MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

SEDENA
SECRETARÍA DE LA DEFENSA NACIONAL

SEMAR
SECRETARÍA DE MARINA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA GPC

Actualización
2019

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LA SEPSIS NEONATAL

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

CATÁLOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: GPC-SS-283-19

CSG
CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL

IMSS

ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

DIF Nacional

PEMEX

Avenida Paseo de la Reforma No. 450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc,
C. P. 06600, México, Ciudad de México.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC
© Copyright **Secretaría de Salud**, "Derechos Reservados". Ley Federal del Derecho de Autor

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores se aseguraron que la información sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de interés y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer niveles, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que sean parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

En la integración de esta Guía de Práctica Clínica se ha considerado integrar la perspectiva de género utilizando un lenguaje incluyente que permita mostrar las diferencias por sexo (femenino y masculino), edad (niños y niñas, los/las jóvenes, población adulta y adulto mayor) y condición social, con el objetivo de promover la igualdad y equidad así como el respeto a los derechos humanos en atención a la salud.

Debe ser citado como: **Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal.** Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; **2019** [fecha de consulta]. Disponible en: http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-283-19/ER.pdf

Actualización: **total.**

ISBN en trámite

COORDINACIÓN, AUTORÍA Y VALIDACIÓN 2019

COORDINACIÓN				
Dr. Jorge Alberto Guadarrama Orozco	Maestría en Ciencias Médicas Oncología médica y traslacional	CENETEC	Coordinador de guías de práctica clínica	
AUTORÍA				
Dra. Dina Villanueva García	Neonatología	Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) Academia Mexicana de Pediatría	Jefa de Servicio Departamento de Neonatología, HIMFG Profesora adjunta de la especialidad en pediatría, HIMFG	Academia Mexicana de Pediatría
Dra. Patricia Rodríguez Cortez	Infectología pediátrica	Centros ambulatorios para la prevención y atención en SIDA e infecciones de transmisión sexual (CAPASITS) León, Guanajuato	Médica adscrita	Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría, A.C. (CMCP)
Dr. Pedro Chávez Aguado	Urgencias pediatría	Hospital Regional Salamanca, Guanajuato PEMEX	Médico adscrito	CMCP
Dr. Enrique Segura Cervantes	Infectología pediátrica	Instituto Nacional de Perinatología (INPer)	Médico adscrito	Academia Mexicana de Pediatría
VALIDACIÓN				
Protocolo de Búsqueda				
V. Beatriz Ayala Robles	Bibliotecología	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)	Jefa de la Biblioteca Dr. Horacio Rubio Palacios	
REVISIÓN Y VALIDACION				
Participantes del panel DELPHI				
Dra. Guadalupe Cordero González	Neonatología	INPer	Médica adscrita	
Dr. Gabino Yescas Buendía	Neonatología	INPer	Médico adscrito	
Dr. José de Jesús Coria Lorenzo	Infectología pediátrica	HIMFG	Médico adscrito	
Dr. Lino Cardiel Marmolejo	Infectología pediátrica	Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga (HGM)	Director de Educación y Capacitación en Salud	
Dr. Carlos López Candiani	Infectología pediátrica	Instituto Nacional de Pediatría (INP)	Subdirector de Medicina Crítica	
Dr. Raúl Vizzuett Martínez	Infectología pediátrica	Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE	Jefe del Servicio de Recién Nacidos	Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría

Dr. Daniel Ibarra Ríos	Neonatología	HIMFG	Médico adscrito Ecocardiografía Funcional Neonatal	AMNDFYVM
Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez	Infectología pediátrica	HIMFG	Jefe de Servicio Departamento de Infectología	Academia Mexicana de Pediatría
Dra. Martha Josefina Avilés Robles	Infectología pediátrica	HIMFG	Médica adscrita al Departamento de Infectología	Miembro de Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, A.C.
Dra. Laura Karina Feria Kaiser	Neonatología	UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund CMN SXXI, IMSS	Médica adscrita	
Dr. Héctor Macías Avilés	Neonatología	INP	Médico adscrito	
Dra. Karla Ojeda Diezbarroso	Infectología pediátrica	HIMFG	Médica adscrita al Departamento de Infectología	
Dra. María Elena Ortega Ramírez	Pediatra	INP	Médica adscrita	
Dr. Adrián Ceballos Bocanegra	Neonatología	Centro Médico Dalinde	Subdirector médico de la Unidad Materno Infantil	Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría
Dr. Alberto Orozco Gutiérrez	Neonatología	Hospital Ángeles Pedregal	Coordinador de neonatología	Academia Mexicana de Pediatría

Índice

1. Aspectos Generales 6
1.1. Metodología 6
1.1.1. Clasificación 6
1.2. Actualización del año 2011 al 2018 7
1.3. Introducción 8
1.4. Justificación 10
1.5. Objetivos 11
1.6. Preguntas clínicas 12
2. Evidencias y Recomendaciones 13
1. Diagnóstico 14
2. Tratamiento 22
3. Complicaciones 31
4. Choque Séptico 33
5. Referencia oportuna 43
6. Investigaciones futuras 44
7. Anexos 45
7.1. Diagramas de flujo 45
7.2. Cuadros o figuras 48
7.3. Listado de Recursos 57
7.3.1. Tabla de Medicamentos 57
7.4. Protocolo de Búsqueda 59
7.5. Escalas de Gradación 63
7.6. Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave 64
8. Glosario y Abreviaturas 65
9. Bibliografía 67
10. Agradecimientos 70
11. Comité Académico 71
12. Directorio Sectorial y del Centro Desarrollador 72
13. Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica 73

1. Aspectos Generales

1.1. Metodología

1.1.1. *Clasificación*

CATÁLOGO MAESTRO: GPC-SS-283-19	
Profesionales de la salud	Médico pediatra, médico pediatra neonatal, médico pediatra infectólogo, médico de urgencias, médico en medicina crítica pediátrica, médico general
Clasificación de la enfermedad CIE-10	P36 Sepsis bacteriana del recién nacido (P36.0 a P36.5, P36.8 y P36.9), P39 Otras infecciones específicas del período perinatal, P61.5 Neutropenia neonatal transitoria, A41.9 Septicemia, no especificada (Choque séptico)
Categoría de GPC	Segundo o tercer nivel.
Usuarios potenciales	Médico pediatra, médico pediatra neonatal, médico pediatra infectólogo, médico de urgencias, médico en medicina crítica pediátrica, médico general, médicos familiares, personal médico en formación
Tipo de organización desarrolladora	Secretaría de Salud Instituto Nacional de Pediatría Instituto Mexicano del Seguro Social Academia Mexicana de Pediatría
Población blanco	Recién nacidos de 0 a 28 días
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Gobierno Federal Secretaría de Salud Instituto Nacional de Pediatría Instituto Mexicano del Seguro Social Academia Mexicana de Pediatría
Intervenciones y actividades consideradas	Historia clínica completa (interrogatorio indirecto y exploración física), estudios de laboratorio y gabinete, área de choque segundo y tercer nivel, unidad de Cuidados Intensivos, referencia a médicos especialistas y fármacos
Impacto esperado en salud	• Disminuir la morbimortalidad hospitalaria por sepsis y choque séptico neonatal • Disminuir la utilización de servicios de urgencias y hospitalización • Disminuir las complicaciones y secuelas • Referencia oportuna y efectiva • Mejora en la calidad de vida
Metodología[1]	Delimitación del enfoque y alcances de la guía Elaboración de preguntas clínicas Búsqueda sistemática de la información (Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales) Evaluación de la calidad de la evidencia Análisis y extracción de la información Elaboración de recomendaciones y selección de recomendaciones clave Procesos de validación, verificación y revisión Publicación en el Catálogo Maestro
Búsqueda sistemática de la información	**Métodos empleados para colectar y seleccionar evidencia** Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Fecha de cierre de protocolo de búsqueda: 08/18 Número de fuentes documentales utilizadas: 51 Guías seleccionadas: 3 Revisiones sistemáticas: 7 Ensayos clínicos: 6 Pruebas diagnósticas: 6 Estudios observacionales: 13 Otras fuentes seleccionadas: 16
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda. INER Validación de la GPC por pares clínicos. Validación de la GPC por Panel Delphi: INPer, HIMFG, INP, Hospital Regional López Mateos ISSSTE, Centro Médico Dalinde y Hospital Ángeles Pedregal
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Actualización	Año de publicación de la actualización: 2019. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

[1] *Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la integración de esta guía se puede consultar la siguiente liga: http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/herramientas_desarrollo_GPC.html.*

1.2. Actualización del año 2011 al 2018

La presente actualización refleja los cambios ocurridos alrededor del mundo y a través del tiempo respecto al abordaje del padecimiento o de los problemas relacionados con la salud tratados en esta guía.

De esta manera, las guías pueden ser revisadas sin sufrir cambios, actualizarse parcial o totalmente, o ser descontinuadas.

A continuación se describen las actualizaciones más relevantes:

1. El **Título** de la guía:
    - Título desactualizado: **Sepsis y Choque séptico del recién nacido**
    - Título actualizado: **Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal**

2. La actualización en Evidencias y Recomendaciones se realizó en:
    - **Diagnóstico**
    - **Tratamiento**
    - **Pronóstico**
    - **Desenlace**
3. Aspectos no cubiertos por esta guía:
    - **Promoción de la salud**
    - **Prevención**
    - **Tratamientos intervencionistas**
    - **Costos de tratamiento**
4. Principales desenlaces:
    - **Mortalidad neonatal**
    - **Morbilidad neonatal**
    - **Complicaciones**
    - **Calidad de vida**
    - **Resistencia a antibióticos**

1.3. Introducción

En 2017, aproximadamente 2 500 000 niños murieron en su primer mes de vida; alrededor de 7000 recién nacidos (RN) cada día, 1 000 000 en el primer día de vida y cerca de 1 000 000 en los seis días siguientes. Ese mismo año, las defunciones de los RN representaron el 47% del total de defunciones de menores de cinco años, en comparación con el 40% en 1990. Las defunciones en los primeros 28 días de vida se deben a trastornos y enfermedades asociados a la falta de atención de calidad durante el parto o de atención por parte de personal calificado, así como, de tratamiento inmediatamente después del parto y en los primeros días de vida. Los partos prematuros, las complicaciones relacionadas con el parto (incluida la asfixia perinatal), las infecciones neonatales y los defectos congénitos ocasionan la mayor parte de las defunciones de los RN. Dos factores principales explican este alarmante patrón: en primer lugar, las principales causas de muerte neonatal integradas por la prematuridad (35%), las complicaciones relacionadas con el parto, incluida la asfixia perinatal (24%), infecciones neonatales como la sepsis y la meningitis (15%), la neumonía (6%) y los defectos congénitos (11%), que causaron la mayor parte de las defunciones del RN en 2016; en segundo lugar e igual de importante, es la falta de enfoque global en el desafío para poner fin a la mortalidad neonatal (WHO, 2018).

Se carece de una definición por consenso para la sepsis neonatal, sin embargo, en la mayoría de los textos se simplifica como un síndrome clínico en un nacido de 28 días de vida o menos, que se manifiesta por signos sistémicos de infección venosa y aislamiento de un patógeno bacteriano del torrente sanguíneo. La sepsis, es la tercera causa de mortalidad neonatal, solo detrás de la prematuridad y complicaciones relacionadas con el parto (asfixia al nacer). Algunos países en vías de desarrollo carecen de un sistema de vigilancia, y una alta proporción de RN muere en casa antes de ser registrado. En consecuencia, la sepsis neonatal probablemente no se reporte, lo que sugiere que su impacto en la mortalidad puede ser incluso mayor. Los RN, especialmente los prematuros, son más susceptibles a las infecciones que los niños en cualquier otro período de edad (Fleischmann-Struzek C, 2018).

La inmunidad innata se ve afectada por el deterioro de la producción de citocinas, la disminución de la expresión de las moléculas de adhesión en los neutrófilos y una respuesta reducida a los factores quimiotácticos. Además, el paso transplacentario de anticuerpos comienza durante el segundo trimestre y alcanza su máxima velocidad durante el tercer trimestre; como resultado, la mayoría de los prematuros tienen respuestas humorales significativamente reducidas.

Aunque los avances médicos recientes han mejorado la atención neonatal, aún quedan muchos desafíos en el diagnóstico y manejo de las infecciones neonatales. El diagnóstico de la sepsis neonatal se complica frecuentemente por la presencia de condiciones no infecciosas que se asemejan a la sepsis y por la ausencia de pruebas diagnósticas óptimas, especialmente en los RN prematuros. Además existen complicaciones por sepsis neonatal, que aumentan la morbimortalidad y la discapacidad a corto y largo plazo; una de las más importantes que requiere un apartado por su diagnóstico, manejo y pronóstico, es el choque séptico neonatal.

El choque séptico puede definirse como un subconjunto de la sepsis, en el que existen graves alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas asociadas a un mayor riesgo de mortalidad; caracterizado por variables clínicas, hemodinámicas y de utilización de oxígeno (Davis A, 2017). Es

un estado fisiopatológico caracterizado por un desequilibrio entre el suministro de oxígeno y la demanda de oxígeno de los tejidos, lo que conduce a hipoxia tisular (Singh Y, 2018).

Existe mayor variabilidad en las alteraciones hemodinámicas en el RN, los factores que contribuyen a esta variabilidad incluyen la estructura y la función alterada de los cardiomiocitos, la capacidad limitada para aumentar el volumen sistólico, la contractilidad y la transición de la circulación fetal a la neonatal (Giesinger R, 2016).

La sepsis neonatal, a pesar de las estimaciones de la incidencia de casos a nivel mundial, el mayor riesgo de complicaciones y la discapacidad a largo plazo recibe poca inversión para su investigación (Seale A, 2014). Se están realizado esfuerzos para prevenir la sepsis neonatal y su manejo ambulatorio en pacientes no críticos o que no pueden ser referidos a centros hospitalarios (WHO, 2017). Sin embargo, se requiere más investigación, para determinar los requisitos del sistema de salud para su implementación, y si este enfoque reduce el uso de la derivación al hospital, que permanece como estándar de atención.

Existen importantes cuellos de botella en los sistemas de salud para mejorar el manejo de los casos con infección neonatal, y poder establecer métricas apropiadas para rastrear la cobertura de la atención neonatal. Los ensayos futuros deben centrarse en mejorar los resultados de la mortalidad en los RN con sepsis, así como definir las estrategias de manejo en entornos de diferentes niveles de atención, enfocados principalmente a la resistencia antimicrobiana (Seale A, 2015).

1.4. Justificación

Las estimaciones para la sepsis neonatal son de 2202 casos por cada 100 000 nacidos vivos, con una mortalidad de entre el 11% y el 19% (Fleischmann-Struzek C, 2018). La sepsis, es una enfermedad de alto riesgo en los RN, especialmente en los prematuros, por lo que los médicos se ven obligados a ministrar empíricamente antibióticos en estos pacientes con factores de riesgo y signos de sospecha de sepsis; el uso de estos antibióticos de amplio espectro y el tratamiento prolongado están asociados a comorbilidades, resultados adversos y aumento de las tasas de resistencia antimicrobiana. Dada la alta incidencia y mortalidad en RN prematuros con sepsis y sus consecuencias a largo plazo en su crecimiento y desarrollo, los esfuerzos para reducir las tasas de infección en esta población vulnerable es una de las intervenciones más importantes en el cuidado neonatal.

En México, la sepsis es un problema de salud pública, aunque la incidencia de la sepsis neonatal no se tiene identificada por carecer de estudios epidemiológicos a nivel nacional, además de la falta de un criterio homogéneo en la definición de la sepsis neonatal.

Se deben conocer los factores de riesgo, los instrumentos y datos para el diagnóstico, así como los tratamientos en las diferentes líneas y escenarios clínicos. Las guías internacionales tienen fechas de actualización de 2014 a 2016 (Fuchs A, 2018), esta guía contribuye a resumir la evidencia más reciente y busca ser un apoyo a los especialistas de la rama; así como homogeneizar y sistematizar el diagnóstico y tratamiento de los neonatos. Una vez aplicada a nivel nacional, se espera contribuya a disminuir la morbimortalidad, fomentar la investigación y mejorar la calidad de la atención en este grupo de pacientes.

1.5. Objetivos

La Guía de Práctica Clínica **Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal** forma parte de las guías que integran el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Evaluación y Gestión de Tecnologías para la Salud, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2013-2018.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del **segundo o tercer nivel** de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- **Identificar los factores de riesgo para desarrollo de sepsis y choque séptico neonatal**
- **Definir los estándares y criterios para el diagnóstico oportuno de sepsis y choque séptico neonatal**
- **Proporcionar recomendaciones terapéuticas fundamentadas en la mejor evidencia actual, aplicable en los diferentes niveles de atención y oportuna sobre el manejo, vigilancia y pronóstico de sepsis y choque séptico neonatal**
- **Establecer criterios operativos claros para la referencia oportuna de los pacientes neonatales con sepsis o choque séptico, que requieran de atención especializada en centros de tercer nivel**

Lo anterior favorecerá la mejora en la calidad y efectividad de la atención médica contribuyendo, de esta manera, al bienestar de las personas y de las comunidades, el cual constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

1.6. Preguntas clínicas

1. ¿Los modelos de predicción clínica nos permiten diagnosticar mejor la sepsis neonatal que considerar el criterio clínico únicamente?

2. ¿Cuáles son los exámenes de laboratorio, incluidos los biomarcadores, que auxilian al diagnóstico de sepsis neonatal?
   2.1 Con respecto a sensibilidad y especificidad ¿qué prueba diagnóstica es mejor realizar para tener el diagnóstico certero (sepsis comprobada), comparando el hemocultivo (estándar de oro) contra la reacción en cadena de la polimerasa?
   2.2 ¿Se puede indistintamente usar el conteo leucocitario para determinar el diagnóstico probable en sepsis temprana y sepsis tardía?
   2.3 En caso de tener disponibles las pruebas de biomarcadores séricos para sepsis ¿Cuál es el más útil con respecto a sensibilidad y especificidad, comparando proteína C reactiva, procalcitonina e interleucinas?
   2.4 ¿Son necesarias la punción lumbar, los urocultivos y los aspirados bronquiales, para el diagnóstico y definir el tratamiento en los RN con sospecha de sepsis neonatal?
   2.5 ¿Tiene alguna utilidad la proporción del conteo de neutrófilos inmaduros entre los totales para predecir sepsis neonatal?

3. ¿Cuál es el tratamiento de la sepsis neonatal?
   3.1 ¿Qué factores de riesgo se deben considerar para definir la antibióticoterapia en pacientes con sepsis neonatal temprana?
   3.2 ¿Qué factores de riesgo se deben considerar para definir la antibioticoterapia en pacientes con sepsis neonatal tardía?
   3.3 Con respecto a la antibióticoterapia empírica en sepsis neonatal temprana ¿Qué régimen debe preferirse con respecto a la mortalidad, comparando ampicilina más un aminoglucósido (gentamicina o amikacina) contra ampicilina con cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima entre otras)?
   3.4 En caso de no contar con gentamicina o cefalosporinas de tercera generación, ¿Cuál es la mejor estrategia de antibióticoterapia, comparando combinaciones (sin gentamicina/cefalosporinas) contra el uso de monodrogas?
   3.5 En pacientes con infección asociada a cuidados de la salud (IACS) ¿Cuál es el régimen de antibióticos que se debe considerar como tratamiento?
   3.6 En circunstancias especiales (prematuridad y lesión renal, entre otras) ¿qué alternativas de regímenes de antibióticoterapia y ajustes de dosis deben considerarse?
   3.7 ¿Por cuánto tiempo debe continuarse el antibiótico? y ¿En caso de obtener un resultado de cultivo negativo, por cuanto tiempo debe continuarse?
   3.8 ¿Qué terapia adyuvante (inmunoglobulinas, pentoxifilina, factores estimuladores de colonias de granulocitos, entre otras) podrían considerarse para obtener mayor beneficio del tratamiento con antibióticos?

4. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes de la sepsis neonatal y su pronóstico en cuanto a mortalidad y morbilidad?

5. ¿Cuál es el diagnóstico y el tratamiento del choque séptico neonatal?
   5.1 En cuanto a la clasificación del choque según su fisiopatología (hipovolémico, distributivo, cardiogénico u obstructivo) ¿Cuál es el que mayormente se presenta en el choque séptico neonatal?
   5.2 ¿Cuáles son los criterios diagnósticos clínicos y hemodinámicos del choque séptico neonatal?
   5.3 ¿Cuál es el hallazgo de laboratorio más común encontrado en choque séptico neonatal?
   5.4 En pacientes neonatos con choque séptico ¿Qué solución debe usarse durante la intervención aguda, comparando soluciones cristaloides isotónicas (solución salina 0.9% o Ringer lactato) contra soluciones coloides (albúmina)?
   5.5 ¿Cuál es el beneficio clínico de usar corticosteroides contra no usarlos, durante el manejo del choque séptico neonatal?
   5.6 ¿Cuáles son los datos clínicos a considerar en el choque séptico refractario a líquidos?
   5.7 En pacientes que requieren vasopresores y en caso de contar con los recursos ¿Cuál agente en comparación de dopamina contra otros agentes puede considerarse?
   5.8 En pacientes que requieren vasopresores, ¿Existe beneficio en usar combinaciones contra usar monodroga?
   5.9 En pacientes con persistencia de datos de hipoperfusión posterior a aminas (refractario a aminas), ¿Qué parámetros deben evaluarse para predecir la respuesta a fluidos comparando los parámetros dinámicos contra los estáticos?
   5.10 En pacientes con persistencia de datos de hipoperfusión posterior a aminas (refractario a aminas), ¿Cuál es la conducta más acertada para incrementar el gasto cardiaco?

6. ¿Cuáles son los criterios de referencia al tercer nivel de atención de los pacientes con sepsis neonatal?

2. Evidencias y Recomendaciones

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron, siendo valoradas por consenso del grupo desarrollador. Posteriormente se llevaron a panel Delphi para calificación por expertos en el área.

Las Evidencias y Recomendaciones provenientes de las guías utilizadas, siendo seleccionadas por el grupo desarrollador en base a la calificación de **AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (AAP)** como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de Evidencias y Recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la escala: **AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (AAP).**

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

Evidencia E

Recomendación R

Punto de buena práctica ✓

En la columna correspondiente al nivel de Evidencia y Recomendación, el número o letra representan la calidad de la Evidencia o fuerza de la Recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; el primer apellido e inicial del primer nombre del primer autor y el año de publicación identifica a la referencia bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	En un estudio de serie de casos realizado por Delahaye en 2003, se evaluó la utilidad del ultrasonido prenatal para el diagnóstico temprano de craneosinostosis en fetos con factores de riesgo, determinado por la disminución del espacio de las suturas craneales; se documentó una sensibilidad de 100% y especificidad de 97% para el ultrasonido.	**D** **AAP** *Delahaye S, 2003*

1. Diagnóstico

Pregunta 1. ¿Los modelos de predicción clínica nos permiten diagnosticar mejor la sepsis neonatal que considerar el criterio clínico únicamente?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
✓	Existen diversos criterios clínicos para establecer la sospecha de sepsis; el grado de manifestación clínica es muy variable, es dependiente de la virulencia del patógeno y de los mecanismos de defensa del huésped.	**Punto de buena práctica**
R	Aplicar modelos de predicción clínica para iniciar el tratamiento empírico, aumentan la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de sepsis neonatal, considerando los datos más relevantes como: • Dificultad de alimentación • Convulsiones • Temperatura axilar ≥37.5 °C o ≤35.5 °C • Cambio en el nivel de actividad • Taquipnea (frecuencia respiratoria ≥60 rpm) • Disociación torácica grave • Quejido • Cianosis	**FUERTE** **AAP**
E	Los modelos de predicción clínica que presentan signos y síntomas que funcionan mejor como un conjunto, presentan evidencia en cuanto a sensibilidad y especificidad para identificar enfermedad neonatal grave por sepsis. Una revisión sistemática (RS) que incluyó cinco estudios observacionales (n= 17 506 lactantes), buscó los mejores predictores clínicos para enfermedad grave o mortalidad en niños de 0 a 59 días de vida; se utilizó la opinión experta del pediatra respaldada con datos de laboratorio. Todos los estudios incluidos se realizaron en entornos de escasos recursos. Se examinó la sensibilidad, la especificidad y la razón de momios (OR por sus siglas en inglés) para cada síntoma y signo individualmente y se combinaron en algoritmos para determinar su valor para predecir enfermedades graves, se excluyó la ictericia. Se concluyó que si bien puede haber hasta 31 signos clínicos que pueden sugerir infección grave, los ocho síntomas y signos que mejor correlacionaron con infección bacteriana grave en pacientes de 0 a 59 días de vida, ya sea solos o combinados, son: • Historia de dificultad para la alimentación • Antecedente de convulsiones • Temperatura axilar ≥37.5 °C o ≤35.5 °C • Cambio en el nivel de actividad • Taquipnea (frecuencia respiratoria ≥60 rpm) • Disociación torácica grave	**A** *Opiyo N, 2011*

	• Quejido • Cianosis	
E	Otros estudios de validación han derivado en modelos predictivos; uno de los más reconocidos es el revisado de la OMS, definido a seis datos: dificultad para alimentar, convulsiones, movimiento solo cuando se estimula, frecuencia respiratoria > 60 por minuto, dificultad respiratoria y temperatura axilar > 37.5 °C o <35.5 °C, con sensibilidad de 87% y especificidad de 54%. Cualquiera de estos modelos puede ser usado para derivar al neonato a un hospital, para iniciar el tratamiento empírico, sin retardar el manejo para estudios de confirmación.	**B** **AAP** *The Young Infants Clinical Signs Study Group, 2008*

R	Considerar como indicador de sepsis neonatal, que justifica la toma de hemocultivos e inicio de antibiótico empírico, a la presencia de tres o más signos clínicos en un RN con sospecha de infección:
	
	• Neurológico:
	  ○ Convulsiones
	  ○ Somnolencia o inconsciencia
	  ○ Disminución de la actividad o abombamiento de la fontanela
	• Respiratorio:
	  ○ Frecuencia respiratoria ≥60 rpm
	  ○ Quejido
	  ○ Tiraje torácico grave
	  ○ Cianosis central
	• Cardíaco:
	  ○ Alteración en la perfusión distal (tiempo de llenado capilar >3 segundos, palidez, aspecto marmóreo, diferencia entre la temperatura central y periférica >2 °C) o pulso rápido y débil
	• Gastrointestinal:
	  ○ Ictericia
	  ○ Dificultad para alimentarse (rechazo de alimento)
	  ○ Intolerancia alimentaria
	  ○ Distensión abdominal
	  ○ Emesis
	• Dermatológico:
	  ○ Pústulas
	  ○ Eritema periumbilical o purulencia
	• Musculoesquelético:
	  ○ Edema o eritema que recubre huesos o articulaciones
	• Síntomas generales:
	  ○ Tono muscular alterado (flacidez)
	• Otros:
	  ○ Temperatura de 38°C o menor a 36°C
		DÉBIL
		AAP

	○ Acidosis metabólica o déficit de base ≥10 mmol/l ○ Disminución del gasto urinario **(Figura 1)**	
E	Las guías internacionales muestran datos clínicos relacionados a sospecha de sepsis cuya evidencia proviene de estudios de cohorte retrospectivo, donde se desarrolló un modelo de predicción de sepsis neonatal bacteriana confirmada por 12 signos clínicos (con hemocultivos positivos), con y sin la medición de proteína C reactiva (PCR). Se concluyó que el mejor modelo corresponde al que se basa en ≥3 signos de alguno de los reportados (excluyendo la ictericia y la terapia anticonvulsiva). La otra evidencia que usan en esta guía es una cohorte prospectiva, que utilizó datos de RN (<28 días de vida), con sospecha de sepsis neonatal, la cual examinó las asociaciones entre nueve signos clínicos, la medición de PCR y la presencia de sepsis neonatal con cultivo positivo. En este estudio la certeza en la predicción no fue evaluada en el modelo final en términos de prueba diagnóstica en los subgrupos de acuerdo con la edad de gestación, por lo que no tiene peso en la evidencia, pero si complementa la información de los diferentes signos y síntomas en sepsis neonatal.	**C** **AAP** *NICE, 2012* *Modi N, 2009* *Ohlin A, 2010*
E	Capacitar a los trabajadores de la salud y de la comunidad para que identifiquen a los RN enfermos usando estos signos, para que los deriven al hospital, reduce significativamente la mortalidad neonatal. La presencia de cualquiera de los signos clínicos por sí solo no proporciona un diagnóstico clínico confiable, más bien una base razonable para iniciar el tratamiento empírico.	**C** **AAP** *Baqui A, 2008* *Bang A, 1999*
R	Hasta no contar con estudios en nuestra población, se recomienda no sustituir los criterios clínicos ya establecidos por algoritmos clínicos electrónicos (ACE) para determinar el riesgo de sepsis neonatal temprana (SN) y la necesidad del inicio de antibiótico. Aunque pueden ser herramientas útiles, cuentan con limitaciones técnico-tecnológicas, poca evidencia para sustentarlos y no cuentan con datos de costo-efectividad o con la validación como prueba diagnóstica que justifiquen su uso en nuestro medio.	**DÉBIL** **AAP**
E	En dos informes se describió el desarrollo y la validación de dos modelos predictivos vinculados para SN. Estos modelos emplean un enfoque bayesiano de la probabilidad basal de SN de un RN sobre la base de los factores de riesgo maternos (o riesgo SN al nacer). Construyéndose para determinar el riesgo de SN y determinar la necesidad del inicio de antibiótico (PC: https://neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org, PDA: http://www.newbornsepsiscalculator.org).	**C** **AAP** *Puopolo K, 2011* *Escobar G, 2014* *Kuzniewicz MW, 2017*

	Un artículo más reciente de una cohorte de 204 485 neonatos de un centro, comparó el uso de una calculadora electrónica para guiar el uso empírico de antibióticos en las primeras 24 h en dos poblaciones, una previo al desarrollo de la calculadora y otra posterior al uso. Demostró la efectividad de la herramienta para reducir el inicio de antibióticos (5% contra 2.6%), conservando la seguridad (readmisión a los siete días del egreso, inicio tardío de antibióticos, uso de inotrópicos, ventilación mecánica, meningitis o muerte) en la evolución de los neonatos. Aunque prometedor, faltan estudios para validar esta herramienta en poblaciones de recursos bajos o medios (México y América Latina); dónde la distribución de los patógenos puede diferir a la del estudio; lo anterior para determinar en esta y otras herramientas electrónicas la seguridad para reducir el uso de antibióticos en nuestro medio y la utilidad como modelo predictivo o diagnóstico.	

Pregunta 2. ¿Cuáles son los exámenes de laboratorio, incluidos los biomarcadores que auxilian al diagnóstico de sepsis neonatal?

2.1 Si el hemocultivo es considerado el estándar de oro, ¿Cuál es el papel de la reacción en cadena de la polimerasa como prueba diagnóstica para tener el diagnóstico certero?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
✓	Se debe realizar hemocultivo para determinar el diagnóstico definitivo de sepsis neonatal. **(Figura 1)**	**Punto de buena práctica**
R	No sustituir al hemocultivo como prueba diagnóstica por la PCR, ya que la evidencia disponible no permite determinar su precisión diagnóstica.	**FUERTE** **AAP**
E	Una RS Cochrane de 35 estudios definió la exactitud diagnóstica de los estudios moleculares actuales (PCR) en la sepsis neonatal, encontró una sensibilidad estimada de 0.90 (IC 95% 0.82 a 0.95), con una especificidad de 0.93 (IC 95% 0.89 a 0.96), la cual concluye que existen muchas variables en las técnicas y que las pruebas actuales no cuentan con buena precisión diagnóstica para sustituir al hemocultivo.	**A** **AAP** *Pammi M, 2017*

E	Una RS de 28 estudios, cuyo objetivo fue definir la exactitud diagnóstica de la PCR, seleccionó estudios donde se les comparó con el hemocultivo. El análisis de subgrupos en neonatos obtuvo una sensibilidad de 0.85 (IC 95%, 0.81 a 0.88), con una especificidad de 0.96 (IC 95%, 0.95 a 0.96); sin embargo, se comenta que solo 902 (12.2%) de los 7378 pacientes estudiados tuvieron cultivos positivos, esto puede dar mucha variabilidad en la sensibilidad, por este motivo no es posible confirmar la precisión diagnóstica de la prueba.	**A** **AAP** *Su G, 2015*

2.2 ¿Se puede indistintamente usar el conteo leucocitario para determinar el diagnóstico probable en sepsis temprana y sepsis tardía?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	Considerar el conteo celular leucocitario obtenido entre las 6 h y 12 h de nacido como más predictivo de sepsis temprana que el obtenido inmediatamente después del nacimiento.	**DÉBIL** **AAP**
E	Una RS de 1998 aportó elementos para determinar la relevancia diagnóstica del conteo leucocitario como prueba para determinar sepsis neonatal en pacientes menores de 90 días, siendo la razón de verosimilitud (LR, por sus siglas en inglés) de 20.4 (7.3 a 56.8) para el conteo <7000/mm³.	**B** **AAP** *Fowlie P, 1998*
E	Un estudio de cohorte de 67 623 RN, encontró que la leucopenia (<5000 mm³) tuvo mayor LR, mejorando la cuenta en las tomas realizadas posterior a 4 h de nacido. Estudios previos han descrito el pobre valor y la pobre precisión predictiva positiva del conteo leucocitario únicamente.	**C** **AAP** *Newman T, 2010*
E	Una cohorte de 166 092 neonatos, determinó las LR de diferentes pruebas de conteo celular sanguíneo, reportando que los conteos bajos de leucocitos se asociaron con un incremento en la razón de momios (OR, por sus siglas en inglés) para sepsis temprana (leucocitos <5500/mm³: OR=8.80, IC 95%, 6.29 a 11.20), con una sensibilidad baja; por otro lado, el conteo alto de leucocitos tuvo baja puntuación para el OR.	**C** **AAP** *Hornik C, 201)*
E	El conteo leucocitario en sepsis tardía varía menos que el realizado en los primeros días de vida. La cuenta absoluta de neutrófilos tiene buena especificidad para sepsis neonatal, sin embargo, las variaciones por el tiempo y otras condiciones clínicas sirven más para excluir casos que para identificarlos.	**C** **AAP** *Hornik C, 2012*

✓	No emplear el conteo leucocitario por sí solo, debe sumarse a los datos clínicos y factores de riesgo para determinar el diagnóstico probable de sepsis neonatal.	**Punto de buena práctica**

2.3 En caso de tener disponibles las pruebas de biomarcadores séricos para sepsis ¿Cuál es la más útil con respecto a sensibilidad y especificidad, comparándola con proteína C reactiva, procalcitonina e interleucinas?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	Determinar la PCR (en caso de tenerla disponible) para descartar sepsis neonatal, no para su diagnóstico, previo al inicio de la ministración de los antibióticos y 18 h a 24 h posterior al inicio de la presentación.	**FUERTE** **AAP**
E	Una RS con metaanálisis (MA) que incluyó 37 estudios, mostró que la PCR tiene gran variabilidad en la sensibilidad (30% a 80%), con mayor especificidad al inicio de los síntomas (83% a 100%), con tendencia a aumentar la sensibilidad y la especificidad después de 24 h y 48 h, respectivamente, por lo que no es útil para el tamiz de sepsis neonatal; el valor predictivo negativo (VPN) fue bueno (0.73 a 0.98), lo que permite usarlo para descartar el diagnóstico. La PCR puede usarse para apoyo diagnóstico considerando los datos clínicos y otras pruebas que apoyen la decisión.	**A** **AAP** *Hedegaard S, 2015* *NICE, 2012*
E	La PCR puede usarse durante el seguimiento para evaluar el retiro del manejo antibiótico, dentro de las 36 h a 48 h; esto con base a un estudio de cohorte, dónde se midió la PCR a las 18 h de vida en RN con posible sepsis neonatal temprana para evaluar descontinuar el antibiótico. La sensibilidad y la especificidad de la PCR a las 18 h para sepsis probada o posible fueron de 64% y 56% respectivamente. El VPN fue de 98% y el valor predictivo positivo (VPP) fue de 14%.	**C** **AAP** *Lacaze-Masmonteil T, 2014)*
R	Determinar la PCT (en caso de tenerla disponible), para descartar sepsis neonatal, no para diagnóstico, así como, para definir la conducta del uso de antibiótico.	**FUERTE** **AAP**
E	Un MA de 16 estudios de cohorte y de casos y controles (n = 1959) evaluó la procalcitonina (PCT) sérica para el diagnóstico de inicio temprano de sepsis neonatal. La sensibilidad y la especificidad fue de 81% y 79% respectivamente, la LR positiva fue de 3.9 y la LR negativa de 0.24. Debido a la alta heterogeneidad de la evidencia (I^2 = 96%), no es posible hacer una recomendación. Otra RS de estudios de	**A** **AAP** *Lacaze-Masmonteli T, 2011* *Hedegaard S, 2015*

	moderada a baja calidad, reportó una sensibilidad de 0.72 a 0.79, con pérdida de 28% de los casos infectados, no informó la RL.	
E	La PCT ha demostrado valor en la decisión guiada de la antibióticoterapia en pacientes adultos con sepsis, sin embargo, son pocos los estudios en población neonatal. Uno muy representativo, multicéntrico, donde 1710 neonatos fueron aleatorizados para manejo estándar contra decidir el manejo antibiótico de acuerdo a los niveles de PCT, en general reportó que la terapia antibiótica guiada por PCT mostró reducir en casi el 20% la duración del tratamiento (55.1 horas frente a 65.0 horas), de igual forma que los RN asignados al azar al grupo guiado por PCT tuvieron también un internamiento significativamente más corto (123 h frente a 127 h). No hubo diferencia en el resultado de mortalidad y reinfecciones, las cuales fueron muy pocas (diferencia de riesgo para la no inferioridad 0.1% (IC 95%, -4.6 a 4.8). El protocolo especificaba que a los médicos se les permitía anular el algoritmo si consideraban que era apropiado. Aunque el resultado es alentador, el grupo considera que deben realizarse más estudios para dar una recomendación específica.	**B** **AAP** *Stocker M, 2017*
R	Determinar las interleucinas (IL) 6 y 8 (en caso de tenerlas disponibles), como apoyo junto con los datos clínicos para el diagnóstico de sepsis. Existen otras IL pero la evidencia no permite dar una recomendación. En nuestro medio las IL se utilizan con mayor frecuencia para fines de investigación, por su poca disponibilidad.	**FUERTE** **AAP**
E	Una RS con MA de seis estudios, examinó la precisión de la IL-6 en el diagnóstico de sepsis. En el análisis de subgrupos de neonatos, la IL-6 tuvo una sensibilidad combinada del 77% y una especificidad del 91% para el diagnóstico de sepsis neonatal.	**A** **AAP** *Hou T, 2015*
E	Una RS con MA de ocho estudios, que incluyó 548 RN, examinó el papel de IL-8 en el diagnóstico de sepsis neonatal, reporto una sensibilidad y especificidad de 78% y 84% respectivamente, así como la RLP de 4.58 y la RLN de 0.24. Debido a la alta heterogeneidad de la evidencia, no es posible aplicar una recomendación puntual, pero este marcador puede ayudar al diagnóstico.	**A** **AAP** *Zhou M, 2015*

2.4 ¿Son obligatorias la punción lumbar, los urocultivos y los aspirados bronquiales para realizar el diagnóstico y definir el tratamiento en los neonatos con sospecha de sepsis neonatal?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	Realizar punción lumbar (PL) antes de iniciar los antibióticos en pacientes con cuadro clínico sugestivo de meningitis.	**DÉBIL** **AAP**
R	Realizar PL para la toma de muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) en neonatos que no se realizó PL inicial y que estén recibiendo antibióticos, si presentan: • Concentración de proteína C reactiva de 10 mg/l o mayor • Uno o varios cultivos positivos • Si no responde satisfactoriamente al tratamiento antibiótico	**DÉBIL** **AAP**
R	No realizar PL en pacientes asintomáticos con sospecha de infección neonatal temprana (solo dada por factores de riesgo), si el único signo es la dificultad respiratoria.	**DÉBIL** **AAP**
R	No tomar urocultivo de rutina como parte del estudio del RN con sospecha de sepsis neonatal temprana.	**DÉBIL** **AAP**
R	Realizar radiografías de tórax o aspirados bronquiales, a criterio médico, en aquellos pacientes que presenten signos o síntomas respiratorios.	**DÉBIL** **AAP**
E	Las guías internacionales coinciden con la mayoría de los estudios de la guía NICE; en cuanto al análisis de la evidencia para las recomendaciones, los estudios de escrutinio en sepsis neonatal, existe muy poca o nula evidencia, por lo que la mayoría está basada en panel de expertos. **(Figura 1)**	**D** **AAP** *NICE, 2012*
E	En la guía NICE se incluyeron 26 estudios que analizaron diferentes pruebas diagnósticas, solo un estudio evaluó el urocultivo como prueba diagnóstica para predecir infección bacteriana dentro de las primeras 72 h de vida, utilizando el hemocultivo como patrón de referencia; la evidencia fue baja por el número de eventos para poder considerarla como una prueba muy útil para confirmar el diagnóstico de sepsis neonatal, pero no para descartarla.	**D** **AAP** *NICE, 2012*

2.5 ¿Tiene alguna utilidad la proporción del conteo de neutrófilos inmaduros entre los neutrófilos totales para predecir sepsis neonatal?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	La relación I/T > 0.2 puede ser útil para descartar sepsis neonatal temprana, sin embargo, no sirve para el diagnóstico. Además de la relación I/T, deben considerarse otros parámetros de la biometría hemática. **(Cuadro 1)**	**MODERADA** **AAP**
E	Una cohorte de 166 092 neonatos de 27 a 40 semanas de gestación, con peso promedio de 2420 g (860 a 3960 g), determinó los índices de probabilidad de diferentes pruebas de conteo celular sanguíneo. El estudio demostró que las relaciones de neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales (I/T) elevadas (> 0.2, > 0.25 y > 0.5) tenían sensibilidades bajas (54.6%, 47.9% y 21.9%, respectivamente), también se asociaron con especificidades relativamente altas (73.7%, 81.7% y 95.7%, respectivamente) y con VPN altos (99.2%, 99.2% y 99.0%, respectivamente), pero los VPP fueron bajos (2.5%, 3.2% y 6.0%, respectivamente). Una relación I/T elevada (> 0.2) tiene mayor sensibilidad para predecir sepsis neonatal. La relación I/T está limitada por el amplio rango de valores normales en neonatos, lo que reduce su VPP, especialmente en pacientes asintomáticos.	**C** **AAP** *Hornik C, 2012*

2. Tratamiento

Pregunta 3. ¿Cuál es el tratamiento de la sepsis neonatal?

3.1 ¿Qué factores de riesgo se deben considerar para definir el tratamiento con antibióticos en pacientes con sepsis neonatal temprana?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	Considerar los siguientes datos como factores de riesgo: • Falta de cuidados prenatales • Infección invasiva por estreptococos del grupo B en un hijo previo • Colonización por estreptococos del grupo B materno, bacteriuria o infección en el embarazo actual • Ruptura de membranas antes del trabajo de parto • Parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación)	**MODERADA** **AAP**

	• Bajo peso
	• Sospecha o confirmación de ruptura de membranas por más de 18 horas en un parto prematuro
	• Fiebre intraparto superior a 38 °C
	• Sospecha o confirmación de corioamnionitis
	• Tratamiento antibiótico parenteral ministrado a la mujer por:
	  ○ Infección bacteriana invasiva confirmada
	  ○ Sospecha de infección en cualquier momento durante el trabajo de parto
	  ○ En los períodos de 24 h antes y después del nacimiento (no se refiere a la profilaxis antibiótica intraparto)
	• Sospecha de infección o infección confirmada en otro neonato en el caso de embarazo múltiple
	• Obesidad materna
	
	(Figura 3)	

✓	El algoritmo de manejo debe realizarse con base en los factores de riesgo presentes y enfocarse a la observación o inicio del antibiótico profiláctico. **(Cuadro 1)**	**Punto de buena práctica**
E	Las principales guías de práctica clínica precisan los factores de riesgo en sepsis neonatal temprana. Al respecto la guía NICE resalta la ruptura de membranas con base en una RS con MA de 122 estudios, la cual reportó que la prevalencia de sepsis temprana en hijos de madres con ruptura prematura de membranas, en pretérminos o ruptura prolongada era de 3% a 19%, dependiendo del factor de riesgo; también determinó la prevalencia de sepsis neonatal de 17% en RN de madres con infección corroborada por laboratorio y de 0% en madres colonizadas.	**B** **AAP** *NICE, 2012* *Chan G, 2015*
E	La corioamnionitis también se específica como un factor de riesgo para sepsis neonatal temprana en las guías NICE, esto basado en seis estudios observacionales, principalmente en prematuros.	**C** **AAP** *NICE, 2012*
E	Un factor de riesgo, recientemente añadido, es la obesidad materna, recalcado en la vigilancia de la guía infección neonatal (de inicio temprano) NICE CG 149, con base en un estudio de cohorte de 109 488 mujeres con embarazos a término, utilizando datos del estudio Consortium of Safe Labor (registros médicos electrónicos de 228 562 partos de 19 hospitales), se examinó la morbilidad neonatal entre los hijos nacidos de madres obesas (18% eran obesas); después de realizar el ajuste por comorbilidades de la madre (diabetes, diabetes gestacional, hipertensión y preeclampsia), hubo una incidencia significativamente más alta de sepsis entre los RN	**C** **AAP** *NICE, 2012* *Rastogi S, 2015*

	de madres obesas que en aquellos de madres con peso normal.	

3.2 ¿Qué factores de riesgo se deben considerar para definir la antibioticoterapia en pacientes con sepsis neonatal tardía?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	Considerar como factores de riesgo para sepsis tardía alguno de los siguientes: • Cateterismo prolongado • Ventilación mecánica (presión positiva continua en la vía aérea o tubo endotraqueal) • Falta de alimentación enteral • Patología del tracto gastrointestinal (incluye enterocolitis necrosante) • Neutropenia • Inmunoglobulina G basal baja • Hiperalimentación • Nutrición parenteral prolongada • Estancia hospitalaria prolongada • Bajo peso • Retraso para recuperar el peso al nacer • Conducto arterioso permeable • Colonización materna por estreptococos del grupo B (predominantemente el serotipo III) **(Figura 3)**	**DÉBIL** **AAP**
E	Aunque la literatura, en este contexto es escasa y de baja calidad, se conocen algunos factores que pueden influir en la decisión del tratamiento en la sepsis neonatal tardía. Un estudio epidemiológico de sepsis neonatal tardía, que incluyo 1695 neonatos (peso <1501 g) de unidades de cuidados intensivos, entre otras cosas, buscó los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal tardía. El análisis multivariado asoció a la sepsis neonatal tardía con: • Procedimientos quirúrgicos • Menor edad gestacional • Uso o duración aumentada de catéteres intravasculares • Duración de la nutrición enteral • Aumento de la ventilación mecánica • Duración del uso de antibióticos • Presencia de más de una infección	**C** **AAP** *Wojkowska-Mach J, 2014*

E	Un estudio de cohorte multicéntrico, realizado en Brasil, determinó que la corioamnionitis en el embarazo único, la menor edad de gestacional y el peso al nacer, se ligaban más con la sepsis neonatal tardía (SNT). El modelo de regresión logística detectó como factores de riesgo para SNT: • El grado de prematuridad • La edad de la primera alimentación enteral • Los días de ventilación mecánica • La nutrición parenteral • El uso de ventilación mecánica y de catéter venoso central	**C** **AAP** *de Souza L, 2014*
E	Una RS con MA de estudios cohorte, investigó la incidencia global a nivel mundial de la infección invasiva por estreptococo del grupo B, encontrando una incidencia de SNT en RN de 7 a 27 días de 0.16 por 1000 nacimientos vivos (IC 95%, 0.08 a 0.24), encontrando en los cultivos de este subgrupo 73% de casos de SNT causadas por serotipo III.	**B** **AAP** *Madrid L, 2017*

3.3 Con respecto a la antibióticoterapia empírica en sepsis neonatal temprana ¿Qué régimen debe preferirse con respecto a la mortalidad, comparando ampicilina más un aminoglucósido (gentamicina o amikacina) contra ampicilina con cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, entre otras)?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
✓	Monitorear las tasas de fracaso terapéutico y los perfiles de sensibilidad a los antibióticos de los microorganismos identificados en cada institución, para guiar de forma más precisa la selección de esquemas antibióticos de primera línea. **(Figura 2 y 4)** **(Cuadro 3)**	**Punto de buena práctica**
R	Se recomienda iniciar en el RN pretérmino y a término como esquema antibiótico inicial (empírico) para infección neonatal temprana: ampicilina más un aminoglucósido (gentamicina o amikacina).	**MODERADO** **AAP**
E	La guía NICE CG149 recomienda como de primera elección para el tratamiento empírico en neonatos a término y pretérmino con sospecha de infección temprana la combinación de bencilpenicilina intravenosa con gentamicina con ajuste de la dosis por peso y edad postnatal. **(Cuadro 3)** Esta recomendación con base en un estudio aleatorizado en pacientes neonatos con sepsis temprana para manejo con penicilina o ampicilina más gentamicina, el cual no encontró diferencias en las tasas de falla terapéutica y mortalidad a los siete días.	**B** **AAP** *Metsvaht T,2010* *NICE, 2012*

R	Usar las cefalosporinas de tercera generación en monoterapia o combinadas como antibióticoterapia de segunda línea.	**DÉBIL** **AAP**
R	Agregar en sepsis bacteriana por gram negativos, otro antibiótico activo contra este tipo de bacterias (cefepima, cefotaxima o carbapenémico, entre otros).	**DÉBIL** **AAP**
E	Un estudio de cohorte que incluyó RN y lactantes (n= 265, ≤59 días), evaluó el uso de cefalosporinas de tercera generación combinadas con ampicilina, reportó ser efectiva la combinación para 98.5% de los niños e innecesario ampliar el espectro en 83.8%. La monoterapia con cefalosporinas de tercera generación fue menos efectiva que su uso combinado (p= <0.001), esta diferencia fue debido a que se aislaron 20 *Enterococcus faecalis* (7.5% de patógenos identificados), los cuales son intrínsecamente resistentes a cefalosporinas.	**C** **AAP** *Cantey J, 2015*
R	Indicar dicloxacilina* más gentamicina en sospecha de infección por *Staphylococcus* sensibles a meticilina (MS) (pústulas cutáneas extendidas, absceso y onfalitis, agregado a los signos de sepsis), en lugar de penicilina más gentamicina.	**FUERTE** **AAP**
R	Indicar vancomicina para recién nacidos con infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MR) como manejo de primera línea.	**FUERTE** **AAP**
E	La dicloxacilina y la oxacilina* representan la terapia de primera línea para *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, aunque la evidencia es escasa, es con fundamento en estudios de farmacocinética, seguridad y eficacia. *cloxacilina (no disponible en México)	**X** **AAP** *Blanchard A, 2015*
✓	Actualmente se están estudiando esquemas para la población que no es posible referir a un centro de salud u hospital (WHO, 2017), sin embargo, esta particularidad no forma parte del alcance de esta guía.	**Punto de buena práctica**

3.4 En caso de no contar con gentamicina o cefalosporinas de tercera generación, ¿Cuál es la mejor estrategia de antibióticoterapia, comparando combinaciones (sin gentamicina/cefalosporinas) contra el uso de monodrogas?>

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	Considerar el uso de amikacina o de piperacilina con tazobactam como monoterapia en los casos de resistencia conocida al tratamiento estándar.	**MODERADA** **AAP**
E	Una RS Cochrane no encontró diferencias en la mortalidad, falla al tratamiento o resistencia bacteriana comparando la monoterapia con los regímenes combinados, aunque este resultado fue solo a partir de dos estudios; por lo que, no existe un régimen recomendado para esta indicación.	**B** **AAP** *Mtitimila E, 2004*
E	Un ensayo clínico controlado realizado en la India comparó la monoterapia con amikacina contra la monoterapia con piperacilina con tazobactam como tratamiento empírico ante la sospecha de sepsis temprana neonatal (n = 187). La falla al tratamiento con el uso de amikacina o de piperacilina con tazobactam fue muy baja (n = 3 y n= 2, respectivamente; p= 0.44). No hubo aumento del riesgo, ni diferencia significativa en la incidencia de infección secundaria dentro de los siete días de suspendido el antibiótico en estudio; tampoco hubo diferencia en la incidencia de infecciones fúngicas, ni en la mortalidad por todas las causas a los 7, 14 y 28 días en ambos grupos de estudio (p= >0.4). Solo hubo cinco hemocultivos positivos.	**B** **AAP** *Tewari V, 2014*
E	Un estudio prospectivo, que incluyó neonatos hindúes hospitalizados, comparó dos regímenes empíricos: cloxacilina más amikacina (n=40) contra cefotaxima más gentamicina (n=50), al menos por 10 días de tratamiento en casos de sepsis tardía. Se concluyó que no hubo diferencia significativa entre los dos esquemas de antibióticos con respecto al resultado de sepsis tardía (mortalidad antes del egreso hospitalario y complicaciones que incluyeron choque, coagulación intravascular diseminada, acidosis metabólica, falla renal y rehospitalización dentro de las dos semanas del egreso); sin embargo, los resultados no fueron proporcionados para las diferentes condiciones.	**C** **AAP** *Ramasamy S, 2014*

3.5 En pacientes con infección asociada a cuidados de la salud (IACS) ¿Cuál es el régimen de antibióticos que se debe considerar como tratamiento?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
✓	Se deben considerar a los microorganismos bacterianos como causantes de la IACS, para lo cual, se pueden emplear diferentes combinaciones, que incluyan cefalosporinas de 3ª y 4ª generación (cefotaxima y cefepima, respectivamente, entre otras), carbapenémico (meropenem, imipenem, entre otros) o vancomicina en caso de ser oxacilino resistente. Se debe considerar la flora nosocomial y la susceptibilidad reportada al menos en los últimos 5 años. * Ertapenem: No de forma empírica pues su espectro no cubre Pseudomonas	**X** **AAP**
✓	En caso de identificarse *Candida spp,* debe usarse anfotericina B, de preferencia liposomal o de dispersión coloidal.	**MODERADA** **AAP**
E	No se detectaron estudios para esta pregunta. Sin embargo el grupo de expertos determina que es importante que las resistencias o susceptibilidades a los antibióticos deben ser conocidas en cada unidad de terapia intensiva o región específica para determinar un mejor tratamiento.	**X** **AAP**

3.6 En circunstancias especiales (prematuridad, lesión renal, entre otras) ¿Qué alternativas de regímenes de antibioticoterapia y ajustes de dosis deben considerarse?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	Se deben ajustar los aminoglucósidos de acuerdo con la función renal.	**FUERTE** **AAP**
R	La ceftriaxona está contraindicada en neonatos a término y prematuros con hiperbilirrubinemia o que reciban calcio.	**FUERTE** **AAP**
R	Debe ajustarse el tratamiento en pacientes con condiciones especiales al nacimiento: • Defectos de pared abdominal (gastrosquisis y onfalocele)	**MODERADA** **AAP**

	• Malformaciones de vías urinarias (hidronefrosis) • Defectos del tubo neural que ameriten colocación de válvula de derivación ventriculoperitoneal	
E	No se detectaron estudios específicos para esta pregunta. Sin embargo, el grupo de expertos determinó que es importante considerar el esquema según la resistencia o sensibilidad a los antibióticos conocida en cada unidad de terapia intensiva o región específica.	**X** **AAP**
E	No se recomienda el uso de ceftriaxona en neonatos con hiperbilirrubinemia, porque desplaza la bilirrubina de los sitios de unión a la albúmina, aumentando la concentración plasmática no conjugada. La administración concomitante de ceftriaxona y soluciones que contienen calcio está contraindicada.	**X** **AAP**
✓	Utilizar los cuadros existentes de ajuste de dosis de antibióticos para prematuros, según la edad gestacional y los días de vida extrauterina.	**Punto de buena práctica**

3.7 ¿Por cuánto tiempo debe continuarse el antibiótico? y ¿En caso de ser el resultado del cultivo negativo, por cuanto tiempo debe continuarse?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	Se recomienda continuar el tratamiento por 7 a 10 días, en caso de ser el resultado de los hemocultivos positivos o en cultivos negativos, pero con sospecha de sepsis neonatal temprana sin meningitis.	**MODERADA** **AAP**
R	En RN con sospecha de infección inicial, con baja probabilidad clínica de infección, laboratorios normales y hemocultivos negativos, se recomienda suspender el tratamiento antibiótico entre las 36 y 72 h, dependiendo de la disponibilidad de los resultados microbiológicos.	**MODERADA** **AAP**
R	En caso de considerar el uso de los antibióticos más allá de las 36 h, a pesar de los hemocultivos negativos, se debe revalorar al paciente cada 24 h, para considerar suspender los antibióticos.	**DÉBIL** **AAP**
R	Considerar suspender los antibióticos a las 36 h en neonatos cuyos niveles de la PCR se estabilicen, presenten cultivos negativos, la sospecha de infección inicial no tenga sustento y mejoren sus condiciones clínicas.	**MODERADA** **AAP**

E	La guía NICE recomienda suspender el antibiótico a las 36 horas si: • El hemocultivo es negativo • La sospecha clínica inicial de infección no fue fuerte • La condición clínica del RN no presenta indicadores de posible infección • Los niveles de la PCR se normalizan Esta recomendación es con base a un estudio de cohorte de 645 neonatos, el cual demostró que la concentración de la PCR, con un corte de 10 mg/l, era un buen valor para sepsis temprana probada o posible, siendo seguro suspender los antibióticos a las 36 h, y en los casos de sepsis posible continuarlos más allá de las 72 h.	**C** **AAP** *NICE, 2012* *Lacaze-Masmonteil T, 2014*

3.8 ¿Qué terapia adyuvante (inmunoglobulinas, pentoxifilina, factores estimuladores de colonias de granulocitos, entre otros) pueden considerarse para obtener mayor beneficio del tratamiento antibiótico?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	El uso de probióticos reduce la incidencia de enterocolitis necrosante y la mortalidad por sepsis, sin embargo, debido a la falta de consenso sobre la posología, tipo de probiótico y duración del tratamiento en la sepsis neonatal, no se puede recomendar como una terapia estándar.	**DÉBIL** **AAP**
E	Una RS Cochrane con MA de 24 estudios, determinó en 20 estudios con 5529 RN, que la suplementación con probióticos redujo la incidencia de enterocolitis necrosante (RR= 0.43), y en 17 estudios con 5112 RN, también disminuyó la mortalidad (RR= 0.65). Sin embargo, no es posible elaborar una recomendación sobre su uso en la sepsis neonatal, debido a la falta de consenso sobre el tipo de probiótico, la dosis y la frecuencia de ministración en este grupo de pacientes de alto riesgo.	**A** **AAP** *AlFaleh K, 2014*
R	En RN prematuros, se recomienda no administrar profilácticamente inmunoglobulina estándar para disminuir la aparición de sepsis o la mortalidad.	**DÉBIL** **AAP**
E	Una RS con MA de nueve estudios buscó el efecto de la inmunoglobulina G en 3973 infantes, el resultado no mostró mejoría en la mortalidad intrahospitalaria en los RN que ingresaron con infección probada, tampoco en la mortalidad o en la discapacidad mayor a dos años.	**A** **AAP** *Ohlsson A, 2015*

R	La pentoxifilina puede considerarse, en caso de contar con el recurso, como terapia adyuvante en el RN prematuro con sepsis neonatal.	**FUERTE** **AAP**
E	Una RS con MA de seis estudios, que incluyó 416 neonatos, encontró que la pentoxifilina como terapia adyuvante a los antibióticos en RN con sepsis neonatal disminuye la mortalidad (RR=0.57), sin ningún efecto adverso, pero la evidencia es de calidad baja.	**A** **AAP** *Pammi M, 2015*
R	El uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-FEC) no debe considerarse como tratamiento de rutina.	**DÉBIL** **AAP**
E	Solo se identificó una RS Cochrane, para el uso rutinario del G-FEC y del GM-FEC en conjunto con la antibioticoterapia en pacientes pretérmino, los cuales no redujeron la mortalidad por sepsis neonatal. Solo se vió una reducción de la mortalidad en un pequeño subgrupo (97 pacientes) con neutropenia, pero sin poder recomendar el uso rutinario por la baja calidad de los estudios y el número de muestra. No se detectaron estudios recientes para dar respuesta a esta pregunta.	**A** **AAP** *Carr R, 2009*
✓	Existen RS con MA que relacionan el uso de lactoferrina o leche materna como profilácticos para prevenir la aparición de sepsis tardía; sin embargo esta guía se limita al tratamiento.	**Punto de buena práctica**

3. Complicaciones

4. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes de la sepsis neonatal y cuál es su pronóstico en cuanto a la mortalidad y morbilidad?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	Los RN que sufren de sepsis neonatal enfrentan un mayor riesgo de muerte prematura y alteraciones neurológicas.	**FUERTE** **AAP**
E	Un estudio de revisión con estimaciones en África subsahariana, Asia del sur y Latinoamérica, determinó un 23% de riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en RN, posterior a haber padecido sepsis neonatal.	**C** **AAP** *Seale A, 2014*

R	Existen complicaciones a corto plazo: • Choque séptico • Meningitis • Enterocolitis necrosante • Síndrome de dificultad respiratoria • Hemorragia intraventricular • Leucomalacia periventricular • Disfunción orgánica múltiple Así como, complicaciones a largo plazo: • Alteraciones en el neurodesarrollo (dificultad en el aprendizaje, parálisis cerebral) • Sordera o hipoacusia • Alteraciones en la visión • Ceguera • Displasia broncopulmonar **(Figura 5)**	**FUERTE** **AAP**
E	Un MA, mostró en 3484 RN con sepsis neonatal que durante la infancia se incrementa el riesgo de mortalidad (RR=1.83) y de muerte al egreso (RR=2.04). También reportó incremento en las complicaciones a corto plazo: • Síndrome de dificultad respiratoria (RR= 1.34) • Hemorragia intraventricular (RR= 1.59) • Meningitis (RR= 2.08) • Leucomalacia periventricular (RR= 1.81) • Enterocolitis necrosante (RR= 1.62) • Falla orgánica (RR= 19.00) Así como, también incremento en las complicaciones a largo plazo: • Displasia broncopulmonar (RR= 1.67) • Parálisis cerebral (RR= 1.98) • Retinopatía del prematuro (RR= 1.71) • Retraso cognitivo (RR= 1.55) • Retraso psicomotor (RR= 1.85) • Alteraciones visuales (RR= 2.24) • Alteraciones auditivas (RR= 3.19)	**A** **AAP** *Bakhuizen S, 2014*
E	Otra RS de estudios de cohorte, tomado de cinco estudios con 2442 pacientes, demostró que el grupo de neonatos con sepsis, el 40% presentaron secuelas relacionadas con: • Neurodesarrollo (74%) • Parálisis cerebral (36%) • Ceguera o alteraciones de la visión (32%) • Sordera o hipoacusia (10%) • Alteraciones motoras (1%) Concluyendo que la mitad de los pacientes con sepsis y meningitis presentaban al menos una secuela en algún dominio estudiado en esta RS.	**A** **AAP** *Mwaniki M, 2012*

E	Una RS de pacientes con alteraciones después de la infección por estreptococo del grupo B, detectó a la meningitis como un factor de riesgo para presentar alteraciones en el neurodesarrollo y cambios anormales en el estudio de imagen por resonancia magnética.	**A** **AAP** *Kohli-Lynch M, 2017*
✓	Debe darse prioridad al seguimiento del RN con alteración en el neurodesarrollo, sobre todo en países de bajos ingresos.	**Punto de buena práctica**

4. Choque Séptico

5. ¿Cuál es el diagnóstico y el tratamiento del choque séptico neonatal?

5.1 En cuanto a la clasificación del choque según su fisiopatología (hipovolémico, distributivo, cardiogénico, obstructivo y disociativo) ¿Cuál es la tipo que más frecuentemente se presenta en el choque séptico neonatal?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	El tipo de choque que se presenta en la sepsis neonatal es el distributivo.	**DÉBIL** **AAP**
E	El choque séptico se presenta cuando el GC o las resistencias vasculares sistémicas están alteradas. Se clasifica en cinco tipos: • Distributivo • Cardiogénico • Hipovolémico • Obstructivo • Disociativo A diferencia de la población pediátrica o adulta, la hipovolemia no es una etiología de choque muy común en los primeros días de vida.	**D** **AAP** *Singh Y, 2018*
E	La sepsis causa vasodilatación difusa y altera la perfusión. En niños, es más frecuente el estado no hiperdinámico: es decir, el gasto cardíaco (GC) disminuido con resistencias vasculares sistémicas (RVS) aumentadas.	**D** **AAP** *Singh Y, 2018*

E	El choque distributivo, se caracteriza por lesión en el lecho vascular con hipovolemia relativa, fuga capilar y vasodilatación, con extracción de oxígeno disminuida, lo que conduce a una mayor saturación venosa mixta.	**D** **AAP** *Singh Y, 2018*
R	La sepsis también puede causar disfunción miocárdica (choque cardiogénico), por lo que se recomienda evaluar la función cardíaca.	**DÉBIL** **AAP**
E	La disfunción miocárdica, la regulación vascular periférica anormal y la hipovolemia disminuyen el suministro de oxígeno y de nutrimentos a los tejidos.	**D** **AAP** *Singh Y, 2018*

5.2 ¿Cuáles son los criterios diagnósticos clínicos y hemodinámicos del choque séptico neonatal?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
✓	Iniciar la evaluación con una historia clínica completa, con especial énfasis en los factores maternos, perinatales y posnatales.	**Punto de buena práctica**
R	El choque séptico neonatal puede diagnosticarse por signos clínicos, que incluyen: • Hipotermia o hipertermia • Alteración en el estado de alerta • Vasodilatación periférica (choque caliente) o vasoconstricción con llenado capilar ≥2 seg (choque frío) antes de presentar hipotensión • Frecuencia cardíaca (Fc) límite ≤90 lpm o ≥160 lpm; se asocia con incremento de la mortalidad en RN enfermos (no necesariamente sépticos)	**DÉBIL** **AAP**
E	La evaluación comienza con una historia clínica completa, con especial atención en los factores maternos, perinatales y posnatales relevantes, que pueden predisponer al compromiso cardiovascular; el examen físico debe enfocarse en la función de cada órgano afectado. Un único parámetro, es insuficiente para la toma de decisiones; existe una variabilidad considerable en los factores de confusión que afectan la función del órgano dañado.	**D** **AAP** *Davis A, 2017* *Giesinger R, 2016* *Singh Y, 2018*

E	En particular, el miocardio inmaduro tiene un estado contráctil basal más alto y mayor sensibilidad a los cambios en la poscarga; por lo tanto, es un estado de resistencia vascular baja, lo cual, adquiere particular importancia al remover la placenta, ya que en la transición del nacimiento pasa a un estado de resistencia vascular alta, esto se evidencia por el flujo bajo de la vena cava superior (VCS), observado en una gran mayoría de los RN durante las primeras 6 a 12 h de vida.	**D** **AAP** *Davis A, 2017* *Giesinger R, 2016* *Singh Y, 2018*
E	El RN tiene mayor variabilidad en las alteraciones hemodinámicas, los factores que contribuyen son la estructura y la función alteradas de los cardiomiocitos, la capacidad limitada para aumentar el volumen sistólico y la contractilidad, así como la transición de la circulación fetal a la neonatal.	**D** **AAP** *Davis A, 2017* *Giesinger R, 2016* *Singh Y, 2018*
R	Se debe iniciar prostaglandina E1, en infusión, hasta que se descarte cardiopatía congénita compleja dependiente de conducto en cualquier RN con choque que presente: • Hepatomegalia • Cianosis • Soplo cardíaco • Diferencia en la tensión arterial y en la intensidad de los pulsos entre las extremidades superiores e inferiores. **(Algoritmo 2)**	**FUERTE** **AAP** *Davis A, 2017*
E	En el RN, es importante distinguir el choque séptico del cardiogénico, causado por el cierre del ducto arterioso en cardiopatía congénita compleja ductodependiente; ante la sospecha, para descartarla, se debe realizar el ecocardiograma.	**X** **AAP** *Davis A, 2017*

5.3 ¿Cuál es el hallazgo de laboratorio más común encontrado en el choque séptico neonatal?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	La característica de laboratorio más común en el choque neonatal es la acidosis metabólica, con disminución del bicarbonato sérico o plasmático y aumento del lactato.	**DÉBIL** **AAP** *Davis A, 2017*
R	Otros hallazgos de laboratorio menos comunes incluyen: • Anemia • Tiempos de coagulación prolongados • Alteración en los niveles de glucosa • Hiperkalemia • Aumento en los niveles de transaminasas y bilirrubinas	**DÉBIL** **AAP**

E	La acidosis metabólica en el choque séptico neonatal se debe al aumento del metabolismo anaeróbico (aumento de la producción de lactato) y la disminución del aclaramiento de lactato.	**D** **AAP** *Davis A, 2017*
✓	Deben considerarse los siguientes estudios como básicos ante la sospecha de choque séptico: • Gases sanguíneos arteriales (gasometría) • Lactato sérico • Conteo sanguíneo completo con diferencial • Química sanguínea • Cultivos sanguíneos, de líquido cefalorraquídeo, orina u otro foco potencial (ocular, pústulas, lesiones de piel, articulaciones, traqueal) • Grupo sanguíneo y Rh	**Punto de buena práctica**

5.4 En pacientes neonatos con choque séptico ¿Qué solución debe usarse durante la intervención aguda, comparando soluciones cristaloides isotónicas (solución salina 0.9% o Ringer lactato) contra soluciones coloides (albumina)?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	Se recomienda el uso de cristaloides (solución salina al 0.9%, entre otros) en bolos de 10 ml/kg, máximo 40 a 60 ml/kg en la primera hora, evaluando la presencia de hepatomegalia o incremento del patrón respiratorio, para la reposición aguda en pacientes con choque séptico. **(Algoritmo 2)**	**MODERADA** **AAP**
R	El cristaloide es generalmente preferido sobre la albúmina, ya que se asocia con menor riesgo de retención de líquidos.	**DÉBIL** **AAP**
R	El cristaloide es preferido sobre las gelatinas para la restitución en pacientes con sepsis o choque séptico.	**DÉBIL** **AAP**
E	El reemplazo continuo de líquidos debe dirigirse a puntos finales clínicos, que incluyen perfusión y presión venosa central (PVC). El cristaloide es el líquido de elección en pacientes con Hb >12 g/dl. Se deben ministrar bolos de 10 ml/kg de solución salina al 0.9% en 15 a 20 minutos, el ministrarlo en menor tiempo se ha asociado a un riesgo mayor de ventilación mecánica asistida. Si se observan pequeños cambios en la PVC en respuesta a un	**B** **AAP** *Davis A, 2017* *Sankar J, 2017*

	bolo de líquido sugiere que el sistema de capacitancia venosa no está lleno en exceso y necesita más líquidos.	
E	La guía Sobreviviendo a la Sepsis, es enfática en el uso de cristaloides para el manejo inicial y reemplazo de líquidos basado en metas. Aunque menciona el beneficio de la albumina, este se ha visto en adultos e infantes, en población neonatal se ha relacionado con alteración del intercambio gaseoso en modelos, pero no se ha estudiado adecuadamente en este subgrupo.	**D** **AAP** *Rhodes A, 2016*

5.5 ¿Cuál es el beneficio clínico de usar corticosteroides contra no usarlos durante el manejo de choque séptico neonatal?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	No deben de usarse de rutina los corticoesteroides en neonatos que responden a líquidos, vasopresores o terapia antibiótica.	**DÉBIL** **AAP**
R	Se podría considerar el uso de HC en pacientes refractarios a líquidos y terapia vasoactiva, sin embargo, esta recomendación está basada en estudios de nivel bajo, por lo cual, no se considera usarlos rutinariamente.	**DÉBIL** **AAP**
E	Los corticoesteroides mejoran la fuga capilar en la sepsis (choque distributivo), por lo tanto, pueden aumentar el volumen circulante en estos pacientes, solo confirmado en pacientes adultos. La hidrocortisona (HC), combinación mineralocorticoide y glucocorticoide, es el esteroide más estudiado, generalmente se ministra de 2 a 4 mg/kg/día (dosis de carga de 2 mg/kg, seguido de 2 mg/kg/día, dividido cada 12 o 6 h), sin embargo, los estudios en neonatos con choque séptico no comentan los casos por separado, son estudios con pocos pacientes, por lo que no es posible establecer una recomendación basada en evidencia.	**D** **AAP** *Davis A, 2017* *Giesinger R, 2016*
E	La HC se ha estudiado en RN pretérmino. Los ensayos controlados y aleatorizados mostraron que el uso profiláctico de la HC en el primer día de vida redujo el número de pacientes con hipotensión, y que un ciclo de siete días disminuyó la necesidad de inotrópicos en RN de muy bajo peso al nacer (MBPN) con sepsis.	**D** **AAP** *Davis A, 2017*
E	Un estudio observacional de 6693 niños con sepsis grave, manejados en hospitales infantiles, reportó que el tratamiento con glucocorticoides se asoció con un aumento clínicamente significativo de la mortalidad en neonatos (OR= 2.29). Los neonatos que recibieron ≥2 días de glucocorticoides tuvieron un aumento absoluto de la mortalidad que los pacientes de más edad	**C** **AAP** *Markovitz B, 2005*

	(12% frente al 6% de aumento de la mortalidad). No se detectaron otros estudios en este contexto, por lo tanto, se necesitan más pruebas (mayor evidencia) para guiar mejor el uso de la ministración de glucocorticoides en neonatos con choque séptico.	
R	La terapia con HC se debe agregar si se demuestra insuficiencia suprarrenal en el RN.	**FUERTE** **AAP**
E	Pacientes con riesgo de producción inadecuada de cortisol o aldosterona debido a insuficiencia suprarrenal, definida por un pico de cortisol después de ACTH <18 µg/dl o cortisol basal <4 mg/dl o cortisol basal <18 mg/dl con necesidad de soporte inotrópico, en el entorno de choque (en neonatos principalmente con anomalías hipofisarias o suprarrenales), pueden beneficiarse de las dosis de estrés ministradas al inicio del padecimiento, en presencia de sepsis sin choque. No se encontraron estudios relacionados, por lo que, el uso debe limitarse a la corrección primaria en estos pacientes.	**X** **AAP** *Davis A, 2017*

5.6 ¿Cuáles son los datos clínicos a considerar en un choque séptico refractario a líquidos?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	Durante la reanimación inicial con líquidos, además de los datos de hipoperfusión, se deben vigilar los de sobrecarga de volumen (aumento de la taquicardia y del trabajo respiratorio, presencia de estertores, desaturación y hepatomegalia). **(Algoritmo 2)**	**DÉBIL** **AAP** *Davis A, 2017*
R	Se debe continuar con la ministración de líquidos, pero con vigilancia estrecha para evitar la sobrecarga hídrica, ya que se asocia con mortalidad.	**DÉBIL** **AAP** *Davis A, 2017*
R	Los pacientes que al inicio no responden rápidamente a los bolos de líquidos o aquellos con reserva fisiológica insuficiente, se les debe realizar monitoreo hemodinámico invasivo (colocar catéter venoso central, línea arterial y catéter vesical).	**DÉBIL** **AAP** *Davis A, 2017*

5.7 En pacientes que requieren vasopresores y en caso de contar con los recursos ¿Cuál agente en comparación de dopamina contra otros agentes puede considerarse?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	El uso de vasopresores debe individualizarse en relación con la fisiopatología (deseo de modular las resistencias vasculares pulmonares o sistémicas), la experiencia y disponibilidad en el centro. **(Cuadro 4)**	**DÉBIL** **AAP**
R	Cuando es necesario el uso de fármacos vasopresores, deben iniciarse tan pronto como sea posible, pero dentro de los 60 minutos posteriores a la reanimación, utilizando un acceso intraóseo o venoso central. **(Algoritmo 2)**	**MODERADA** **AAP**
E	Los agentes vasopresores e inotrópicos ayudan a revertir la insuficiencia de ventrículo derecho a través de la reducción de las presiones de la arteria pulmonar, frecuentemente es necesario en RN con choque refractario a líquidos e hipertensión arterial pulmonar persistente del RN (HPPN).	**X** **AAP** *Davis A, 2017*
E	Debido a que en la sepsis neonatal el tipo de choque presente es el distributivo, la dopamina y la adrenalina pueden tener mayor ventaja por sus mecanismos de acción. La adrenalina, es normalmente benéfica para el manejo de choque en infantes, pero sus propiedades farmacológicas son menos conocidas en la población neonatal.	**D** **AAP** *Davis A, 2017*

5.8 En pacientes que requieren vasopresores, ¿Existe beneficio en usar combinaciones contra usar monodroga?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	Los pacientes con choque séptico grave requieren de soporte cardiovascular durante la reanimación con líquidos. Aunque la dopamina se puede usar como droga de primera línea, se debe considerar su efecto sobre la resistencia vascular pulmonar.	**MODERADA** **AAP**
R	La combinación de dopamina en dosis bajas (<8 µg/kg/min) y dobutamina (hasta 10 µg/kg/min), se recomienda de manera inicial.	**MODERADA** **AAP**

R	Si el paciente no responde adecuadamente a estas intervenciones, la adrenalina puede iniciarse (0.05 a 0.3 µg/kg/min), para restablecer presión arterial y la perfusión.	**MODERADA AAP**
R	Se recomienda usar dosis bajas de adrenalina como primera opción en RN con choque hipodinámico frío.	**MODERADA AAP**
E	No se encontraron estudios de inótropicos y vasopresores específicos para dar respuesta a esta pregunta; sin embargo, el grupo considera que es importante entender el sitio de acción y los efectos hemodinámicos para el manejo del RN gravemente enfermo con inestabilidad hemodinámica. Los inótropicos y fármacos vasopresores de uso común, utilizados en el choque neonatal, mencionados en las guías actuales, se resumen y presentan en el respectivo anexo. **(Algoritmo 2)**	**X AAP**
✓	La información obtenida mediante ecocardiografía funcional, puede ayudar a la selección lógica de medicamentos, dependiendo de la fisiología subyacente y el efecto hemodinámico deseado.	**Punto de buena práctica**

5.9 En pacientes con datos de persistencia de hipoperfusión posterior al inicio de aminas (refractario a aminas), ¿Qué parámetros deben evaluarse para predecir la respuesta a fluidos comparando los parámetros dinámicos contra los estáticos?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	Al contrario del uso de pruebas dinámicas en pacientes de más de un mes de edad, en los RN el uso de estas pruebas para determinar la respuesta a fluidos en choque séptico refractario no se han estudiado, por lo que no las recomendamos.	**DÉBIL AAP**
E	El choque refractario a las catecolaminas generalmente se define como la disfunción cardiovascular a pesar de la ministración de líquidos al menos de 40 a 60 ml/kg y el uso de dosis creciente de adrenalina o noradrenalina durante la reanimación. No se encontró evidencia actual de las pruebas dinámicas, sin embargo en pacientes neonatales con choque séptico refractario a líquidos debe instaurarse un catéter venoso central y determinar parámetros de flujo venoso.	**D AAP**

R	La exploración física puede no ser suficientemente sensible para detectar cambios en el patrón hemodinámico, por lo tanto, los pacientes con choque séptico refractario a volumen se deben considerar las siguientes herramientas adicionales para su monitoreo: • Presión de perfusión normal (presión arterial media - presión venosa central) • Diferencia de saturación de oxígeno preductal y posductal ≤5% • Saturación venosa central de oxígeno ($SvcO_2$) ≥70% (excepto en pacientes con cardiopatía congénita con lesiones mixtas) • Flujo de vena cava superior >40 ml/kg/min • Gasto cardiaco > 150 ml/kg/min **(Algoritmo 3)**	**DÉBIL** **AAP**

5.10 En pacientes con persistencia de datos de hipoperfusión posterior al uso de aminas (refractario a aminas), ¿Cuál es la conducta más acertada para incrementar el gasto cardíaco?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	Tanto la vasopresina como la terlipresina se pueden considerar como terapia de rescate en pacientes con choque séptico vasodilatador que no responde a dosis altas de noradrenalina ni a otros simpaticomiméticos.	**DÉBIL** **AAP**
E	La farmacología de la vasopresina (AVP) y de la terlipresina (TP) en RN y en niños fue investigada en una RS con MA reciente, donde se incluyeron neonatos y niños con choque séptico refractario, no encontrando diferencia en el uso de AVP y de TP en estos pacientes, el estudio no alcanzo el peso por el número de pacientes incluidos y porque no presentó el análisis de subgrupos, concluyendo que se requieren más estudios controlados; por lo que, debe considerarse el uso de AVP y de TP dentro del contexto de terapia refractaria o dentro de un protocolo clínico en pacientes con choque séptico refractario a aminas.	**D** **AAP** *Davis A, 2017* *Masarwa R, 2017*
R	En RN con mala función del ventrículo izquierdo y presión arterial normal, la adición de nitrovasodilatadores o de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo III (milrinona o Imrinona) o de adrenalina (0.05 a 0.3 µg /kg/min), pueden ser efectivas para su tratamiento.	**DÉBIL** **AAP**

R	La noradrenalina puede ser efectiva para manejar la hipotensión refractaria; la $SvcO_2$ debe mantenerse ≥70%. La terapia inotrópica adicional se debe agregar si está justificada.	**DÉBIL** **AAP**
R	Se deben transfundir con concentrado eritrocitario a los neonatos con hemoglobina ≤12 g/dl.	**DÉBIL** **AAP**
R	En RN a término con hipertensión arterial pulmonar persistente, el uso de óxido nítrico inhalado es a menudo efectivo. Su mayor efecto generalmente se observa a 20 ppm.	**DÉBIL** **AAP**
R	Se debe sospechar de choque refractario a catecolaminas en los RN con las siguientes morbilidades no reconocidas (dar tratamiento específico): • Enfermedad cardíaca obstructiva o cianótica (sensible a prostaglandina E1) • Ducto arterioso permeable con diámetro interno grande • Errores innatos del metabolismo (con respuesta a infusión de glucosa, insulina o eliminadores de amonio) • Derrame pericárdico (pericardiocentesis) • Neumotórax (toracentesis) • Pérdida continua de sangre (tranfusión y hemostasia) • Hipoadrenalismo (hidrocortisona) • Hipotiroidismo (triyodotironina)	**MODERADA** **AAP**
E	Los errores innatos del metabolismo pueden simular el choque séptico, como resultado de la hiperamonemia o de la hipoglucemia, por lo que se deben de realizar las pruebas de laboratorio apropiadas para descartar estas condiciones.	**D** **AAP** *Davis A, 2017*
R	La triyodotironina es un inotrópico efectivo en recién nacidos con insuficiencia tiroidea.	**MODERADA** **AAP**
R	Cuando las causas anteriores se han excluido, la ECMO se convierte en una terapia importante a considerar en el RN a término y pretérmino tardío.	**MODERADA** **AAP**
E	La supervivencia actual para el RN que se maneja con oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO por sus siglas en inglés) por sepsis es de 80%. La mayoría de los centros aceptan el choque refractario con una PaO_2 inferior a 40 mm Hg, después de la terapia máxima, como indicación para usar la ECMO.	**X** **AAP** *Davis A, 2017*

	Cuando el RN está en ECMO veno-venosa, la hipotensión persistente o el choque deben ser tratados con terapia inotrópica o vasopresora, o con conversión a ECMO veno-arterial. Para recién nacidos con choque refractario con insuficiencia ventricular derecha relacionado con hipertensión arterial pulmonar resistente, la ECMO veno-venosa puede disminuir la carga del ventrículo derecho, reducir la inclinación septal y mejorar la poscarga del ventrículo izquierdo.	

5. Referencia oportuna

6. ¿Cuáles son los criterios de referencia a un tercer nivel de sepsis neonatal?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
R	Los trabajadores de la salud de primer contacto o de unidades de medicina familiar con capacitación limitada o con poca experiencia en el manejo del RN, deben conocer los predictores clínicos de las enfermedades graves y sus diagnósticos específicos, para referir a estos pacientes al segundo o tercer nivel de atención.	**FUERTE** **AAP**
E	Existe poca evidencia y de baja calidad para poder emitir una recomendación concreta para referir a los RN con sepsis neonatal a los servicios de segundo y tercer nivel de atención. El consenso de expertos (con base en los lineamientos para la referencia y contrarreferencia de pacientes pediátricos en México) considera que deben agotarse todas las posibilidades para resolver la enfermedad, tomando en cuenta sus capacidades y recursos. Bajo este contexto mexicano se deben considerar los casos específicos reportados en los lineamientos, posterior a estabilizar hemodinámicamente al paciente, para su envío a segundo o tercer nivel de atención. En Inglaterra estos parámetros están definidos por guías de estándares de calidad (NICE QS4 y QS75).	**X** **AAP** *Comité de referencia y contrareferencia pediátrica, 2017*
E	Una RS definió un conjunto de mejores predictores clínicos simples de enfermedades graves en pacientes de 0 a 59 días de vida. Probablemente los más apropiados para emplearlos como un estándar básico mínimo para el conocimiento, la evaluación clínica y la gestión para trabajadores de la salud, con capacitación limitada o poca experiencia en el cuidado de RN enfermos o pequeños, o bien que trabajen en entornos rurales de atención primaria o clínicas ambulatorias de emergencia de hospitales distritales en países con pocos recursos Los ocho síntomas y signos identificados fueron: • Historia de dificultad de alimentación	**A** **AAP** *Opiyo N, 2011*

	• Antecedente de convulsiones • Temperatura axilar ≥37.5°C o ≤35.5°C • Cambio en el nivel de actividad • Taquipnea (frecuencia respiratoria ≥60 por minuto) • Disociación del tórax grave • Quejido • Cianosis	
R	Se recomienda referir a los RN menores de 34 semanas de gestación y de 1500 g de peso, al tercer nivel de atención en cuanto se tenga la posibilidad de hacerlo, por la incidencia de complicaciones a corto plazo.	**FUERTE** **AAP**
E	Un MA de siete estudios en RN antes de las 34 semanas o con peso al nacer de hasta 1500 g con sepsis los comparo con RN sin sepsis neonatal, valoraron el riesgo de complicaciones a corto plazo, siendo la tasa de incidencia mayor en RN con sepsis. También valoraron la mortalidad con un riesgo de 30.9% en el grupo de sepsis contra un 17% en el grupo control.	**A** **AAP** *Bakhuizen S, 2012*

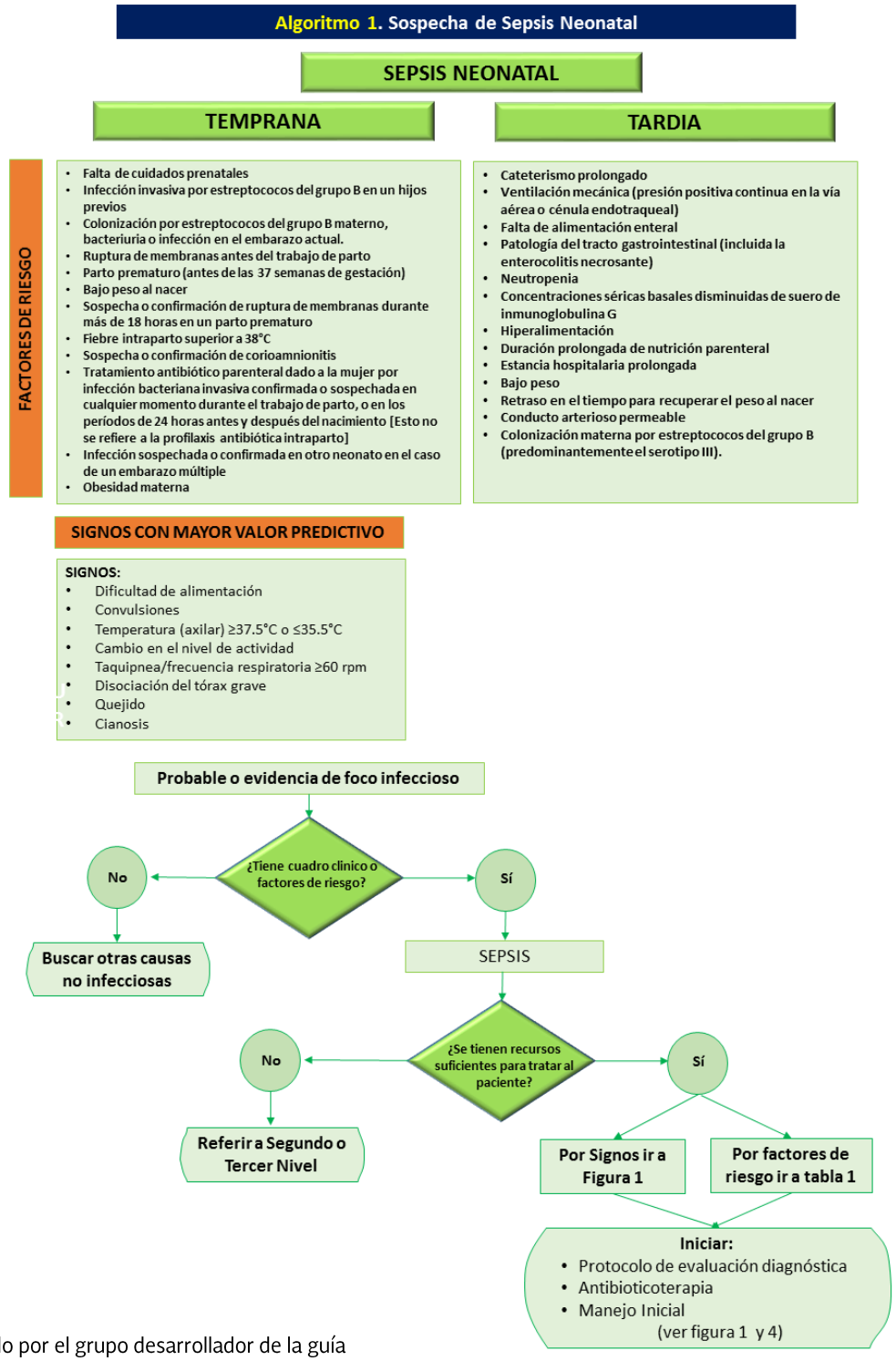
6. Investigaciones futuras

	El campo de la neonatología es poco financiado, por tal motivo los estudios son pocos y limitados; sin embargo, existen campos de estudio nuevos, no invasivos que permitirán mejorar el diagnóstico (biomarcadores específicos, secuenciación masiva, entre otros), lo que llevará a un uso más responsable de los antibióticos y evitar así complicaciones. También los estudios de manejo ambulatorio en lugares donde la atención o referencia es complicada, permitirán evitar las secuelas y la saturación de hospitales de segundo y tercer nivel de atención, aunque lo anterior debe venir acompañado de mejores políticas en salud a nivel mundial, pero sobre todo en países en desarrollo, donde la sepsis representa un problema en costos y complicaciones a largo plazo, para que se vean reflejadas en las recomendaciones de las guías y puedan ser implementadas en todos los escenarios.	

7. Anexos

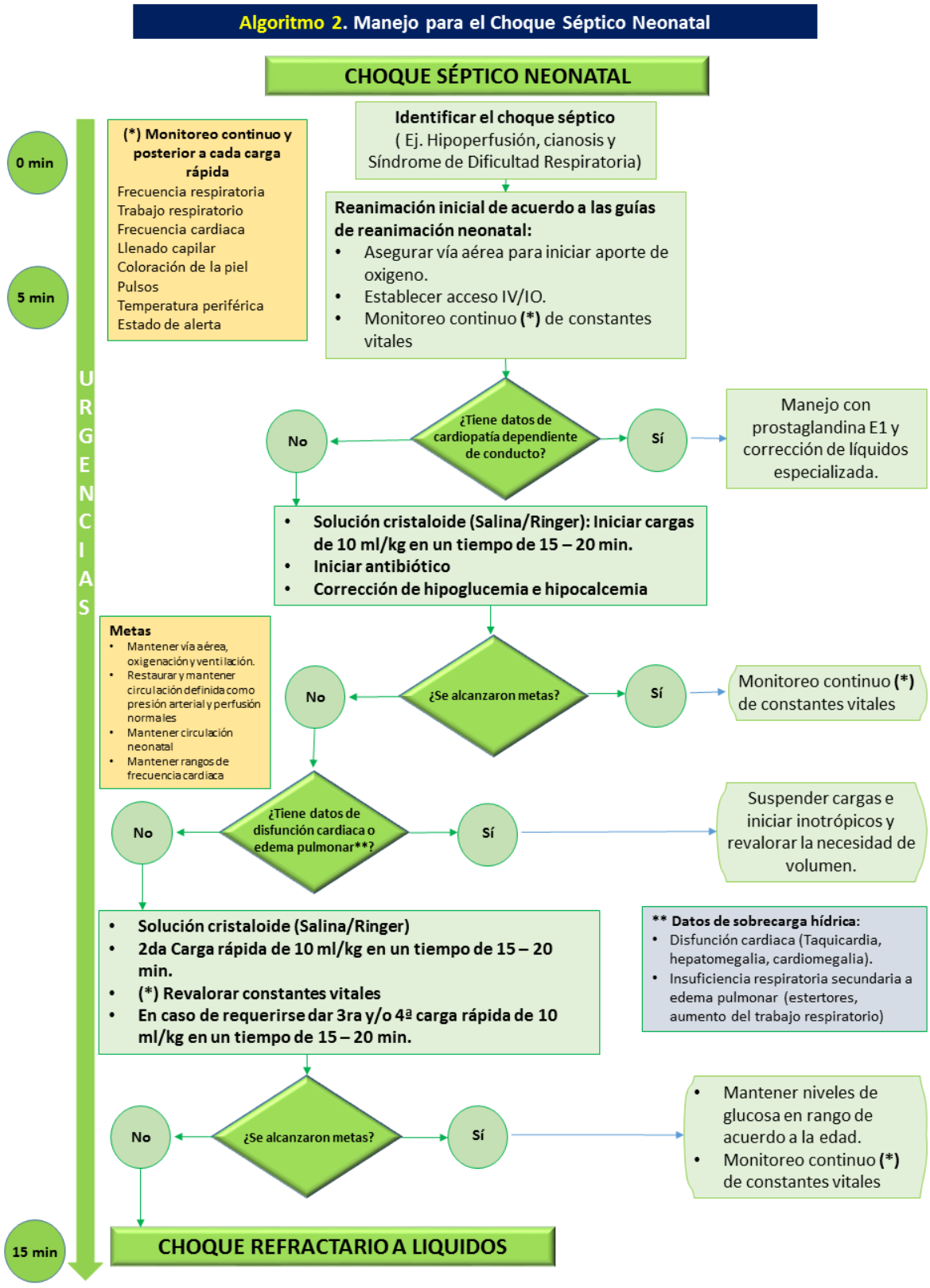
7.1. Diagramas de flujo

Algoritmo 1. Sepsis neonatal (sospecha)



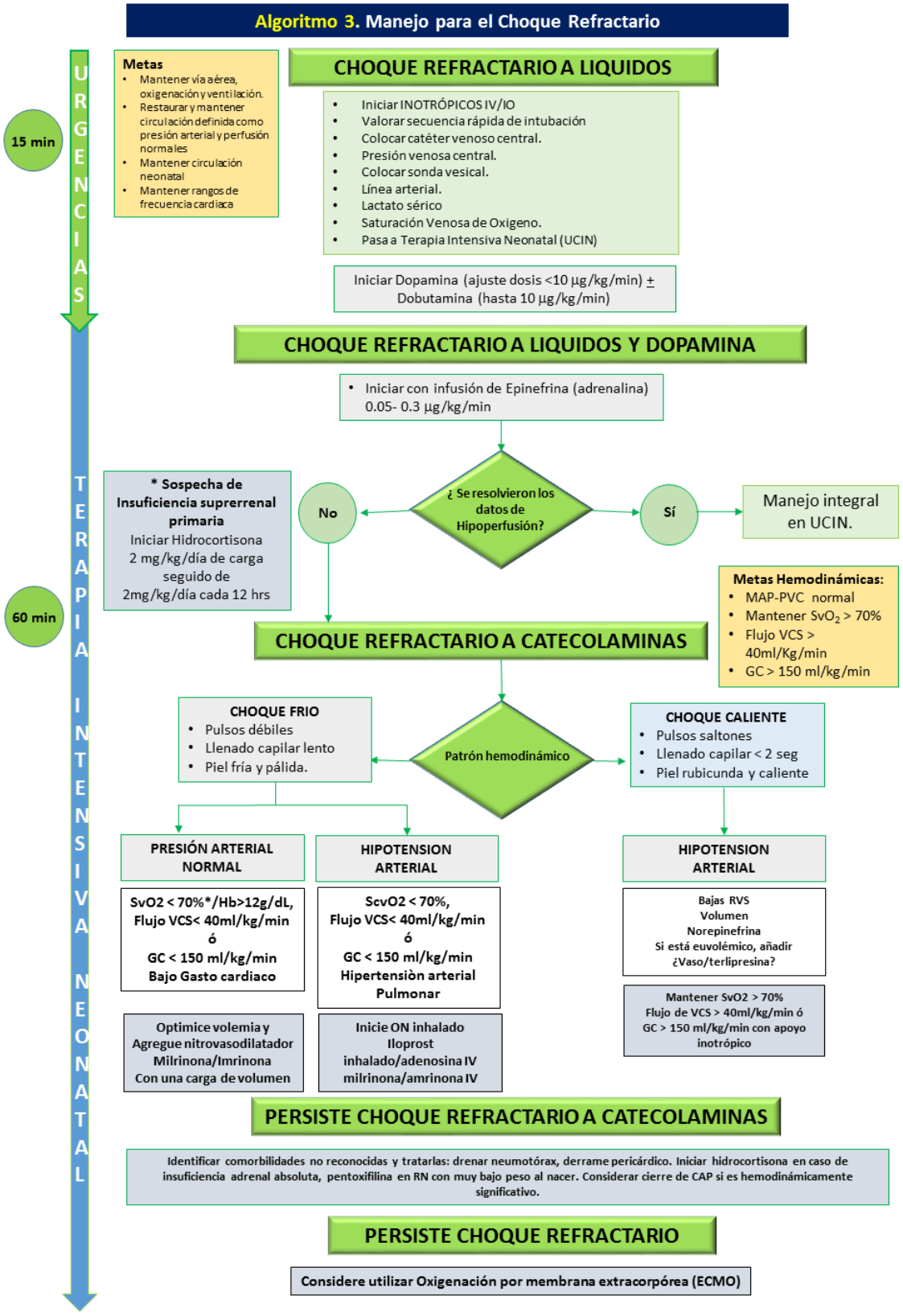
Realizado por el grupo desarrollador de la guía

Algoritmo 2. Choque séptico neonatal (manejo)



Adaptado de Crit Care Med 2017;45(6): 1061-1093. Pediatr Res. 2018 Jul;84(Suppl 1):57-67. Semin Perinatol. 2016 Apr;40(3):174-88.

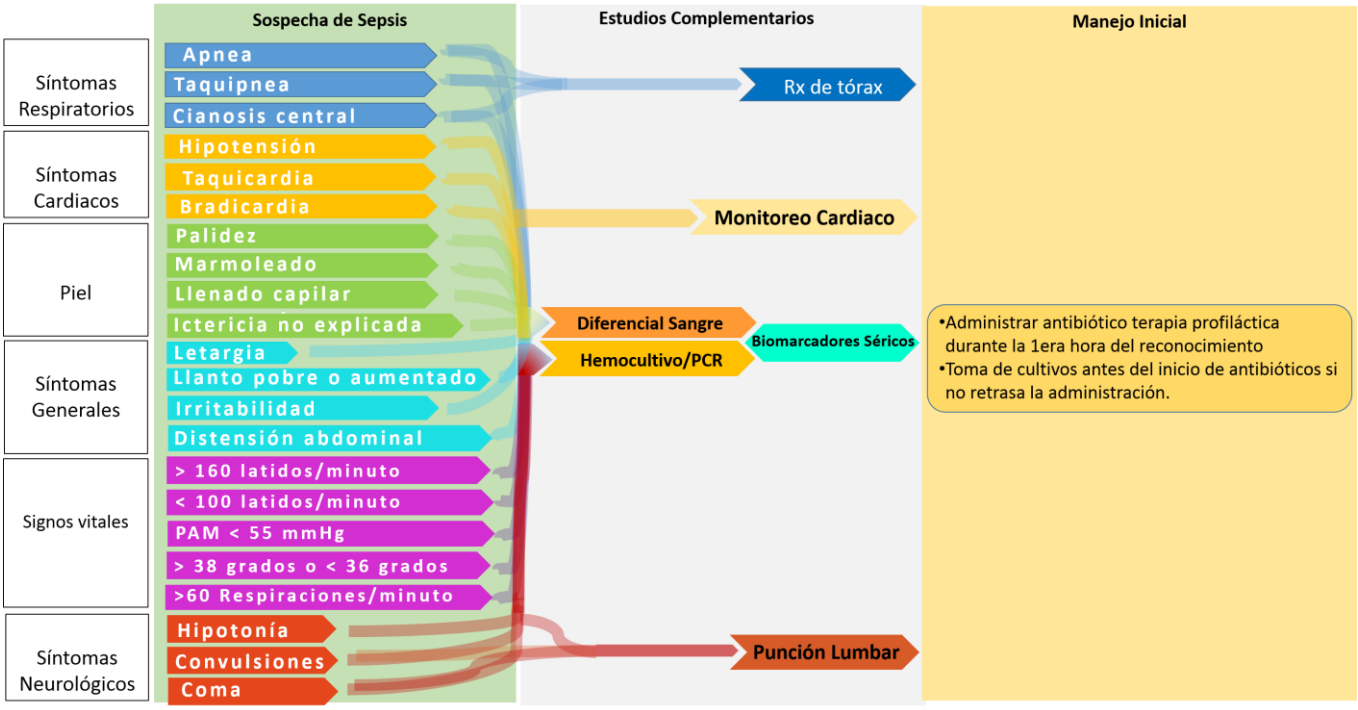
Algoritmo 3. Choque séptico refractario (manejo)



Adaptado de Crit Care Med 2017;45(6): 1061-1093. Pediatr Res. 2018 Jul;84(Suppl 1):57-67. Semin Perinatol. 2016 Apr;40(3):174-88.

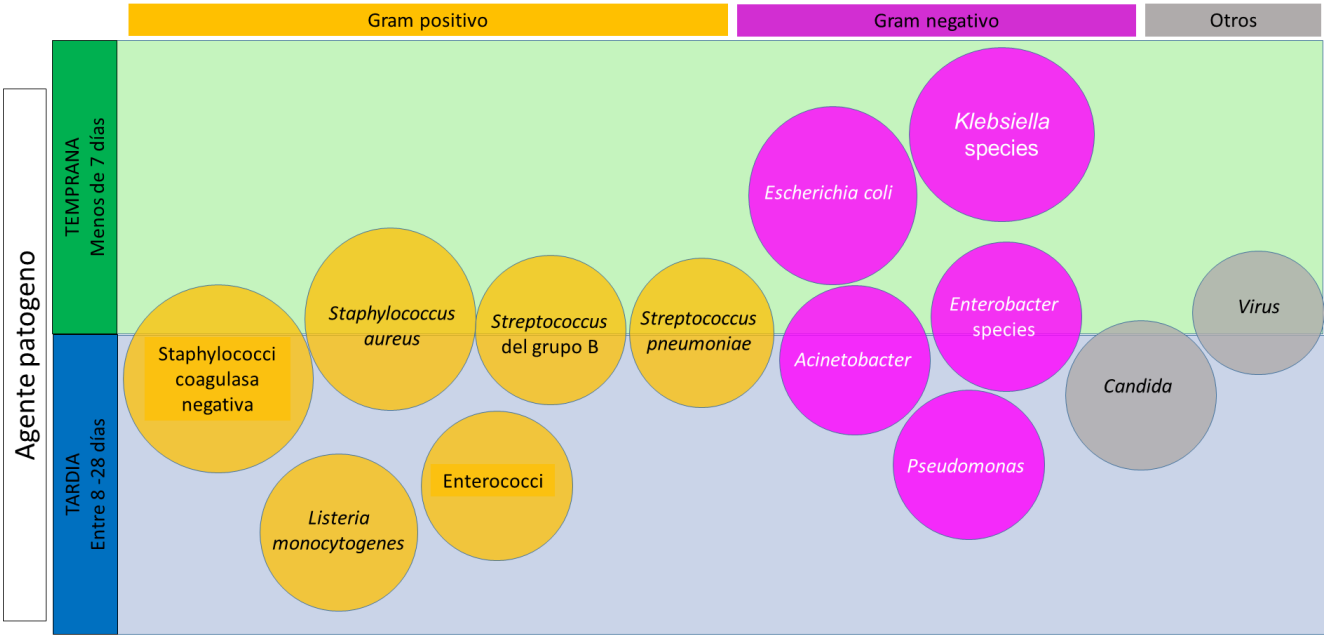
7.2. Cuadros o figuras

Figura 1. Esquema general de signos y síntomas, estudios complementarios y manejo inicial de la sepsis neonatal



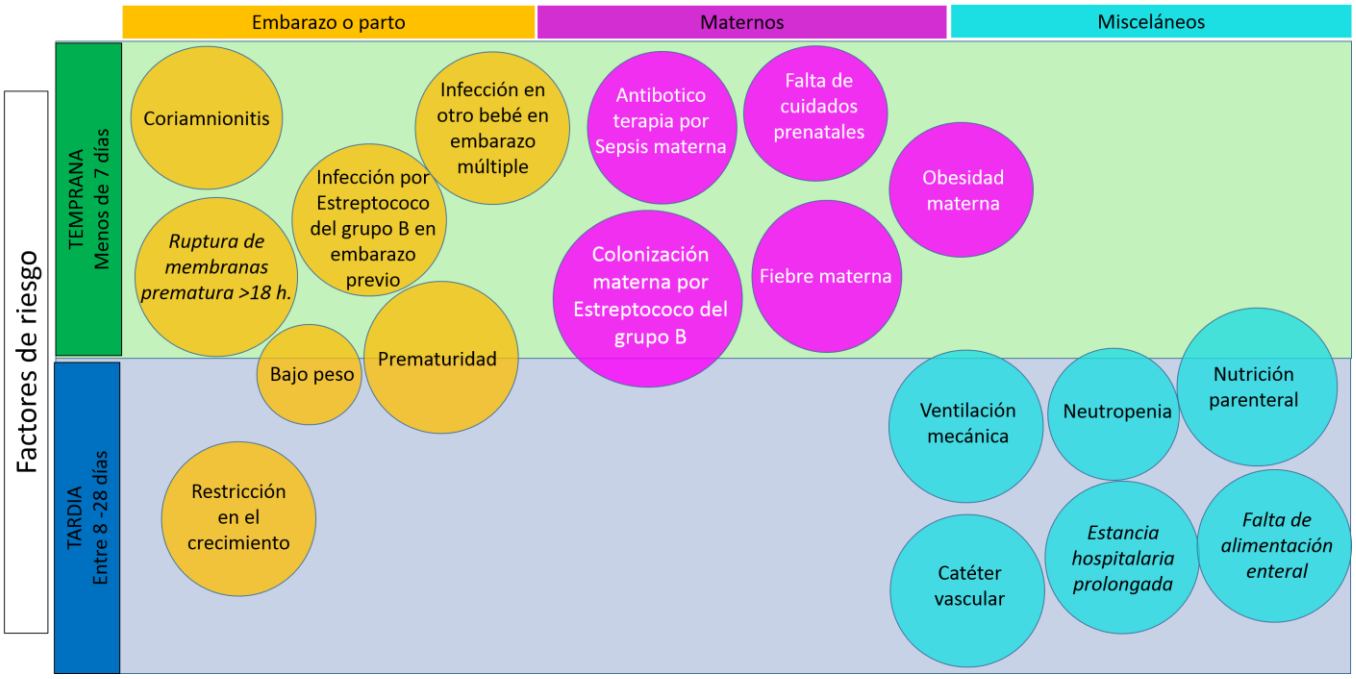
Realizado por el grupo desarrollador de la guía

Figura 2. Agentes patógenos más comunes en sepsis neonatal



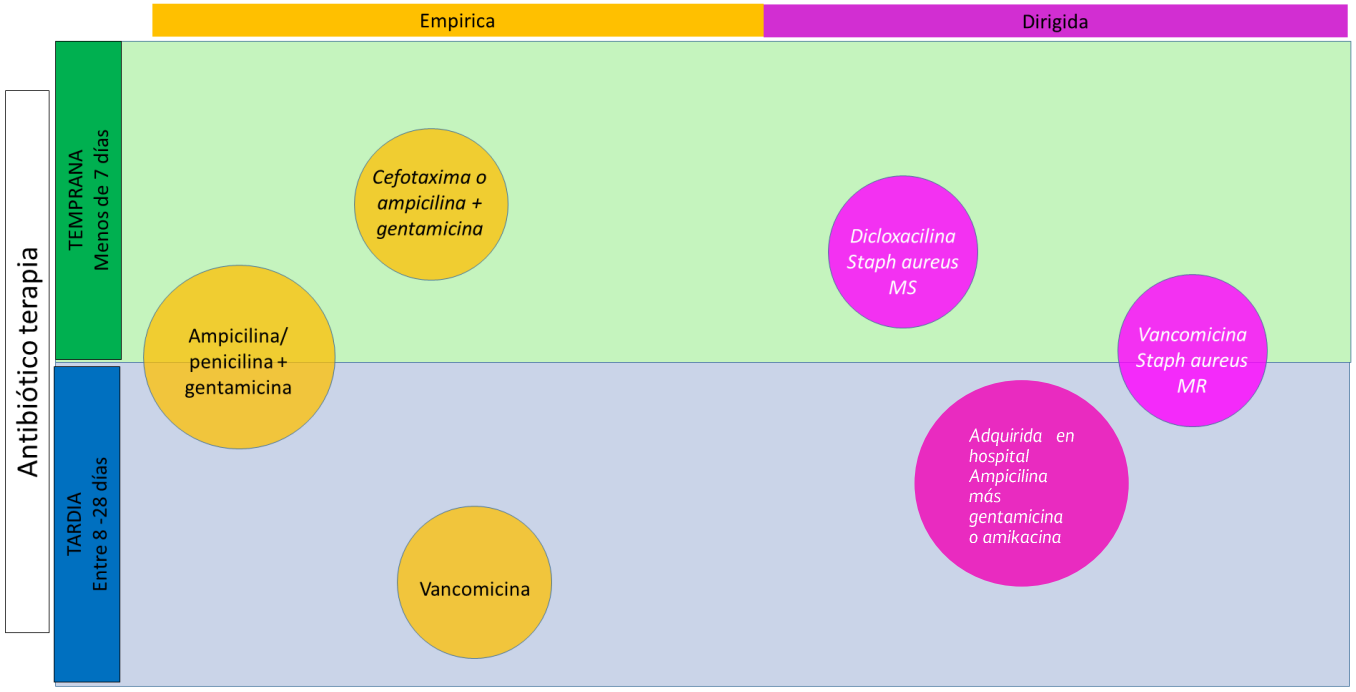
Realizado por el grupo desarrollador de la guía. Fuentes: Downie L, et al. *Arch Dis Child* 2013; 98:146–154. Leal Y, et al. *BMC Preg and Child* 2012; 12:48-57.

Figura 3. Factores de riesgo para sepsis neonatal



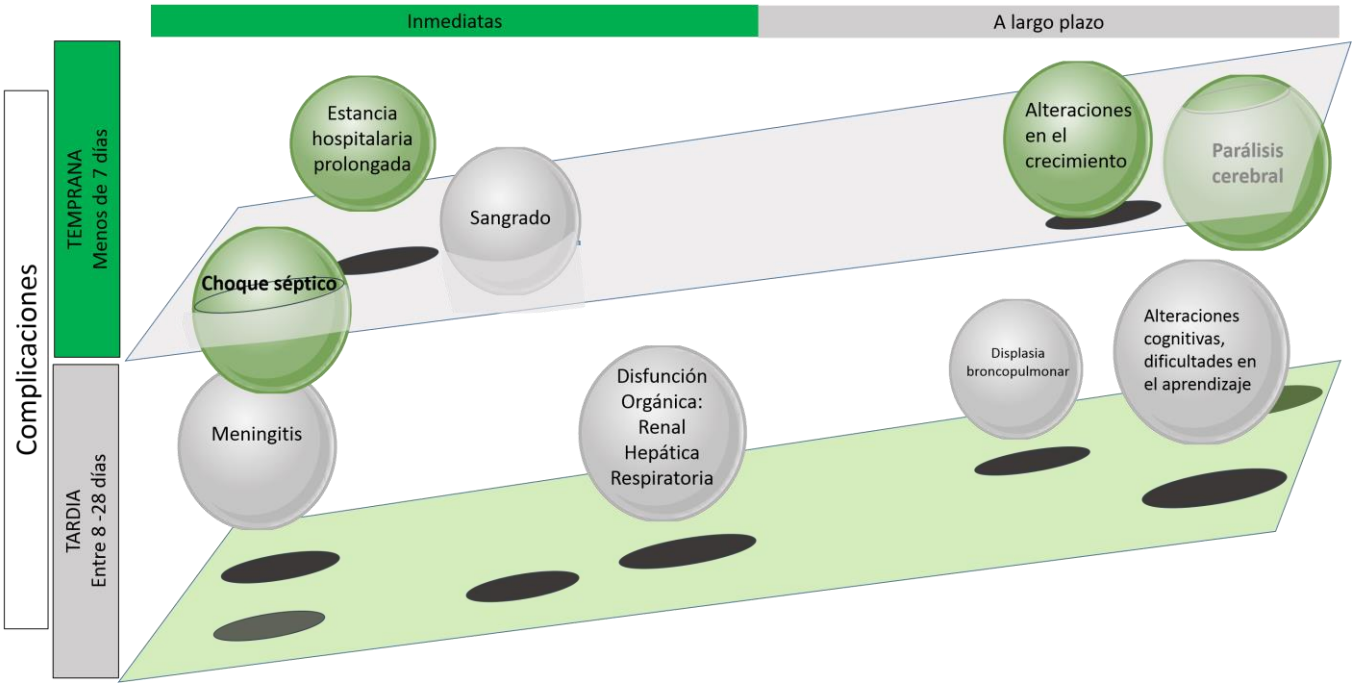
Realizado por el grupo desarrollador de la guía. Fuente: Neonatal infection early onset (2012) NICE guideline CG149 y 4 year surveillance audit document 2017.

Figura 4. Antibioticoterapia más comúnmente usada en sepsis neonatal



Realizado por el grupo desarrollador de la guía.

Figura 5. Complicaciones en sepsis neonatal



Realizado por el grupo desarrollador de la guía

Cuadro 1. Manejo en sepsis neonatal con base en los factores de riesgo

Factor de riesgo							Manejo	
Producto				Materno			Observación Clínica	Toma de cultivos e inicio de antibiótico profilactico
Término	Pretérmino	Restricción de Crecimiento	Sospecha clínica de infección	Coriamnionitis confirmada	Ruptura prematura de Membranas >18 h	Fiebre materna >38 ºC		
✓	–	–	✗	–	✓	–	+	
✓	–	✓	✗	–	✓	–	+	
✓	–	–	✗	✗	–	✓	+	
–	✓	–	–	✗	–	✓	+	
✓	–	–	–	✓	–	–		+
–	✓	–	–	–	✓	–		+
–	✓	✓	–	–	✓	–		+

Realizado por el grupo desarrollador de la guía

Cuadro 2. Biomarcadores en sepsis neonatal

Marcador	Rendimiento		Peso		Comentarios
	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo Negativo	
Conteo Sanguineo					
Conteo de Leucocitos	SN: 0.3–18%	SN: 79–99%	SN: 36%	SN: 94– >99.8%	Necesidad de correlacionar valor con la edad del recién nacido en horas. Indicador no fiable de infección durante las primeras horas de SN en bebés con bacteriemia comprobada. Puede tener niveles normales en el momento de la evaluación inicial.
	SNT: 0.1–23%	SNT: 80–99%	SNT: 13–100%	SNT: 74–96%	
Conteo absoluto de neutrofilos	SN: 0.8–68%	SN: 95–99%	SNT: 14–21%	SNT: 74–96%	Se han observado bajos recuentos de neutrófilos entre SNT neonatos prematuros con muy bajo peso, con una tasa cinco veces la de una población general de la UCIN, y se han asociado y aquellos con hipertensión materna.
	SNT: 2.4–5%	SNT: 34–98%			
Proporción de relación de neutrófilos inmaduro / total (relación I: T)	SN: 22–62%	SN: 74–96%	SN: 2.5	SN: 99%	Bajos recuentos de bandas causadas por el agotamiento de la médula puede producir proporciones engañosamente bajas en presencia de infección grave.
	SNT: 33–54%	SNT: 62–100%	SNT: 12–100%	SNT: 66–96%	
Conteo Plaquetario	SN: 0.8–4%	SN: 97–99%	SN: 13–14%	SNT: 94%	La trombocitopenia puede acompañar infecciones virales, así como complicaciones asociadas a la colocación de catéter umbilical, parto, asfixia, hipertensión materna, ventilación mecánica, aspiración de meconio, transfusiones de intercambio múltiple, y enterocolitis necrotizante
	SNT: 8–48%	SNT: 89–98%	SNT: 9%		
Reactantes de Fase Aguda					
Proteína C reactiva	SN: 9–89%	SN: 59–87%	SN: 33–96%	SN: 50–94%	El aumento fisiológico inespecífico de 3 días es afectado por factores perinatales y maternos no infecciosos
	SNT: 29–94%	SNT: 78–100%	SNT: 66–100%	SNT: 38–90%	
Procalcitonina	7–100%	35–99%	33–90%	91–100%	Se pueden observar niveles séricos aumentados en episodios no infecciosos, como síndrome de dificultad respiratoria, asfixia perinatal, hemorragia intracraneal, fallo hemodinámico, neumotórax, reanimación y sufrimiento fetal
IL-6	SN: 54–84%	SN: 70–100%	SN: 38–100%	SN: 59–97%	Elevado en presencia de corioamnionitis y de intubación en sala de parto, pero disminuida en presencia de hipertensión materna
	SNT: 44–100%	SNT: 74–93%	SNT: 40–86%	SNT: 74–100%	
IL-8	SN: 44–96%	SN: 70–94%	SN: 43–91%	SN: 83–98%	Un agente activador de neutrófilos producido por fagocitos activados, que dan lugar al desarrollo de la inflamación sistémica

Adaptado de Tam Pui-Ying and Catherine M, Bendel. *Pediatric Research*, 82 (4); 2017: 574-583.

Cuadro 3. Antibióticos (dosis por edad postnatal y peso)

Antibiótico	Dosis para ≤ 7 días de nacido		Dosis para ≥ 8 a 28 días de nacido	
	Peso ≤ 2 kg	Peso >2 kg	Peso ≤2 kg	Peso >2 kg
Ampicilina	50 mg/kg/12 h	50 mg/kg/8 h	50 mg/kg/8 h	50 mg/kg/6 h
Penicilina G	25 000 a 50 000 U/kg /12 h	25 000 a 50 000 U/kg/12 h	25 000 a 50 000 U/kg/8 h	25 000 a 50 000 U/kg/8 h
Dicloxacilina	25 mg/kg/12 h	25 mg/kg/8 h	25 mg/kg /8 h	25 mg/kg/6 h
Gentamicina	5 mg/kg/48 h	4 mg/kg/24 h	4 a 5 mg/kg/24 a 48 h	4 a 5 mg/kg/12 a 24 h
Cefotaxima	50 mg/kg/12 h	50 mg/kg/8 o 12 h	50 mg/kg /12 h	50 mg/kg/8 h
Vancomicina*	10 a 15 mg/kg/8 a 12 h	10 a 15 mg/k/8 o 12 h	10 a 15 mg/kg/8 a 12 h	10 a 15 mg/kg /6 a 8 h
Anfotericina B	1 mg/kg /24 h	1 mg/kg /24 h	1 mg/kg /24 h	1 mg/kg/24 h

Realizado por el grupo desarrollador de la guía. Fuentes: *Future Microbiol.* 2017;12(11):1001-1016. *Int J Clin Pharm* (2018) 40: 436-443.

Cuadro 4. Acción de inotrópicos.

Agente	VL	RVS	RVP
Dopamina	↑	↑↑	↑↑↑
Dobutamina	↑↑	Sin efecto	Sin efecto
Milrinona	↑↑	↓↓	↓↓
Epinefrina	↑↑↑	↑↑↑	↑↑
Norepinefrina	Sin efecto	↑↑↑	Sin efecto
Vasopresina	↓	↑↑↑	↓

VL: volumen latido, RVS: resistencias vasculares sistémicas, RVP: Resistencias vasculares pulmonares

Realizado por el grupo desarrollador de la guía

Cuadro 5. Evidencia de eficacia y seguridad para tratamiento de la sepsis neonatal

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD									N.º DE CASOS / PACIENTES		TAMAÑO DEL EFECTO			
Referencia	Nº de estudios	Número de neonatos	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de evidencia directa	Imprecisión	Seguimiento	Antibiotico 1	Antibitico 2	Riesgo (IC 95%)	CALIDAD	IMPORTANCIA	Comentarios
EFICACIA														
Tasa de Curación									Antibiotico 1	Antibitico 2				
Cantey, 2015	1	265	No-ECA	Muy serio	Muy serio	Serio	Muy serio		Ampi + Cefalo 98.5%	Cefalo mono 90.9%		Muy baja	Alta	Estudio basado en eficacia in vitro.
Mortalidad									Antibiotico 1	Antibitico 2				
Metsvaht, 2009	1	283	ECA	Serio	Serio	No	No	7 días	Ampi + Genta 11	Peni + Genta 14	0.76 (0.33-1.75)	Moderada	Critica	
Tewari, 2014	1	187	ECA	Muy serio	Serio	No	Serio	28 días	Amikacina 1	Pip - Taz 0	0.49(0.42-0.57)	Baja	Critica	
Ramasamy, 2014	1	90	No-ECA	Muy serio	Muy serio	Serio	Muy serio	1 mes	Cloxa + Amika 3	Genta + Cefotax 10		Muy baja	Alta	
Falla al Tratamiento (cambio de antibiotico)									Antibiotico 1	Antibiotico 2				
Metsvaht, 2009	1	283	ECA	Serio	Serio	No	No	7 días	Ampi + Genta 10	Peni + Genta 10	1.02 (0.40-2.59)	Moderada	Critica	
Tewari, 2014	1	187	ECA	Muy serio	Serio	No	Serio	28 días	Amikacina 3	Pip - Taz 2		Baja	Critica	
Ramasamy, 2014	1	90	No-ECA	Muy serio	Muy serio	Serio	Muy serio	1 mes	Cloxa + Amika 1	Genta + Cefotax 4		Muy baja	Alta	
Dias de estancia Hospitalaria									Antibiotico 1	Antibiotico 2				
Metsvaht, 2009	1	283	ECA	Serio	Serio	No	No	7 días	Ampi + Genta 31 d*	Peni + Genta 42 d*	0.63(0.55 - 0.71)	Moderada	Critica	* por 100 pacientes día
Ramasamy, 2014	1	90	No-ECA	Muy serio	Muy serio	Serio	Muy serio	1 mes	Cloxa + Amika 10	Genta + Cefotax 13		Muy baja	Alta	*Estancia prolongada màs de 14 días
SEGURIDAD														
Toxicidad (Nefrotoxicidad, Ototoxicidad)									Antibiotico 1	Antibiotico 2				
Ramasamy, 2014	1	90	No-ECA	Muy serio	Muy serio	Serio	Muy serio	1 mes	Cloxa + Amika 1	Genta + Cefotax 4		Muy baja	Alta	

Cuadro 6. Evidencia de rendimiento y peso para marcadores en sangre para diagnóstico de sepsis neonatal

	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							N.º DE PACIENTES		TAMAÑO DEL EFECTO				CALIDAD	IMPORTANCIA
Referencia	Nº de estudios	# Pacientes	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de evidencia directa	Imprecisión	Con sepsis	Sin sepsis	Rendimiento		Peso			
										Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo (LR)	Valor predictivo negativo		
Modelos (>3 signos)															
Modi, 2008	1	220	Cohorte prospectiva	Serio	No	No	Muy serio	ND	ND	76.20%	61.50%	ND	ND	Baja	ALTA
Reaccion en cadena de la polimerasa															
Su, 2015	17	ND	RS con MA	No	Serio	No	No	ND	ND	0.85 (0.81-0.88)	0.96 (0.95-0.96)	13.19(7.08-24.57)	0.14 (0.06-0.29)	Moderada	ALTA
Pammi, 2017	35	ND	RS con MA	Serio	Serio	No	Serio	ND	ND	0.90 (0.82 - 0.95)	0.93 (0.89 -0.96)	ND	ND	Moderada	ALTA
Proteina C reactiva															
Hedegaard, 2015	10	ND	RS con MA	Muy serio	Muy serio	Serio	Serio	ND	ND	(0.30-0.80)	(0.83 - 1.00)	(0.77 - 1.00)	(0.73 - 0.98)	Baja	ALTA
Lacaze-Masmonteli, 2014	1	557	Cohorte prospectiva	No	Serio	No	Serio	64	478	64% (56%-73%)	56%(53 % -59 %)	14% (11%-17%)	93 % (91 %- 95%)	Moderada	ALTA
Procalcitonina															
Vouloumanou, 2011	16	1959	RS con MA	Serio	Serio	No	Serio	ND	ND	81 % (74 - 87 %)	79 % (69 - 87%)	3.9 (2.5 - 6.0)	0.24 (0.17 - 0.34)	Moderada	ALTA
Hedegaard, 2015	18	ND	RS con MA	Muy serio	Muy serio	Serio	Serio	ND	ND	(0.72 - 0.79)	(0.72 - 0.90)	(0.51- 0.61)	(0.88 - 0.91)	Baja	ALTA
IL-6															
Hou, 2015	3	695	RS con MA	Serio	Serio	No	Serio	ND	ND	77% (73%-81%)	91% (86%-94%)	7.78 (4.26 - 14.22)	0.25 (0.16 - 0.39)	Moderada	ALTA
IL-8															
Zhou, 2015	8	548	RS con MA	No	Serio	No	Serio	ND	ND	0.78 (0.72 - 0.83)	0.84 (0.79 - 0.88)	4.58 (2.44-8.60)	0.25 (0.13 - 0.48)	Moderada	ALTA

Cuadro 7. Valoración con AMSTAR 2 de las revisiones sistemáticas incluidas en la guía

		PICO	Revision	Diseños	Busqueda	Sel dupli	Extra dupli	Exclusiones	Detalle	Sesgo	Financiam	Combinacior	Individual	Discutir	Hetero	Impacto	Conflicto	
		¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?	¿Contenía el informe de la revisión una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba el informe cualquier desviación significativa del protocolo?	¿Los autores de la revisión explicaron su selección de los diseños del estudio para su inclusión en la revisión?	¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura?	¿Los autores de la revisión realizaron la selección del estudio por duplicado?	¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado?	¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo (RdS) en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial de RdS en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	¿Los autores de la revisión dieron cuenta de RdS en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	CALIDAD
Pregunta	Autor, año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
3.1	Chan,2015	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Alta
2.2	Fowlie, 1998	Si	Si parcial	No	Si	Si	No	No	Si parcial	Si	No	Si	NO	Si	No	Si	No	Baja
2.3	Hedegaard, 2015	Si	Si	Si	Si parcial	Si	No	Si parcial	Si	No	No	Si	Si	Si	No	Si	Si	Baja
2.3	Hou, 2015	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Alta
4	Kohli, 2017	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	NO	Si	Si	Si	Si	Alta
4	Madrid, 2017	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	NO	Si	Si	Si	Si	Alta
4	Mwaniki, 2012	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Alta
1 y 6	Opiyo, 2011	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si parcial	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Alta
3.8	Pammi, 2015	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Alta
2.1	Su, 2015	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Alta
2.3	Zhou,2015	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Alta
2.1	Pammi, 2017	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Alta
3.8	AlFaleh,2014	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Alta
3.4	Mtitimila, 2004	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Alta
3.8	Carr,2009	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Alta
5.1	Masarwa, 2017	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	Si	Si	Si	Alta
3.8	Ohlsson, 2015	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Alta
2.3	Vouloumanou, 2011	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Alta

Cuadro 8. Valoración Newcastle-Ottawa de los estudios incluidos en la guía

Estudio, Año	Selección				Comparabilidad de las Cohortes	Descenlace			Calificación Final
	Representatividad de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte noexpuesta	Determinación de la exposición	Descenlace no presente al inicio		Evaluación del desenlace	Seguimiento suficiente	Seguimiento adecuado	
Ramasamy, 2014	*	*	.		.				Pobre Calidad
Escobar, 2014	*	*	*		**	*			Calidad Media
Rastogui, 2015	*	*	*	.	**	*	*	*	Buena Calidad
Wojkowska, 2014	*	*	*		**	*	*	*	Buena Calidad
Altit, 2017	*	*	*	*	.	*	*		Buena Calidad
Markovitz, 2016	*	.	*	*	.	*			Calidad Media
de Souza, 2014	*	.			.				Pobre Calidad

7.3. Listado de Recursos

7.3.1. *Tabla de Medicamentos*

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de **Sepsis Neonatal** del **Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud:**

Clave	Principio activo	Dosis recomendada	Presentación	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
010.000.3609.00	**CLORURO DE SODIO**	Intravenosa: Adultos y niños: Para recuperar o mantener el balance hidroelectrolítico, según edad, peso corporal y condición cardiovascular o renal.	Solución inyectable al 0.9%: cada 100 ml contienen: Cloruro de sodio 0.9 g. Agua inyectable 100 ml. Envase con 500 ml. Contiene: Sodio 77 mEq. Cloruro 77 mEq.	Administrado en cantidades apropiadas no produce reacciones adversas. Si se aplica en dosis por encima de lo requerido, se presenta edema, hiperosmolaridad y acidosis hiperclorémica.	Ninguna de importancia clínica.	Contraindicaciones: hipernatremia o retención de líquidos, insuficiencia renal, hipertensión intracraneana, enfermedad cardiopulmonar. Precauciones: preeclampsia y eclampsia.
010.000.3614.00	**SOLUCIÓN HARTMANN**	Intravenosa: Adultos y niños: Según las necesidades del paciente, edad, peso corporal y condiciones de funcionamiento renal y cardiovascular.	Envase con 250 ml. Miliequivalentes por litro: Sodio 130. Potasio 4. Calcio 2.72-3. Cloruro 109. Lactato 28.	Su exceso produce edema pulmonar en pacientes con enfermedades cardiovasculares y renales. En dosis adecuadas no se presentan estos efectos.	Ninguna de importancia clínica.	Contraindicaciones: alcalosis grave e hipercalcemia. Precauciones: edema pulmonar, enfermedades cardiopulmonares y renales, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, toxemia del embarazo y lactancia
010.000.4552.00	**SEROALBÚMINA HUMANA O ALBÚMINA HUMANA**	Intravenosa Adultos y niños: De acuerdo a las necesidades del paciente, peso corporal, edad, condición cardiovascular, renal.	Solución inyectable: Cada envase contiene: Seroalbúmina humana o albúmina humana 10 g. Envase con 50 ml.	Sobrecarga vascular, alteraciones del ritmo cardiaco, salivación, náusea, vómito, escalofrío y fiebre.	Ninguna de importancia clínica.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, anemia grave e insuficiencia cardiaca
010.000.1931.00	**AMPICILINA**	ntramuscular o intravenosa. Adultos: 2 a 12 g divididos cada 4 a 6 horas. Niños: 100 a 200 mg/kg de peso corporal/día dividido cada 6 hrs	Cada frasco ámpula con polvo contiene: Ampicilina sódica equivalente a 500 mg de ampicilina. Envase con un frasco	Náusea, vómito.	Con probenecid y cimetidina aumentan su concentración plasmática.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las cefalosporinas y otras penicilinas.
010.000.1954.00 010.000.1955.00	**GENTAMICINA**	Intramuscular o infusión intravenosa (30 a 120 minutos). Adultos: De 3 mg/kg /día, administrar cada 8 horas. Dosis máxima 5 mg/kg/día. Niños: Prematuros: 2.5 mg/kg /día, administrar cada 18 horas.	Cada ampolleta contiene: Sulfato de gentamicina equivalente a 80 mg de gentamicina. Envase con ampolleta con 2 ml. Cada ampolleta contiene: Sulfato de gentamicina equivalente a 20 mg de gentamicina base. Envase con ampolleta con 2 ml.	Ototoxicidad (coclear y vestibular), nefrotoxicidad, bloqueo neuromuscular.	Aumentan sus efectos tóxicos con: Furosemida, cisplatino, indometacina, amfotericina B, vancomicina, ciclosporina A, cefalosporinas. Con penicilinas aumenta su efecto antimicrobiano.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Insuficiencia renal, botulismo, miastenia gravis, enfermedad de Parkinson.

		Neonatos: 2.5 mg/kg/día, administrar cada 8 horas. Niños: de 2 a 2.5 mg, administrar cada 8 horas.				
010.000.1921.00 010.000.1933.00	**BENCILPENICILINA SÓDICA CRISTALINA**	Intramuscular o intravenosa. Adultos: 1.2 a 24 millones/día dividida cada 4 horas según el caso. Niños: 25 000 a 300 000 UI/ kg de peso corporal/día dividida cada 4 horas según el caso.	Cada frasco ámpula con polvo contiene: Bencilpenicilina sódica Cristalina equivalente a 1000 000 UI de bencilpenicilina. Envase con un frasco ámpula, con o sin 2 ml de diluyente. Bencilpenicilina sódica Cristalina equivalente a 5 000 000 UI de bencilpenicilina. Envase con un frasco ámpula.	Reacciones de hipersensibilidad que incluye choque anafiláctico, glositis, fiebre, dolor en el sitio de inyección.	Con probenecid aumenta la concentración plasmática de las penicilinas. Sensibilidad cruzada con cefalosporinas y otras penicilinas. Con analgésicos no esteroideos aumenta la vida media de las penicilinas.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco.
010.000.1928.00	**DICLOXACILINA**	Intravenosa o intramuscular. Adultos y niños mayores de 40 kg: 250 a 500 mg cada 6 horas. Niños: Neonatos: 5 a 8 mg/ kg de peso corporal/día, dividir dosis cada 6 horas. Niños de 1 mes a 10 años: 25 a 50 mg/kg de peso corporal/día, administrar dosis dividida cada 6 horas.	Cada frasco ámpula con polvo contiene: Dicloxacilina sódica equivalente a 250 mg de dicloxacilina. Envase frasco	Náusea, vómito, diarrea, colitis pseudomembranosa. Reacciones alérgicas leves (erupción cutánea, prurito, etc.). Reacciones alérgicas graves (anafilaxia, enfermedad del suero), nefritis intersticial, neutropenia.	El ácido acetilsalicílico aumenta su concentración. Las tetraciclinas pueden antagonizar su acción bactericida.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las penicilinas. Precauciones: Insuficiencia renal.
010.000.1937.00	**CEFTRIAXONA**	Niños: 50 a 75 mg/kg de peso corporal/día, cada 12 horas.	Cada frasco ámpula con polvo contiene: Ceftriaxona sódicaequivalente a 1 g de ceftriaxona. Envase con un frasco ámpula y 10 ml de diluyente	Angioedema, broncoespasmo, rash, urticaria, náusea, vómito, diarrea, colitis pseudomembranosa, neutropenia, en ocasiones agranulocitosis, flebitis.	Con furosemida y aminoglucósidos, aumenta el riesgo de lesión renal. Se incrementa su concentración plasmática con probenecid.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Insuficiencia renal.
010.000.4251.00	**VANCOMICINA**	Intravenosa. Adultos: 15 mg/kg de peso corporal/día; dividir la dosis cada 12 horas. Niños: 10 – 15 mg/kg de peso corporal/día; dividir la dosis cada 12 horas.	Cada frasco ámpula con polvo contiene: Clorhidrato de vancomicina equivalente a 500 mg de vancomicina. Envase con un frasco ámpula	Ototoxicidad, náusea, fiebre, hipersensibilidad, superinfecciones.	Con aminoglucósidos, amfotericina B y cisplatino aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

7.4. Protocolo de Búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos con la temática de **DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO SEPSIS NEONATAL.** Se realizó en PubMed, sitios Web especializados de guías de práctica clínica y del área clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **inglés o español.**
- Documentos publicados del **1 de enero de 2012 al 15 de agosto de 2018.**
- **Documentos enfocados a humanos (recién nacidos).**

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma, diferente al español o inglés.

7.4.1. *Búsqueda de Guías de Práctica Clínica*

Se realizó la búsqueda en PubMed, utilizando el término MeSh Sepsis **considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron 13** resultados, no se utilizó ningún documento.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Sepsis"[Mesh] AND ((Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2019/02/15"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "infant, newborn"[MeSH Terms])	13

A continuación se realizó la búsqueda en PubMed con los términos MESH **"**Sepsis" y "shock, septic", con los criterios de inclusión y exclusión definidos, sin considerar grupo etario. Se obtuvieron **9** resultados de los cuales se utilizó **1** documento en la actualización de la guía.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Sepsis"[Mesh] AND "shock, septic"[MeSH Terms] AND ((Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2019/02/15"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))	9

Posteriormente se realizó la búsqueda con los términos MeSh “sepsis” y "practice guidelines as topic" con los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron **58** resultados de los cuales se utilizó **1** documento en la actualización de la guía.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Sepsis"[Mesh] AND "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] AND (("2012/01/01"[PDAT] : "2019/02/15"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "infant, newborn"[MeSH Terms])	58

Además se realizó la búsqueda de GPCs en los sitios Web especializados enlistados a continuación:

SITIOS WEB	ALGORITMO DE BÚSQUEDA	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
GIN	"neonatal sepsis"	0	0
GIN	"neonatal septic shock"	0	0
SIGN	"neonatal sepsis"	0	0
SIGN	"neonatal septic shock"	0	0

NICE	"neonatal sepsis" Document type: guidance Guidance category= clinical guidelines NICE guidelines Status: published	2	2
NICE	"neonatal septic shock"	0	0
CMA INFOBASE	"neonatal sepsis"	0	0
CMA INFOBASE	"neonatal septic shock"	0	0
Base Internacional de Guías GRADE	"neonatal sepsis"	0	0
Base Internacional de Guías GRADE	"neonatal septic shock"	0	0
ECRI	"neonatal sepsis"	1	0
ECRI	"neonatal septic shock"	0	0
GUÍASALUD	Sepsis neonatal	0	0
GUÍASALUD	Choque séptico neonatal	0	0
GUÍAS AUGE. MINISTERIO SALUD. CHILE.	Sepsis neonatal	0	0
GUÍAS AUGE. MINISTERIO SALUD. CHILE.	Choque séptico neonatal	0	0
Australian Clinical Practice Guidelines	Free text: "neonatal sepsis"	0	0
Australian Clinical Practice Guidelines	Free text: "neonatal septic shock"	0	0
NHS EVIDENCE	"neonatal sepsis" "neonatal septic shock" Evidence type: Guidance from: 01/01/2012 - 15/02/2019	1	1
TOTAL		**4**	**3**

7.4.2. Búsqueda de Revisiones Sistemáticas

Se realizó la búsqueda en PubMed con **el término MeSh "sepsis" considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron 103** resultados, de los cuales se utilizaron **7** documentos en la actualización de la guía en cuestión.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Sepsis"[Mesh] AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2019/02/15"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "infant, newborn"[MeSH Terms])	103

Además, se buscaron revisiones sistemáticas en los sitios Web especializados enlistados a continuación:

SITIOS WEB	ALGORITMO DE BÚSQUEDA <ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA>	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
COCHRANE LIBRARY	*"neonatal sepsis" in Title, Abstract, Keywords* in *Cochrane Reviews*'	20	2 (Ya se habían obtenido como resultado en búsqueda anterior)
NHS EVIDENCE	"neonatal sepsis" Evidence type: Systematic Reviews Area of interest: Clinical From= 01/01/2012 to 15/02/2019	64	5 (2 de éstos ya se habían obtenido como resultado en búsquedas anteriores)
TOTAL		**84**	**7 (4 de éstos ya se habían obtenido como resultado en búsquedas anteriores.**

7.4.3. Búsqueda de Ensayos Clínicos Aleatorizados y Estudios Observacionales

La búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados se realizó en PubMed, de acuerdo a los criterios definidos, utilizando el término MeSh **"Sepsis". Se obtuvieron 132** resultados, de los cuales se utilizaron **4** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Sepsis"[Mesh] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2019/02/15"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "infant, newborn"[MeSH Terms])	132

A continuación se realizó la búsqueda de estudios de evaluación, considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos; utilizando el término MeSh "Sepsis". Se obtuvieron **76** resultados, de los cuales se utilizó **1** documento en la actualización de la GPC.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Sepsis"[Mesh] AND (Evaluation Studies[ptyp] AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2019/02/15"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "infant, newborn"[MeSH Terms])	76

También se realizó la búsqueda de Reviews**,** considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos; utilizando el término MeSh "Sepsis". Se obtuvieron **333** resultados, de los cuales se utilizó **1** documento en la actualización de la GPC.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Sepsis"[Mesh] AND (Review[ptyp] AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2019/02/15"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "infant, newborn"[MeSH Terms])	333

Se presentan los sitios Web de los que se obtuvieron documentos con información relevante a la actualización de la guía.

SITIOS WEB	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
World Health Organization (WHO)	2 (Utilizados en la introducción)
PubMed Central (PMC)	11

Además, se retomaron 3 referencias bibliográficas utilizadas en la versión anterior de la guía de práctica clínica

7.5. Escalas de Gradación

Escala de Calidad de la Evidencia de la American Academy of Pediatrics

<table>
<tr><th>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</th><th>PREDOMINIO DEL BENEFICIO O PERJUICIO</th><th>BENEFICIOS Y PERJUICIOS BALANCEADOS</th></tr>
<tr><td>NIVEL A
Intervención: Estudios bien conducidos y diseñados, meta-análisis en poblaciones aplicables.
Diagnóstico: Estudios de estándar de oro independientes.</td><td>Recomendación FUERTE</td><td rowspan="3">Recomendación DÉBIL (basada en el balance de beneficios y perjuicios)</td></tr>
<tr><td>NIVEL B
Estudios o estudios diagnósticos con limitaciones menores; Hallazgos consistentes de múltiples estudios observacionales.</td><td rowspan="2">Recomendación MODERADA</td></tr>
<tr><td>NIVEL C
Estudios observacionales únicos o pocos o múltiples estudios con hallazgos inconsistentes o limitaciones mayores.</td></tr>
<tr><td>NIVEL D
Opinión de expertos, reporte de caso, o punto de buena práctica.</td><td>Recomendación DÉBIL (basada en estudios de baja calidad)</td><td>No se puede realizar una recomendación</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>NIVEL X
Situaciones excepcionales donde los estudios de validación no pueden realizarse y el beneficio o perjuicio claramente predomina.</td><td>Recomendación FUERTE
Recomendación DÉBIL</td><td></td></tr>
</table>

Adaptado de: Pediatrics 2017;140(3):e20171904

7.6. Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave

Diagnóstico(s) Clínico(s):			
CIE-10	P36 Sepsis bacteriana del recién nacido (P36.0 a P36.5, P36.8 y P36.9), P39 Otras infecciones específicas del período perinatal, P61.5 Neutropenia neonatal transitoria, A41.9 Septicemia, no especificada (Choque séptico)		
Código del CMGPC:	GPC-SS-203-19		
SEPSIS NEONATAL			**Calificación de las recomendaciones**
POBLACIÓN BLANCO	**USUARIOS DE LA GUÍA**	**NIVEL DE ATENCIÓN**	
Recién nacidos de 0 a 28 días	Médico pediatra, médico pediatra neonatal, médico pediatra infectólogo, médico de urgencias, médico en medicina crítica pediátrica, médico general, médicos familiares, personal médico en formación	Segundo o tercer nivel	**(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)**
DIAGNÓSTICO			
Se utilizaron los diversos criterios clínicos para establecer la sospecha de sepsis, tomando en cuenta que el grado de manifestación clínica es muy variable, dependiente de la virulencia del patógeno y de los mecanismos de defensa del huésped			
Se realizó hemocultivo para determinar el diagnóstico definitivo de sepsis neonatal			
TRATAMIENTO			
El algoritmo de manejo debe estar basado en los factores de riesgo presentes y enfocarse a la observación o inicio de antibiótico profiláctico			
Se recomendó iniciar en el RN pretérmino y a término como esquema antibiótico inicial (empírico) para infección neonatal temprana: ampicilina más un aminoglucósido (gentamicina o amikacina)			
Se usaron las cefalosporinas de tercera generación en monoterapia o combinadas como antibióticoterapia de segunda línea			
Considerar el uso de amikacina o de piperacilina con tazobactam como monoterapia en los casos de resistencia conocida al tratamiento estándar			
COMPLICACIONES			
Los RN que sufren de sepsis neonatal enfrentan un mayor riesgo de muerte prematura y alteraciones neurológicas			
Se dio prioridad al seguimiento del RN con alteración en el neurodesarrollo, sobre todo en países de bajos ingresos			
CHOQUE SÈPTICO			
Se inició la evaluación con una historia clínica completa, con especial énfasis en los factores maternos, perinatales y posnatales			
Se consideraron como estudios básicos ante la sospecha de choque séptico: gases sanguíneos arteriales (gasometría), lactato sérico, conteo sanguíneo completo con diferencial, química sanguínea, hemocultivo, líquido cefalorraquideo, orina u otro foco potencial (ocular, pústulas, lesiones de piel, articulaciones, traqueal), Grupo sanguíneo y Rh			
REFERENCIA OPORTUNA			
Se recomendó referir a los RN menores de 34 semanas de gestación y de 1500 g de peso, al tercer nivel de atención en cuanto se tenga la posibilidad de hacerlo, por la incidencia de complicaciones a corto plazo			
RESULTADOS			
Total de recomendaciones cumplidas (1)			
Total de recomendaciones no cumplidas (0)			
Total de recomendaciones que no aplican al caso evaluado (NA)			
Total de recomendaciones que aplican al caso evaluado			
Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones evaluadas (%)			
Apego del expediente a las recomendaciones clave de la GPC (SI/NO)			

8. Glosario y Abreviaturas

Choque séptico: subconjunto de sepsis en el que existen graves alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas asociadas a un mayor riesgo de mortalidad que con solo sepsis

Recién nacidos a término: aquellos nacidos entre la 37a 41 semanas de gestación

Recién nacidos prematuros: aquellos nacidos con menos de 37 semanas de gestación

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: afección grave por la que se inflama todo el cuerpo. La causa puede ser una infección bacteriana grave (sepsis), un trauma o pancreatitis. Se caracteriza por pulso rápido, presión arterial baja, temperatura del cuerpo alta o baja, y recuento de glóbulos blancos alto o bajo. La afección puede conducir a una insuficiencia orgánica múltiple y a conmoción. También se llama SRIS

Sepsis: trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del huésped a la infección

Sepsis neonatal: síndrome clínico en un nacido de 28 días de vida o menos, que se manifiesta por signos sistémicos de infección y aislamiento de un patógeno bacteriano del torrente sanguíneo. Se carece de una definición de consenso para la sepsis neonatal.

Sepsis de inicio temprano: aparición de síntomas de infección (probada o sospecha) dentro de las primeras 72 horas de vida, aunque algunos expertos consideran en la definición a las infecciones que ocurren antes de los 7 días de vida.

Sepsis de inicio tardío se define como la aparición de los síntomas de infección (probada o sospecha) de inicio >72 horas de vida en neonatos ≤28 días de edad.

ABREVIATURAS:

AL: América Latina
CI: Intervalo de confianza
ECMO: Oxigenación con membrana extracorpórea
G-FEC: Factor estimulante de colonias de granulocitos
GRADE: The grading of recommendations assessment, development and evaluation
IL: Interleucinas
LCR: Líquido cefalorraquídeo
LR: Razón de verosimilitud (del inglés likehood ratio)
MA: Metaanálisis
NICE: The National Institute for Health and Care excellence
OR: Razón de momios (del inglés, Odds Ratio)
PCR: Proteína C reactiva
PL: Punción lumbar
RN: Recién nacido

RR: Riesgo relativo
RS: Revisión sistemática
SIGN: Scottish intercollegiate guidelines network
SN: Sepsis neonatal de inicio temprano
SNT: Sepsis neonatal de inicio tardío

9. Bibliografía

1. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2014:CD005496. doi:10.1002/14651858.CD005496.pub4.
2. Bakhuizen SE, De Haan TR, Teune MJ, Van Wassenaer-Leemhuis AG, Van Der Heyden JL, Van Der Ham DP, et al. Meta-analysis shows that infants who have suffered neonatal sepsis face an increased risk of mortality and severe complications. Acta Paediatr Int J Paediatr 2014;103:1211–8. doi:10.1111/apa.12764.
3. Bang AT, Bang RA, Baitule SB, Reddy MH, Deshmukh MD. Effect of home-based neonatal care and management of sepsis on neonatal mortality: field trial in rural India. Lancet 1999;354:1955–61. doi:10.1016/0009-2541(73)90026-0.
4. Baqui AH, El-Arifeen S, Darmstadt GL, Ahmed S, Williams EK, Seraji HR, et al. Effect of community-based newborn-care intervention package implemented through two service-delivery strategies in Sylhet district, Bangladesh: a cluster-randomised controlled trial. Lancet 2008;371:1936–44. doi:10.1016/S0140-6736(08)60835-1.
5. Blanchard AC, Quach C, Autmizguine J. Staphylococcal infections in infants: Updates and current challenges. Clin Perinatol 2015;42:119–32. doi:10.1016/j.clp.2014.10.013.
6. Cantey JB, Lopez-Medina E, Nguyen S, Doern C, Garcia C. Empiric Antibiotics for Serious Bacterial Infection in Young Infants: Opportunities for Stewardship. Pediatr Emerg Care 2015;31:568–71. doi:10.1097/PEC.0000000000000400.
7. Carr R, Modi N, Doré CJ. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. Cochrane Database Syst Rev 2009. doi:10.1002/14651858.CD003066.
8. Chan GJ, Lee ACC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Prevalence of early-onset neonatal infection among newborns of mothers with bacterial infection or colonization: A systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis 2015;15:1–16. doi:10.1186/s12879-015-0813-3.
9. Lineamientos para la Referencia y contrareferencia de pacientes pediátricos de población abierta de la Ciudad de México y área conurbada del Estado de México. Comité de Referencia y Contrareferencia Pediátrica. Disponible en: http://himfg.com.mx/descargas/documentos/principal/referenciavs/LINEAMIENTOSYREGLAMENTO/LINEAMIENTO_2017.pdf
10. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. The American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock: Executive Summary. vol. 18. 2017. doi:10.1097/PCC.0000000000001259.
11. Boode WP, van der Lee R, Eriksen BH, Nestaas E, Dempsey E, Singh Y, Austin T, El-Khuffash A; European Special Interest Group 'Neonatologist Performed Echocardiography' (NPE). The role of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and managementof neonatal shock. Pediatr Res. 2018 Jul;84(Suppl 1):57-67.
12. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns ≥ 34 weeks' gestation. Pediatrics 2014;133:30–6. doi:10.1542/peds.2013-1689.
13. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. Lancet Respir Med 2018;6:168–70. doi:10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
14. Fowlie PW, Schmidt B. Diagnostic tests for bacterial infection from birth to 90 days - A systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998;78:92–8. doi:10.1136/fn.78.2.F92.
15. Fuchs A, Bielicki J, Mathur S, Sharland M, Van Den Anker JN. Reviewing the WHO guidelines for antibiotic use for sepsis in neonates and children. Paediatr Int Child Health 2018;38:S3–15. doi:10.1080/20469047.2017.1408738.
16. Giesinger RE, McNamara PJ. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. Semin Perinatol 2016;40:174–88. doi:10.1053/j.semperi.2015.12.005.
17. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas AM. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis - a systematic review. Infect Dis (Auckl) 2015;47:117–24. doi:10.3109/00365548.2014.971053.
18. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin Jr. DK, Li J, Reese H C, et al. Use of the Complete Blood Cell Count in Early-Onset Neonatal Sepsis. Pediatr Infect Dis J 2012;31:799–802. doi:10.1097/INF.0b013e318256905c.Use.
19. Hou T, Huang D, Zeng R, Ye Z, Zhang Y. Accuracy of serum interleukin (IL)-6 in sepsis diagnosis: A systematic review and meta-analysis. Int J Clin Exp Med 2015;8:15238–45. doi:10.1371/journal.pone.0133057.
20. Kohli-Lynch M, Russell NJ, Seale AC, Dangor Z, Tann CJ, Baker CJ, et al. Neurodevelopmental Impairment in Children after Group B Streptococcal Disease Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. Clin Infect Dis 2017;65:S190–9. doi:10.1093/cid/cix663.
21. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, Kipnis P, Escobar GJ. A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. JAMA Pediatr. 2017 Apr 1;171(4):365-371. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4678.

22. Lacaze-Masmonteil T, Rosychuk RJ, Robinson JL. Value of a single C-reactive protein measurement at 18 h of age. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014;99:76–80. doi:10.1136/archdischild-2013-303984.
23. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, Edmond KM, Lawn JE, Heath PT, et al. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. Clin Infect Dis 2017;65:S160–72. doi:10.1093/cid/cix656.
24. Markovitz BP, Goodman DM, Watson RS, Bertoch D, Zimmerman J. A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: What is the role of steroids? Pediatr Crit Care Med 2005;6:270–4. doi:10.1097/01.PCC.0000160596.31238.72.
25. Masarwa R, Paret G, Perlman A, Reif S, Raccah BH, Matok I. Role of vasopressin and terlipressin in refractory shock compared to conventional therapy in the neonatal and pediatric population: A systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. Crit Care 2017;21:1–11. doi:10.1186/s13054-016-1589-6.
26. 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 2010;99:665–72. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01687.x.
27. Modi N, Doré CJ, Saraswatula A, Richards M, Bamford KB, Coello R, et al. A case definition for national and international neonatal bloodstream infection surveillance. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94:8–13. doi:10.1136/adc.2007.126458.
28. Mtitimila EI, Cooke RW. Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis. Cochrane Database Syst Rev 2004. doi:10.1002/14651858.CD004495.pub2.
29. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CRJC. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: A systematic review. Lancet 2012;379:445–52. doi:10.1016/S0140-6736(11)61577-8.
30. National Institute of Health and Care Excellence. Neonatal infection (Neonatal infection (early onset): early onset): antibiotics for pre antibiotics for prev vention and treatment ention and treatment Clinical guideline. 2012. doi:10.1080/02640414.2016.1154591.
31. Newman T, Puopolo K, Wi S, Drape D, Escobar G. Interpreting Complete Blood Counts Soon After Birth in Newborns at Risk for Sepsis. Pediatrics 2010;126:903–9. doi:10.1542/peds.2010-0935.Interpreting.
32. Ohlin A, Björkqvist M, Montgomery SM, Schollin J. Clinical signs and CRP values associated with blood culture results in neonates evaluated for suspected sepsis. Acta Paediatr Int J Paediatr 2010;99:1635–40. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01913.x.
33. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2015;2015. doi:10.1002/14651858.CD001239.pub5.
34. Opiyo N, English M. What clinical signs best identify severe illness in young infants aged 0-59 days in developing countries? Asystematic review. Arch Dis Child 2011;96:1052–9. doi:10.1136/adc.2010.186049.
35. Pammi M, Flores A, Versalovic J, Leeflang MMG. Molecular assays for the diagnosis of sepsis in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2017:1–92. doi:10.1002/14651858.CD011926.
36. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2015;2015. doi:10.1002/14651858.CD004205.pub3.
37. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the Probability of Neonatal Early-Onset Infection on the Basis of Maternal Risk Factors. Pediatrics 2011;128:e1155–63. doi:10.1542/peds.2010-3464.
38. Ramasamy S, Biswal N, Bethou A, Mathai B. Comparison of two empiric antibiotic regimen in late onset neonatal sepsis-a randomized controlled trial. J Trop Pediatr 2014;60:83–6. doi:10.1093/tropej/fmt080.
39. Rastogi S, Rojas M, Rastogi D, Haberman S. Neonatal morbidities among full-term infants born to obese mothers. J Matern Fetal Neonatal Med 2015;131:1796–803. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010270.Hospital.
40. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. vol. 45. 2017. doi:10.1097/CCM.0000000000002255.
41. Sankar J, Ismail J, Sankar MJ, Suresh CPS, Meena RS. Fluid bolus over 15-20 versus 5-10 minutes each in the first hour of resuscitation in children with septic shock: A randomized controlled trial. Pediatr Crit Care Med 2017;18:e435–45. doi:10.1097/PCC.0000000000001269.
42. Seale AC, Blencowe H, Zaidi A, Ganatra H, Syed S, Engmann C, et al. Neonatal severe bacterial infection impairment estimates in South Asia, sub-Saharan Africa, and Latin America for 2010. Pediatr Res 2014;74:73–85. doi:10.1038/pr.2013.207.
43. Seale AC, Obiero CW, Berkley JA. Rational development of guidelines for management of neonatal sepsis in developing countries. Curr Opin Infect Dis 2015;28:225–30. doi:10.1097/QCO.0000000000000163.
44. Singh Y, Katheria AC, Vora F. Advances in Diagnosis and Management of Hemodynamic Instability in Neonatal Shock. Front Pediatr 2018;6:2. doi:10.3389/fped.2018.00002.

45. de Souza Rugolo LMS, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, de Almeida MFB, Lopes JM de A, Marba STM, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants: A Brazilian neonatal research network study. J Trop Pediatr 2014;60:415–21. doi:10.1093/tropej/fmu038.
46. Stocker M, van Herk W, el Helou S, Dutta S, Fontana MS, Schuerman FABA, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns). Lancet 2017;390:871–81. doi:10.1016/S0140-6736(17)31444-7.
47. Su G, Fu Z, Hu L, Wang Y, Zhao Z, Yang W. 16S ribosomal ribonucleic acid gene polymerase chain reaction in the diagnosis of bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015;10:1–15. doi:10.1371/journal.pone.0127195.
48. Tewari VV, Jai N. Monotherapy with Amikacin or Piperacillin-Tazobactum Empirically in Neonates at Risk for Early-Onset Sepsis: A Randomized Controlled Trial. J Trop Pediatr 2014;60:297–302. doi:10.1093/tropej/fmu017.
49. The Young Infants Clinical Signs Study Group. Clinical signs that predict severe illness in children under age 2 months: a multicentre study. Lancet 2008;371:135–42.
50. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 2011;37:747–62. doi:10.1007/s00134-011-2174-8.
51. Wójkowska-Mach J, Gulczyńska E, Nowiczewski M, Borszewska-Kornacka M, Domańska J, Merritt TA, et al. Late-onset bloodstream infections of Very-Low-Birth-Weight infants: Data from the Polish Neonatology Surveillance Network in 2009-2011. BMC Infect Dis 2014;14:1–8. doi:10.1186/1471-2334-14-339.
52. World Health Organization W. MCEE-WHO methods and data sources for child causes of death 2000-2016. Glob Heal Estim Tech Pap WHO/HMM/IER/GHE/20181 2018:1–18. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/.
53. World Health Organization W. WHO Recommendations on newborn Health Guidelines approved by the WHO guidelines Review Committe. 2017.
54. Zhou M, Cheng S, Yu J, Lu Q. Interleukin-8 for diagnosis of neonatal sepsis: A meta-analysis. PLoS One 2015;10:1–12. doi:10.1371/journal.pone.0127170.

10. Agradecimientos

Se agradece a las autoridades de la **Secretaría de Salud** y del **Instituto Mexicano del Seguro Social** las gestiones realizadas para que el personal adscrito que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por **CENETEC** y el apoyo, en general, al trabajo del coordinador y de los autores.

Un agradecimiento especial a la **Academia Mexicana de Pediatría**, por facilitar sus instalaciones para llevar a cabo la discusión y conclusión de la presente guía, con mención especial a su presidente **Dr. Javier Mancilla Ramírez**.

Asimismo, se agradece a los médicos especialistas que integraron el panel Delphi por colaborar en la calificación y validación de las evidencias de la presente guía.

11. Comité Académico

CENTRO NACIONAL DE EXCELENCIA TECNOLÓGICA EN SALUD (CENETEC)

Dr. Francisco Ramos Gómez	*Director General*
Dr. Jesús Ojino Sosa García	*Director de Integración de GPC*
Dr. Arturo Ramírez Rivera	*Subdirector de GPC*
Dra. Violeta Estrada Espino	*Departamento de validación y normatividad de GPC*
Dr. Jorge Alberto Guadarrama Orozco	*Coordinador de guías de medicina interna*
Dr. Miguel Patiño González	*Coordinador de guías de medicina interna*
Dra. Mónica Rosalía Loera Pulido	*Coordinadora de guías de ginecología y obstetricia*
Dr. Joan Erick Gómez Miranda	*Coordinador de guías de cirugía*
Dr. Christian Fareli González	*Coordinador de guías de cirugía*
Dra. Lourdes Amanecer Bustamante Lambarén	*Coordinadora de guías de pediatría*
Lic. José Alejandro Martínez Ochoa	*Investigación documental*
Dr. Pedro Nieves Hernández	*Subdirector para la gestión de GPC*
Dra. Maricela Sánchez Zúñiga	*Departamento de apoyo científico para GPC*

12. Directorio Sectorial y del Centro Desarrollador

DIRECTORIO SECTORIAL

Secretaría de Salud
Dr. José Narro Robles
Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social
Mtro. Tuffic Miguel Ortega
Director General

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
Lic. José Reyes Baeza Terrazas
Director General

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia
Lic. Laura Barrera Fortoul
Titular del Organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos
Mtro. Carlos Alberto Treviño Medina
Director General

Secretaría de Marina Armada de México
Almte. Vidal Francisco Soberón Sanz
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional
Gral. Salvador Cienfuegos Zepeda
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General
Dr. Jesús Ancer Rodríguez
Secretario del Consejo de Salubridad General

DIRECTORIO DEL CENTRO DESARROLLADOR

13. Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica

Dra. Asa Cristina Laurell ***Subsecretaria de Integración y Desarrollo del Sector Salud***	Presidente
Dr. Hugo López-Gatell Ramírez ***Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud***	Titular
Dr. Alejandro Mohar Betancourt ***Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad***	Titular
Mtra. Angélica Ivonne Cisneros Lujan ***Comisionada Nacional de Protección Social en Salud***	Titular
Dra. María Eugenia Lozano Torres ***Secretaria Técnica del Consejo Nacional de Salud***	Titular
Dr. José Ignacio Santos Preciado ***Secretario del Consejo de Salubridad General***	Titular
Gral. Bgda. M.C. Ramón Arturo Valdés Espinosa ***Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional***	Titular
Cap. Nav. SSN. M.C. Derm. Luis Alberto Bonilla Arcaute ***Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina Armada de México***	Titular
Dr. Víctor Hugo Borja Aburto ***Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social***	Titular
Dr. Ramiro López Elizalde ***Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado***	Titular
Dr. Rodolfo Lehmann Mendoza ***Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos***	Titular
Mtro. José Luis García Espinosa ***Directora General de Integración del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia***	Titular
Dra. María Virginia Rico Martínez ***Director General de Rehabilitación del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia***	Titular
Dr. Onofre Muñoz Hernández ***Comisionado Nacional de Arbitraje Médico***	Titular
Dr. Sebastián García Saisó ***Director General de Calidad y Educación en Salud***	Titular
Dra. Elsa Ladrón de Guevara Morales ***Director General de Evaluación del Desempeño***	Titular
Lic. Juan Carlos Reyes Oropeza ***Director General de Información en Salud***	Titular
Dr. Francisco Ramos Gómez ***Director General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud***	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Dr. Alfredo Gobera Farro ***Secretario de Salud y Coordinador General de Servicios de Salud del Estado de Querétaro***	Titular 2018-2019
MSP. Alejandra Aguirre Crespo ***Secretaria de Salud y Directora General de los Servicios Estatales de Salud del Estado de Quintana Roo***	Titular 2018-2019
Dr. Rafael Gerardo Arroyo Yabur ***Secretario de Salud de Tabasco***	Titular 2018-2019
Dra. Teresita Corona Vázquez ***Presidenta de la Academia Nacional de Medicina de México***	Titular
Dr. Juan Miguel Abdo Francis ***Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía***	Titular
Dr. Javier Mancilla Ramírez ***Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría***	Titular
Lic. Héctor Valle Mesto ***Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C.***	Titular
Dr. Julio César Gómez Fernández. ***Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, A.C.***	Asesor Permanente
Dr. Heberto Arboleya Casanova ***Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales, A.C.***	Asesor Permanente
Dr. Roberto Simón Sauma ***Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C.***	Asesor Permanente
Dr. Sigfrido Rangel Frausto ***Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud***	Asesor Permanente
Dr. Jesús Ojino Sosa García ***Director de Integración de Guías de Práctica Clínica***	Secretario Técnico