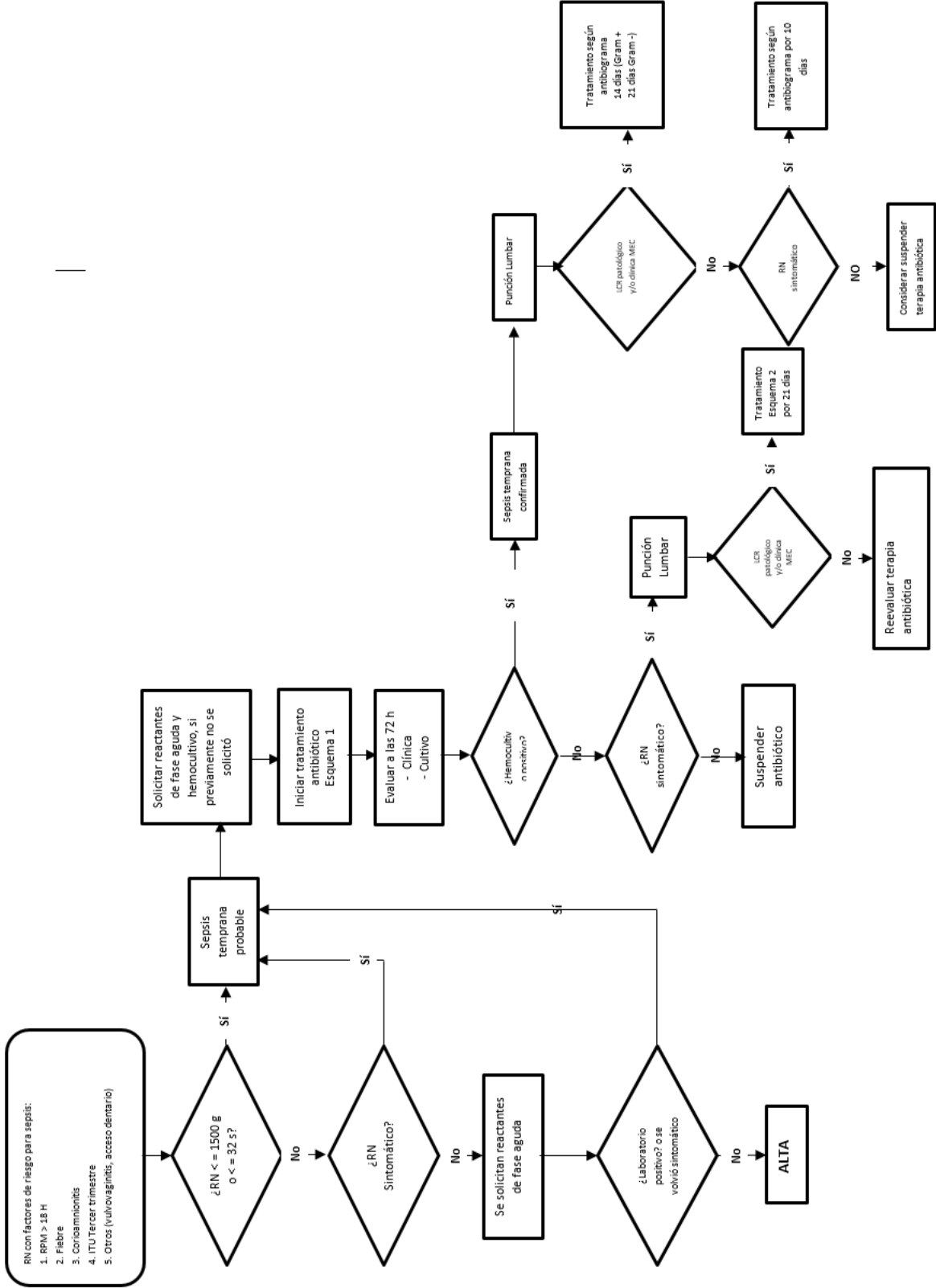
VII. IMPLEMENTACIÓN

Recomendaciones trazadoras

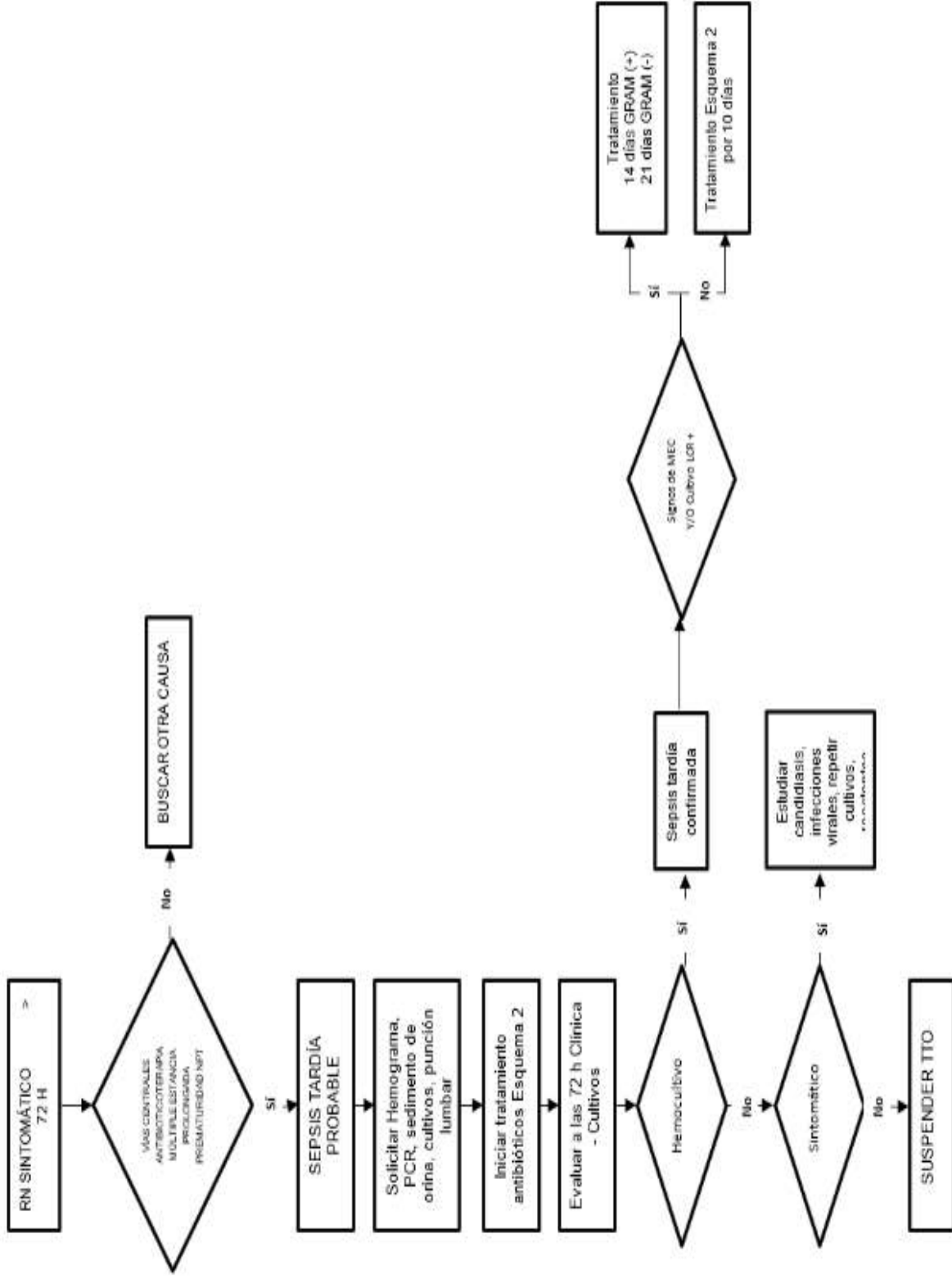
El GEG realizará una priorización de recomendaciones de la guía, los mismos que serán parte del Plan de Implementación que permitirá aplicar dichas recomendaciones en la práctica clínica.

VIII. FLUJOGRAMAS

FLUXOGRAMA DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA



FLUXOGRAMA SEPSIS TARDÍA



IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Corioamnionitis en los Tres niveles de Atención. México: Secretaría de Salud, 2013.
www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
2. Gibbs RS, CastilloMS, RodgersPJ. Management of acute chorioamnionitis. Am J Obstet Gynecol 1980;136:709-13.
3. Ministerio de Salud del Perú, Dirección General de Salud de las Personas, Estrategia Sanitaria de Salud Sexual y Reproductiva. Guía Técnica: Guías de Práctica Clínica para la atención del Recién Nacido 2007 [Internet]. MINSa; 2007. Available from: http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/1027_DGSP198.pdf
4. Baker CJ, Byington CL, Polin RA. Policy statement-Recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease. Pediatrics. 2011 Sep;128(3):611–6.
5. Organización Mundial de la Salud. Reducir la mortalidad de los Recién Nacidos [Internet]. 2018. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>
6. Oestergaard MZ, Inoue M, Yoshida S, Mahanani WR, Gore FM, Cousens S, et al. Neonatal mortality levels for 193 countries in 2009 with trends since 1990: a systematic analysis of progress, projections, and priorities. PLoS Med. 2011 Aug;8(8):e1001080.
7. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Encuesta Demográfica y de Salud Familiar Nacional y Regional 2017- ENDES [Internet]. 2017. Available from: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1525/index.html
8. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Encuesta Demográfica y de Salud Familiar Nacional y Regional 2017- ENDES [Internet]. 2017. Available from: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1525/index.html
9. Vargas-Machuca J, Tavera M, Carrasco M. Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud. Mortalidad Neonatal en el Perú y sus departamentos, 2011-2012 [Internet]. ASKHA E.I.R.L.; 2013. Available from: <https://www.unicef.org/peru/spanish/Mortalidad-Neonatal-en-el-Peru-y-sus-departamentos-2011-2012.pdf>
10. Mukhopadhyay S. Neonatal Early- Onset Sepsis: Epidemiology and Risk. Neoreviews.2015; 16 (4) e221-e230
11. Diana F, Ramón M, Augusto S. X Consenso Sospecha de Sepsis Neonatal – SIBEN. 2018.

12. Sánchez-Garduño J. Procalcitonina y sepsis neonatal: aspectos clínicos y del laboratorio. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2016; 63 (3): 148-154
13. Beltran P, Camba L, Céspedes D. Sepsis Neonatal de Inicio Precoz, Febrero 2019. Unidad de Patología Infecciosa e inmunodeficiencia de pediatría, Servicio de neonatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona
14. Zea-Vera A., Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. J Trop Pediatr. 2015;61(1):1-13
15. Argañaraz S, Casanueva E, Filipis S, Gandini C, Rodríguez V. Absceso renal neonatal: un desafío diagnóstico y terapéutico. Arch Argent Pediatr 2017;115(5):e294-e297
16. Comim C, Bussmann R, Simão V, et al. Experimental Neonatal Sepsis Causes Long-Term Cognitive Impairment. [Mol Neurobiol](#). 2016 Nov;53(9):5928-5934. Doi:10.1007/s12035-015-9495-5
17. Torné E, Molina L, Hernández A, García-Algar O, Thió M. Endocarditis neonatal por Staphylococcus aureus como complicación de sepsis neonatal. Anales de Pediatría.2015: Vol. 56. Núm. 6. páginas 564-566
18. Polin RA, and the COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics May 2012, 129 (5) 1006-1015; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0541>
19. Villanueva D, Perez V, Ramirez A. Prevención Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención. México. Secretaría de salud. Guía de práctica Clínica SS-283-12. CENETEC Nov 2012 pp 1-107
20. AHRQ National Guideline.: Antibiotics for early onset neonatal infection. Antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. NICE ; 2012 Aug
21. AHRQ National Guideline: Sepsis : Recognition, diagnosis and early management. NICE 2016, Jul 13, 50 p. NICE Guideline; N°51
22. Ministerio de Salud, Perú. Documento Técnico Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica [Internet]. 2015. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/M-GPC1.pdf>
23. Consorcio AGREE. Instrumento para la evaluación de Guías de Práctica Clínica, AGREE II [Internet]. 2009. Available from: http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf

24. Ministerio de salud y protección social, Colombia, IETS. Guía de práctica clínica Recién nacido: sepsis neonatal temprana - 2013 Guía N°06 [Internet]. 2013. Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_rnsn/GPC_Completa_Sepsis.pdf
25. Grupo de trabajo GRADE. Manual GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), Versión en Español 2017 [Internet]. Available from: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/>
26. Gloria Carmona, Catherine Bonilla, Karen Huamán, Nora Reyes, Gisely Hajar, Patricia Caballero. Utilidad de los diálogos deliberativos para la formulación de recomendaciones de guías de práctica clínica. Rev perú med exp salud publica [Internet]. 34(4). Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342017000400023
27. Ministerio de Salud. Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica [Internet]. 2015. Available from: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/3301.pdf>
28. Ungerer RLS, Lincetto O, McGuire W, Saloojee H, Gulmezoglu AM. Prophylactic versus selective antibiotics for term newborn infants of mothers with risk factors for neonatal infection. Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18;(4):CD003957.
29. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, et al. A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. JAMA Pediatr. 2017 Apr 1;171(4):365–71.
30. Towers CV, Yates A, Zite N, Smith C, Chernicky L, Howard B. Incidence of fever in labor and risk of neonatal sepsis. Am J Obstet Gynecol. 2017 Jun;216(6):596.e1-596.e5.
31. Linder N, Fridman E, Makhoul A, Lubin D, Klinger G, Laron-Kenet T, et al. Management of term newborns following maternal intrapartum fever. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2013 Jan;26(2):207–10.
32. Dior UP, Kogan L, Eventov-Friedman S, Gil M, Bahar R, Ergaz Z, et al. Very High Intrapartum Fever in Term Pregnancies and Adverse Obstetric and Neonatal Outcomes. Neonatology. 2016;109(1):62–8.
33. Rios Valdéz CV, Navia Bueno M del P, Díaz Villegas M, Salazar Fuentes HJ. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal. Rev Soc Boliv Pediatr. 2005;44:87–92.
34. Pérez RO, Lona JC, Quiles M, Verdugo MÁ, Ascencio EP, Benítez EA. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. Rev Chil Infectol. 2015;32:447–52.
35. Das A, Shukla S, Rahman N, Gunzler D, Abughali N. Clinical Indicators of Late-Onset Sepsis Workup in Very Low-Birth-Weight Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. Am J Perinatol. 2016 Jul;33(9):856–60.
36. Srinivasan L, Harris MC. New technologies for the rapid diagnosis of neonatal sepsis. Curr Opin Pediatr. 2012 Apr;24(2):165–71.

37. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*. 2010 Nov;126(5):903–9.
38. Yang A-P, Liu J, Yue L-H, Wang H-Q, Yang W-J, Yang G-H. Neutrophil CD64 combined with PCT, CRP and WBC improves the sensitivity for the early diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Feb;54(2):345–51.
39. Altunhan H, Annagur A, Ors R, Mehmetoglu I. Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2011 Dec;15(12):e854-858.
40. Kordek A. Concentrations of procalcitonin and C-reactive protein, white blood cell count, and the immature-to-total neutrophil ratio in the blood of neonates with nosocomial infections: Gram-negative bacilli vs coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2011 Mar;30(3):455–7.
41. Celik HT, Portakal O, Yigit S, Hascelik G, Korkmaz A, Yurdakok M. Efficacy of new leukocyte parameters versus serum C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 in the diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2016 Feb;58(2):119–25.
42. Tarai B, Das P, Kumar D, Budhiraja S. Comparative evaluation of paired blood culture (aerobic/aerobic) and single blood culture, along with clinical importance in catheter versus peripheral line at a tertiary care hospital. *Indian J Med Microbiol*. 2012 Jun;30(2):187–92.
43. Berg AS, Inchley CS, Fjaerli HO, Leegaard TM, Lindbaek M, Nakstad B. Clinical features and inflammatory markers in pediatric pneumonia: a prospective study. *Eur J Pediatr*. 2017 May;176(5):629–38.
44. Riskin A, Toropine A, Bader D, Hemo M, Srugo I, Kugelman A. Is it justified to include urine cultures in early (< 72 hours) neonatal sepsis evaluations of term and late preterm infants? *Am J Perinatol*. 2013 Jun;30(6):499–504.
45. Ray B, Mangalore J, Harikumar C, Tuladhar A. Is lumbar puncture necessary for evaluation of early neonatal sepsis? Vol. 91. 2007. 1033 p.
46. Visser VE, Hall RT. Lumbar puncture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr*. 1980 Jun;96(6):1063–7.
47. Eldadah M, Frenkel LD, Hiatt IM, Hegyi T. Evaluation of routine lumbar punctures in newborn infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1987 Mar;6(3):243–6.
48. Hendricks-Munoz KD, Shapiro DL. The role of the lumbar puncture in the admission sepsis evaluation of the premature infant. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 1990 Mar;10(1):60–4.
49. Weiss MG, Ionides SP, Anderson CL. Meningitis in premature infants with respiratory distress: role of admission lumbar puncture. *J Pediatr*. 1991 Dec;119(6):973–5.
50. Ajayi OA, Mokuolu OA. Evaluation of neonates with risk for infection/suspected sepsis: is routine lumbar puncture necessary in the first 72 hours of life? *Trop Med Int Health TM IH*. 1997 Mar;2(3):284–8.

51. Metsvaht T, Ilmoja M-L, Parm U, Maipuu L, Merila M, Lutsar I. Comparison of ampicillin plus gentamicin vs. penicillin plus gentamicin in empiric treatment of neonates at risk of early onset sepsis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2010 May;99(5):665–72.
52. De Louvois J, Dagan R, Tessin I. A comparison of ceftazidime and aminoglycoside based regimens as empirical treatment in 1316 cases of suspected sepsis in the newborn. European Society for Paediatric Infectious Diseases--Neonatal Sepsis Study Group. *Eur J Pediatr*. 1992 Dec;151(12):876–84.
53. Chowdhary G, Dutta S, Narang A. Randomized controlled trial of 7-Day vs. 14-Day antibiotics for neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2006 Dec;52(6):427–32.
54. Mathur N, Kharod P, Kuma S. Evaluation of duration of antibiotic therapy in neonatal bacterial meningitis: a randomized controlled trial. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2015, 0, 1–7 doi: 10.1093/tropej/fmv002
55. Dallam PR. Anemia of prematurity. *Annu Rev. Med.*1981;32:|43-60
56. Sola A, Zenobi C. Neofarma, fármacos en neonatología, SIBEN. PRIMERA EDICIÓN 2014. Editorial intersistemas SA | pág. 95-147.

ANEXOS METODOLÓGICOS

ANEXO A: EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE GPC

Evaluación crítica de la GPC “Recién nacido: sepsis neonatal temprana” de Colombia usando el instrumento AGREE II

Dominio	Porcentaje
Dominio 1: Alcance y objetivos	90%
Dominio 2:	86%
Dominio 3: Rigor en la elaboración	90%
Dominio 4: Claridad en la presentación	90%
Dominio 5: Aplicabilidad	88%
Dominio 6: Independencia editorial	88%
Evaluación global	87%

URL de la evaluación: <http://www.agreetrust.org/group-appraisal/8059>

CRITERIOS DE PRE-SELECCIÓN DE GPC

Crterios/ GPC
¿Se realizaron búsquedas de información en múltiples bases de datos?
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?
¿Se describe el proceso de desarrollo de la guía?
¿Se da información sobre la conformación del grupo de autores?
¿Se establecen recomendaciones dentro del documento basadas en la evidencia encontrada?
Valorar el año de publicación
Similitud con población objetivo
Coincidencia con el tópico de estudio
Evaluar AGREE

ANEXO B: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA Y FLUJOGRAMA DE ARTICULOS

1. ¿En recién nacidos (RN), hijos de madres con Ruptura Prematura de Membranas (RPM) >18

horas, el uso de tratamiento antibiótico disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad comparado con aquellos que no recibieron tratamiento antibiótico?

Base de Datos: MEDLINE/PUBMED	fecha: 12/03/18
Estrategia de búsqueda Nueva	Resultado
(((((infant, newborn[MeSH Terms])) AND (((prolonged rupture of membranes)) OR (PROM)) OR (fetal membranes, premature rupture[MeSH Terms]))) AND (((((((perinatal infection)) OR (neonatal sepsis)) OR (neonatal infection)) OR (streptococcus agalactiae[MeSH Terms])) OR (sepsis[MeSH Terms]) OR (bacterial infections[MeSH Terms]))) AND (((antibiotic[MeSH Terms]) OR (antibiotic prophylaxis[MeSH Terms])) OR (antibiotic prophylaxis in the neonate))	57
Base de Datos: LILACS	fecha: 26 /06/18
Estrategia de búsqueda Nueva	Resultado
"SEPSIS NEONATAL de inicio temprano" [Descriptor de asunto] or "SEPSIS NEONATAL" [Descriptor de asunto] or "sepsis neonatal de aparición temprana" [Descriptor de asunto]	6
Base de Datos: LILACS	fecha: 26 /06/18
Estrategia de búsqueda Nueva	Resultado
tw:((tw:("rotura prematura de membrana")) AND (tw:("tratamiento antibiótico" OR "antibioticoterapia" OR "profilaxis antibiótica"))) AND ("sepsis neonatal" OR "neonatal infection")) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS"))	2

Total artículos de búsqueda 65

Total artículos seleccionados título y resumen 65

Total seleccionados para Texto Completo 28

Seleccionados de otras búsquedas 3

Seleccionados para GRADE 2

2. ¿En RN, hijos de madres que presentan corioamnionitis (definida solamente con criterios clínicos) el inicio de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y morbilidad?

Base de Datos: MEDLINE/PUBMED	fecha:oct2011	fecha: 16/05/18
Estrategia de búsqueda Nueva (2a)	resultado	Resultado de actualización
((("neonatal sepsis") AND systematic review[Publication Type] AND systematic[sb] AND ("2011/10/31"[PDat] : "2018/05/16"[PDat]) AND infant, newborn[MeSH]))	60	76
Base de Datos: MEDLINE/PUBMED	fecha:nov2011	fecha: 16/05/18
Estrategia de búsqueda Nueva (2b)	resultado	Resultado de actualización
((("chorioamnionitis"[MeSH Terms]) AND neonatal sepsis) AND randomized controlled trials AND ("2011/10/31"[PDat] : "2018/05/16"[PDat]) AND infant, newborn[MeSH])	18	6
Base de Datos: MEDLINE/PUBMED	fecha:nov2011	fecha: 16/05/18
Estrategia de búsqueda Nueva (2C)	resultado	Resultado de actualización
("chorioamnionitis"[MeSH Terms]) AND "neonatal sepsis" AND Observational Study[ptyp] AND ("2011/10/31"[PDat] : "2018/05/16"[PDat])	276	6
Base de Datos: LILACS		fecha: 26 /06/18
Estrategia de búsqueda Nueva		Resultado
tw:((mh:("newborn infant")) AND (mh:("chorioamnionitis")) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS"))		32

Total artículos de búsqueda 120

Total artículos seleccionados título y resumen 120

Total seleccionados para Texto Completo 118

Seleccionados para GRADE 1

3. ¿En RN, hijos de madres con fiebre > 38°C (no relacionada con corioamnionitis), la iniciación de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad?

Base de Datos: MEDLINE/PUBMED (3a)	fecha: oct2011	fecha: 16/05/18
Estrategia de búsqueda Nueva	resultado	Resultado de actualización
((("neonatal sepsis") AND systematic review[Publication Type] AND systematic[sb] AND ("2011/10/31"[PDat] : "2018/05/16"[PDat]) AND infant, newborn[MeSH]))	60	76
Base de Datos: MEDLINE/PUBMED (3b)	fecha: dic 2011	fecha: 06/04/18
Estrategia de búsqueda Nueva	resultado	Resultado de actualización
("maternal fever") AND ("Neonatal Sepsis" OR "Neonatal Sepsis"[Mesh]). Randomized Controlled Trials	5	12
Base de Datos: MEDLINE/PUBMED (3c)	fecha: dic 2011	fecha: 16/05/18
Estrategia de búsqueda Nueva	resultado	Resultado de actualización
(maternal fever) AND (((("neonatal sepsis") OR "neonatal sepsis"[MeSH Terms])) AND ("2011/10/31"[PDat] : "2018/05/16"[PDat]) AND infant, newborn[MeSH])	47	45
Base de Datos: LILACS	fecha: 26 /06/18	
Estrategia de búsqueda Nueva	Resultado	
(tw:("recién nacido")) AND (tw:("fiebre materna"))	14	

Total artículos de búsqueda 147

Total artículos seleccionados título y resumen 147

Total seleccionados para Texto Completo 4

Seleccionados para GRADE 3

4. ¿En RN con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana cuáles hallazgos al examen físico tienen buena sensibilidad y especificidad para detectar infección neonatal?

Base de Datos: MEDLINE/PUBMED (5a)	fecha:oct2011	fecha: 16/05/18
Estrategia de búsqueda Nueva	resultado	Resultado de actualización
((("neonatal sepsis") AND systematic review[Publication Type] AND systematic[sb] AND ("2011/10/31"[PDat] : "2018/05/16"[PDat]) AND infant, newborn[MeSH]))	60	76
Base de Datos: MEDLINE/Pubmed (5b)	fecha:hasta enero 2012	fecha: 06/04/18
Estrategia de búsqueda Adaptada	resultado	Resultado de actualización
((("Sepsis"[Mesh] AND ("Signs and Symptoms"[Mesh])) AND ("Sensitivity and Specificity"[Mesh]))) AND "Infant, Newborn"[Mesh]	43	25
Base de Datos: LILACS	fecha: 26 /06/18	
Estrategia de búsqueda nueva	resultado	
(tw:("signs and symptoms")) AND (tw:(tw:("sepsis neonatal de aparicion temprana"))) OR (tw:("sepsis neonatal de inicio temprano")) OR (tw:("sepsis neonatal earlyonset"))))	4	

Total artículos de búsqueda 120

Total artículos seleccionados título y resumen 120

Total seleccionados para Texto Completo 117

Seleccionados para GRADE 2

5. ¿En RN con sospecha de infección neonatal el hemograma y las medidas derivadas del mismo como índices leucocitarios, tienen alta sensibilidad para detectar infección neonatal?

Base de Datos: MEDLINE/PUBMED (6a)	fecha:oct2011	fecha: 16/05/18
Estrategia de búsqueda Nueva	resultado	Resultado de actualización
((("neonatal sepsis") AND systematic review[Publication Type] AND systematic[sb] AND ("2011/10/31"[PDat] : "2018/05/16"[PDat]) AND infant, newborn[MeSH]))	60	76
Base de Datos: MEDLINE/Pubmed (6b)	fecha: hasta septiembre 2011	fecha: 06/04/18
Estrategia de búsqueda Adaptada	resultado	Resultado de actualización
"Blood cell count" AND "Sepsis "AND "Infant AND Newborn" AND "Infection"	266	18
Base de Datos: LILACS	fecha: 2/07/18	
Estrategia de búsqueda nueva	Resultado de actualización	
tw:((tw:("recuento de leucocitos" OR "blood cell count" OR "blood cell count white")) AND (tw:("sepsis neonatal" OR "neonatal infection"))) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS"))	2	

Total artículos de búsqueda 96

Total artículos seleccionados título y resumen 96

Total seleccionados para Texto Completo 25

Seleccionados para GRADE 1

6. ¿En RN con sospecha de sepsis neonatal temprana, la proteína C reactiva (PCR) tiene alta sensibilidad para detectar y/o monitorizar la infección neonatal?

Base de Datos: MEDLINE/PUBMED (7a)	fecha:oct2011	fecha: 12/03/18
Estrategia de búsqueda Nueva	resultado	Resultado de actualización
"Neonatal Sepsis" Limitado por: Revisiones sistemáticas	60	68
Base de Datos: MEDLINE/Pubmed (7b)	fecha: hasta 2011	fecha: 19/03/18
Estrategia de búsqueda Adaptada	resultado	Resultado de actualización
"C-Reactive Protein"[Mesh] AND "Sepsis"[Mesh] AND "Infant, Newborn"[Mesh] AND "Infection"[Mesh]	258	123
Base de Datos: LILACS		fecha: 19/03/18
Estrategia de búsqueda nueva		Resultado de actualización
(tw:("sepsis neonatal de inicio temprano")) OR (tw:("sepsis neonatal/diagnostico")) AND (tw:("c-reactive protein"))		12

Resumen de selección:

203 seleccionados por título y resumen

3 revisados a texto completo

2 seleccionados para la tabla de evidencia

7. ¿En RN con sospecha de infección neonatal, atendidos en sitios donde esté disponible, la procalcitonina tiene alta sensibilidad para detectar infección neonatal?

Base de Datos: MEDLINE/Pubmed	fecha: hasta septiembre 2011	fecha: 19/03/18
Estrategia de búsqueda Adaptada	resultado	Resultado de actualización =18
"Procalcitonin" OR "PCT" AND "Neonatal Sepsis" OR "Neonatal Infections" OR "Sepsis"	350	((("Calcitonin"[Mesh] OR "Procalcitonin"[All Fields] OR "PCT"[All Fields]) AND ("Neonatal Sepsis"[All Fields] OR "Neonatal Infections"[All Fields] OR "Neonatal Sepsis"[Mesh])) AND "Sensitivity and Specificity"[Mesh]) AND ("2011/09/01"[PDAT] :" "2018/12/19"[PDAT])
Base de Datos: LILACS	fecha: 02/07/18	
Estrategia de búsqueda nueva	Resultado de actualización	
tw:((procalcitonin OR calcitonin) AND ("neonatal sepsis" OR "neonatal infections")) AND (instance:"regional") AND (db: ("LILACS"))	2	

Resumen de selección:

20 seleccionados por título y resumen

9 revisados a texto completo

3 seleccionados para la tabla de evidencia

8. ¿En RN con sospecha de infección neonatal, las escalas sumativas de reportes de laboratorio de PCR y hallazgos del hemograma tienen buenas características operativas para detectar infección neonatal?

Base de Datos: MEDLINE/Pubmed	fecha: sep 2011	fecha: 19/03/18
Estrategia de búsqueda Nueva	resultado	Resultado de actualización
"C-Reactive Protein" AND "Blood cell count" AND "Sepsis" AND infant AND newborn AND infection.	48	24
Base de Datos: LILACS	fecha: 02/07/18	1 artículo por búsqueda manual
Estrategia de búsqueda Nueva	Resultado de actualización	
tw:(("recuento de leucocitos" OR "blood cell count" OR "blood cell count white") AND "c-reactive protein" AND "neonatal sepsis") AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS"))	2	

Resumen de selección:

27 seleccionados por título y resumen

11 revisados a texto completo

2 seleccionados para la tabla de evidencia

9. ¿En RN con sepsis probable, la toma de 2 o más hemocultivos incrementa la sensibilidad versus la toma de 1 hemocultivo, para el diagnóstico?

Base de Datos: MEDLINE/Pubmed	fecha: 24/05/18
Estrategia de búsqueda Nueva	Resultado de actualización
(((((("Infant, Newborn"[Mesh]) AND "Infection"[Mesh])) OR "Neonatal Sepsis"[Mesh]))) AND ("Blood Cell Count"[Mesh] OR "Blood Culture"[Mesh])	981
Base de Datos: LILACS	fecha: 21/06/18
Estrategia de búsqueda Nueva	Resultado de actualización
hemoculture AND "neonatal sepsis"	1
Base de Datos: MEDLINE/Pubmed	fecha: 21/06/18
2da Estrategia de búsqueda Nueva	Resultado

(((("Infant, Newborn"[Mesh] AND "Infection"[Mesh]) OR "Neonatal Sepsis"[Mesh]) AND ("Blood Culture"[Mesh] OR "blood culture"[All Fields] OR hemoculture[All Fields]))) AND ("Sensitivity and Specificity"[Mesh])	168
--	-----

Resumen de selección:

1150 resultado de la búsqueda

26 seleccionados por título y resumen

11 revisados a texto completo

1 seleccionados para la tabla de evidencia

10. ¿En RN con sospecha de infección neonatal temprana, cuáles son los factores de riesgo asociados a una probabilidad de neumonía lo suficientemente alta para que se justifique tomar una radiografía de tórax?

Base de Datos: MEDLINE/Pubmed	fecha: 19/03/18
Estrategia de búsqueda Adaptada/Nueva	Resultado de actualización
("Pneumonia"[Mesh] OR "Neonatal Sepsis"[Mesh]) AND "Radiography, Thoracic"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2011/12/01"[PDAT] : "2018/03/19"[PDAT]))	23
Base de Datos: LILACS	fecha:22/06/2018
Estrategia de búsqueda Adaptada/Nueva	resultado
"Radiography, Thoracic" AND ("neonatal sepsis" OR pneumonia)	31

Resumen de selección:

54 seleccionados por título y resumen

2 revisados a texto completo

1 seleccionados para la tabla de evidencia

11. ¿La toma rutinaria de urocultivo debe formar parte del estudio confirmatorio de sepsis neonatal temprana?

Base de Datos: MEDLINE/Pubmed	fecha: 19/03/18
Estrategia de búsqueda Nueva	Resultado de actualización
(((((("Urine/analysis"[Mesh]) OR ("Urine/microbiology"[Mesh]))) AND "Neonatal Sepsis"	3
Base de Datos: LILACS	fecha: 22/06/2018
Estrategia de búsqueda Nueva	resultado
"Urine Specimen Collection" AND "neonatal sepsis"	2

Resumen de selección:

5 seleccionados por título y resumen

4 revisados a texto completo

1 seleccionados para la tabla de evidencia

12. ¿En RN con sospecha de infección neonatal temprana, ¿cuáles son los factores de riesgo asociados a una probabilidad de meningitis lo suficientemente alta para que se justifique una punción lumbar?

Base de Datos: MEDLINE/Pubmed	fecha: 19/03/18
Estrategia de búsqueda Adaptada/Nueva	Resultado de actualización
(((((lumbar puncture[MeSH Terms]) OR (cerebrospinal fluid[MeSH Terms])) AND ((sepsis[MeSH Terms]) AND (newborn[MeSH Terms])) AND (((neonatal infection) OR (neonatal sepsis) OR ((sepsis[MeSH Terms]) AND (newborn[MeSH Terms])))) AND (newborn[MeSH Terms]))	32
Base de Datos: LILACS	fecha: 22/06/2018
Estrategia de búsqueda Adaptada/Nueva	resultado
"Spinal Puncture" AND "neonatal sepsis"	12

Resumen de selección:

44 seleccionados por título y resumen

1 seleccionados para la tabla de evidencia

13. ¿En RN con criterios para iniciar tratamiento para sepsis neonatal temprana, cuáles esquemas antibióticos son adecuados en términos de efectividad y seguridad?

Base de Datos: MEDLINE/Pubmed	25/05/2018
Estrategia de búsqueda Novo	resultado
("Neonatal Sepsis"[Mesh] AND (("Drug Therapy"[Mesh] OR "Drug Therapy"[All Fields]) OR "Neonatal Sepsis/drug therapy"[Mesh])) AND "Infant, Newborn"[Mesh])	64
Base de Datos: LILACS	21/06/2018
Estrategia de búsqueda Novo	resultado
"neonatal sepsis" AND ("drug therapy" OR "antibiotic therapy")	31

Resumen de selección:

95 seleccionados por título y resumen

2 seleccionados para la tabla de evidencia

14. En RN con sospecha de infección neonatal con resultado de hemocultivos negativos, ¿cuál es la duración óptima del tratamiento antibiótico?

Base de Datos: MEDLINE/Pubmed	fecha: 25/05/2018
Estrategia de búsqueda adaptada Colombia	resultado
((("Infant, Newborn"[Mesh] AND "Infection"[Mesh]) OR "neonatal infection"[All Fields]) AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Drug Therapy"[All Fields])) AND ("blood culture"[MeSH Major Topic] OR "Blood Culture"[All Fields])	266
Base de Datos: LILACS	fecha: 21/06/2018
Estrategia de búsqueda Nueva	resultado
"Drug therapy" AND "neonatal infection"	5

Resumen de selección:

Total de la búsqueda 271

Ninguno responde

15. ¿En RN con sospecha de infección neonatal con resultado de hemocultivos positivos, cuál es la duración óptima del tratamiento antibiótico?

Base de Datos: MEDLINE/Pubmed	fecha: 12/03/18
Estrategia de búsqueda Nueva	resultado
((("Infant, Newborn"[Mesh] AND "Infection"[Mesh]) OR "neonatal infection"[All Fields]) AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Drug Therapy"[All Fields])) AND ("blood culture"[MeSH Major Topic] OR "Blood Culture"[All Fields])	266
Base de Datos: LILACS	fecha: 21/06/2018
Estrategia de búsqueda Nueva	resultado
"Drug therapy" AND "neonatal infection"	5

Resumen de selección:

271 seleccionados por título y resumen

16 revisados a texto completo

1 seleccionados para la tabla de evidencia

16. ¿Cuál es el régimen de tratamiento antibiótico óptimo para la meningitis neonatal?

Base de Datos: MEDLINE/Pubmed	25/05/2018
Estrategia de búsqueda Nueva	Resultado
("Meningitis"[Mesh] AND "Infant, Newborn"[Mesh]) AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Drug Therapy"[All Fields]) AND ("2008/05/28"[PDat] : "2018/05/25"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	210
Base de Datos: LILACS	21/06/2018
Estrategia de búsqueda Nueva	Resultado
"Drug therapy" AND ("meningitis" AND newborn)	56

Resumen de selección:

266 seleccionados por título y resumen

16 revisados a texto completo

1 seleccionados para la tabla de evidencia

17. En recién nacidos con sospecha de sepsis, ¿en qué medida la coagulación intravascular diseminada (CID) afecta el pronóstico clínico?

Base de Datos: MEDLINE/Pubmed	fecha:25/05/2018
Estrategia de búsqueda Nueva	resultado
("Disseminated Intravascular Coagulation"[Mesh] AND "Sensitivity and Specificity"[Mesh]) AND "Infant, Newborn"[Mesh]	7
Base de Datos: LILACS	fecha:26/06/2018
Estrategia de búsqueda Nueva	resultado
"Disseminated Intravascular Coagulation" AND newborn	21

Resumen de selección:

28 seleccionados por título y resumen

5 revisados a texto completo

0 seleccionados para la tabla de evidencia

18. En recién nacidos con sospecha de sepsis, ¿qué tan preciso es el lactato para identificar el empeoramiento de la sepsis?

Base de Datos: MEDLINE/Pubmed	fecha:21/06/2018
Estrategia de búsqueda Nueva	resultado
(((((("blood lactate") OR "serum lactate") OR ("Lactic Acid/analysis"[Mesh] OR "Lactic Acid/blood"[Mesh]))) AND "Sepsis"[Mesh]))) AND "Infant, Newborn"[Mesh]	14
Base de Datos: LILACS	fecha:21/06/2018
Estrategia de búsqueda Nueva	resultado
"Lactic Acid" AND newborn AND infection	4

Resumen de selección:

18 seleccionados por título y resumen

4 revisados a texto completo

0 seleccionados para la tabla de evidencia

ANEXO C: TABLAS DE EVIDENCIA GRADE

Pregunta: Tratamiento antibiótico profiláctico comparado con tratamiento antibiótico selectivo para disminuir el riesgo de infección neonatal y mortalidad en RN hijos de madre con RPM >18hrs

Bibliografía: Ungerer RLS, Lincetto O, McGuire W, Saloojee HH, Gülmezoglu AM. Prophylactic versus selective antibiotics for term newborn infants of mothers with risk factors for neonatal infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD003957. DOI: 10.1002/14651858.CD003957.pub2.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	tto antibiótico profiláctico	tto antibiótico selectivo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad neonatal (evaluado con : Otros factores de riesgo (fiebre materna y RPM prolongado))												
1 ^a	ensayos aleatorios	muy serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	0/24 (0.0%)	0/25 (0.0%)	no estimable		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Riesgo de desarrollar Sepsis neonatal (evaluado con : otros factores de riesgo (fiebre materna y RPM prolongado))												
1	ensayos aleatorios ^b	muy serio ^b	no es serio	no es serio ^d	serio ^c	ninguno	0/24 (0.0%)	4/25 (16.0%)	RR 0.12 (0.01 a 2.04)	141 menos por 1.000 (de 158 menos a 166 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Uso de antibióticos (evaluado con : proporción que no recibió ningún antibiótico)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	24/24 (100.0%)	4/25 (16.0%)	RR 5.66 (2.44 a 13.14)	746 más por 1.000 (de 230 más a 1.000 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
riesgo de desarrollar sepsis neonatal												

1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio ^e	no es serio ^f	ninguno	Un estudio de cohorte de 204485 RN <35 SEG, desarrollaron un modelo de predicción multivariable para estimar el riesgo de sepsis neonatal temprana en RNPT en relación a las evaluaciones clínicas, el uso de antibióticos y la seguridad en el sistema de salud. Al analizar los resultados del modelo, el uso de hemocultivo disminuyó de 14.5% a 4.9% (diferencia ajustada, -7.7%, IC 95%, -13.1% a -2.4%). La administración empírica de antibióticos en las primeras 24 horas disminuyó de 5.0% a 2.6% (diferencia ajustada, -1.8, IC 95%, -2.4% a -1.3%). No aumentó el uso de antibióticos entre las 24 y 72 horas después del nacimiento; el uso disminuyó de 0.5% a 0.4% (diferencia ajustada, 0.0%, IC 95%, -0.1% a 0.2%). No hubo variación en la presentación de resultados como VM, meningitis y muerte. El modelo redujo la proporción de RN sometidos a pruebas de laboratorio y reciben tratamiento antibiótico empírico sin efectos adversos aparentes.	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------------	-------------	-------------	--------------------	--------------------------	---------	--	------------------	------------

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. la intervención fue penicilina intramuscular 50,000U/kg/día y kanamicina 10mg/kg/día dividido en dos dosis durante 7 días (24rn) y comparación uso de profilaxis antibiótica (25 rn)
- b. no es claro si se realizó aleatorización de la secuencia, no reporta cegamiento de la intervención
- c. N= 49 RN asintomáticos hijos de madre con RPM mayor a 24 hrs,
- d. uno de los estudios consideró gestantes infectadas por estreptococo b
- e. no responde directamente a la pregunta
- f. La cohorte incluyó 204 485 RN hasta las 35 SEG

Pregunta: Tto antibiótico comparado con no uso en RN hijos de madre con corioamnionitis para disminuir el riesgo de infección neonatal y morbilidad

Bibliografía: Morbidity and Mortality among Very-Low- Birth-Weight Infants Born to Mothers with Clinical Chorioamnionitis. Fermín García-Muñoz Rodrigo*, Gloria M. Gala ´n Henríquez, Cristina Gómez Ospina

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	tto antibiótico	no uso	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Incidencia												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia	
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	uso antibiotico	no uso	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
1 ^a	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio ^b	ninguno	El 6.87% (31) fueron hijos de madres que presentaron corioamnionitis. La incidencia fue más alta en las edades gestacionales más bajas: 13.2% (23-26 SEG), 8.1% (27-30 SEG) y 2.6% (31-34 SEG) (p = 0.022). Después de corregir por edad gestacional y peso al nacer, sepsis neonatal de inicio temprano (RRa = 6,13, IC95% = 1,67 - 22,58, p = 0,006) y leucomalacia periventricular (RRa = 24,62; IC95% = 1,87 - 324,28; p = 0,015) se asociaron significativamente con la corioamnionitis clínica materna. No hubo diferencias en la mortalidad o en la supervivencia sin mayor morbilidad.					⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. La corioamnionitis clínica se definió de acuerdo con los criterios de Gibbs adaptados, 9 como fiebre materna $\geq 38^\circ\text{C}$ al menos en dos ocasiones separadas por 1 hora, más al menos dos de los siguientes: sensibilidad uterina definida como dolor referido por la madre en la palpación del abdomen en el ausencia de contracciones uterinas, leucocitosis ($> 15,000$ células / mm³), taquicardia materna (> 100 lpm), taquicardia fetal (> 160 lpm) o secreción vaginal con mal olor.

b. cohorte prospectiva de 451 neonatos de muy bajo peso al nacer

Autor(es): Towers CV, Yates A, Zite N, et al. Incidence of fever in labor and risk of neonatal sepsis. Am J Obstet Gynecol 2017;216:596.e1-5. Uri P, Dior a,et al. Very High Intrapartum Fever in Term Pregnancies and Adverse Obstetric and Neonatal Outcomes. ; Nehama Linder Et Al.Management of term newborns following maternal intrapartum fever. 2013

Pregunta: Tratamiento antibiótico comparado con no uso para disminuir el riesgo de sepsis neonatal y mortalidad en RN hijos de madre con fiebre $>38^\circ\text{C}$

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
fiebre como factor de riesgo para sepsis neonatal									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	Una cohorte retrospectiva de 43 560 RNT hijos de madre con fiebre intraparto. Analizaron dos subgrupos, uno de 38°C - 38.9°C y el otro >=39°C. Al comparar el grupo de mayor temperatura con un grupo de temperatura normal se encuentra una asociación de 16.08, IC 95%2.15-120.3	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
fiebre como factor de riesgo para sepsis neonatal									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	Una cohorte retrospectiva de 412 neonatos desarrollaron fiebre en 6057 partos a ≥36 semanas de gestación. Del total solo 1 desarrollo sepsis neonatal temprana con hemocultivo positivo para escherichia coli. El riesgo de sepsis neonatal en recién nacidos de madres con fiebre intraparto o un diagnóstico de corioamnionitis clínica es bajo al 0,24%, una tasa que es <1 en 400. La recomendación de trabajo de laboratorio universal, cultivos y tratamiento con antibióticos pendientes de resultados de cultivo para esta población de recién nacidos necesita un examen más detenido.	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones


a. no responde directamente a la pregunta, no realiza una comparación sobre el uso de antibióticos en ambos grupos.

Pregunta: Hallazgos al examen físico en RN con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana comparado con para detectar infección temprana


Bibliografía: Das A, Shukla S, Rahman N, Gunzler D, Abughali N. Clinical Indicators of Late-Onset Sepsis Workup in Very Low-Birth-Weight Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. Am J Perinatol. 2016 Jul;33(9):856-60. doi: 10.1055/s-0036-1579648. Epub 2016 Mar 9.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia	
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	hallazgos al examen físico en RN con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
sensibilidad y especificidad (evaluado con : hipotermia)													
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio ^{a,b}	ninguno	13 casos 3 Controles		OR 0.20 (0.03 a 0.78)	-	115 menos por 1.000 (de 29 menos a 144 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
							-	14.9%					
							-	96.5%					
sensibilidad y especificidad (evaluado con : bradicardia significativa)													
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio ^{a,b}	ninguno	36 casos 30 Controles		OR 0.74 (0.38 a 1.44)	-	71 menos por 1.000 (de 90 más a 202 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
							-	41.3%					

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia	
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	hallazgos al examen físico en RN con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
							-	65.5%		71 menos por 1.000 (de 77 más a 236 menos)			
sensibilidad y especificidad (evaluado con : apnea)													
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio ^{a,b}	ninguno	25 casos 10 Controles		OR 0.33 (0.13 a 0.80)	-	165 menos por 1.000 (de 42 menos a 230 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
							-	27.7%					
							-	88.5%					
sensibilidad y especificidad (evaluado con : letargia)													
1	estudios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio ^{a,b}	ninguno	18 casos 11 Controles		OR 0.55	-	⊕⊕○○	CRÍTICO	

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	hallazgos al examen físico en RN con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
	observacionales						-	20.6%	(0.22 a 1.34)	81 menos por 1.000 (de 52 más a 152 menos)	BAJA	
							-	87.3%		82 menos por 1.000 (de 29 más a 271 menos)		
sensibilidad y especificidad (evaluado con : apnea+hipotermia)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio ^{a,b}	ninguno	36 casos 13 Controles		OR 0.25 (0.11 a 0.54)	-	 BAJA	CRÍTICO
							-	41.4%		264 menos por 1.000 (de 138 menos a 342 menos)		
							-	85.1%		263 menos por 1.000 (de 96 menos a 465 menos)		
sensibilidad y especificidad (evaluado con : apnea+letargia)												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia	
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	hallazgos al examen físico en RN con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio ^{a,b}	ninguno	37 casos 19 Controles		OR 0.38 (0.18 a 0.76)	-	206 menos por 1.000 (de 65 menos a 308 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
							-	42.5%					
							-	78.1%					
sensibilidad y especificidad (evaluado con : hipotermia+letargia)													
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio ^{a,b}	ninguno	27 casos 13 Controles		OR 0.39 (0.17 a 0.86)	-	161 menos por 1.000 (de 31 menos a 239 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
							-	31.0%					
							-	85.1%					

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	hallazgos al examen físico en RN con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
sensibilidad y especificidad (evaluado con : apnea+hipotermia+letargia)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio ^{a,b}	ninguno	45 casos 21 Controles		OR 0.29 (0.14 a 0.59)	-	 BAJA	CRÍTICO
							-	51.7%		280 menos por 1.000 (de 130 menos a 387 menos)		
							-	75.8%		282 menos por 1.000 (de 109 menos a 453 menos)		

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. 87 casos y 87 controles

b. RN muy bajo peso al nacer con 7 días de vida

Debería usarse hemograma y las medidas derivadas del mismo como índices leucocitarios para diagnosticar sepsis neonatal en RN con sospecha de la enfermedad?

Paciente o población: RN con sospecha de la enfermedad

Sensibilidad de un estudio único: 0.64 (95% CI: 0.48 a 0.77) | Especificidad de un estudio único: 0.71 (95% CI: 0.54 a 0.83)

Resultado de la prueba	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)		Número de participantes (Estudios)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comentarios
	Prevalencia 52.3% Visto típicamente en casos	Prevalencia 21.9% Visto típicamente en controles			
verdaderos positivos	333 (250 a 404)	139 (105 a 169)	120 (1)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	% precisión :67.06%, VPP/VPN: 70/64.4
Falsos negativos	190 (119 a 273)	80 (50 a 114)			datos referentes al conteo de células blancas
Verdaderos negativos	337 (259 a 398)	552 (424 a 651)	120 (1)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	
Falsos positivos	140 (79 a 218)	229 (130 a 357)			

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. el estudio buscaba determinar el grado de precisión al combinar todas las pruebas, incrementar sensibilidad y especificidad

Debería usarse proteína C reactiva para diagnosticar y monitorizar sepsis neonatal en RN con sospecha de la enfermedad?

Paciente o población: RN con sospecha de la enfermedad

Sensibilidad de un estudio único: 0.39 (95% CI: 0.25 a 0.54) | **Especificidad de un estudio único :** 0.95 (95% CI: 0.82 a 0.99)

Resultado de la prueba	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)	Número de participantes (Estudios)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comentarios
	Prevalencia 14.98% Visto típicamente en			
verdaderos positivos	58 (37 a 82)	120 (1)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	precisión: 65.88%, VPP/VPN: 89.41/59.9, LR+/LR-: 19.5/0.65
Falsos negativos	92 (68 a 113)			
Verdaderos negativos	809 (700 a 843)	120 (1)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Falsos positivos	41 (7 a 150)			

CI: Intervalo de confianza

Debería usarse procalcitonina para diagnosticar y monitorizar sepsis neonatal en RN con sospecha de la enfermedad en sitios donde este disponible?

Paciente o población: RN con sospecha de la enfermedad en sitios donde este disponible

Sensibilidad de un estudio único: 0.68 (95% CI: 0.52 a 0.81) | **Especificidad de un estudio único:** 0.85 (95% CI: 0.70 a 0.94)

Resultado de la prueba	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)	Número de participantes (Estudios)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comentarios
	Prevalencia 11.58% Visto típicamente en			
verdaderos positivos	79 (61 a 94)	120 (1)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	precisión: 76.47%, VPP/VPN: 83.33/71.43, LR+/LR-: 5.83/0.37 ORa= 9.59 (1.83–50.29)
Falsos negativos	37 (22 a 55)			
Verdaderos negativos	755 (620 a 830)	120 (1)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	AUC= 0.811 (0.715–0.908)
Falsos positivos	129 (54 a 264)			

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. El estudio buscaba determinar la precisión al combinar todas las pruebas, incrementar sensibilidad y especificidad

Debería usarse escalas sumativas, PCR y hemograma para diagnosticar sepsis neonatal en RN con sospecha de la enfermedad ?

Paciente o población : RN con sospecha de la enfermedad

Sensibilidad de un estudio único: 0.68 (95% CI: 0.52 a 0.81) | **Especificidad de un estudio único :** 0.85 (95% CI: 0.70 a 0.94)

Resultado de la prueba	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)	Número de participantes (Estudios)	Certainty of the Evidence (GRADE)
	Prevalencia 11.58% Visto típicamente en		
verdaderos positivos	79 (61 a 94)		-
Falsos negativos	37 (22 a 55)		-
Verdaderos negativos	755 (620 a 830)		-
Falsos positivos	129 (54 a 264)		-

CI: Intervalo de confianza

¿Debería usarse factores de riesgo (hipoxemia, PCR 80mg/l y recuento de leucocitos elevado) vs. radiografía de tórax para diagnosticar neumonía en recién nacidos con sospecha de infección neonatal temprana?

Paciente o población: recién nacidos con sospecha de infección neonatal temprana

Configuración: ¿En RN con sospecha de infección neonatal temprana, cuáles son los factores de riesgo (síntomas clínicos y marcadores inflamatorios) asociados a una probabilidad de neumonía lo suficientemente alta para que se justifique tomar una radiografía de tórax?

New test: radiografía de tórax

Prueba de referencia : Radiografía de Tórax

Sensibilidad de un estudio único factores de riesgo (hipoxemia, PCR 80mg/l y recuento de leucocitos elevado) : 0.04 (95% CI: 0.20 a 0.70) | **Especificidad de un estudio único factores de riesgo (hipoxemia, PCR 80mg/l y recuento de leucocitos elevado) :** 0.98 (95% CI: 0.94 a 1.00)

Sensibilidad de un estudio único radiografía de tórax: -- (95% CI: -- a --) | **Especificidad de un estudio único radiografía de tórax :** -- (95% CI: -- a --)

Resultado de la prueba	Number of results per 100 patients tested (95% CI)		Número de participantes (Estudios)	Certainty of the Evidence (GRADE)
	Prevalencia 40%			
	Visto típicamente en casos			
	factores de riesgo (hipoxemia, PCR 80mg/l y recuento de leucocitos elevado)	radiografía de tórax		
verdaderos positivos	2 (8 a 28)	0 (0 a 0)	265 (1)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}
	2 más TP en factores de riesgo (hipoxemia, PCR 80mg/l y recuento de leucocitos elevado)			
Falsos negativos	38 (12 a 32)	40 (40 a 40)		
	2 menos FN en factores de riesgo (hipoxemia, PCR 80mg/l y recuento de leucocitos elevado)			
Verdaderos negativos	59 (56 a 60)	0 (0 a 0)	129 (1)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}
	59 más TN en factores de riesgo (hipoxemia, PCR 80mg/l y recuento de leucocitos elevado)			
Falsos positivos	1 (0 a 4)	60 (60 a 60)		
	59 menos FP en factores de riesgo (hipoxemia, PCR 80mg/l y recuento de leucocitos elevado)			

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones



- a. El estudio incluyó una gran proporción de población vacunada contra neumococo, con lo que las características clínicas típicas pierden su valor diagnóstico
- b. Para la pregunta planteada esta es una evidencia indirecta, ya que no está dirigida a la población de recién nacidos sino a una población pediátrica mayores de 28 días y hasta los 18 años
- c. Los hallazgos del estudio no son suficientes para dar una recomendación a la pregunta

Pregunta: Ampicilina + Gentamicina comparado con Benzil penicilina + Gentamicina en recién nacidos con criterios para iniciar tratamiento de sepsis neonatal temprana

Configuración: ¿En RN con criterios para iniciar tratamiento para sepsis neonatal temprana, cuáles esquemas antibióticos son adecuados en términos de efectividad y seguridad?

Bibliografía: Comparison of ampicillin plus gentamicin vs. penicillin plus gentamicin in empiric treatment of neonates at risk of early onset sepsis. T Metsvaht. Acta Pædiatrica 2010 99, pp. 665–672¹

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ampicilina + Gentamicina	Benzil penicilina + Gentamicina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Falla terapéutica (evaluado con : necesidad de cambio antibiótico o muerte en 7 días)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	20/142 (14.1%)	20/141 (14.2%)	RR 0.99 (0.56 a 1.76)	1 menos por 1.000 (de 62 menos a 108 más)	⊕⊕○○ BAJA	
Mortalidad a los 7 días (evaluado con : muerte dentro de los 7 días de nacido)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	11/142 (7.7%)	14/141 (9.9%)	RR 0.78 (0.37 a 1.66)	22 menos por 1.000 (de 63 menos a 66 más)	⊕⊕○○ BAJA	
Mortalidad en UCIN (seguimiento: media 30 días ; evaluado con : muerte en la unidad de cuidados intensivos neonatales)												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ampicilina + Gentamicina	Benzil penicilina + Gentamicina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	13/142 (9.2%)	23/141 (16.3%)	RR 0.56 (0.30 a 1.06)	72 menos por 1.000 (de 10 más a 114 menos)	 BAJA	
Mortalidad en UCIN en menores de 26 semanas de EG (seguimiento: media 30 días ; evaluado con : muerte en la UCI neonatal en menores de 26 semanas de EG)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	6/24 (25.0%)	13/21 (61.9%)	RR 0.40 (0.19 a 0.87)	371 menos por 1.000 (de 80 menos a 501 menos)	 BAJA	

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

a. Falta de pegamiento e inapropiado método de randomización. El estudio fue conducido en 2 fases, en la primera fase ampicilina + gentamicina fue administrada a todos los recién nacidos en una UCI neonatal nivel 3, mientras que becilpenicilina + gentamicina fue administrada a todos los recién nacidos en otra UCI de hospital nivel 3; el régimen antibiótico fue cambiado después de que el 50% del tamaño muestral objetivo fuera reclutado; la asignación inicial de los regímenes de tratamiento en las UCO fue realizada por lanzar una moneda al aire.

b. Número total de eventos menor de 300


Referencias

1. Metsvaht, T. Comparison of ampicillin plus gentamicin vs. penicillin plus gentamicin in empiric treatment of neonates at risk of early onset sepsis.. Acta Pædiatrica ; 2010 .

Pregunta: Cefazidima + ampicilina comparado con aminoglucósido + ampicilina en recién nacidos con criterios para iniciar sepsis neonatal temprana

Configuración: ¿En RN con criterios para iniciar tratamiento para sepsis neonatal temprana, cuáles esquemas antibióticos son adecuados en términos de efectividad y seguridad?

Bibliografía:

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ceftazidima + ampicilina	aminoglucósido + ampicilina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta al tratamiento (seguimiento: media 30 días ; evaluado con : tasa de respuesta al tratamiento)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^{c,d,e}	ninguno	21/21 (100.0%)	16/26 (61.5%)	RR 0.11 (0.01 a 0.89)	548 menos por 1.000 (de 68 menos a 609 menos)	 MUY BAJA	

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo



Explicaciones

- a. Falta de cegamiento, estudio multicéntrico, donde los criterios para iniciar antibiótico en sepsis difieren entre ellos
- b. Las tasas de infección varían considerablemente entre los centros
- c. Hubieron varias pérdidas o no reportes y no se realizó un análisis por intención de tratar
- d. Cuando se aplica el análisis por intención de tratar el riesgo relativo es poco significativo (RR=0.72)
- e. Intervalos de confianza amplios

Pregunta: 7 días comparado con 14 días para tratamiento en RN con sospecha de infección neonatal y hemocultivo positivo comprobado

Configuración: ¿En RN con sospecha de infección neonatal con resultado de hemocultivos negativos, cuál es la duración óptima del tratamiento antibiótico?

Bibliografía: Randomized Controlled Trial of 7-Day vs. 14-Day Antibiotics for Neonatal Sepsis. G. Chowdhary, S. Dutta, and A. Narang. Journal of Tropical Pediatrics Vol. 52, No. 6. 2006¹

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	7 días	14 días	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Falla de tratamiento entre los que completaron seguimiento (seguimiento: rango 7 días a 14 días) ¹												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	serio ^{c,d}	ninguno	5/33 (15.2%)	1/33 (3.0%)	RR 0.20 (0.02 a 1.62)	24 menos por 1.000 (de 19 más a 30 menos)	 BAJA	
Falla de tratamiento entre todos los randomizados (seguimiento: rango 7 días a 14 días)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	serio ^{c,d}	ninguno	6/34 (17.6%)	1/35 (2.9%)	RR 6.18 (0.78 a 48.64)	148 más por 1.000 (de 6 menos a 1.000 más)	 BAJA	

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo. a. No hubo cegamiento para pacientes y placebos, b. Los autores refieren que una explicación a la mayor falla en el grupo de 7 días es la presencia de *S. aureus* en los casos de falla, realizando un análisis de subgrupos. Ello puede influir en los resultados si uno de los grupos tiene mayor proporción de este microorganismo que requiera mayor tiempo para el tratamiento. Sin embargo este microorganismo estuvo por igual en ambos grupos. c. Hubo pérdidas en el seguimiento pero los autores realizaron análisis por intención de tratar. d. Número de casos menor de 300

Referencias

1. G. Chowdhary, S. Dutta, and A. Narang. Randomized Controlled Trial of 7-Day vs. 14-Day Antibiotics for Neonatal Sepsis. *Journal of Tropical Pediatrics* ; 2006.

Pregunta: 7 días comparado con 10 días para tratamiento en RN con sospecha de sepsis neonatal y hemocultivo positivo

Configuración: ¿En RN con sospecha de infección neonatal con resultado de hemocultivos positivos, cuál es la duración óptima del tratamiento antibiótico?

Bibliografía:

Certainty assessment	Impacto	Certainty	Importancia
----------------------	---------	-----------	-------------

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones		
Necesidad de soporte inotrópico y transfusión sanguínea (seguimiento: media 30 días ; evaluado con : ingreso a uci para soporte inotrópico)								
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	La proporción de neonatos que requirieron soporte inotrópico fue similar en ambos grupos. En el grupo de 7: 1.5% y en el grupo de 10: 6.1% (P=0.36) En cuanto a la falla de tratamiento el artículo no es claro en mencionar cuantos pacientes fueron seguidos en cada grupo, y solamente precisa el RR de comparación entre los grupos, el cual fue de 1 con un intervalo de 0.64 a 15.6. No está claro como se hizo el seguimiento, así mismo su definición de falla de tratamiento no es comparable a la de otros investigadores por ejemplo cultivo positivo no indica falla y tampoco cultivo negativo	⊕⊕○○ BAJA

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Falta de cegamiento

b. No explica los casos de recidiva, solamente da los datos de riesgo

Pregunta: 10 días comparado con 14 días para el tratamiento de meningitis neonatal

Configuración: Cuál es el régimen de tratamiento antibiótico óptimo para meningitis neonatal?

Bibliografía: Evaluation of duration of antibiotic therapy in neonatal bacterial meningitis: a randomized controlled trial. N. B. Mathur. Journal of Tropical Pediatrics, 2015, 0, 1–7¹

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	10 días	14 días	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad (seguimiento: mediana 28 días ; evaluado con : Muerte dentro de los 28 días de seguimiento)												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	10 días	14 días	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	1/35 (2.9%)	2/35 (5.7%)	RR 0.50 (0.05 a 5.27)	29 menos por 1.000 (de 54 menos a 244 más)	⊕⊕○○ BAJA	
Total de eventos adversos (seguimiento: mediana 28 días ; evaluado con : mortalidad, ocurrencia de sepsis y potenciales evocados anormales)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	2/35 (5.7%)	5/35 (14.3%)	RR 0.40 (0.08 a 1.93)	86 menos por 1.000 (de 131 menos a 133 más)	⊕⊕○○ BAJA	

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

a. No hubo cegamiento para dar el tratamiento, si para el diagnóstico ; b. Número de eventos pequeño

Referencias: 1. Mathur, N.,B.. Evaluation of duration of antibiotic therapy in neonatal bacterial meningitis: a randomized controlled trial. Journal of Tropical Pediatrics, ; 2015.

ANEXO D

ANEXO D 1. VALORES NORMALES DE CUADRO HEMÁTICO Y LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN NEONATOS

TABLA N°1: VALORES NORMALES DE LEUCOCITOS EN FUNCION DE LA EDAD (Valores absolutos en $\times 10^3/\mu\text{l}$)

Total		Neutrofilos			Linfocitos			Monocitos		Eosinofilos	
Edad	Rango	Media	Rango	%	Media	Rango	%	Media	%	Media	%
RN	9-30	-	6-26	41-81	-	2-11	26-36	-	-	-	-
12 h	-	11	7.8-14.5	-	4.2	2.0 - 7.3	-	0.6	-	0.1	-
24 h	-	9	7.0-12.0	-	4.2	2.0 - 7.3	-	0.6	-	0.1	-
4-7 días	5-21	-	1.5-15	30-60	-	2-17	31-51	-	-	-	-
1-2 sem	5-20	-	1.0-10	22-55	-	2-17	33-63	-	-	-	-
4-8 sem	6-18	-	1.2-7.5	20-50	-	3.0-13.5	41-71	-	-	-	-

Tomado

y modificado de: Dallam PR. Amemia of prematurity. Annu Rev. Med.1981;32:|43-60

TABLA N°2: VALORES NORMALES DE LA SERIE ROJA EN FUNCION DE LA EDAD

Edad	Hemoglobina		Hematocrito		Hematías		VCM		HCM		CHCM		Reticulocitos	
	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE
Parto	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98	34	31	33	30	3.2	1.8
1-3 días	18.5	14.5	55	45	5.3	4	108	95	34	31	33	29	3	1.5
1 sem	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88	34	28	33	28	0.5	0.1
2 sem	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86	34	28	33	28	0.5	0.2
1 mes	14	10	43	31	4.2	3	104	85	34	28	33	29	0.8	0.4
2 meses	11.5	9	35	28	3.8	2.7	96	77	30	26	33	29	1.6	0.9

Tomado

y modificado de: Dallam PR. Amemia of prematurity. Annu Rev. Med.1981;32:|43-60

TABLA N°3: VALORES NORMALES DE LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO EN LA ETAPA NEONATAL

Parámetros	Prematuros	A término
Leucocitos / mm ³	< 40	< 30
Neutrofilos %	< 70	< 60
Proteinas (mg/dl)	< 250	< 170
Glucosa (mg/dl)	> 30	> 40
Glucosa LCR / Sangre (%)	> 50	< 50

Tomado y modificado de: Fernández-Colomer B et al. Asociación española de pediatría. Protocolos diagnósticos terapéuticos AEP: Neonatología. 2008; e 207-208.

D2 DOSIS DE ANTIBIÓTICOS

Antibiótico	Edad gestacional	Tiempo de vida	mg/kg/dosis	Tratamiento
Ampicilina	< o = 29 ss	0 - 28 días	50	cada 12 horas
		> 28 días	50	cada 8 horas
	30 - 36 ss	0 - 14 días	50	cada 12 horas
		>14 días	50	cada 8 horas
	37 - 44 ss	0 - 7 días	50	cada 12 horas
>7 días		50	cada 8 horas	
> 45 ss		50	cada 6 horas	
Gentamicina	< o = 29 ss	0 - 7 días	5	cada 48 horas
		8-28 días	4	cada 36 horas
		> 29 días	4	cada 24 horas
	30 - 34 ss	0 - 7 días	4,5	cada 36 horas
		≥ 8 días	4	cada 24 horas
> o = 35 sem		4	cada 24 horas	
Imipemen			20 -25	cada 12 horas
Amikacina	≤ 29 ss	0 - 7 días	18	cada 48 horas
		8 - 28 días	15	cada 36 horas
		> o = 29 días	15	cada 24 horas
	30 - 34 ss	0 - 7 días	18	cada 36 horas
		> o = 8 días	15	cada 24horas
> 35 ss		15	cada 24 horas	
Cefepime	RNAT/RNPT	0- 14 días	30	cada 12 horas
		> 14 días	50	cada 12 horas
Cefotaxima	< 29 ss	0 - 28 días	25 - 50	cada 12 horas
		> 28 días	25 - 50	Cada 8 horas
	30 - 36 ss	0 - 14 días	25 - 50	cada 12 horas
		> 14 días	50	cada 8 horas
	37 - 44 ss	0 - 7 días	25 -50	cada 12 horas
>7 días		25- 50	cada 8 horas	
> 45 ss		25- 50	cada 6 horas	

Antibióticos	Edad gestacional	tiempo de vida	tratamiento
vancomicina meningitis 15mg/kg bacteriemia 10mg/kg	< o = 29 ss	0 - 14 días	cada 12 horas
		>14 días	cada 8 horas
	30 -36 ss	0-14 días	cada 12 horas
		>14 días	cada 8 horas
	37 - 44 ss	0 - 7 días	cada 12 horas
		> 7 días	cada 8 horas
> o = 45 ss		cada 6 horas	

Antibióticos	Peso al nacer	tiempo de vida	dosis mg/ kg	tratamiento
Metronidazol (aerobios)	< o = 1200 gr	0 - 4 ss	7.5 mg/ kg	cada 48 horas
		< 7 dias	7.5 mg/ kg	cada 4 horas
	> 2000	> 7 dias	15 mg/Kg/dia	cada 12 horas
		<7 dias	15 mg/Kg/dia	cada 12 horas
		>7 dias	30 mg/kg/día	cada 12 horas
Metronidazol (anaerobios)			30 mg/kg/ dia	cada 6 horas

Antibiótico	Edad gestacional	tiempo de vida	mg/kg/dosis	tratamiento
Meropenem	< 30 ss	<7 días	20	cada 12 horas
		> o= 7 días	20	cada 8 horas
	> 30 ss	<7 días	20	cada 12 horas
		>7 días	20 - 40	cada 8 horas

Tomado y modificado de: Sola A, Zenobi C. Neofarma, fármacos en neonatología, SIBEN. PRIMERA EDICIÓN 2014. Editorial intersistemas SA | pág. 95-147.