

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

GPC

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de **SEPSIS y CHOQUE SÉPTICO** **DEL RECIÉN NACIDO,** en el Segundo y Tercer Nivel de Atención

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: SS-283-12

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



Vivir Mejor

Avenida Paseo de La Reforma # 450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, CP 06600, México, D. F.
<http://www.cenetec.salud.gob.mx>

Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC

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 han hecho un esfuerzo por asegurarse que la información aquí contenida sea completa y actual, por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, que incluye evidencias y recomendaciones, y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en algún 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.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita con fines de enseñanza y actividades no lucrativas dentro del Sistema Nacional de Salud.

Debe ser citado como: **Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención, México: Secretaría de Salud; Noviembre 2012.**

Esta guía puede ser descargada de Internet en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>

CIE-10: P36 Sepsis bacteriana del recién nacido (P36.0 – P36.9)
A41.9 Septicemia, no especificada (choque séptico)
R57 Choque, no clasificado en otra parte

GPC: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención

AUTORES Y COORDINADORES

Coordinadores:

Dra. Mónica Villa Guillén	Pediatra neonatóloga	Hospital Infantil de México Federico Gómez	Subdirectora de Asistencia Médica
---------------------------	----------------------	--	-----------------------------------

Autores:

Dra. Dina Villanueva García	Pediatra neonatóloga	Hospital Infantil de México Federico Gómez	Jefe de Servicio de Neonatología
-----------------------------	----------------------	--	----------------------------------

Dr. Víctor Manuel Pérez Robles	Pediatra infectólogo	Hospital Infantil de México Federico Gómez	Jefe del Departamento de Epidemiología Hospitalaria
--------------------------------	----------------------	--	---

Dr. Arturo Ramírez Rivera	Pediatra	CENETEC	Coordinador Metodológico
---------------------------	----------	---------	--------------------------

Validación interna:

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa	Pediatra infectólogo Maestro en Ciencias Médicas	Hospital Infantil de México Federico Gómez	Jefe del Servicio de Infectología
------------------------------	---	--	-----------------------------------

Validación externa:

ÍNDICE

1. Clasificación.....	5
2. Preguntas a Responder.....	6
3. Aspectos Generales.....	7
3.1 JUSTIFICACIÓN.....	7
3.2 OBJETIVO.....	8
3.3 DEFINICIÓN.....	9
4. Evidencias y Recomendaciones.....	10
4.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	11
4.2 ETIOLOGÍA.....	12
4.3 CLASIFICACIÓN DE SEPSIS NEONATAL.....	14
4.4 FACTORES DE RIESGO.....	15
4.5 PREVENCIÓN PRIMARIA.....	17
4.6 PROMOCIÓN DE LA SALUD.....	21
4.7 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO EN LA SEPSIS NEONATAL.....	22
4.8 EXÁMENES DE LABORATORIO Y BIOMARCADORES.....	25
4.9 ESTUDIOS DE GABINETE.....	39
4.10 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA SEPSIS NEONATAL.....	40
4.11 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA SEPSIS NEONATAL.....	45
4.12 COMPLICACIONES DE LA SEPSIS NEONATAL.....	50
4.12.1 MENINGITIS.....	51
4.12.2 CHOQUE SÉPTICO (EPIDEMIOLOGÍA).....	53
4.12.3 CHOQUE SÉPTICO (FISIOPATOLOGÍA).....	55
4.12.4 CHOQUE SÉPTICO (CLASIFICACIÓN).....	58
4.12.5 CHOQUE SÉPTICO (FACTORES DE RIESGO).....	59
4.12.6 CHOQUE SÉPTICO (DIAGNÓSTICO).....	60
4.12.7 CHOQUE SÉPTICO (TRATAMIENTO).....	61
4.13 CRITERIOS DE REFERENCIA-CONTRARREFERENCIA.....	63
4.14 SEGUIMIENTO.....	67
4.15 PRONÓSTICO.....	68
4.16 CRITERIOS DE ALTA.....	68
4.17 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN.....	70
5. Anexos.....	71
5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	71
5.1.1 PRIMERA ETAPA.....	71
5.1.2 SEGUNDA ETAPA.....	72
5.1.3 TERCERA ETAPA.....	73
5.1.4 CUARTA ETAPA.....	73
5.2 ESCALAS DE GRADACIÓN.....	75
5.3 TABLAS.....	78
5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO.....	84
5.5 LISTADO DE RECURSOS.....	85
5.6 TABLA DE MEDICAMENTOS.....	86
6. Glosario.....	100
7. Bibliografía.....	101
8. Agradecimientos.....	104
9. Comité Académico.....	105
10. Directorio Sectorial y del Centro Desarrollador.....	106
11. Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica.....	107

1. CLASIFICACIÓN

Catálogo Maestro: SS-283-12	
Profesionales de la salud	Pediatra, Pediatra neonatólogo. Pediatra infectólogo
Clasificación de La enfermedad	CIE-10: P36 Sepsis bacteriana del recién nacido (P36.0 – P36.9), A41.9 Septicemia, no especificada (choque séptico), R57 Choque, no clasificado en otra parte
Categoría de GPC	Segundo y tercer nivel de atención
Usuarios potenciales	Médicos generales, Médicos familiares, Médicos pediatras, Médicos pediatras neonatólogos, Médico pediatra urgenciólogo, Médico pediatra infectólogo, Médicos especialistas, Paramédicos, Paramédicos técnicos en urgencias, Enfermeras generales, Enfermeras especializadas, Técnicos en enfermería, Trabajadores sociales, Estudiantes, Investigadores
Tipo de organización desarrolladora	Secretaría de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez
Población blanco	Recién nacidos de 0-28 días de vida
Fuente de financiamiento/ Patrocinador	Secretaría de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez
Intervenciones y actividades consideradas	Identificación de factores de riesgo; educación sanitaria y consejería a la población; diagnóstico oportuno; clasificación de la sepsis neonatal; Evaluación y clasificación de la sepsis neonatal; tratamiento no farmacológico y farmacológico; prevención de complicaciones; limitación del daño; referencia oportuna
Impacto esperado en salud	La GPC contribuirá a: disminuir la tasa de morbilidad y mortalidad hospitalaria por sepsis en el recién nacido Mejorar supervivencia de sepsis neonatal Mejorar la calidad de vida de los pacientes supervivientes de sepsis neonatal
Metodología	<p>Definir el enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura Número de fuentes documentales revisadas: 69 Guías seleccionadas: 1 Revisiones sistemáticas: 5 Ensayos controlados aleatorizados: 6 Reporte de casos</p> <p>Validación del protocolo de búsqueda: Instituto Nacional de Salud Pública Adopción de guías de práctica clínica internacionales Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia Construcción de la guía para su validación Responder a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Responder a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones Emisión de evidencias y recomendaciones *</p>
Método de validación y adecuación	Método de Validación de la GPC: validación por pares clínicos Validación Interna: Dr. Sarbelio Moreno Espinosa, Hospital Infantil de México Federico Gómez Validación del protocolo de búsqueda: Lic. Max Alonso Chagoya Álvarez, CENETEC-Salud
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés
Registro y actualización	Catálogo Maestro: SS-283-12. Fecha de publicación: Noviembre 2012. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a su publicación

2. PREGUNTAS A RESPONDER

1. ¿Qué es la sepsis neonatal?
2. ¿Cuál es la epidemiología nacional e internacional de la sepsis neonatal?
3. ¿Cuál es la etiología de la sepsis neonatal?
4. ¿Cuál es la clasificación de la sepsis neonatal?
5. ¿Cuáles son los factores de riesgo de la sepsis neonatal?
6. ¿Cuáles son las acciones específicas de prevención primaria y secundaria en salud para la sepsis neonatal? Promoción de la salud
7. ¿Cuáles son los criterios de diagnóstico clínico de la sepsis neonatal?
8. ¿Cuáles son los exámenes de laboratorio y los biomarcadores que pueden apoyar el diagnóstico de la sepsis neonatal?
9. ¿Cuáles son los exámenes de gabinete que pueden confirmar el diagnóstico de la sepsis neonatal?
10. ¿Cuál es el tratamiento no farmacológico de sepsis neonatal?
11. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico de sepsis neonatal?
12. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes secundarias a sepsis neonatal:
 - a. Meningitis
 - b. Choque séptico
13. ¿Cuáles son los criterios de referencia para hospitalización de sepsis neonatal?
14. ¿Cuáles son los criterios de seguimiento en sepsis neonatal?
15. ¿Cuál es el pronóstico de sepsis neonatal?
16. ¿Cuáles son los criterios de referencia a un segundo o tercer nivel de atención de la sepsis neonatal?
17. ¿Cuáles son los criterios de egreso?
18. ¿Cuáles deben ser las líneas de investigación en sepsis neonatal?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 JUSTIFICACIÓN

Cada año, en el mundo mueren alrededor de 3.7 millones de **recién nacidos (RN)** durante las primeras 4 semanas de vida. La mayoría de esos niños nace en países en desarrollo y muere en casa. Casi 40% de las defunciones en menores de 5 años de edad se produce durante los 28 primeros días de vida (período neonatal) y hasta dos terceras partes de esas defunciones podrían prevenirse si las madres y los RN fueran objeto de intervenciones de eficacia comprobada. Hay tres causas que por sí solas dan cuenta de 80% de esas muertes; infecciones, asfixia y prematuridad (Darmstadt, 2005). El 75% de todas las muertes neonatales se produce durante la primera semana de vida y entre 25% a 45% durante las primeras 24 horas (Lawn, 2005). En ese período se produce la mayoría de las defunciones maternas. El 47% de todas las madres y RN de los países en desarrollo no recibe atención especializada durante el parto (Countdown to 2015, 2008); y 72% de todos los RN que nace fuera de un entorno hospitalario no recibe ningún tipo de atención posnatal (Fort AL, 2006). Son aún grandes las deficiencias de la continuidad de la atención (Declaración conjunta OMS/UNICEF, 2009).

En México, los fallecimientos registrados el 1^{er} día de vida del RN se deben a problemas relacionados fundamentalmente con dificultad respiratoria, inmadurez, anomalías congénitas y problemas durante el parto. Durante la 1^a semana se mezclan con las causas antes mencionadas las infecciones del RN, como la sepsis bacteriana y la neumonía congénita. Al rebasar la 1^a semana de vida, la sepsis bacteriana incrementa su frecuencia y le siguen en importancia los problemas respiratorios debidos a inmadurez de los recién nacidos (Lozano, 2005).

La sepsis en el período neonatal sigue siendo de gran importancia dado que presenta un alto grado de letalidad, un aumento considerable en los días de estancia hospitalaria y en los gastos económicos derivados de la atención. La frecuencia depende del tipo de unidad de atención y de la edad de gestación, entre otros. Se ha reportado una frecuencia de 1 a 5 casos por 1 000 nacidos vivos, pero en las unidades de cuidados intensivos neonatales se informa de 15 a 35, con una letalidad de entre 20% a 60% y que depende, entre otros factores, del diagnóstico temprano y del tratamiento inmediato (Darmstadt, 2005; Lawn, 2005; Countdown to 2015, 2008; Declaración conjunta OMS/UNICEF, 2009; Lozano, 2005).

La elaboración de esta guía de práctica clínica (GPC) sobre sepsis neonatal y choque séptico, se justifica, fundamentalmente, dada la mortalidad en menores de 5 años de edad en México, que en 2004 fue de 19.7%; se reportaron 83 menores de 1 año por cada 100 muertes en menores de 5 años, y el período neonatal temprano y tardío concentró 62% de la mortalidad en los menores de 1 año (Lozano, 2005).

Lo anterior hace fundamental la prevención y detección precoz de enfermedades infecciosas en el RN. En el momento actual, en México no hay guías de práctica clínica de sepsis neonatal que contribuyan a la identificación de RN con alto riesgo de sepsis neonatal, tales guías son herramienta para determinar aspectos clínicos y de laboratorio que permitan realizar un diagnóstico y tratamiento temprano con sustentación en decisiones y estrategias de tratamiento, basadas en un alto grado de evidencias científica, además de proporcionar los criterios de referencia y contrarreferencia a los centros hospitalarios de segundo y tercer nivel de atención para disminuir la mortalidad y las secuelas en el RN.

3.2 OBJETIVO

La Guía de Práctica Clínica *Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención* forma parte de las guías que integrarán el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Específico: Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

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 y 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 sepsis neonatal
- Diagnosticar y tratar oportunamente a los pacientes con sepsis neonatal
- Referir tempranamente, cuando esté indicado, a los pacientes con sepsis neonatal al segundo o tercer nivel de atención

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

3.3 DEFINICIÓN

La sepsis se incluye dentro del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), en presencia o como resultado de infección sospechada o confirmada. El espectro clínico de la sepsis comienza cuando una infección sistémica (bacteriemia, viremia o fungemia) o localizada (meningitis, neumonía, pielonefritis, entre otras) producen una afectación sistémica y pueden progresar a una sepsis grave, choque séptico y muerte (Alonso, 2009).

La sepsis neonatal se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida, aunque actualmente se tiende a incluir las sepsis diagnosticadas después de esta edad en RN de muy bajo peso <1 500 g (Coto, 2006).

En los últimos años se han ampliado de manera impresionante los conocimientos sobre la fisiopatología de la sepsis en neonatos. Hoy se sabe que el fenómeno de cascada séptica, que lleva a la disfunción orgánica múltiple, se debe más a una inadecuada respuesta autoinmunitaria que al daño tisular directo de la bacteria. Aunque muchas citocinas juegan un posible papel en la patogénesis y todas éstas han sido caracterizadas, sólo cuatro tienen un rol clínicamente importante: factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina (IL) 1 beta, IL-6 e IL-8. La interacción entre estas citocinas y las moléculas neutralizantes se cree define la presentación clínica y el pronóstico de la reacción séptica. La endotoxina de los Gram negativos que entra a la circulación sistémica es el principal inductor primario de la reacción séptica, pero en los RN los microorganismos causales de la sepsis son Gram positivos y sus exotoxinas. A diferencia de adultos y niños mayores en los que coexisten y se superponen dos fenómenos hemodinámicos llamados *choque frío* y *choque caliente*, los RN sépticos se presentan clínicamente más parecidos al choque frío con disminución del gasto cardíaco, mala perfusión, vasoconstricción, hipotensión, y se agrega un fenómeno de aumento de la resistencia vascular pulmonar, que deriva en hipertensión arterial pulmonar. Probablemente, en el RN esto tenga relación con inhibición del factor de relajación del endotelio (óxido nítrico) y con un importante aumento del tromboxano A₂, ampliamente demostrado en modelos animales (Orfali, 2004).

4. 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 la evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías y demás documentos seleccionados corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

El nivel de las evidencias y la gradación de las recomendaciones se mantienen respetando **la fuente original consultada o la escala seleccionada para ello**. Las evidencias se clasifican de forma numérica y las recomendaciones con letras; ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

El sistema de gradación utilizado en la guía está en el **Anexo: Escalas de Gradación**.

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

EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA



4.1 EPIDEMIOLOGÍA

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	La sepsis neonatal es un problema importante de salud pública mundial. Se ha estimado que la mayoría de los 4 millones de muertes neonatales que se presentan por año ocurren en países con ingresos medios o bajos.	3 [NICE] <i>Qazi, 2009</i>
E	Se estima que más de una tercera parte se debe a infección grave, y una cuarta parte a síndrome clínico de sepsis neonatal/neumonía.	3 [NICE] <i>Qazi, 2009</i>
E	Tres condiciones son responsables de la mayoría de estas muertes: <ul style="list-style-type: none"> • Infección • Asfixia al nacer • Consecuencias de la prematuridad/bajo peso al nacer 	1++ [NICE] <i>Zaidi, 2005</i>
E	De la mortalidad mundial neonatal anual reportada, 99% ocurre en países en desarrollo. La infección es una de las principales causales y se le ha estimado en 35% (1 076 000) como causa de todas las muertes neonatales, en particular la sepsis, neumonía y meningitis.	3 [NICE] <i>Lawn, 2009</i>
E	En Sudamérica y el Caribe la incidencia de sepsis neonatal se encuentra entre 3.5% y 8.9% por cada 1 000 nacidos vivos.	3 [NICE] <i>Vergnano, 2005</i>
E	En México , las causas de fallecimientos registrados durante la 1ª semana de vida son la sepsis bacteriana o la neumonía congénita. Al rebasar la 1ª semana de vida, la sepsis bacteriana domina la frecuencia.	1++ [NICE] <i>Lozano, 2005</i>
E	En México se ha reportado una incidencia de 4 a 15.4 casos por cada 1 000 nacidos vivos. En el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, en los últimos años se ha estimado en 2.3% del total de los nacimientos. En el Instituto Mexicano del Seguro Social, entre el 2004 y 2005,	2+ [NICE] <i>Rodríguez W, 2003</i> 4 [NICE] <i>Flores, 2009</i>

	se encontró una incidencia de sepsis de 3.4/1 000 RN vivos en 3 633 nacimientos.	4 [NICE] <i>Ramírez, 2007</i>
E	Actualmente la tasa de mortalidad en los recién nacidos tratados con antibióticos puede variar de entre 5% a 60%, con la mayor tasa en los países con menor ingreso.	1+ [NICE] <i>Thaver, 2009</i>
E	Las cifras de mortalidad son variables, según las características de los centros hospitalarios; se reportan entre 13% a 44%.	2+ [NICE] <i>Rodríguez, 2003</i>

4.2 ETIOLOGÍA

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	Los microorganismos involucrados muestran variaciones significativas en relación con: <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de presentación de la infección (temprana vs. tardía) • Edad de gestación (pretérmino vs. término) • Antecedentes de colonización materna • Profilaxis antimicrobiana materna intraparto • Factores de riesgo propios del RN • 	2++ [NICE] <i>Stoll, 2011</i>
E	Los bacilos Gram negativos son patógenos importantes de la sepsis neonatal en los países en desarrollo. En una revisión de 11 471 muestras de sangre se identificaron en al menos 60% de los hemocultivos positivos.	1++ [NICE] <i>Zaidi, 2005</i>

	<p><i>Klebsiella pneumoniae</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es uno de los patógenos más importantes en el período neonatal en los países en desarrollo • En las sepsis confirmadas en diferentes regiones del mundo la incidencia varió entre 16% a 28% • Su incidencia varía entre 4.1 y 6.3 por cada 1 000 nacidos vivos, con una tasa de mortalidad de entre 18% a 68% • En este mismo estudio, en México se reportó 7.1 casos por cada 100 admisiones hospitalarias 	<p>1++ [NICE] Zaidi, 2005</p>
	<p>El Estreptococo beta hemolítico del grupo B (SGB) es el agente etiológico más frecuente en Estados Unidos y Europa. En México, en un estudio de 1992 a 1996 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se reportaron como los agentes más frecuentes en 103 recién nacidos (53 RNT y 50 RNT, respectivamente) a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los cocos Gram positivos (55%) <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Enterococcus sp</i> • Seguidos por <i>Klebsiella sp</i> (16%) <p>No hubo diferencia significativa cuando se compararon entre las dos edades de gestación.</p>	<p>3 [NICE] Zamora, 1998</p>
	<p>Hay múltiples estudios en países en vías de desarrollo como el nuestro donde predominan los microorganismos Gram negativos, como el del estudio retrospectivo del Instituto Nacional de Pediatría donde <i>Klebsiella pneumoniae</i> fue el microorganismo más frecuente.</p>	<p>2+ [NICE] Rodríguez W, 2003</p>
	<p>En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del I.M.S.S., de 1994 a 1999, de un total de 242 RN con sospecha de sepsis, en 142 se identificaron con mayor frecuencia en sangre los siguientes microorganismos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gram positivos (n=70): <i>Staphylococcus aureus</i> y estafilococos coagulasa negativo • Gram negativos (n=62) <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Serratia marscences</i>, <i>Escherichia coli</i> y <i>Pseudomonas aeuroginosa</i> • <i>Candida albicans</i> (n=10) 	<p>2+ [NICE] Villegas, 2008</p>
	<p>La profilaxis antimicrobiana intraparto para estreptococos del grupo B ha reducido significativamente la sepsis neonatal de inicio temprano, aunque permanece como el agente más frecuente en el RN de término en países desarrollados. <i>Escherichia coli</i> es el patógeno más representativo de la sepsis de inicio temprano entre los RN pretérmino.</p>	<p>2++ [NICE] Stoll, 2011</p>

4.3 CLASIFICACIÓN DE SEPSIS NEONATAL

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>Según el mecanismo de transmisión la sepsis se clasifica en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vertical • Nosocomial 	<p>4 [NICE] Coto, 2006</p>
	<p>Las características de los mecanismos de transmisión vertical son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Posible existencia de complicaciones obstétricas consideradas factores de riesgo • Los microorganismos causantes se localizan en el canal vaginal • La infección se produce por vía ascendente al final de la gestación o por colonización durante el parto • Inicia en las primeras 72 horas de vida y frecuentemente en forma sobreaguda • Microorganismos como: estreptococos del grupo B y Escherichia coli son los que con mayor frecuencia se identifican en el recto y vagina materna al final de la gestación • La tasa de mortalidad varía de entre 10% a 30% 	<p>4 [NICE] Coto, 2006</p>
	<p>Las características de los mecanismos de transmisión nosocomial son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microorganismos procedentes del entorno hospitalario, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) • Colonizan al neonato por contacto del personal de salud (colonización de manos) o a partir de material contaminado • Inicia después de las 72 horas de vida y puede comenzar antes • Siempre se asocia algún factor de riesgo relacionado con el empleo de procedimientos invasivos de diagnóstico y tratamiento • Los microorganismos son diferentes a los de la sepsis vertical: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gram positivos: <i>Staphylococcus epidermidis</i> ○ Gram negativos: <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella</i> 	<p>4 [NICE] Coto, 2006 4 [NICE] Fernández, 2008</p>

	<p><i>pneumoniae</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y otras enterobacterias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Actualmente, tiene importancia creciente <i>Candida</i> sp en relación a la mayor supervivencia de los RN de muy bajo peso para edad de gestación • La tasa de mortalidad varía de entre 10% a 15%, y es mayor en la sepsis por Gram negativos y <i>Candida</i> sp 	
--	---	--

4.4 FACTORES DE RIESGO

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	Los factores maternos, ambientales y propios del huésped determinan que los neonatos expuestos a un microorganismo potencialmente patógeno desarrollen infecciones graves.	4 [NICE] <i>Orfali, 2004</i>
	El riesgo de desarrollar sepsis se debe en parte a la mayor vulnerabilidad de las barreras naturales y al compromiso del sistema inmune. Los siguientes son factores de riesgo para desarrollar sepsis: <ul style="list-style-type: none"> • Factores periparto • Exposición y colonización por microorganismos del tracto genital materno • Inmadurez del sistema inmune • Incremento de la exposición posnatal • Procedimientos invasivos en UCIN • Presión de selección por antibióticos 	4 [NICE] <i>Coto, 2006</i> 4 [NICE] <i>Fernández, 2008</i>
	Se recomienda identificar los siguientes factores de riesgo para desarrollar sepsis en los RN, para su vigilancia y manejo oportuno: Inmadurez del sistema inmune <ul style="list-style-type: none"> • Paso transplacentario reducido de IgG materna (pretérmino) • Inmadurez relativa de todos los mecanismos inmunes (fagocitosis, actividad del complemento y función de Linfocitos T) Exposición a microorganismos del tracto genital materno	D [NICE] <i>Coto, 2006</i> D [NICE] <i>Fernández, 2008</i>

	<ul style="list-style-type: none">• Infección amniótica por vía ascendente• Contacto y colonización con microorganismos durante el parto• Parto prematuro desencadenado por infección (corioamnionitis)• Rotura prematura o prolongada de membranas (>18 h)• Líquido amniótico fétido• Bacteriuria materna (sintomática y asintomática) <p>Factores periparto</p> <ul style="list-style-type: none">• Traumatismos de piel y vasos durante el parto• Lesión de cuero cabelludo por electrodos u otros procedimientos <p>Procedimientos invasivos en UCIN</p> <ul style="list-style-type: none">• Intubación endotraqueal prolongada• Colocación de catéteres intravasculares• Alimentación intravenosa• Drenajes pleurales• Fístula de líquido cefalorraquídeo <p>Incremento de la exposición posnatal</p> <ul style="list-style-type: none">• Presencia de otros neonatos colonizados• Hospitalización prolongada• Sobreocupación hospitalaria• Escasez de personal sanitario (sobrecarga de trabajo) <p>Pobres defensas de superficie</p> <ul style="list-style-type: none">• Piel fina, fácilmente erosionable (pretérmino) <p>Presión antibiótica</p> <ul style="list-style-type: none">• Aparición de microorganismos resistentes• Infección fúngica	
--	---	--

4.5 PREVENCIÓN PRIMARIA

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	El período neonatal temprano es el de mayor peligro (0 a 7 días de vida extrauterina), ya que tres cuartas partes de la mortalidad se presenta en este período, lo que hace fundamental implementar medidas de prevención y tratamiento oportuno.	1+ [NICE] <i>Lawn, 2009</i>
E	La prevención se puede realizar antes del nacimiento . Mejorar la salud y alimentación de la madre antes del parto está directamente asociado con mejores resultados en la salud neonatal.	3 [NICE] <i>Darmstadt, 2005</i>
E	Estudios controlados aleatorizados calórico-proteicos y de suplementación de multinutrientos han demostrado una reducción significativa en las tasas de prematuridad y mejora del peso al nacimiento, con impacto variable en la mortalidad.	4 [NICE] <i>Edmond, 2010</i>
R	Aunque no hay estudios que hayan valorado el impacto sobre tasas de sepsis neonatal es importante mantener una dieta materna equilibrada, ya que se ha asociado directamente a mejor salud neonatal y disminución de la restricción en el crecimiento neonatal.	A [NICE] <i>Haider, 2011</i> A [NICE] <i>Imdad, 2011</i>
E	La inmunización materna es importante para proveer a los RN una cantidad apropiada de anticuerpos al nacimiento.	4 [NICE] <i>Healy, 2007</i>
E	Se ha estimado que la vacunación contra <i>Streptococcus agalactiae</i> podría prevenir 4% de los nacimientos prematuros en EUA y de 60% a 70% de las infecciones neonatales por SGB.	4 [NICE] <i>Healy, 2007</i>
E	Estudios de inmunización conjugada tipo III materna contra <i>Streptococcus agalactiae</i> han demostrado excelente transferencia transplacentaria y persistencia de niveles protectores hasta los 2 meses de edad.	4 [NICE] <i>Healy, 2007</i>

	<p>Se recomienda realizar inmunización materna porque ayuda a prevenir los nacimientos prematuros y las infecciones neonatales por <i>Streptococcus agalactiae</i>.</p>	<p>D [NICE] <i>Healy, 2007</i></p>
	<p>Hay firme evidencia de que la práctica de lavado de manos durante la atención del parto disminuye las tasas de sepsis neonatal, tanto durante la atención en casa como en los centros de salud.</p>	<p>1++ [NICE] <i>Bhutta, 2005</i> 4 [NICE] <i>Rhee, 2008</i></p>
	<p>Durante el trabajo y la atención del parto se recomienda el lavado de manos.</p>	<p>A [NICE] <i>Bhutta, 2005</i> D [NICE] <i>Rhee, 2008</i></p>
	<p>Después del nacimiento y antes de revisar a todo RN, lavarse las manos para reducir las tasas de infección y la sepsis neonatal.</p>	<p>A [NICE] <i>Bhutta, 2005</i> D [NICE] <i>Rhee, 2008</i></p>
	<p>En Estados Unidos de América (EUA), la incidencia de la enfermedad por EGB de inicio temprano se mantuvo estable durante 1999 a 2001, un promedio de 0.47/1 000 nacidos vivos (NV); la incidencia se redujo a 0.32 en 2003 y se mantuvo estable en 0.34 en 2004. Durante 1996 a 2004, la incidencia de la enfermedad de inicio tardío varió poco, con un promedio de 0.35/1 000 NV, con tasas anuales que van desde 0.29 a 0.39/1 000 NV. La tasa de enfermedad de inicio tardío superó a la de inicio temprano, por primera vez en 2003, una tendencia que continuó en 2004. La incidencia de la enfermedad, tanto de inicio temprano como de inicio tardío, varió por ciudad en EUA.</p>	<p>3 [NICE] <i>CDC, 2005</i></p>
	<p>En 2002, el Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC), el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Academia Americana de Pediatría (AAP) publicaron guías que recomendaban la prevención perinatal invasiva por enfermedad por EGB.</p>	<p>3 [NICE] <i>CDC, 2005</i></p>

	<p>Este informe resume los resultados de ese análisis, el cual determinó que la incidencia de la enfermedad por EGB en los RN de 0 a 6 días (es decir, enfermedad de inicio temprano) en el año 2004 había disminuido en 31% de 2000 a 2001, se había implementado la detección universal en el período inmediatamente anterior. La incidencia de la enfermedad por EGB en los niños de 7 a 89 días (es decir, enfermedad de inicio tardío) se mantuvo sin cambios durante el período de 9 años revisados.</p>	<p style="text-align: center;">3 [NICE] <i>CDC, 2005</i></p>
	<p>Estudios recientes longitudinales han demostrado que una mujer colonizada con SGB durante el embarazo tiene un riesgo incrementado de colonización en el siguiente embarazo (38% a 53%). Se realizó un modelo de análisis-decisión para calcular el costo-efectividad de un estudio dirigido con tamiz para EGB vs. tratamiento universal para la prevención de sepsis por EGB de inicio temprano en mujeres colonizadas con EGB en su embarazo anterior. Se estimó un 0.41 de probabilidad de recurrencia de colonización de EGB en el siguiente embarazo. A todas las mujeres se les realizó tamiz para EGB con cultivo vaginal-rectal en embarazos a las 35 a 37 semanas de gestación, y a quienes resultaban positivas se les ministró tratamiento de profilaxis vs. tratamiento universal. El costo de la profilaxis materna se basó en el uso de 5 millones de unidades de penicilina G, seguido de una segunda dosis de 2.5 millones de unidades, se estimó que 55% de mujeres podrían recibir tratamiento de antibióticos intraparto a las ≥ 4 horas u otros antibióticos si existía anafilaxis a la penicilina en mujeres con historia de colonización por EGB en embarazo previo.</p>	<p style="text-align: center;">2++ [NICE] <i>Turrentine, 2009</i></p>
	<p>Los CDC, la ACOG y la AAP recomiendan el tamiz universal para mujeres embarazadas para diagnosticar colonización recto-vaginal por EGB entre las 35 a 37 semanas de gestación y la administración de profilaxis antibiótica intraparto a las portadoras.</p>	<p style="text-align: center;">D [NICE] <i>CDC, 2005</i></p>
	<p>Se recomienda una vigilancia continua necesaria para evaluar el impacto de las guías del 2002 sobre la enfermedad de inicio temprano y el efecto a largo plazo del uso intraparto generalizado de agentes antimicrobianos en la enfermedad neonatal por EGB, cuando la penicilina es aún el fármaco de primera línea para la profilaxis antimicrobiana intraparto, y la ampicilina, una alternativa aceptable.</p>	<p style="text-align: center;">D [NICE] <i>CDC, 2005</i></p>

<p>R</p>	<p>Se sugiere que el uso de profilaxis antibiótica intraparto universal en el siguiente embarazo de mujeres con colonización con EGB en su embarazo previo podría prevenir la enfermedad y representar un ahorro en costos, en comparación con la estrategia de realizar tamiz para la prevención de infección por EGB de inicio temprano.</p>	<p>C [NICE] <i>Turrentine, 2009</i></p>
<p>E</p>	<p>Muchas muertes se evitan a través de los programas existentes de salud materna como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atención prenatal • Cuidados de higiene durante el parto y el período posnatal • Lactancia materna temprana exclusiva • Manejo integral de enfermedades de la infancia 	<p>1+ [NICE] <i>Lawn, 2009</i></p>
<p>E</p>	<p>En el RN el retraso para recibir una atención adecuada y oportuna puede ser mortal y resultar en lesiones a largo plazo o discapacidad. Es también crucial el establecimiento de prácticas de salud que han evidenciado su utilidad, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La orientación a la madre en los primeros días después del nacimiento del RN • Aumentar la frecuencia exclusiva de alimentación al seno materno 	<p>3 [NICE] <i>Darmstadt, 2005</i> 4 [NICE] <i>Edmond, 2010</i></p>
<p>E</p>	<p>La diferencia entre la vida y la muerte, en especial para el RN pretérmino, lo hacen las prácticas clave durante el período neonatal, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El cuidado y la higiene adecuada del cordón umbilical • Mantener al RN con temperatura adecuada 	<p>4 [NICE] <i>Edmond, 2010</i></p>
<p>R</p>	<p>Para prevenir el desarrollo de sepsis neonatal se recomienda llevar a cabo los programas de salud materna existentes, la atención adecuada del RN, las prácticas clave en el período neonatal.</p>	<p>A [NICE] <i>Lawn, 2009</i> D [NICE] <i>Darmstadt, 2005</i></p>
<p>E</p>	<p>La inmunización neonatal es un método importante para reducir las infecciones neonatales. La respuesta varía de acuerdo con el antígeno.</p>	<p>D [NICE] <i>Levy, 2007</i></p>

	<p>Se recomienda llevar a cabo el esquema de inmunizaciones de acuerdo a lo señalado en la Cartilla Nacional de Vacunación vigente.</p>	<p>Consenso de expertos</p>
	<p>La IgA secretoria, lisozimas, glóbulos blancos y lactoferrina que contiene la leche humana han demostrado estimular el crecimiento de lactobacilos y reducir el crecimiento de <i>E. coli</i> y otras bacterias Gram negativas patógenas.</p>	<p>4 [NICE] <i>Levy, 2007</i></p>
	<p>Por las ventajas que confiere la leche humana se recomienda alimentar con ésta a todos los RN, a menos que exista alguna contraindicación.</p>	<p>Consenso de expertos</p>

4.6 PROMOCIÓN DE LA SALUD

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>Las estrategias basadas en la evidencia para mejorar la supervivencia materna y neonatal incluyen un amplio grupo de intervenciones, que suelen ser siempre a través de paquetes de prestación de servicios a lo largo del tiempo y la continuidad de cuidados como:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Servicios de salud reproductiva para apoyar la planificación familiar 2) Atención prenatal para mujeres embarazadas 3) Asistencia especializada y atención obstétrica de emergencia durante el embarazo 4) Atención posnatal 	<p>3 [NICE] <i>Lawn, 2009</i></p>

4.7 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO EN LA SEPSIS NEONATAL

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>La identificación clínica de un síndrome o de signos clínicos de sepsis neonatal es difícil, ya que pueden ser muy similares a los de otras enfermedades que ponen en peligro la vida, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enterocolitis necrosante • Síndrome de dificultad respiratoria • Asfixia perinatal 	<p>4 [NICE] Edmond, 2010</p>
	<p>Para el diagnóstico de sepsis neonatal se necesita de:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Historia clínica completa b) Exploración física c) Pruebas diagnósticas complementarias 	<p>4 [NICE] Coto, 2006</p>
	<p>Los hallazgos clínicos frecuentes en la sepsis neonatal son:</p> <p>Inicial</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mala evolución – Mala regulación de la temperatura (fiebre/hipotermia) – Dificultad para la alimentación – Hipoactividad – Taquicardia inexplicable <p>Fase de estado. Se acentúa la clínica inicial y se agregan los siguientes signos:</p> <p><i>Digestivos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Rechazo de tomas – Vómitos/diarrea – Distensión abdominal – Hepatomegalia – Ictericia <p><i>Respiratorios</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Quejido, aleteo, retracciones – Respiración irregular – Taquipnea – Cianosis – Períodos de apnea <p><i>Neurológicos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Hipoactividad/irritabilidad – Hipotonía/hipertonía – Temblores/convulsiones – Fontanela tensa <p>Fase tardía. Se acentúa la clínica anterior y además:</p>	<p>4 [NICE] Fernández, 2008</p>

	<p><i>Signos cardiocirculatorios</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Palidez/cianosis/moteado (aspecto séptico) - Hipotermia, pulso débil - Respiración irregular - Llenado capilar lento - Hipotensión <p><i>Signos hematológicos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ictericia - Hiperbilirrubina mixta - Hepatoesplenomegalia - Palidez - Púrpura - Hemorragias 	
	<p>Un estudio multicéntrico con 2 416 RN de muy bajo peso al nacer (RNMBPN) reportó como hallazgos clínicos principales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apnea (55%) - Intolerancia alimentaria, distensión abdominal, heces guayaco-positivas (43%) - Aumento en el apoyo respiratorio (29%) - Letargo e hipotonía (23%) 	<p style="text-align: center;">2++ [NICE] <i>Fanaroff, 1998</i></p>
	<p>Debido a que la sepsis neonatal es inespecífica, sobre todo en el RN prematuro, inicialmente puede permanecer asintomático.</p> <p>La sospecha diagnóstica se puede fundamentar con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presencia de factores de riesgo de infección de transmisión vertical <p>La confirmación diagnóstica (sepsis probada) de sepsis vertical debe reunir los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clínica de sepsis, biometría hemática alterada: leucocitosis o leucopenia - Índice de neutrófilos inmaduros/maduros >0.2 o inmaduros/totales >0.16 - Trombocitopenia - Alteración de reactantes de fase aguda: <ul style="list-style-type: none"> o proteína C Reactiva (PCR) >10 a 15 mg/l o procalcitonina (PCT) >3 ng/ml - Hemocultivo positivo a microorganismo patógeno - Si la clínica inicia después del 3^{er} día de vida se requiere: <ul style="list-style-type: none"> o hemocultivo positivo a microorganismo de transmisión vertical (SGB y <i>E. coli</i>) o factores de riesgo de transmisión vertical o identificación del microorganismo en exudado vaginal <p>Sepsis vertical clínica. RN que evoluciona con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clínica de sepsis - Biometría hemática y PCR alterados 	<p style="text-align: center;">4 [NICE] <i>Fernández, 2008</i></p> <p style="text-align: center;">4 [NICE] <i>Coto, 2006</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Identificación de microorganismo patógeno en exudado vaginal materno y en exudados de superficie tomados al RN - Hemocultivo negativo - Presentación muy grave con disfunción multisistémica - Dificultad respiratoria grave, meningitis <p>Sepsis nosocomial</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evolución más insidiosa - Difícil de identificar por: <ul style="list-style-type: none"> o producirse sobre enfermedades subyacentes graves o con frecuencia están bajo tratamiento antibiótico - Con signos clínicos orientadores: <ul style="list-style-type: none"> o taquicardia inexplicable o aumento de los requerimientos ventilatorios o necesidad de reintroducir la ventilación mecánica sin causa respiratoria aparente 	
	<p>La candidiasis sistémica en un RNMBP séptico puede ocasionar deterioro clínico progresivo a pesar del tratamiento antibiótico, en presencia de factores de riesgo.</p> <p>En las candidiasis invasivas se observa con frecuencia intolerancia a los hidratos de carbono (hiperglucemia/glucosuria), aunque también puede acompañar a otras etiologías.</p>	<p>4 [NICE] <i>Fernández, 2008</i></p>
	<p>Actualmente, tiene importancia creciente la Candida sp en relación con la mayor supervivencia de los RN de muy bajo peso. La tasa de mortalidad es de 10% a 15%; es mayor en las sepsis por Gram negativos y <i>Candida</i>.</p> <p>Esta infección se conoce como sepsis de comienzo tardío y comprende a las infecciones que se inician después de los 2, 3 o 7 días, según el autor.</p>	<p>4 [NICE] <i>Coto, 2006</i></p>
	<p>Debe sospecharse candidiasis sistémica ante un RNMBPN séptico, con deterioro clínico progresivo a pesar de tratamiento antibiótico y en presencia de factores de riesgo.</p>	<p>D [NICE] <i>Fernández, 2008</i></p>
	<p>Se reportó un algoritmo con alta sensibilidad y especificidad realizado en forma prospectiva con una gran base de datos (3177 RN de 0 a 6 días y 5 712 de 7 a 59 días de vida extrauterina) que predice la necesidad de hospitalización en niños pequeños, sobre todo en la primera semana de la vida, y puede ser aplicado en niños de 7 a 59 días de vida para recibir</p>	<p>2++ [NICE] <i>The Young Infants Clinical Signs Study Group, 2008</i></p>

	un tratamiento oportuno.	
	<p>El algoritmo arriba mencionado realizado en países de mediano o bajo ingreso incluye los siguientes signos o síntomas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Historia de dificultad para alimentarse 2. Movimientos sólo al estímulo 3. Temperatura axilar <35.5 °C 4. Temperatura axilar ≥37.5 °C 5. Frecuencia respiratoria >60 x' 6. Retracción torácica grave 7. Historia de convulsiones 	<p>2++ [NICE] <i>The Young Infants Clinical Signs Study Group, 2008</i></p>
	<p>En los RN la frecuencia cardíaca (FC) puede ser una herramienta prometedora en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal tardía debido a que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La anomalía puede detectarse 24 horas antes del diagnóstico de sepsis clínica o probada • Pueden reducir la variabilidad de su ritmo cardíaco con desaceleraciones transitorias <p>No se conoce el mecanismo, pero se especula que las citocinas juegan un papel importante.</p>	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
	<p>Es importante informar al familiar o tutor del RN los signos de alarma al egreso que le indiquen cuando es una urgencia llevar al paciente a un centro hospitalario, por ejemplo, los siguientes hallazgos más frecuentes en las sepsis neonatal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Impresión clínica de que el RN no está bien • Inestabilidad térmica • Mala perfusión periférica • Ictericia 	<p>C (ED) [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>

4.8 EXÁMENES DE LABORATORIO Y BIOMARCADORES

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>El potencial de reducción de la morbilidad y la mortalidad con el inicio temprano de antibióticos en la infección bacteriana ha estimulado la búsqueda constante de métodos de laboratorio para el diagnóstico de la infección antes de que los signos clínicos se manifiesten.</p>	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>

	<p>La medición de biomarcadores puede ayudar a explicar los resultados empíricos de los ensayos clínicos relacionando los efectos de las intervenciones con la respuesta clínica. Proporcionan una vía para una mejor comprensión de los mecanismos en las diferencias de la respuesta clínica. Muchos de estos marcadores de infección son los componentes de la cascada de la respuesta inflamatoria y reflejan el estado inmunológico del huésped y su respuesta a la infección.</p>	<p>1b [NICE] <i>Atkinson, 2001</i> 1b [NICE] <i>Lam, 2008</i></p>
	<p>Se recomienda que un método de laboratorio ideal debe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizar una pequeña cantidad de muestra • Ser barato • Fácil de realizar • Permitir diferenciar entre los agentes etiológicos 	<p>C [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
	<p>Múltiples estudios han examinado el recuento de leucocitos totales, la relación de neutrófilos totales/inmaduro, número de plaquetas, y la PCR y han demostrado que estas investigaciones de rutina o bien tienen una baja sensibilidad y especificidad o varían en la respuesta temprana o tardía en el curso de la infección.</p>	<p>3 [NICE] <i>Mishra, 2006</i></p>
	<p>Los índices de leucocitos y la PCR se consideran marcadores tardíos y no son lo suficientemente sensibles para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal. Sin embargo, las anomalías tempranas en estos marcadores poco después de un parto complicado con signos clínicos y factores de riesgo obstétrico de la sepsis son altamente sugestivos de sepsis neonatal temprana.</p>	<p>3 [NICE] <i>Mishra, 2006</i></p>
	<p>Los límites normales del recuento leucocitario son muy amplios en el RN. La cifra de glóbulos blancos presenta una considerable variabilidad intraindividual en función de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La edad del propio niño • Si llora o no • Si la muestra es arterial o venosa 	<p>3 [NICE] <i>De Lucas, 2005</i></p>
	<p>Se consideran resultados de laboratorio muy sugerentes de sepsis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucocitosis con neutrofilia • Neutropenia 	<p>3 [NICE] <i>De Lucas, 2005</i></p>

	<p>En ausencia de hipertensión o fiebre materna, asfixia grave, hemorragia periventricular o enfermedad hemolítica, sugieren firmemente una infección bacteriana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La neutropenia total absoluta • Una relación elevada entre las formas neutrófilas inmaduras y las totales 	<p style="text-align: center;">4 [NICE] <i>Orfali, 2004</i></p>
	<p>Los parámetros que han mostrado mayor sensibilidad son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número absoluto de neutrófilos, sobre todo neutropenia $<1\ 750\ \text{células}/\text{mm}^3$ • Índice de neutrófilos inmaduros/neutrófilos maduros (I/M) >0.20 • Índice de neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales (I/T) >0.16 	<p style="text-align: center;">4 [NICE] <i>Coto, 2006</i></p>
	<p>Índice infeccioso >0.16 en las primeras 24 horas de vida >0.12 de 1 a 30 días de edad >0.2 en RN prematuros En la sepsis por <i>S. epidermidis</i> el índice infeccioso tiene poco valor predictivo.</p>	<p style="text-align: center;">3 [NICE] <i>De Lucas, 2005</i></p>
	<p>Otros autores fundamentan sepsis con la presencia de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología • BHC alterada <ul style="list-style-type: none"> ○ Leucopenia $<5\ 000/\text{mm}^3$ ○ Trombocitopenia $<50\ 000/\text{mm}^3$ ○ Relación neutrófilos inmaduros/maduros >0.2 ○ Neutrófilos inmaduros/totales >0.16 • Reactantes de fase aguda alterados <ul style="list-style-type: none"> ○ PCR $>10\ \text{mg}/\text{l}$ ○ PCT $>0.5\ \text{ng}/\text{ml}$ • Hemocultivo positivo 	<p style="text-align: center;">4 [NICE] <i>Fernández, 2008</i></p>
	<p>Trombocitopenia (plaquetas $<100\ 000/\text{mm}^3$), se observa en 60% de las sepsis, sobre todo cuando se trata de candidiasis invasiva.</p>	<p style="text-align: center;">4 [NICE] <i>Coto, 2006</i></p>

	<p>Se recomienda realizar una valoración integral del paciente con antecedentes, cuadro clínico y utilizar pruebas hematológicas, como: recuento leucocitario, número de neutrófilos, relación neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales, recuento plaquetario, como parte de la evaluación, diagnóstico y seguimiento de sepsis en el recién nacido.</p>	<p>Consenso de expertos</p>
	<p>Microeritrosedimentación (micro-ERS) Debido a que esta prueba se realiza fácilmente, es sencilla y barata cuando el acceso a la tecnología de laboratorio es limitada, puede aún tener alguna utilidad en el diagnóstico temprano de la sepsis neonatal.</p>	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
	<p>En un estudio de 114 RN de término, para micro-ERS, se reportó una sensibilidad y especificidad de 62.5% y 60.9%, respectivamente, en el diagnóstico de sepsis comprobada por cultivo, para el percentil 95 en los días 1, 3, 5 y 7 de vida extrauterina en 2 mm, 2 mm, 3 mm y 4 mm, respectivamente.</p>	<p>1b [NICE] <i>Diwakar, 1999</i></p>
	<p>Las primeras observaciones en RN con sepsis bacteriana frecuentemente tenían un conteo anormal de leucocitos, lo que condujo a la hipótesis de que los estudios hematológicos podrían permitir el diagnóstico de sepsis si los resultados de los cultivos no estuvieran disponibles.</p>	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
	<p>Aunque debido a la baja sensibilidad de cualquier medición única, incluyendo el número total de leucocitos, el número total de neutrófilos, la relación entre neutrófilos/inmaduros totales (I/T) o de neutrófilos inmaduros/maduros, pronto se hizo aparente que era necesaria la combinación de observaciones múltiples.</p>	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
	<p>La combinación de múltiples determinaciones hematológicas en una sola puntuación ha sido demostrada por Rodwell, con un valor de corte de tres o más consigue una modesta mejora de la especificidad y valor predictivo positivo, sin reducción en la sensibilidad.</p>	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
	<p>La Escala de Rodwel da 1 punto a cada una de las siguientes alteraciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leucocitosis o leucopenia - Neutrofilia o neutropenia - Incremento de neutrófilos inmaduros - Relación Banda/neutrófilo >0.3 - Trombocitopenia - Cambios degenerativos en neutrófilos 	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>

	<p>Una puntuación ≥ 3 tiene una sensibilidad de 96% y una especificidad de 78%.</p> <p>Una puntuación < 3 tiene un valor predictivo negativo de 99%.</p>	
E	<p>El hemocultivo positivo se considera hasta el momento el estándar de oro en el diagnóstico de sepsis.</p> <p>Puede no obtenerse un cultivo de sangre positivo por un número de razones, por lo tanto, deben ser utilizadas otras pruebas para ayudar al diagnóstico.</p>	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
E	<p>Los resultados positivos del hemocultivo dependerán de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La técnica utilizada • La densidad de los microorganismos • El tratamiento antibiótico previo • La cantidad de la muestra 	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
E	<p>Las muestras de catéteres que han estado en uso durante horas o días también pueden dar información, pero la identificación de un organismo (en especial estafilococo coagulasa negativo) a menudo refleja la colonización del catéter o de la línea de infusión más que bacteriemia.</p>	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
E	<p>Un cultivo positivo puede resultar sólo por colonización del catéter, sobre todo cuando se identifica estafilococo coagulasa negativo.</p>	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
E	<p>El tiempo de crecimiento bacteriano, el número de cultivos positivos, y la evaluación de las manifestaciones clínicas ayudarán a diferenciar sepsis verdadera de colonización del catéter.</p>	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
E	<p>Se considera colonización cuando existe la presencia y multiplicación de microorganismos en el huésped sin ninguna manifestación clínica o respuesta inmunológica en el momento en que se identifica el microorganismo.</p>	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
E	<p>La infección es por el daño causado por la invasión, multiplicación y acción del agente infeccioso, y por sus productos tóxicos en el huésped con interacción inmunológica.</p>	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>

<p>R</p>	<p>Se recomienda la toma de hemocultivos de vena periférica antes del inicio de los antibióticos.</p>	<p>C (ED) [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
<p>R</p>	<p>La toma de dos frascos para hemocultivo aumenta la posibilidad de obtener positividad y disminuye el riesgo de interpretaciones erróneas por contaminación. Deberá extraerse un mínimo de 0.5 ml de sangre por frasco de hemocultivo.</p>	<p>D [NICE] <i>Coto, 2006</i></p>
<p>R</p>	<p>Si el paciente cuenta con catéter venoso central, deberá de tomarse hemocultivo por esta vía y otro de vena periférica. Además, si el hemocultivo es positivo éste se debe repetir durante el tratamiento para valorar el efecto de los antibióticos.</p>	<p>C (ED) [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
<p>E</p>	<p>Líquido cefalorraquídeo (LCR) Aunque es poco frecuente la meningitis en RN a término asintomáticos, todavía se sigue presentando como una complicación de la sepsis neonatal.</p>	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
<p>E</p>	<p>El papel del cultivo del LCR en los RN con sospecha de sepsis puede ser controvertido. La meningitis bacteriana con cultivo positivo ocurre en aproximadamente 0.25/1 000 nacidos vivos.</p>	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
<p>E</p>	<p>En niños con meningitis bacteriana se ha reportado que los hemocultivos pueden no identificar el microorganismo hasta en 15% a 50%.</p>	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
<p>E</p>	<p>Más de 13% de los niños con sepsis de inicio temprano tiene meningitis. Por lo tanto, el cultivo del LCR obtenidos antes o poco después de la administración de antibióticos puede ser esencial para el diagnóstico bacteriológico.</p>	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
<p>E</p>	<p>LCR, citoquímico normal en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RN a término <ul style="list-style-type: none"> ○ Leucocitos 0 a 32/mm³ ○ Proteínas 20 a 170 mg/dl ○ Glucosa 34 a 119 mg/dl 	<p>3 [NICE] <i>De Lucas, 2005</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • RN pretérmino <ul style="list-style-type: none"> ○ Leucocitos 0 a 29/mm³ ○ Proteínas 65 a 150 mg/dl ○ Glucosa 24 a 63 mg/dl 	
R	La evaluación del RN enfermo debe incluir la realización de una punción lumbar (PL) para cultivo de líquido cefalorraquídeo.	C (ED) [NICE] <i>Bentlin, 2010</i>
R	Se debe considerar realizar PL en todo RN que esté siendo estudiado por sepsis neonatal, en especial si va a recibir tratamiento antibiótico, a menos que su estabilidad hemodinámica no lo permita.	D [NICE] <i>Heath, 2003</i>
E	Aglutinación de partículas de látex Se basa en la aglutinación específica de los antígenos de la pared celular bacteriana en partículas de látex cubiertas por anticuerpos. Permite la detección e identificación rápida de microorganismos sin cultivo.	4 [NICE] <i>Edmond, 2010</i>
E	Esta prueba sólo puede detectar organismos específicos, tales como <i>S. agalactiae</i> ; está asociada con altas tasas de falsos positivos y negativos. Las nuevas pruebas de antígeno en orina para neumococo son más alentadores, pero también están asociadas con los falsos positivos.	4 [NICE] <i>Edmond, 2010</i>
E	Se puede realizar en suero, LCR, orina, entre otras. Los mejores resultados se obtienen en orina, fundamentalmente para la detección de antígenos de EGB. La prueba en orina es muy sensible, pero tiene baja especificidad.	4 [NICE] <i>Coto, 2006</i>
R	La prueba de aglutinación de partículas de látex se recomienda porque puede servir como complemento importante a otras pruebas diagnósticas, sobre todo si se ha efectuado tratamiento antibiótico prenatal materno.	D [NICE] <i>Coto, 2006</i>

E	<p>Urocultivo El cultivo de orina rara vez ayuda en el diagnóstico de RN con sepsis de inicio temprano.</p>	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
E	<p>El urocultivo en neonatos <72 horas de vida tiene baja sensibilidad (<0.5% en <24 horas) y en ausencia de anomalías anatómicas conocidas (ecografía fetal) no está recomendado.</p>	<p>4 [NICE] <i>Coto, 2006</i></p>
R	<p>La realización de urocultivo por punción suprapúbica o por sondeo vesical tendrá menor riesgo de contaminación de la muestra. Se debe realizar en todos los RN evaluados por sepsis nosocomial.</p>	<p>D [NICE] <i>Coto, 2006</i></p>
E	<p>Cultivos periféricos Se obtienen de sitios superficiales, como la axila, cordón umbilical, conducto auditivo externo, nasofaringe, y las sondas orogástrica o endotraqueal tienen poca correlación con patógenos identificados de sitios que generalmente no son estériles, lo que los hace con un bajo valor predictivo positivo y puede llevar a suposiciones erróneas sobre la identificación del agente causal.</p>	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
R	<p>Tiene poco valor orientador sobre la etiología en sepsis vertical. Su positividad indica contaminación, pero la positividad de 3 o más exudados del mismo microorganismo, en presencia de datos clínicos de sepsis y hemocultivo (-), es de gran valor para orientar la etiología de la infección.</p>	<p>D [NICE] <i>Coto, 2006</i></p>
E	<p>Aspirado traqueal El cultivo del aspirado traqueal obtenido en las primeras 12 horas después del nacimiento añade información importante para el diagnóstico.</p>	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
R	<p>Debido a que la tráquea rápidamente se coloniza después de la intubación endotraqueal (IET), los cultivos no son útiles después de una IET prolongada.</p>	<p>C (ED) [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
	<p>Proteína C Reactiva (PCR) Los reactantes de fase aguda son principalmente proteínas producidas por el hígado. La más utilizada es la PCR, cuyos</p>	

	<p>valores están influenciados por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El tipo de parto • Edad de gestación • Organismo causal de la sepsis • Cirugía • Granulocitopenia 	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
	<p>La amplificación por reacción en cadena de la polimerasa utilizando secuencias de ADN de los microorganismos es muy sensible y permite la identificación rápida de estos agentes.</p>	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
	<p>A pesar de que la PCR en tiempo real no identifica el perfil de sensibilidad bacteriana, la amplificación de la conocida resistencia de los genes permite el reconocimiento de bacterias resistentes y puede reducir el uso innecesario de antibióticos.</p>	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
	<p>El uso de PCR en tiempo real combinado con microarreglos de DNA ayuda a comprender los patrones de sensibilidad antimicrobiana.</p>	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
	<p>Los niveles séricos pueden aumentar 100 a 1 000 veces en respuesta a la infección bacteriana u otras condiciones inflamatorias. En los RN con infecciones tratadas, los niveles séricos se elevan a las 6 a 8 horas después del inicio de la enfermedad, con un pico después de 2 a 3 días.</p>	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
	<p>Al inicio de la sepsis, las concentraciones de PCR se incrementan (>1 mg/dl) en solamente 16% de los casos. Después de 24 horas, la positividad aumenta a 92%, alcanzando su nivel más alto a los 2 a 3 días, con disminución a partir del 4° día si la infección está controlada.</p>	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
	<p>En los RN con meningitis bacteriana las concentraciones de PCR por lo general son muy altas y puede alcanzar los 7 a 10 mg/dl.</p>	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>

	<p>Se ha sugerido que si los valores de PCR no disminuyen a partir de las 48 horas de tratamiento con antibióticos, y hay mala evolución clínica, se debe considerar resistencia antimicrobiana.</p>	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
	<p>Determinaciones seriadas de PCR con valores persistentemente normales (<1 mg/dl) en más de 90% de los casos sugieren que los RN no están infectados con una alta especificidad y puede ayudar a minimizar la exposición de los RN a los antibióticos y disminuir la probabilidad de microorganismos resistentes emergentes.</p>	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
	<p>Diferentes condiciones distintas a una infección bacteriana pueden estar asociadas con niveles elevados de PCR, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La infección viral • Lesiones tisulares isquémicas o traumáticas • Hemólisis • Síndrome de aspiración de meconio • Corioamnionitis sin enfermedad invasiva fetal o neonatal 	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
	<p>Uno o más niveles elevados de PCR, en ausencia de otros datos que indiquen que el RN está infectado, no deben constituir una indicación para la continuación de terapia antibiótica empírica.</p>	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
	<p>Una nueva técnica que combina la PCR en tiempo real del gen 16SrRNA con pruebas específicas y en secuencia se evaluó de forma prospectiva en 288 RN que tenían sospecha de sepsis, se investigaron las muestras con cuatro pruebas específicas para la detección de bacterias Gram-negativas, el <i>S. aureus</i>, <i>S. epidermidis</i>, o cualquier otro estafilococo coagulasa-negativo. De un total de 295 hemocultivos, 50 fueron positivos. La PCR universal tuvo una sensibilidad de 42%, especificidad de 95%, valor predictivo positivo de 64% y valor predictivo negativo de 89%. Este método para detectar bacteriemia tuvo alta especificidad y baja sensibilidad.</p>	<p>1a [NICE] <i>Ohlin, 2008</i></p>
	<p>Se recomienda tomar en cuenta que la PCR puede incrementarse por enfermedades diferentes a la infección bacteriana neonatal, como: infección viral, lesión traumática, lesiones tisulares, hemolisis, aspiración de meconio, corioamnionitis sin enfermedad fetal o neonatal invasiva.</p>	<p>A(ED) [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>

<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Procalcitonina (PCT) Se sintetiza en gran cantidad en casi todos los tejidos aumentando sus niveles en sangre de manera significativa a partir de las 3 horas del estímulo infeccioso.</p> <p>Se eleva de manera fisiológica en las primeras 48 horas de vida estableciéndose el límite superior de la normalidad en 3 ng/ml en los 3 primeros días de vida y en 0.5 ng/ml posteriormente.</p>	<p>1b [NICE] <i>Vouloumanou, 2011</i></p> <p>1b [NICE] <i>Peidró, 2007</i> 2++ [NICE] <i>López, 2006</i> 4 [NICE] <i>Coto, 2006</i></p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>La PCT se produce en el hígado y por los macrófagos, con niveles séricos que se elevan a las 4 a 6 horas después de la exposición a bacterias.</p> <p>La PCT sérica medida al momento de la presentación clínica parece tener muy buena correlación diagnóstica para la diferenciación entre los RN con sepsis con otras condiciones.</p>	<p>1b [NICE] <i>Vouloumanou, 2011</i></p> <p>1b [NICE] <i>Peidró, 2007</i> 2++ [NICE] <i>López, 2006</i> 4 [NICE] <i>Coto, 2006</i></p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Se ha visto a la PCT como una posible alternativa a la PCR para el diagnóstico de sepsis neonatal de inicio temprano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porque la respuesta es más rápida • Por lo tanto, la detección sería más temprana • Informes clínicos iniciales sugieren una sensibilidad hasta de 100% 	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Esta promesa inicial no se ha realizado plenamente después de una evaluación más extensa que ha limitado la aplicación de los niveles de PCT en la evaluación de los RN con posible sepsis por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La necesidad de rangos normativos de edad-específica detallados • La sensibilidad decepcionante al inicio del curso de la infección • La falta de especificidad 	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>

	<p>La utilidad clínica de la PCT en el diagnóstico de sepsis de inicio temprano dependerá del establecimiento de rangos normativos específicos para ambas edades: de gestación y posnatales.</p>	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
	<p>Se han establecido rangos de referencia normativos para la PCT durante las primeras 48 horas después del nacimiento, que incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una elevación en el percentil 95 de 0.7 ng/ml al nacer • A las 24 horas 20 ng/ml • Seguimiento de una disminución a <2 ng/ml a las 48 h de edad 	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
	<p>Se ha reportado una sensibilidad de 77% y una especificidad de 91% con un valor de corte de 6 ng/ml para los niños entre 0 y 12 horas de vida.</p>	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
	<p>Estas observaciones se han ampliado a los RN prematuros, en quienes los niveles séricos pico de PCT son aproximadamente a las 28 h de edad, pero son inferiores a los observados en los recién nacidos a término.</p>	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
	<p>El aumento moderado de la sensibilidad de la PCT, comparado con la PCR, puede ser compensado por una menor especificidad en la población de interés:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niños con signos de probable sepsis que no están infectados 	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
	<p>El valor predictivo positivo de esta medida está limitado por las numerosas causas no infecciosas que dan una elevada PCT en un RN enfermo, por lo que no debe utilizarse para justificar la continuación de la terapia antibiótica en un neonato que, por otro lado, no tiene signos convincentes de sepsis.</p>	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
	<p>Niveles elevados de PCT se encuentran en niños con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de dificultad respiratoria • Inestabilidad hemodinámica • Asfixia • Hemorragia intracraneal • Neumotórax • Reanimación • Infección 	<p>1b [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>

	<p>Las citocinas son mediadores químicos importantes en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La maduración de células progenitoras de la médula ósea • La regulación en cascada inflamatoria • La inmunidad innata y adaptativa • Su elevación puede preceder a la evidencia de infección clínica y de laboratorio de infección 	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
	<p>Las citocinas y quemocinas, como interleucina (IL)-6 e IL-8, han demostrado buena utilidad como marcadores de fase temprana. Mientras reactantes de la fase aguda, como la PCR y la PCT, tienen mayores propiedades para el diagnóstico durante la fase tardía.</p>	<p>1b [NICE] <i>Lam, 2008</i></p>
	<p>El Factor de Necrosis Tumoral-alfa (FNT-alfa)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es el iniciador de la respuesta inflamatoria • Estimula la producción de la interleucina (IL)-6 • Se eleva tempranamente • Permanece elevado en el choque neonatal 	<p>1b [NICE] <i>Lam, 2008</i></p>
	<p>La precisión del FNT-alfa para ayudar en el diagnóstico de sepsis tardía varía, y su uso en combinación con IL-6 ha mostrado resultados controversiales en relación con su sensibilidad.</p>	<p>1b [NICE] <i>Lam, 2008</i></p>
	<p>El aumento temprano de la IL-6</p> <ul style="list-style-type: none"> • Induce la producción de reactantes de la fase aguda • Su vida media es corta • Su sensibilidad disminuye después de 12 a 24 h de la infección, dando resultados falsos negativos 	<p>1b [NICE] <i>Lam, 2008</i></p>
	<p>La asociación de IL-6 con la PCR puede mejorar la precisión diagnóstica. La prueba rápida para la determinación de IL-6 por cromatografía en papel da un resultado en 20 minutos y es prometedor cuando se asocia con PCR, ya que se ha reportado una especificidad y valor predictivo positivo de 100%.</p>	<p>1b [NICE] <i>Lam, 2008</i></p>

<p style="text-align: center;">E</p>	<p>La reacción inflamatoria está mediada por citocinas, que pueden emplearse como marcadores de sepsis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La interleucina-6 es mejor marcador para sepsis que la PCR en las primeras 24 horas de sospecha de sepsis • El uso combinado de ambos (PCR mayor de 10 pg/ml e interleucina-6 >18 pg/ml) proporciona una sensibilidad de 89%, especificidad de 73%, valor predictivo positivo de 70% y valor predictivo negativo del 90% • Pasadas las primeras 24 h de sospecha, es más útil la Proteína C reactiva • No hay ningún beneficio en la determinación seriada de la IL-6 en el diagnóstico de sepsis neonatal • La utilidad del FNT-alfa no está claro 	<p style="text-align: center;">1b [NICE] <i>Chiesa, 2004</i></p> <p style="text-align: center;">1++ [NICE] <i>Laborada, 2003</i></p> <p style="text-align: center;">1a [NICE] <i>Magudumana, 2000</i></p> <p style="text-align: center;">2+,C [NICE] <i>Atici, 1997</i></p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>La evaluación de los RN en riesgo de infección de aparición temprana debe estar basada en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La historia del embarazo y el parto • Las manifestaciones clínicas del RN enfermo, que pueden estar ausentes o ser inespecíficas 	<p style="text-align: center;">A (ED) [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>La observación cuidadosa de la evolución de los signos clínicos sigue siendo fundamental para el manejo de estos niños.</p>	<p style="text-align: center;">A (ED) [NICE] <i>Benitz, 2010</i></p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>Las pruebas de diagnóstico para los RN infectados deben ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suficientemente sensibles para que no permanezcan sin tratamiento • Suficientemente específicas para permitir el uso racional de los antimicrobianos • Tener un valor predictivo negativo que permita la continuación segura de los antibióticos 	<p style="text-align: center;">C (ED) [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>

4.9 ESTUDIOS DE GABINETE

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	<p>Radiografía</p> <p>Tórax: útil para el diagnóstico de neumonías y derrames pleurales, como focos infecciosos intratorácicos.</p> <p>Abdomen: útil en especial cuando se sospecha una complicación, por ejemplo, enterocolitis necrosante, en la que se puede encontrar una imagen en <i>doble riel</i>, <i>miga de pan</i> o aire ectópico (en vena porta, neumatosis intestinal o neumoperitoneo, aire libre), así como imagen de referencia de colocación de catéteres umbilicales.</p>	<p>4 [NICE] <i>Salas, 2009</i></p> <p>3 [NICE] <i>De Lucas, 2005</i></p>
E	<p>Ecocardiografía funcional cardíaca (EFC): es el uso de la ecocardiografía como un complemento en la evaluación clínica del estado hemodinámico en los RN y es útil en el diagnóstico diferencial con choque neonatal asociado a las cardiopatías congénitas y para valorar la repercusión hemodinámica.</p>	<p>4 [NICE] <i>Mertens, 2011</i></p>
E	<p>La EFC es útil para diferenciar en el RN entre choque séptico y cardiogénico causado por cierre de conducto arterioso persistente en enfermedad cardíaca congénita dependiente del conducto.</p> <p>El choque séptico del RN con frecuencia está acompañado de aumento de la presión arterial pulmonar.</p>	<p>4 [NICE] <i>Mertens, 2011</i></p>
R	<p>Se recomienda realizar la EFC para el diagnóstico diferencial del choque neonatal asociado a las cardiopatías congénitas, y para valorar la repercusión hemodinámica.</p>	<p>D [NICE] <i>Mertens, 2011</i></p>
R	<p>Si el RN con choque tiene hepatomegalia, cianosis, soplo o diferencia de presión arterial entre extremidades superiores e inferiores, se deberá iniciar tratamiento con prostaglandina E1 hasta completar el estudio.</p>	<p>D [NICE] <i>Mertens, 2011</i></p>
R	<p>Se recomienda realizar ultrasonido:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cerebral, en las meningitis, para buscar abscesos cerebrales o existencia de ventriculitis • Renal, en caso de sepsis de origen urinario 	<p>3 [NICE] <i>De Lucas, 2005</i></p>

	<p>Tomografía computada: permite la detección de colecciones a diferentes niveles:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abdominal • Retroperitoneal • Pélvico • Genitourinario • Intracraneal • Abscesos cervicales • Empiema 	<p>3 [NICE] <i>De Lucas, 2005</i></p>
	<p>La tomografía computada generalmente es de segunda elección cuando la ecografía no es concluyente, ya que implica radiación y, además, obliga al traslado del paciente, lo que supone un riesgo.</p>	<p>3 [NICE] <i>De Lucas, 2005</i></p>
	<p>Se recomienda realizar la tomografía computada cuando la ecografía no es concluyente.</p>	<p>D [NICE] <i>Mertens, 2011</i></p>
	<p>Se recomienda realizar fondo de ojo, si existe sospecha de candidiasis sistémica.</p>	<p>D [NICE] <i>De Lucas, 2005</i></p>

4.10 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA SEPSIS NEONATAL

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>Comprende tres aspectos fundamentales: medidas generales, tratamiento antibiótico y terapia intensiva de soporte. En esta sección se comentarán el primer y tercer aspecto.</p> <p>Medidas generales</p> <p>El tratamiento debe efectuarse de preferencia en una UCIN.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Monitorización de signos vitales -Exámenes de laboratorio necesarios para detectar precozmente la presencia de complicaciones -Ayuno con sonda a gravedad, por razón necesaria 	<p>4 [NICE] <i>Coto, 2006</i></p> <p>3 [NICE] <i>Vergnano, 2005</i></p>

	-Apoyo nutricio parenteral en caso de ayuno, ya que el RN dispone de reservas energéticas escasas y la infección produce aumento del catabolismo	
E	Lavado de manos: es la medida que mejores resultados ha mostrado para disminuir las infecciones nosocomiales; sin embargo, su práctica en el mundo es complicada. En los países en vías de desarrollo la falta de agua, jabón y lavado de manos adecuados son los principales inconvenientes; personal de enfermería insuficiente y el sobrecupo en las UCIN no favorecen su aplicabilidad.	4 [NICE] <i>Coto, 2006</i> 3 [NICE] <i>Vergnano, 2005</i>
R	Se requieren estrategias como educación continua y retroalimentación para crear conciencia de la necesidad del lavado de manos en el personal médico, paramédico y familiares de los pacientes.	D [NICE] <i>Coto, 2006</i> D [NICE] <i>Vergnano, 2005</i>
E	Terapia intensiva de apoyo El manejo del choque séptico se inicia con: <ul style="list-style-type: none"> • Vía aérea permeable • Respiración • Circulación 	4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i>
E	Los RN sépticos a menudo pueden requerir IET, por apnea o dificultad respiratoria grave. Después de obtener una vía aérea segura y mantener un volumen pulmonar adecuado para intercambio gaseoso, es fundamental la ministración de antibióticos y una evaluación continua de disfunción cardiovascular.	4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i>
E	Se puede utilizar un catéter en la vena umbilical para la reanimación después del nacimiento.	4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i>
E	Si es necesario prolongar el tratamiento de reanimación es fundamental contar con un acceso vascular periférico o central para la reposición de volumen, ministración de antibióticos y terapia con vasopresores.	4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i>

	<p>Debe ser la meta, el tratamiento oportuno, con la restauración rápida de una adecuada perfusión tisular, la que ha demostrado mejorar los resultados en adultos y niños con sepsis.</p>	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>
	<p>Se suele confiar en los signos vitales y examen físico para realizar decisiones terapéuticas en ausencia de métodos ampliamente disponibles o bien probados para la valoración de compromiso hemodinámico en choque séptico en los RN.</p>	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>
	<p>La realización de la ecocardiografía funcional en la cama del paciente ofrece una evaluación del gasto cardíaco, resistencia vascular periférica y el flujo sanguíneo a órganos como respuesta a volumen, coloides y medicamentos vasoactivos.</p>	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>
	<p>También se puede evaluar el flujo de la vena cava superior (VCS), que se ha propuesto como un marcador para el flujo sanguíneo cerebral, el cual deberá mantenerse en 40 ml/kg/min. La disminución prolongada en el flujo de la VCS se ha asociado con alteración en el neurodesarrollo en RN muy prematuros.</p>	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>
	<p>Ante la falta de ecocardiografía funcional para controlar el flujo de la VCS, un llenado capilar >4seg asociado a una concentración de lactato sérico >4 mmol/l tuvo una especificidad de 97% para la identificación de los RNMBP para edad gestacional con un bajo flujo de VCS en el 1^{er} día de vida.</p>	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>
	<p>El monitoreo de la presión sanguínea y el control de otras medidas, como el tiempo de llenado capilar y el gasto urinario, pueden proporcionar información indirecta sobre el flujo sanguíneo orgánico del RN.</p>	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>
	<p>En los RN prematuros no se han establecido las metas de terminación de la terapia cardiovascular, pero en los RN de término parecen razonables, como se mencionará posteriormente. En este momento, los RN con peso extremadamente bajo para edad gestacional (RNEBPEG) son el mayor reto para determinar cuándo se finaliza el tratamiento en choque séptico.</p>	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>

	<p>La evaluación que se realiza para el RN de término puede no ser particularmente útil en la valoración del flujo sanguíneo sistémico en RNPEBPEG, sobre todo en las primeras 72 horas de vida.</p>	<p>4 [NICE] Wynn, 2010</p>
	<p>La valoración de la terminación de la terapia cardiovascular en los RN a término incluye:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de llenado capilar <2seg • Pulsos normales • Sin diferencia entre los pulsos periféricos y centrales • Extremidades calientes • Producción de orina >1 ml/kg/h • Lactato sérico bajo • Saturación venosa >70% 	<p>4 [NICE] Wynn, 2010</p>
	<p>La hemoglobina fetal puede complicar la determinación precisa de la saturación venosa central de oxígeno (ScvO₂) en los RN.</p>	<p>4 [NICE] Wynn, 2010</p>
	<p>La ScvO₂ obtenida mediante la calibración con la hemoglobina A (adulto) es de 4% a 7% mayor, en comparación con ScvO₂ de la hemoglobina fetal, lo que tal vez implica que la meta de la ScvO₂ pueda ser diferente en los RN que en los pacientes de mayor edad, para una entrega óptima de oxígeno a los tejidos.</p>	<p>4 [NICE] Wynn, 2010</p>
	<p>La monitorización de técnicas de vigilancia, como la ecocardiografía funcional (EF) y la espectroscopia cercana a infrarrojo (NIRS), podría proporcionar datos fisiológicos para optimizar el tratamiento del choque séptico.</p>	<p>4 [NICE] Wynn, 2010</p>
	<p>NIRS puede ser usado para vigilancia no invasiva de la perfusión final orgánica y se utiliza con frecuencia en los RN con cardiopatía congénita.</p>	<p>4 [NICE] Wynn, 2010</p>
	<p>Se recomienda en RN con sepsis o choque séptico llevar a cabo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tener un acceso vascular y periférico permeable • Restauración rápida de la perfusión tisular (normalizar) • Evaluación continua de la función cardiovascular • Manejo con vasopresores 	

	<ul style="list-style-type: none"> • Inicio de antibióticos • Monitoreo continuo de signos vitales, incluyendo presión de saturación del oxígeno (pSO₂) • Examen físico frecuente (incluyendo llenado capilar) • Evaluación del gasto cardíaco, resistencia vascular periférica y flujo sanguíneo • Evaluar el flujo de la VCS (mantener en 40 ml/kg/min) 	<p style="text-align: center;">D [NICE] Wynn, 2010</p>
	<p>Se recomienda valorar concluir la terapia cardiovascular en los RN a término si existen los siguientes datos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de llenado capilar <2seg • Pulsos normales • Sin diferencia entre los pulsos periféricos y centrales • Extremidades calientes • Producción de orina >1 ml/kg/h • Lactato sérico bajo • Saturación venosa >70% 	<p style="text-align: center;">D [NICE] Wynn, 2010</p>
	<p>Líquidos parenterales La transición de la vida intrauterina-extrauterina del RN es compleja e implica cambios en la composición corporal, en la distribución de líquidos y de las funciones de la piel, riñones y neuroendocrinas. Alteraciones en el balance ácido-base y de líquidos son importantes durante este período.</p>	<p style="text-align: center;">4 [NICE] Nemerofsky, 2010</p>
	<p>En el uso de apoyo nutricio parenteral o enteral en el RN prematuro frecuentemente enfermo, se debe recordar que a pesar de su baja creatinina sérica, tienen una tasa absoluta baja de filtración glomerular e incapacidad para concentrar su orina más de 600 a 700 mOsm/kg agua.</p>	<p style="text-align: center;">4 [NICE] Nemerofsky, 2010</p>
	<p>Se debe prestar mucho cuidado en el uso de soluciones de alto peso molecular, lo cual puede llevar a deshidratación, así como posible desarrollo de enterocolitis necrosante. Aunque los requerimientos de proteína están incrementados en este grupo de edad, su ministración excesiva puede estar asociada con acidosis metabólica.</p>	<p style="text-align: center;">4 [NICE] Nemerofsky, 2010</p>

	Se debe valorar en forma dinámica el uso de soluciones parenterales para evitar sobrecarga de líquidos y alteraciones metabólicas.	Consenso de expertos
	Es recomendable iniciar la alimentación enteral lo más pronto posible, de preferencia con leche materna, siempre y cuando no exista contraindicación, así como limitar el uso de apoyo nutricional por vía parenteral y la permanencia de catéteres umbilicales por más de 8 días.	Consenso de expertos

4.11 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA SEPSIS NEONATAL

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	El tratamiento antimicrobiano de los RN con sospecha de sepsis debe iniciarse oportunamente.	3 [NICE] <i>Muller, 2010</i>
	Como los signos de sepsis neonatal temprana no son específicos y el tratamiento inmediato con antibióticos ha demostrado reducir la mortalidad, una gran población de RN recibe tratamiento empírico basado en los factores de riesgo.	Ia [NICE] <i>Metsvaht, 2010</i>
	Si no se cuenta de inmediato con la identificación del microorganismo y su sensibilidad a los antibióticos, el tratamiento antimicrobiano suele ser empírico con el objetivo de ser efectivo contra los microorganismos más probables.	3 [NICE] <i>Muller, 2010</i>
	Los antibióticos se ministran de forma empírica por la dificultad del diagnóstico y las posibles consecuencias de no realizar el diagnóstico temprano.	4 [NICE] <i>Smith, 2011</i>

	<p>El 95% de los RN ingresados en las UCIN recibe tratamiento antibiótico empírico durante sus primeros días de vida, a pesar de que los hemocultivos positivos para bacterias es de 1.5%.</p>	<p>4 [NICE] <i>Smith, 2011</i></p>
	<p>El éxito del tratamiento empírico requiere del reconocimiento precoz de la infección, de una terapia antimicrobiana apropiada y de un soporte respiratorio, quirúrgico y cardiovascular dinámico.</p>	<p>4 [NICE] <i>Orfali, 2004</i></p>
	<p>A fin de orientar la prescripción empírica, es crucial controlar los cambios en el patrón de organismos causales y su sensibilidad a los antimicrobianos.</p>	<p>3 [NICE] <i>Muller, 2010</i></p>
	<p>Si se tiene sospecha de sepsis en el neonato se recomienda iniciar el tratamiento empírico, previa toma de cultivos, tomando en cuenta la flora presuntamente responsable y su susceptibilidad a los antibióticos.</p>	<p>D [NICE] <i>Orfali, 2004</i></p>
	<p>La evidencia científica de qué tipo de tratamiento debe ser preferido es pobre.</p>	<p>Ia [NICE] <i>Metsvaht, 2010</i></p>
	<p>La droga más frecuentemente utilizada es la ampicilina seguida de gentamicina y cefotaxima, en EUA.</p>	<p>4 [NICE] <i>Smith, 2011</i></p>
	<p>Se ha comunicado que el empleo de cefotaxima en el tratamiento inicial de la sepsis neonatal puede favorecer la emergencia rápida de resistencias entre los bacilos Gram negativos.</p>	<p>4 [NICE] <i>Coto, 2006</i></p>
	<p>Clark y colaboradores, en una revisión retrospectiva con 128 914 RN encontraron que el uso de cefotaxima se asoció con mayor riesgo de muerte que cuando se usó ampicilina + gentamicina.</p>	<p>Ia [NICE] <i>Metsvaht, 2010</i></p>

	<p>Sin embargo, el estudio de Clark y colaboradores fue un diseño retrospectivo con varios factores de confusión, como el aumento de las tasas de disfunción orgánica y otras complicaciones graves en el grupo de cefotaxima que no se incluyeron en el análisis multivariado.</p>	<p>Ia [NICE] <i>Metsvaht, 2010</i></p>
	<p>Otros autores han reportado efectividad similar cuando compararon la eficacia clínica de la ampicilina frente a la penicilina, ambas combinadas con gentamicina en el tratamiento empírico de los RN con riesgo de sepsis neonatal temprana.</p>	<p>Ia [NICE] <i>Metsvaht, 2010</i></p>
	<p>Se ha recomendado generalmente 14 días de tratamiento antimicrobiano en sepsis comprobada. La justificación y la seguridad de estos días nunca han sido evaluadas científicamente.</p>	<p>Ia [NICE] <i>Gathwala, 2010</i></p>
	<p>La duración del tratamiento se ha establecido clásicamente en 10 a 14 días para la sepsis sin infección focal.</p>	<p>4 [NICE] <i>Coto, 2006</i></p>
	<p>Para la meningitis por Gram negativos se recomienda mantener el tratamiento un mínimo de 21 días después de que el LCR ha sido esterilizado. En la meningitis por EGB y <i>L. monocytogenes</i> se recomienda un mínimo de 14 días de tratamiento.</p>	<p>4 [NICE] <i>Coto, 2006</i></p>
	<p>Informes recientes sugieren que los cursos de menor duración del tratamiento antibiótico pueden ser tan efectivos como lo recomendado en forma convencional.</p>	<p>Ia [NICE] <i>Gathwala, 2010</i></p>
	<p>Gathwala y colaboradores reportaron, en RN clínicamente sintomáticos con edad de gestación ≥ 32 semanas, peso al nacer de ≥ 1.5 kg y sepsis con hemocultivo positivo, que 10 días de terapia antibiótica era tan eficaz como la de 14 días, si el RN estaba en remisión clínica y PCR negativa en el día 7 con terapia antibiótica apropiada.</p>	<p>Ia [NICE] <i>Gathwala, 2010</i></p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda usar la asociación ampicilina + gentamicina, que tienen además acción sinérgica. • La utilización de ampicilina + cefotaxima está indicada cuando existe meningitis asociada (o no se pudo obtener LCR y existe sospecha clínica de meningitis) y cuando hay 	<p>D [NICE] <i>Coto, 2006</i></p>

<p>R</p>	<p>colonización del canal vaginal materno por <i>H. influenzae</i> al final de la gestación.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La ministración de gentamicina necesita monitoreo de niveles antibióticos por su nefrotoxicidad y ototoxicidad dosis-dependiente, lo que no ocurre con la cefotaxima. 	
<p>E</p>	<p>Un aspecto importante a considerar es la conducta a seguir ante un RN de madre que recibió antibióticos intraparto por profilaxis frente a EGB o sospecha de corioamnionitis.</p>	<p>4 [NICE] Coto, 2006</p>
<p>R</p>	<p>En casos en que la profilaxis estaba indicada pero no se efectuó, se deben realizar estudios para descartar infección, mantener al RN en observación 48 horas y administrar una dosis de penicilina G intramuscular durante la primera hora de vida (50 000 UI en RN a término y 20 000 UI en el pretérmino).</p>	<p>D [NICE] Coto, 2006</p>
<p>E</p>	<p>Cuando se trata de infección bacteriana de transmisión nosocomial, la antibioterapia debe ser efectiva frente a los microorganismos más frecuentemente responsables:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>S. epidermidis</i> (u otros coagulasa negativos) • <i>S. aureus</i> • <i>Enterococo</i> sp • <i>Klebsiela</i> sp • <i>Enterobacter</i> sp • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 	<p>4 [NICE] Coto, 2006</p>
<p>E</p>	<p>La terapia empírica varía dependiendo del momento, si la infección es de inicio temprano, los organismos más comunes son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estreptococo del grupo B • <i>Escherichia coli</i> <p>Por lo tanto, los antibióticos que con mayor frecuencia se administran en espera de los resultados del cultivo son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ampicilina o penicilina más un aminoglucósido 	<p>4 [NICE] Coto, 2006</p>
<p>E</p>	<p>En las infecciones tardías de los RN con muy bajo peso al nacer (<1 500 g) los microorganismos que se presentan son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gram positivos (70%) <ul style="list-style-type: none"> ○ con especies de estafilococo coagulasa negativo (ECoN) en 50% de los casos • Infecciones por Gram negativos (20%) • Infecciones por hongos (10%) 	<p>4 [NICE] Coto, 2006</p>

	<p>En infecciones tardías se han utilizado con mayor frecuencia en espera de los cultivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La nafcilina u oxacilina con un aminoglucósido 	<p>4 [NICE] Coto, 2006</p>
	<p>A pesar de que el ECoN en muchos centros hospitalarios es el organismo más común, la mayoría de ellos no inicia tratamiento con vancomicina debido a la preocupación por la resistencia.</p>	<p>4 [NICE] Coto, 2006</p>
	<p>También se yuxtapone el hecho de que en sólo 1 de cada 4 evaluaciones de sepsis se cultiva un microorganismo. Por lo tanto, a pesar de que el ECoN es responsable de 50% de las infecciones, sólo en 12.5% se debe a ECoN.</p>	<p>4 [NICE] Coto, 2006</p>
	<p>Trasladando esto a infecciones por hongos, sólo en 2.5% (1 de cada 40) la sepsis podría ser debida a una infección sanguínea por hongos en el RNMBP al nacer.</p>	<p>4 [NICE] Coto, 2006</p>
	<p>El objetivo del tratamiento empírico para hongos es iniciarse cuando se sospeche que la infección en el huésped no podrá esperar las 24 a 48 horas en que los cultivos pueden frecuentemente ser positivos.</p>	<p>4 [NICE] Coto, 2006</p>
	<p>Por estudios individuales y multicéntricos, metaanálisis, revisiones de Cochrane, y la Academia Americana de Pediatría y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, la recomendación que hay es evidencia A1, para apoyar el uso profiláctico con fluconazol; cada UCIN debe examinar su población de alto riesgo e instituir las medidas de prevención con el fin de conseguir cero infecciones y cero mortalidad, la incorporación de factores de riesgo conocidos en la ministración de la medicación para el control de la infección, alimentación temprana, catéter venoso central, y antimicóticos.</p> <p>Adyuvantes en la sepsis neonatal En la Tabla 1 se muestran intervenciones inmunológicas, categorizadas.</p>	<p>A [NICE] Kaufman, 2010 A (ED) [NICE] Tarnow, 2010</p>
	<p>Asociar vancomicina o teicoplanina y un aminoglucósido (casi siempre gentamicina), teniendo en cuenta la sensibilidad de la flora predominante en cada momento.</p>	<p>D [NICE] Coto, 2006</p>

	<p>Como alternativa a los aminoglucósidos puede emplearse ceftazidima o imipenem-cilastina, que son efectivos frente a microorganismos Gram negativos, incluyendo <i>Pseudomonas</i>, aunque nunca deben utilizarse de forma rutinaria.</p>	<p>D [NICE] Coto, 2006</p>
	<p>Como la cefotaxima, la ceftazidima puede seleccionar bacilos Gram negativos que desarrollen resistencias frente a muchos antibióticos beta-lactámicos. El imipenem es un potente inductor de beta-lactamasas, aunque es resistente a la acción de estas enzimas.</p>	<p>D [NICE] Coto, 2006</p>
	<p>Cuando se trata de candidiasis invasiva el fármaco de elección es la anfotericina B, que ha mostrado escasa toxicidad en neonatos, si bien en los RN de peso extremadamente bajo (<1 000 g) pueden emplearse de inicio las nuevas formulaciones de anfotericina B (liposomal o complejo lipídico), que han mostrado menos toxicidad y gran efectividad. Es fundamental el retiro de catéteres, si la infección es secundaria a catéteres.</p>	<p>D [NICE] Coto, 2006</p>
	<p>Una vez que el microorganismo ha sido identificado por los cultivos y comprobada su sensibilidad a los antibióticos, la antibioticoterapia debe ser revisada y modificada en función del antibiograma.</p>	<p>D [NICE] Coto, 2006</p>

4.12 COMPLICACIONES DE LA SEPSIS NEONATAL

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>La sepsis sigue siendo una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad neonatal. Algunas de las complicaciones más frecuentes son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meningitis • Choque séptico • Coagulación intravascular diseminada • Disfunción orgánica múltiple 	<p>Consenso de expertos</p>

4.12.1 MENINGITIS

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	La meningitis es más común en el 1 ^{er} mes de vida que en cualquier otra edad y con una elevada frecuencia en mortalidad y morbilidad.	2++ [NICE] <i>Greenberg, 2008</i>
	La epidemiología de la meningitis neonatal es similar a la de la sepsis neonatal. La mortalidad varía entre 5% a 75%, dependiendo de la edad de gestación del RN.	3 [NICE] <i>Polin, 2001</i>
	El diagnóstico de la meningitis es complicada en la etapa neonatal, porque los signos son generalmente sutiles, y a menudo los RN están expuestos a tratamiento empírico con antibióticos o durante el parto antes de haberse realizado una punción lumbar (PL) .	2++ [NICE] <i>Greenberg, 2008</i>
	La sepsis temprana/meningitis se presenta como una enfermedad sistémica fulminante durante los primeros 4 a 5 días de vida y se asocia con complicaciones de trabajo de parto y del parto.	3 [NICE] <i>Polin, 2001</i>
	La enfermedad de inicio tardío se presenta después de la primera semana de vida, es menos fulminante (por lo general focal) y es la forma más común de presentación.	3 [NICE] <i>Polin, 2001</i>
	Los organismos que causan la meningitis neonatal son los mismos que los organismos que predominan en la sepsis neonatal, por lo que puede ser vista como un componente de la enfermedad de inicio temprano, tardío o nosocomial.	3 [NICE] <i>Polin, 2001</i>
	En contraste con la infección de inicio temprano, en la que la punción lumbar es controversial, la colección de LCR para cultivo, citología y la evaluación bioquímica es obligatoria en casos de sospecha de sepsis de inicio tardío.	III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i>

	<p>El diagnóstico de meningitis neonatal es difícil sólo por hallazgos del LCR, incluyendo la alta prevalencia de PL traumática (39.5%) y la variabilidad de la citología normal y las variables bioquímicas en el RN.</p>	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
	<p>Un estudio multicéntrico en RN <30 días de 150 UCIN, evaluó la utilidad diagnóstica de ajustar los leucocitos con el conteo de eritrocitos en LCR en una PL traumática. Se definió PL traumática al LCR con al menos 500 eritrocitos/mm³. En 6 374 punciones lumbares, 2 519 (39.5%) fueron traumáticas; 114/6.374 (1.8%) fueron positivas para meningitis, 50 RN con punciones lumbares traumáticas tuvieron meningitis. Los resultados de este estudio indican que el ajuste del recuento de leucocitos con eritrocitos en una PL traumática no ayuda en el diagnóstico de meningitis bacteriana y por hongos en los recién nacidos.</p>	<p>2++ [NICE] <i>Greenberg, 2008</i></p>
	<p>La mortalidad por meningitis ha disminuido de 50% en la década de 1950 a cerca de 6% en la década actual. La enfermedad sigue siendo devastadora, con alta frecuencia de complicaciones a corto plazo (20% a 50%) que incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Hidrocefalia ● Abscesos ● Convulsiones ● Ventriculitis, principalmente por Gram negativos 	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
	<p>Los RN con meningitis tienen de 1.6 a 2.2 veces mayor riesgo de alteraciones neurocognitivas. El peor pronóstico es en quienes estuvieron en coma, que presentaron convulsiones o que necesitan apoyo inotrópico.</p>	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
	<p>Aunque los datos del pronóstico a largo plazo son escasos, las secuelas no han disminuido, especialmente en los RN que tienen cultivos positivos del LCR.</p>	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>
	<p>Las secuelas por meningitis incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Discapacidad intelectual ● Convulsiones ● Parálisis cerebral ● Déficits visuales ● Déficits auditivos ● Déficits del lenguaje ● Alteraciones de conducta 	<p>III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i></p>

4.12.2 CHOQUE SÉPTICO (EPIDEMIOLOGÍA)

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	La definición de choque séptico persiste probablemente como el punto más problemático. Se define por la presencia de disfunción cardiovascular, debido a que una de las principales diferencias en el choque séptico entre adultos y niños es que los niños pueden estar gravemente enfermos y mantener al mismo tiempo cifras de tensión arterial normales hasta fases muy avanzadas.	4 [NICE] <i>Goldstein, 2005</i>
	Aunque la verdadera incidencia de choque séptico no se conoce, un estudio de cohorte retrospectivo reciente de 3 800 RN admitidos en una UCIN en un período de 6 años reportó choque séptico en 1.3%, con una mortalidad asociada hasta de 71% en RN con peso bajo extremo (<1 000 g).	4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i>
	El choque séptico se debe sospechar en cualquier RN con dificultad respiratoria y disminución de la perfusión, particularmente ante la presencia del antecedente materno de corioamnionitis o rotura prolongada de membranas.	2+ NICE <i>Carcillo, 2002</i>
	Es importante distinguir el choque séptico del choque cardiogénico causado por el cierre de un conducto arterioso en RN con cardiopatía congénita compleja conducto dependiente.	2+ NICE <i>Carcillo, 2002</i>
	El choque se puede definir por las variables clínicas, hemodinámicas, utilización de oxígeno y variables celulares. Se puede reconocer antes de que se presente hipotensión por una tríada clínica que incluye: <ul style="list-style-type: none"> • Hipotermia o hipertermia • Alteración en estado mental • Vasodilatación periférica (<i>choque caliente</i>) o extremidades frías (<i>choque frío</i>) 	2+ NICE <i>Carcillo, 2002</i>

	<p>Idealmente, el choque debe diagnosticarse antes de que se produzcan signos clínicos de hipotensión, que incluyan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotermia • Hipertermia • Estado mental alterado • Vasodilatación periférica (<i>choque caliente</i>) • Vasoconstricción capilar con llenado capilar >2 segundos (<i>choque frío</i>) 	<p>2+ NICE <i>Carcillo, 2002</i></p>
	<p>La variabilidad de la FC se ha asociado con mayor mortalidad en niños graves (no necesariamente sépticos), los RN con FC <90 o >160 latidos por minuto (lpm).</p>	<p>2+ NICE <i>Brierley, 2009</i> <i>Carcillo, 2002</i></p>
	<p>Inicialmente se reajustará la circulación mediante vasoconstricción periférica y aumento del gasto cardíaco, a expensas de la frecuencia cardíaca, la hipoperfusión no afectará a órganos preferenciales mientras esté compensado el choque.</p>	<p>4 [NICE] <i>Payo, 2006</i></p>
	<p>El consumo de oxígeno (VO₂), proporcionalmente ya alto en el niño, aumenta en esta situación de estrés y precisa aumentar el transporte del mismo (DO₂) mediante aumento del gasto cardíaco teniendo una limitada capacidad residual. Hipovolemia, hipoxemia y trombosis son la base de la fisiopatología del choque séptico.</p>	<p>4 [NICE] <i>Payo, 2006</i></p>
	<p>El mantenimiento del proceso, con aumento progresivo de las demandas, pondrá en evidencia, precozmente, las limitaciones de la capacidad de adaptación del niño, que precisa un aumento del gasto cardíaco. Al margen del aumento de la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco está críticamente limitado por disminución de la precarga debido a un retorno venoso insuficiente, la inmadurez del sistema adrenérgico, y la imposibilidad de recurrir a un aumento del volumen de eyección sistólico debido a la baja distensibilidad ventricular y la disfunción miocárdica asociada al proceso séptico.</p>	<p>4 [NICE] <i>Payo, 2006</i></p>
	<p>El grado de hipoperfusión que se establezca, y el compromiso funcional que éste genere en los distintos órganos, determinará de forma progresiva el paso de una situación compensada a otra descompensada, potencialmente reversible o no, con disfunción multiorgánica, potencialmente letal.</p>	<p>4 [NICE] <i>Payo, 2006</i></p>

	<p>Se reportó la mortalidad a los 28 días de vida en una población de 48 RN con choque séptico. Es de destacar que la gran mayoría de las muertes ocurrió dentro de las 72 h del choque. Después de los 3 primeros días, el riesgo de muerte disminuyó considerablemente. La tasa de mortalidad fue de 40% a los 28 días, más alta que la descrita por sepsis neonatal.</p>	<p>2++ [NICE] <i>Kermovant, 2008</i></p>
---	---	---

4.12.3 CHOQUE SÉPTICO (FISIOPATOLOGÍA)

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>Los RN con sepsis pueden evolucionar hacia un choque séptico, presentando inicialmente disfunción cardiovascular, si progresa puede llevar a daño orgánico terminal y muerte. La respuesta hemodinámica a la sepsis en los RN prematuros y a término tiene mayor variabilidad que la de los niños de mayor edad y adultos.</p>	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>
	<p>Los factores que contribuyen a las diferencias de desarrollo en las respuestas hemodinámicas incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteración en la estructura y función de los cardiomiocitos • Capacidad limitada para aumentar el volumen sistólico y la contractilidad • Cambios que produce la transición de la circulación del feto a la del RN 	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>
	<p>El conducto arterioso permeable (PCA, por sus siglas en inglés) y la presencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) son factores que modifican significativamente el tratamiento de la hipotensión y la hipoxia.</p>	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>
	<p>Algunas veces se combina el bajo gasto y la deficiencia en la microcirculación para la formación de microtrombos y coagulación intravascular diseminada, que puede comprometer la perfusión del riñón, hígado, intestinos y el sistema nervioso central.</p> <p>El choque séptico puede conducir a disfunción orgánica múltiple con pronóstico desalentador.</p>	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>

	<p>El mecanismo de la disfunción en la sepsis puede estar relacionado con una disminución del uso de oxígeno, asociado con disfunción mitocondrial más que a una insuficiente liberación de oxígeno a los tejidos, en lugar de, o además de, la liberación deficiente de oxígeno a los tejidos.</p>	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>
	<p>Las complicaciones pulmonares incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de dificultad respiratoria aguda • Deficiencia secundaria de factor tensioactivo o surfactante • Edema pulmonar • Neumonía • HAP 	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>
	<p>Las alteraciones endocrinas pueden incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia suprarrenal asociada con hipotensión persistente o refractaria • Función alterada de la tiroides 	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>
	<p>La pérdida de linfocitos secundaria a la involución del timo y la apoptosis de esplenocitos pueden estar presentes y conducir a un estado de compromiso inmunológico después de la fase aguda de la sepsis.</p>	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>
	<p>En 2005, se publicó la adaptación pediátrica de las definiciones de: infección pediátrica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, sepsis grave, choque séptico y disfunción orgánica; se sugirió que se incluyeran a RNT (0 a 7 días), RN (1 semana a 1 mes) y los lactantes (1 mes a 1 año). Las definiciones para la sepsis en el RN prematuro son poco específicas para proporcionar una base uniforme para los clínicos y los investigadores para estudiar y diagnosticar la sepsis grave en esta población particularmente vulnerable. Se han sugerido modificaciones en SIRS para los RN prematuros que se presentan en la Tabla 2.</p>	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>
	<p>El inicio de mecanismos de compensación para mantener o incrementar el descenso del transporte de oxígeno da lugar a una serie de signos clínicos y síntomas que pueden poner en alerta al clínico cuando se manifiestan.</p>	<p>4 [NICE] <i>Sánchez, 2008</i></p>

<p>E</p>	<p>La menor, capacidad y distensibilidad del pulmón y menor volumen corriente obligan a mantener una FR, normalmente elevada de 30 a 40 respiraciones por minuto que incrementa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La oxigenación de la hemoglobina, por aumento de la ventilación • La FR y las presiones intratorácicas apareciendo signos de aumento de trabajo respiratorio y polipnea 	<p>4 [NICE] <i>Sánchez, 2008</i></p>
<p>E</p>	<p>El gasto cardíaco aumenta para compensar el descenso en el transporte, incrementando la contractilidad miocárdica, la FC y, en muchas ocasiones, la resistencia vascular periférica intentando mantener la presión de perfusión. A esta capacidad se le conoce como reserva del paciente y hay que prestar especial atención en el paciente pediátrico, especialmente en el RN de término y el prematuro.</p>	<p>4 [NICE] <i>Sánchez, 2008</i></p>
<p>E</p>	<p>El corazón del RN tiene un menor volumen sistólico, junto con una menor capacidad de incrementar su contractilidad y menor distensibilidad, lo que le obliga a mantener una taquicardia.</p>	<p>4 [NICE] <i>Sánchez, 2008</i></p>
<p>E</p>	<p>La presencia de hemoglobina fetal con una mayor capacidad de transportar oxígeno pero menor capacidad de donarlo a los tejidos, explica como un descenso de su concentración por una anemia aguda pueden desembocar en un descenso importante del contenido de oxígeno en la sangre.</p>	<p>4 [NICE] <i>Sánchez, 2008</i></p>
<p>E</p>	<p>Las características propias del RN hacen que sea difícil mantener mecanismos de compensación efectivos para prevenir el estado de choque; cuando fallan estos mecanismos para mantener el transporte de oxígeno, ocurre el cuadro de choque.</p>	<p>4 [NICE] <i>Sánchez, 2008</i></p>

4.12.4 CHOQUE SÉPTICO (CLASIFICACIÓN)

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>El choque séptico se define por tres diferentes fases:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De compensación • De descompensación • Irreversible 	<p>4 [NICE] <i>Sánchez, 2008</i></p>
	<p>Fase de compensación: se debe a los mecanismos de compensación por el descenso del transporte de oxígeno. Se manifiesta con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incremento de la FC • TA estable • Signos de mala perfusión periférica habituales en el RN <ul style="list-style-type: none"> ○ Hipotermia distal ○ Llenado capilar lento ○ Gradiente térmico con cianosis periférica 	<p>4 [NICE] <i>Sánchez, 2008</i></p>
	<p>La SO₂ en la sangre venosa mixta (obtenida de una muestra de la arteria pulmonar) mostrará un descenso (<75% a 70%) debido a un incremento en la extracción celular de oxígeno para compensar el descenso en el transporte.</p>	<p>4 [NICE] <i>Sánchez, 2008</i></p>
	<p>La medición invasiva y complicada de la SO₂ en la sangre venosa mixta en el RN puede sustituirse por muestras obtenidas en la aurícula derecha (idealmente procedente de cava superior a la entrada de la aurícula o en su defecto de la cava inferior a la entrada en la aurícula). Estos datos son importantes para el análisis de la evolución del paciente y su respuesta al tratamiento.</p>	<p>4 [NICE] <i>Sánchez, 2008</i></p>
	<p>Fase de descompensación: en esta fase los mecanismos de compensación no son capaces de mantener la oxigenación celular y el choque es evidente con signos claros de hipoxia celular. En el RN es difícil diferenciar claramente ambas fases, y la menor reserva hace que se precipite de forma abrupta; en esta fase puede mantener la presión de perfusión aumentando la resistencia vascular sistémica; es habitual que la resistencia vascular pulmonar se eleve, sobre todo si la causa es una infección.</p>	<p>4 [NICE] <i>Sánchez, 2008</i></p>

	<p>Al igual que en el lactante mayor y el adulto es habitual la aparición de signos de bajo gasto, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descenso en la diuresis • Elevación del lactato sérico arterial • Aparición de acidosis • Descenso importante de la saturación de la sangre venosa mixta o de la aurícula derecha • La TA puede estar normal o no, según la causa desencadenante y el grado de deterioro 	<p>4 [NICE] <i>Sánchez, 2008</i></p>
	<p>Fase irreversible: se define por la imposibilidad de recuperar la función celular aun tras adecuar de nuevo el transporte de oxígeno. La exploración debe estar enfocada en el diagnóstico diferencial, para lo que la presencia de soplos cardíacos, hepatomegalia y la ausencia de pulsos periféricos puede orientar rápidamente al origen cardíaco. En el RN debe ser el primer diagnóstico a descartar, ya que junto con la infección son las causas más frecuentes y la instauración de un tratamiento específico puede salvar la vida del paciente.</p>	<p>4 [NICE] <i>Sánchez, 2008</i></p>

4.12.5 CHOQUE SÉPTICO (FACTORES DE RIESGO)

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>Existen factores maternos, ambientales y del huésped que determinan que los neonatos expuestos a un microorganismo potencialmente patógeno produzca una infección grave:</p> <p>Maternos</p> <ul style="list-style-type: none"> -Edad materna (>30 años) -Falta de atención prenatal -Multípara -Rotura prematura o prolongada de membranas (>6 h) -Líquido amniótico teñido de meconio -Líquido amniótico fétido -Trabajo de parto prematuro -Corioamnionitis -Colonización rectovaginal con EG -Infección urinaria -Fiebre intraparto -Cursos múltiples prenatales de esteroides o de tocolíticos -Monitoreo interno prolongado 	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>

	<p>Sala de partos</p> <ul style="list-style-type: none"> -Prematuridad <37 semanas de edad de gestación -Bajo peso al nacer <2 500 g -Valoración de Apgar <5 a los 5 min -Reanimación en sala de partos -Sexo masculino <p>Neonatales</p> <ul style="list-style-type: none"> -Cateterización vascular -Ventilación mecánica (presión positiva continua de vías aéreas o con cánula endotraqueal) -Falta de alimentación enteral -Patología del tracto gastrointestinal -Uso de bloqueadores H2, inhibidores de la bomba de protones, esteroides posnatales, cefalosporinas -Neutropenia -Disminución de concentración de IgG basal -Hiperalimentación -Estancia hospitalaria prolongada -Tiempo prolongado para alcanzar peso al nacer 	
--	--	--

4.12.6 CHOQUE SÉPTICO (DIAGNÓSTICO)

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>El diagnóstico del choque séptico es clínico. La anamnesis y la exploración física orientan el diagnóstico etiológico.</p> <p>En todos los casos los síntomas y signos son una combinación, a veces compleja, derivada de la causa desencadenante del choque, de la puesta en marcha de los mecanismos de compensación y del daño celular.</p>	<p>4 [NICE] <i>Payo, 2006</i></p>
	<p>Los signos y síntomas son derivados de:</p> <p>1. La presencia de mecanismos de compensación para mantener el transporte de O₂:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento del trabajo respiratorio • Aumento de la resistencia friccional tisular y de la vía aérea • Quejido (auto-PEEP) • Intento de incrementar la presión media en la vía aérea, el volumen residual funcional y la relación ventilación/perfusión. 	<p>4 [NICE] <i>Sánchez, 2008</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Polipnea • Aumento del volumen minuto, compensación de acidosis metabólica o hipoxemia • Taquicardia • Incremento del gasto cardíaco • Vasoconstricción sistémica • Mantenimiento de la presión de perfusión tisular • Hipotermia, llenado vascular lento, gradiente térmico <p>2. Derivados de la presencia de choque:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acidosis metabólica • Elevación del lactato sérico • Oliguria • Hipotensión arterial 	
	<p>En el choque séptico se precisará la confirmación microbiológica de la etiología infecciosa obtenida a partir de hemocultivo o tinción de Gram o de la demostración de microorganismos en sangre y secreciones.</p> <p>Se deben cultivar muestras de: sangre, orina, LCR y cualquier otro exudado o material posiblemente implicado, sin que esto suponga demora en la iniciación del tratamiento antibiótico.</p>	<p>B [NICE] <i>Payo, 2006</i></p>

4.12.7 CHOQUE SÉPTICO (TRATAMIENTO)

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>El manejo del choque séptico se inicia con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantener una vía aérea permeable • Mantener la respiración • Mantener la circulación 	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>
	<p>Se puede requerir IET por apnea o dificultad respiratoria grave. Iniciar la ministración de antibióticos y una evaluación continua de disfunción cardiovascular.</p>	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>

	<p>Es fundamental contar con un acceso vascular periférico y central para la reposición de volumen, ministración de antibióticos y terapia con vasopresores.</p>	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>
	<p>El tratamiento oportuno, con la restauración rápida de una adecuada perfusión tisular -que ha demostrado mejorar los resultados en adultos y niños con sepsis- debe ser la meta a conseguir en los neonatos.</p>	<p>4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>
	<p>Hay cambios importantes en la práctica clínica para el apoyo hemodinámico del choque séptico en niños y recién nacidos, del año 2002 y en las guías del 2007.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Los inotrópicos deben ser ministrados a través de una vía periférica o intraósea, si no está disponible el acceso central. Esta conclusión se basó en que pocos profesionales en el momento de la urgencia podían tener un acceso vascular central antes de 2 horas y que un retraso en la administración de inotrópicos se asoció con un riesgo de mortalidad 20 veces mayor 2. El oxígeno de alto flujo proporcionado por una cánula nasal debe estar húmedo y a temperatura adecuada cuando se usa como apoyo en la dificultad respiratoria, hasta que esté disponible una terapia definitiva 3. Aunque estuvo implícito en 2002, es ahora fuerte recomendación la ministración de antibióticos en la 1^a hora de tratamiento <p>Ver algoritmo de tratamiento de Choque Séptico Neonatal y Cuadro de Antibióticos.</p>	<p>4 [NICE] <i>Kisson, 2010</i> <i>Wynn, 2010</i></p>
	<p>Monitorización no invasiva: Vigilar constantes vitales (FC, FR, temperatura central/periférica, presión arterial), oximetría de pulso, diuresis horaria. Realizar estudio ecocardiográfico para estimación de alteraciones hemodinámicas de la función cardíaca.</p>	<p>4 [NICE] <i>Payo, 2006</i></p>
	<p>Exploración hemodinámica invasiva: requiere vigilancia continua de TA y PVC, tonometría gástrica, colocación de catéteres para determinar el índice cardíaco (IC), resistencias vasculares periféricas y pulmonares, SO₂ en sangre venosa mixta o vena cava superior (VCS).</p>	<p>4 [NICE] <i>Payo, 2006</i></p>

	<p>Se recomienda en RN con sepsis o choque séptico llevar a cabo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tener un acceso vascular y periférico permeable • Restauración rápida de la perfusión tisular (normalizar) • Evaluación continua de la función cardiovascular • Manejo con vasopresores • Inicio de antibióticos • Monitoreo continuo de signos vitales (incluir saturación de O₂) • Examen físico frecuente (incluyendo llenado capilar) • Evaluación del gasto cardíaco, resistencia vascular periférica y flujo sanguíneo • Evaluar el flujo de la VCS (mantener a 40 ml/kg/min) 	<p style="text-align: center;">D [NICE] <i>Wynn, 2010</i></p>
---	--	---

4.13 CRITERIOS DE REFERENCIA-CONTRARREFERENCIA

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>El éxito en la calidad del sistema asistencial requiere organización, integración e interrelación entre los diferentes niveles de atención, los cuales son una forma ordenada y estratificada de organizar los recursos. Comprende tres niveles de atención.</p> <p>Se estima que entre el primer y segundo nivel se podría satisfacer hasta 90% a 95% del total de necesidades de salud de la población.</p>	<p style="text-align: center;">3D NICE <i>Pardo, 2008</i></p>
	<p>Primer nivel (nivel de atención I): permite resolver las necesidades básicas y más frecuentes en la atención de la salud. Constituye la puerta de entrada al sistema de salud y da cobertura a 100% de la población que habita en un territorio determinado. Si está bien organizado y cuenta con los recursos necesarios, puede resolver 80% de los problemas de la población.</p>	<p style="text-align: center;">3D NICE <i>Pardo, 2008</i></p>
	<p>Atención a RN con sospecha de sepsis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si no se cuenta con medios diagnósticos auxiliares y área de observación se debe transferir con: 	<p style="text-align: center;">3D NICE</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Resumen clínico completo • Iniciar cuidados primarios • De ser posible mantenerlo con lactancia materna • Enviarlo a un centro hospitalario nivel II 	<p><i>Pardo, 2008</i></p>
	<p>Segundo nivel (nivel de atención II): responde a necesidades menos frecuentes y que requieren para su resolución de procedimientos más complejos. Se estima que entre el primer y segundo nivel se podría satisfacer hasta 90% a 95% del total de necesidades de salud de la población.</p>	<p>3D NICE <i>Pardo, 2008</i></p>
	<p>En el segundo nivel de atención se recomienda manejar a RN asintomáticos con factores de riesgos que cursen con proceso infeccioso, que ameriten observación estrecha y realización de exámenes de laboratorio y RN con cuadro infeccioso sintomático.</p>	<p>3D NICE <i>Pardo, 2008</i></p>
	<p>Se recomienda valorar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuadro clínico • Exámenes auxiliares (biometría hemática completa con plaquetas) 	<p>3D NICE <i>Pardo, 2008</i></p>
	<p>De tener algún examen auxiliar anormal o sintomatología de infección, se debe valorar inicio de antibióticos, en caso de ser positiva dicha decisión se debe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantener una vía periférica permeable • Antibióticos. Se recomienda como inicio de tratamiento empírico penicilina+aminoglucósido; la dosis dependerá de la edad de gestación, peso al nacer y edad posnatal 	<p>3D NICE <i>Pardo, 2008</i></p>
	<p>Tercer nivel (nivel de atención III): se reserva para la atención de los problemas poco frecuentes y que requieren procedimientos especializados y de alta tecnología.</p>	<p>3D NICE <i>Pardo, 2008</i></p>
	<p>Se recomienda atender en el tercer nivel a RN con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis con mala evolución, que tiene alta posibilidad de desarrollar sepsis grave, choque séptico y disfunción orgánica múltiple • Sepsis en RN de muy bajo o menor de 34 semanas de edad de gestación 	<p>3D NICE <i>Pardo, 2008</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • RN con mala evolución infectológica y resistencia antimicrobiana 	
	<p>REFERENCIA-CONTRARREFERENCIA</p> <p>Si hay sospecha de sepsis, transferir al paciente del servicio donde se encuentre interno o externo a la UCIN con:</p> <ol style="list-style-type: none"> Resumen clínico completo y muestras sanguíneas Traslado del paciente por médico/enfermera con conocimiento suficiente en transporte neonatal Mantener temperatura axilar en 36.5 °C por incubadora, cuna radiante, bolsa de plástico y, de ser posible, método canguro Mantener adecuada oxigenación Continuar, de ser posible, con lactancia materna En caso de no tolerar la vía oral iniciar hidratación parenteral, con cálculo de líquidos y electrolitos dependiendo de su estado de hidratación, peso, edad posnatal y pérdidas insensibles Control de funciones vitales y balance hídrico Si la evolución es desfavorable (persistencia de sintomatología a 48 h de tratamiento) considerar referencia o rotación de antibiótico de acuerdo a antibiograma Si hay probabilidad de choque séptico, disfunción orgánica múltiple, muy bajo peso al nacer o menos de 34 semanas de edad de gestación referir para cuidados intensivos, si se cuenta con ese servicio, o trasladarlo a un centro hospitalario Nivel III 	<p>3D NICE <i>Pardo, 2008</i></p>
	<p>Los centros de nivel I o II realizarán el trámite de referencia respectiva a centros de mayor nivel, siempre en coordinación con los servicios de urgencias o de cuidados intensivos respectivos de los centros hospitalarios nivel II-III para un manejo especializado de los RN.</p>	<p>3D NICE <i>Pardo, 2008</i></p>
	<p>CONTRARREFERENCIA</p> <p>Recién nacidos con resumen clínico que contenga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes de importancia, diagnósticos de egreso, tratamiento y plan de seguimiento • Con estabilidad hemodinámica, y diagnósticos 	<p>3D NICE <i>Pardo, 2008</i></p>

	<p>confirmados o que puedan seguir su estudio en el hospital al que se realiza la contrarreferencia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis probable que motivó inicio de tratamiento antibiótico, con evolución clínica favorable, reactantes de fase aguda y seguimiento negativos para infección (hemograma, plaquetas o perfil de coagulación normales, VSG, PCR negativos); hemocultivo negativos. 	
	<p>Una adecuada contrarreferencia constituye la expresión formativa más práctica, por ser un factor de retroalimentación estrechamente vinculado con la actividad concreta que se realiza.</p> <p>De ser posible que no requiera apoyo de ventilación convencional, en caso de complicaciones con mejoría o con un plan de tratamiento y seguimiento, e inicio de un plan de seguimiento.</p>	<p>3D NICE <i>Pardo, 2008</i></p>
	<p>Por la condición de riesgo de morbilidad y mortalidad alta y la naturaleza de su diagnóstico y manejo, los RN sépticos deben ser trasladados para su tratamiento integral a unidades de cuidados intensivos (nivel II y III).</p>	<p>Consenso de expertos</p>
	<p>CRITERIOS DE REFERENCIA/CONTRARREFERENCIA SEGÚN NIVEL DE ATENCIÓN</p> <p>Referencia de un hospital externo a una unidad de cuidados intensivos neonatal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aceptación del paciente con sepsis neonatal del centro hospitalario de transferencia y de los padres o tutor para el traslado de su hijo (a) • Traslado programado del paciente con familiar realizado por un médico-enfermera(o) con equipo adecuado por vía terrestre o aérea de ser posible por el centro hospitalario que acepto la transferencia • Además, es importante contar con consentimiento informado por parte de la madre/padre/tutor del paciente para realizar el transporte • Transferir con un resumen clínico completo que cuente con antecedentes de importancia patológicos, no patológicos, perinatales, padecimiento actual, exámenes de laboratorio y gabinete importantes para su diagnóstico y tratamiento realizado 	<p>Consenso de expertos</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Condiciones hemodinámicas del paciente estables, que no lo pongan en peligro durante su traslado • En caso de no poder estar la madre se necesitará enviar con el paciente dos muestras de sangre de 5 ml, una en un tubo con anticoagulante y otra sin anticoagulante, para realizar exámenes necesarios para su diagnóstico 	
--	--	--

4.14 SEGUIMIENTO

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>La sepsis neonatal debe ser valorada continuamente para tratar de evitar la evolución a choque séptico, ya que es una condición devastadora asociada a una alta morbilidad y mortalidad.</p>	<p>Consenso de expertos</p>
	<p>Se debe prevenir o disminuir la evolución hacia choque séptico o disfunción orgánica múltiple, principalmente con vigilancia estrecha de los índices:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular • Pulmonar • Renal • De coagulación 	<p>Consenso de expertos</p>
	<p>Es necesario durante su evolución:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantener un adecuado lavado de manos • Vigilar efectos colaterales de las drogas seleccionadas • Promover el adecuado apoyo nutricio enteral o parenteral • Mantener adecuada termorregulación, hidratación y equilibrio metabólico, así como manejo mínimo. 	<p>Consenso de expertos</p>

4.15 PRONÓSTICO

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>En general, se puede afirmar que la mayor mortalidad es en los RN pretérmino o con bajo peso para edad de gestación (<2.500 kg), en la sepsis temprana que en la tardía y en la sepsis con confirmación bacteriológica que en la probable.</p> <p>Los RN febriles con infección viral confirmada tienen menor riesgo de infección bacteriana grave que en los que no se identifica una infección viral.</p>	<p>III [NICE] <i>Byington, 2004</i></p>
	<p>Antes de la era de los antimicrobianos, los niños que presentaban sepsis tenían una mortalidad elevada.</p> <p>El porcentaje de muertes atribuibles a infección incrementa con la edad posnatal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4% en los primeros 3 días de vida extrauterina (VEU) • 14.6% entre los 4 a 7 días de VEU • 36% entre los 8 a 14 días de VEU • 52% entre los 15 a 28 días de VEU 	<p>1++ [NICE] <i>Stoll BJ, 2003</i></p>
	<p>Actualmente, con la implementación de medidas de prevención, tecnología, áreas especiales y personal adiestrado para la atención del RN grave se ha logrado disminuir las cifras de morbilidad y mortalidad en el período neonatal.</p>	<p>Consenso de expertos</p>

4.16 CRITERIOS DE ALTA

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>Los criterios de alta a tomarse en cuenta para el egreso del RN que cursó con sepsis son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Superar la condición patológica que motivó el ingreso • Asegurar que el tratamiento antibiótico fue adecuado y completo • Funciones vitales adecuadas • Exámenes auxiliares normales • Sin dificultad respiratoria 	<p>4 [NICE] <i>Novoa, 2010</i></p> <p>Consenso de expertos</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Sin necesidad de vía endovenosa por más de 24 h • Termorregulación adecuada al medio ambiente • Succión adecuada, alimentación al seno materno exclusivo si no hay contraindicación, o cuando no es posible realizar éstos, lograr alimentación por sonda nasogástrica a permanencia o por gastrostomía con capacitación del familiar o tutor responsable • Padres o familiar o tutor responsable con capacitación para la atención del neonato, con curso de adiestramiento sobre conocimiento de signos de alarma y con accesibilidad a la unidad de salud de atención que le corresponda, y de seguimiento • En caso necesario, realizar transporte del neonato a otra unidad o servicio dentro o fuera del hospital 	
E	Los centros de mayor nivel realizarán el trámite de contrarreferencia a los centros de menor nivel, una vez que el paciente haya sido estabilizado y diagnosticado, para ulterior manejo por los profesionales médicos de nivel I y II.	<p>4 [NICE] <i>Novoa, 2010</i> Consenso de expertos</p>
R	<p>Contrarreferencia de nivel III a II o nivel II a I Deberá realizarse con resumen clínico completo que contenga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico • Tratamiento • Plan de seguimiento 	<p>D [NICE] <i>Novoa, 2010</i> Consenso de expertos</p>
R	<p>Contrarreferencia de nivel III Luego de estabilizar hemodinámicamente, confirmar el diagnóstico, no requerir apoyo ventilatorio y hayan remitido las complicaciones se contrarrefiere para completar tratamiento en cuidados intermedios.</p>	<p>D [NICE] <i>Novoa, 2010</i> Consenso de expertos</p>
R	<p>Contrarreferencia de terapia intermedia hacia nivel II Luego de estabilizar hemodinámicamente, confirmar diagnóstico, completar tratamiento y no requerir hidratación endovenosa.</p>	<p>D [NICE] <i>Novoa, 2010</i> Consenso de expertos</p>

R	<p>Contrarreferencia de nivel II hacia nivel I Después de 48 h de observación, haberse descartado sepsis, estar asintomático y exámenes auxiliares negativos.</p>	<p>D [NICE] <i>Novoa, 2010</i> Consenso de expertos</p>
----------	--	--

4.17 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	<ul style="list-style-type: none"> -Consensos internacionales que integren factores de riesgo y desarrollar modelos predictivos fiables (biomarcadores) para la sepsis neonatal, que puedan ser utilizados en ensayos clínicos de fármacos, para valoración de pruebas diagnósticas, de tratamientos adyuvantes, en investigación epidemiológica y que informen acerca del pronóstico. -Encontrar índices clínicos y bioquímicos que permitan un diagnóstico temprano -Desarrollar escalas de gravedad sencillas y definir con precisión criterios de disfunción orgánica en el RN -Mayor investigación en los sistemas biológicos, genómicos y proteómicos para mejorar sustancialmente los resultados en la sepsis neonatal y la colaboración internacional para el logro de tamaño de muestras adecuadas para evaluar de forma fiable reducciones en la supervivencia sin discapacidad -Difundir, si se cuenta con ello, un mayor uso de ecocardiografía funcional (EF) y la espectroscopia cercana a infrarrojo para ayudar a optimizar el manejo del choque séptico -Mejorar el conocimiento de la interacción entre citocinas pro y antiinflamatorias, para determinar el impacto de estos marcadores en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal -Desarrollar nuevos marcadores bioquímicos que mejoren la posibilidad para diferenciar entre los RN infectados y no infectados -Finalmente, lo fundamental es lavarse siempre las manos antes y después de tocar a un RN 	<p>2++ [NICE] <i>López, 2006</i> 4 [NICE] <i>Wynn, 2010</i> 1b [NICE] <i>Tarnow, 2010</i> 2+ [NICE] <i>Arnon, 2008</i> III [NICE] <i>Bentlin, 2010</i> 1b [NICE] <i>Lam, 2008</i></p>

5. ANEXOS

5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

La búsqueda sistemática de información se enfocó a documentos que fueron obtenidos sobre el tema de **diagnóstico y tratamiento de sepsis y choque séptico en el recién nacido**. La búsqueda se realizó en las bases de datos de la biblioteca Cochrane, Medline a través de PubMed y en los sitios para búsquedas de guías de práctica clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en idioma **inglés o español**
- Publicados durante los últimos **10 años**
- Documentos enfocados a diagnóstico o **tratamiento**

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en idiomas distintos al **español o inglés**

5.1.1 PRIMERA ETAPA

Esta etapa consistió en buscar guías de práctica clínica relacionadas con el tema de **diagnóstico y tratamiento de sepsis y choque séptico en el recién nacido** en Medline por PubMed. La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en todos los idiomas, del tipo de documento de guías de práctica clínica y se utilizaron términos validados del MeSH. Se utilizó el término **sepsis/newborn y shock/sepsis**. En esta estrategia de búsqueda también se incluyó la búsqueda de información enfocado al diagnóstico y al tratamiento de sepsis en el recién nacido. En esta etapa de la búsqueda dio **3 resultados** que serán analizados y revisados para su adaptación o exclusión.

No.	Búsqueda	Resultado obtenido
1	("Sepsis/diagnosis"[MeSH] OR "Sepsis/therapy"[MeSH]) OR ("Shock, Septic/diagnosis"[MeSH] OR "Shock, Septic/therapy"[MeSH]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp])) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "infant, newborn"[MeSH Terms] AND ("2000"[PDAT] : "2010"[PDAT]))	3(3)

Algoritmo de búsqueda

1. Sepsis [MeSH]
2. Diagnosis [Subheading]
3. Therapy [Subheading]
4. #2 OR #3

5. #1 AND #4
6. Shock Septic [MeSH]
7. Diagnosis [Subheading]
8. Therapy [Subheading]
9. #7 OR #8
10. #6 AND #9
11. Humans [MeSH]
12. #5 AND #10 AND #11
13. Practice Guideline [ptyp]
14. Guideline [ptyp]
15. #13 OR #14
16. #12 AND #15
17. English [lang]
18. Spanish [lang]
19. #17 OR #18
20. #16 AND #19
21. Infant, Newborn [Mesh]
22. #20 AND #21
23. "2000"[PDAT] : "2010"[PDAT]
24. #5 AND #10 AND #23
25. # 1 AND (#2 OR #3) AND #6 AND (#7 OR #8) AND #11 AND (#13 OR #14) AND (#17 OR # 18) AND #21 AND #23

5.1.2 SEGUNDA ETAPA

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado 3 documentos de utilidad, se procedió a buscar guías de práctica clínica en sitios Web especializados.

En esta etapa se realizó la búsqueda en **13 sitios de Internet** en los que se buscaron guías de práctica clínica, en 13 de estos sitios se obtuvieron **89 documentos**, de los cuales se utilizaron **8 documentos** para la elaboración de la guía.

No.	Sitios	Obtenidos	Utilizados
1	Fisterra	0	0
2	CMA Infobase	0	0
3	Nacional Guidelines Clearinghouse	34	0
4	Clinical Practice Guidelines at University of California	6	0
5	AHRQ	41	0
6	Alberta Medical Association Guidelines	0	0
7	Guidelines Advisory Committee Ontario	0	0
8	NICE	0	0
9	AGREE	0	0

10	SING	0	0
11	Academia Mexicana de Pediatría	0	0
12	AATRM	6	0
13	ICSI	2	0

5.1.3 TERCERA ETAPA

Se realizó una búsqueda de Revisiones Sistemáticas en PubMed a 10 años. Con los descriptores y límites como se explican a continuación:

Búsqueda	Algoritmo	Límites	Resultados
Sepsis/diagnosis OR Sepsis/Therapy OR Shock/Septic OR Shock Therapy	("Sepsis/diagnosis"[MeSH] OR "Sepsis/therapy"[MeSH]) OR ("Shock, Septic/diagnosis"[MeSH] OR "Shock, Septic/therapy"[MeSH]) AND ("2002/10/28"[PDat] : "2012/10/24"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND systematic[sb] AND (English[lang] OR Spanish[lang])) AND "infant, newborn"[MeSH Terms])	Published in the last 10 years, Humans, Systematic, English, Spanish, infant, newborn.	74 (7)

Se obtuvieron 74 resultados, de los cuales 7 se presentaron como finales y fueron incluidos en la bibliografía final de esta Guía de Práctica Clínica.

Se realizó una búsqueda adicional de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el Tema de diagnóstico y tratamiento de sepsis y choque séptico en el recién nacido. No se obtuvieron documentos que fueran de utilidad para esta guía.

5.1.4 CUARTA ETAPA

Se extendió la búsqueda en artículos médicos en PubMed con revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y ensayos clínicos controlados aleatorios. En esta etapa se obtuvieron **63 resultados**, de los cuales se recuperaron 5 revisiones sistemáticas y se utilizaron **39 artículos**.

Al finalizar la estrategia de búsqueda, se recuperaron 65 documentos que fueron utilizados por los autores para la elaboración de esta Guía de Práctica Clínica.

Además, los autores tuvieron acceso a 14 documentos de manera externa, mismos que se citan a continuación:

1. Alonso SMT, de Carlos VJC, Gil AJ, Pinto FI, Quintilla MJM, Sánchez DJI. *Documento de consenso SECIP-SEUP sobre manejo de sepsis grave y Shock séptico en pediatría*. 2009. Disponible en: www.seup.org/seup/pdf/publicaciones/consenso_sepsis_shock.pdf
2. *Countdown to 2015. Tracking progress in maternal, newborn & child survival: the 2008 report*. Nueva York: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia; 2008. Disponible en: <http://www.countdown2015mnch.org/>
3. Declaración conjunta OMS/UNICEF. *Visitas domiciliarias al recién nacido: una estrategia para aumentar la supervivencia*. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_FCH_CAH_09.02_spa.pdf
4. De Lucas GN. *Manejo de la sepsis grave en el neonato*. Revista Electrónica de Medicina Intensiva 2005;5(6). Disponible en: <http://remi.uninet.edu/2005/06/REMIC31.pdf>
5. Feigin RD, Cherry JD. *Antibacterial Therapeutic Agents*. En: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases 6th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders; 2009: 3178-227.
6. Fernández-Colomer B, López-Sastre J, Coto-Cotallo GD, Ramos-Aparicio A, Ibáñez-Fernández A. *Sepsis del recién nacido*. En: Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. 21. Asociación Española de Pediatría, 2008: 189-206. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_0.pdf
7. Fort AL, Kothari MT, Abderrahim N. *Postpartum Care: Levels and Determinants in Developing Countries*. Calverton (MD): Macro International; 2006.
8. Haider BA, Yakoob MY, Bhutta ZA. *Effect of multiple micronutrient supplementations during pregnancy on maternal and birth outcomes*. BMC Public Health 2011;11(Suppl 3):S19. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/S3/S19>
9. Lozano-Ascencio R, Santos-Preciado JI. *Mortalidad en menores de cinco años mexicanos en 2004: hacia los objetivos del milenio*. Bol Med Hosp Infant Mex 2005;62:406-20.
10. Organización Mundial de la Salud. *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud*. 10a. revisión. v. 3. Lista tabular. Washington, DC: OPS; 1995. (Publicación científica 554).
11. Pardo L, Zabala C, Gutiérrez S, Pastorini J, Ramírez Y, Otero S, et al. *Sistema de referencia-contrarreferencia en pediatría. Análisis de la situación en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell*. Rev Med Urug [revista en la Internet]. 2008 Jun [2012 Oct 21];24(2):69-82. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0303-32952008000200002&lng=es
12. Ramírez-Sandoval ML, Macías-Parra M, Lazcano RF. *Etiología de la sepsis neonatal en una unidad hospitalaria de segundo nivel*. Salud Publica Mex [online]. 2007;49(6):391-3.
13. Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C, Arredondo-García JL, Gutiérrez-Castrellón P, Sánchez-Arriaga F. *Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención*. Salud Publica Mex 2003;45(2):90-5.
14. Sánchez-Luna M, Franco ML. *Shock Neonatal*. En: Protocolos Diagnóstico terapéuticos de la AEP: Neonatología. 56. Asociación Española de Pediatría, 2008: 535-46. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/56.pdf>

5.2 ESCALAS DE GRADACIÓN

Cuadro 1. Niveles de evidencia de estudios de intervención National Institute for Health and Clinical Excellence

TIPO DE ESTUDIO	PUNTUACIÓN
-Metaanálisis de gran calidad -Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o -Ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos	1++
-Metaanálisis de gran calidad -Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o -Ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos	1+
-Metaanálisis de gran calidad -Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o -Ensayos clínicos aleatorizados con riesgo alto de sesgos	1-
-Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohorte o de casos y controles, o -Estudios de cohorte o de casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal	2++
-Estudios de cohorte o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal	2+
-Estudios de cohorte o de casos y controles con alto riesgo de sesgo	2-
-Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos	3
-Opinión de expertos	4

Cuadro 2. Estudios de intervención. Clasificación de las recomendaciones

ESTUDIO	PUNTUACIÓN
-Al menos un metaanálisis, o un ensayo clínico aleatorio categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población diana, o -Una revisión sistemática o un ensayo clínico aleatorio o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados -Evidencia a partir de una apreciación del NICE	A
-Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++ que sean directamente aplicables a la población objeto y demuestren globalmente consistencias de los resultados, o -Extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+	B
-Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o -Extrapolación de estudios calificados como 2++	C
-Evidencia nivel 3 o 4, o -Extrapolación de estudios calificados como 2+, o -Consenso formal	D
-Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía	D (BPP)
-Recomendaciones a partir del manual para procedimientos de intervención del NICE	IP

Cuadro 3. Niveles de evidencia para estudios de diagnóstico. National Institute for Health and Clinical Excellence

Ia [†]	<ul style="list-style-type: none"> Al menos un metaanálisis, o un ensayo clínico categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población diana, o Una revisión sistemática o un ensayo clínico aleatorio o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados Evidencia a partir de la apreciación del NICE
Ib [†]	<ul style="list-style-type: none"> Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+
II [‡]	<ul style="list-style-type: none"> Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestre consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 2++
III [€]	<ul style="list-style-type: none"> Evidencia nivel 3 o 4, o Extrapolación de estudios calificados como 2+ o Consenso formal
IV	<ul style="list-style-type: none"> Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basada en la experiencia del grupo que elabora la guía
<p>[†]Estudios nivel 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aquellos que utilizan una comparación ciega de la prueba con un estándar de referencia validado (gold estándar) - En una muestra de pacientes que refleja a la población a quien se aplicaría la prueba <p>[‡] Estudios nivel 2 son aquellos que presentan una sola de estas características:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Población reducida (la muestra no refleja las características de la población a la que se le va a aplicar la prueba) - Utilizan un estándar de referencia pobre (definirlo como aquél donde la "prueba" es incluida en la "referencia"; o aquél en que las "pruebas" afectan a la "referencia") - La comparación entre la prueba y la referencia no está cegada - Estudios de casos y controles <p>[€] Estudios de nivel 3 son los que presentan al menos 2 o 3 de las características señaladas anteriormente</p>	

Cuadro 4. Clasificación de las recomendaciones, según nivel de evidencia. National Institute for Health and Clinical Excellence

Recomendación	Nivel de evidencia
A (ED)	Estudios con un nivel de evidencia I a o I b
B (ED)	Estudios con un nivel de evidencia II
C (ED)	Estudios con un nivel de evidencia III
D (ED)	Estudios con un nivel de evidencia IV

5.3 TABLAS

Tabla 1. Intervenciones, mecanismos inmunológicos postulados y evidencia de su efecto en la sepsis, la enfermedad inflamatoria y la morbilidad y mortalidad en recién nacidos

INTERVENCIÓN	MECANISMOS INMUNOLÓGICOS POSTULADOS	NIVEL DE EVIDENCIA	NÚMERO DE RN	DESENLACES Y CONCLUSIONES
Transfusión de granulocitos	Mejora el número y función de neutrófilos	Revisión sistemática de 3 ECA de terapéutica ³	44	No hay diferencia en mortalidad o sepsis. Más ECA son necesarios
FEC-G o FEC-GM	Mejora el número de neutrófilos (FEC-G) y de macrófagos (FEC-GM). Mejora la función de los neutrófilos	Revisión sistemática de 7 ECA ⁴ Análisis de subgrupo de 3 ECA de terapéutica ⁴ Revisión sistemática de 4 ECA de profilaxis ⁵	257 97 639	No hay diferencia en mortalidad o sepsis. Se necesitan más ECA ¿El FEC-GM mejora la supervivencia de sepsis en neutropenia? Se necesitan más ECA No hay diferencia en mortalidad o sepsis: se necesitan más ECA
Proteína C activada	Fibrinolítico, Antiinflamatorio	No hay ECA en RN	-	No se recomienda
Exanguineotransfusión	Remoción de toxinas y citocinas circulantes dañinas, aumenta las inmunoglobulinas	2 ECA de terapéutica ^{7,8}	70	¿La exanguineotransfusión mejora la supervivencia en sepsis por Gram negativos? Se necesitan más estudios
Pentoxifilina	Derivado de xantinas, inhibidor de fosfodiesterasa, aumenta la adenil ciclasa y el AMP cíclico, disminuye el factor de necrosis tumoral alfa y es antiinflamatorio	2 ECA de terapéutica ⁹	140	¿La pentoxifilina mejora la supervivencia en sepsis comprobada? Más ECA son necesarios
Reducción del estrés oxidativo: Selenio Melatonina	Componente de la peroxidasa de glutatión, antioxidante Eliminador de radicales libres	Revisión sistemática de 3 ECA profilácticos ¹⁰ No hay estudios en RN	583	¿El selenio reduce la sepsis? Se necesitan más ECA Se necesitan ECA
Glutamina	Factor anabólico para la división de células inmunes e intestinales	Revisión sistemática de 7 ECA ¹¹	2 365	No hay diferencia documentada en mortalidad, sepsis o supervivencia sin discapacidad: no es una gran prioridad la realización de mas ECA
Lactoferrina	Antimicrobiano por secuestro de hierro con efecto directo en la membrana de los microorganismos Antiinflamatorio al suprimir el factor de necrosis tumoral alfa y otras citocinas por leucocitos y células epiteliales respiratorias e intestinales	ECA profilácticos de tres brazos de lactoferrina vs. <i>L. rhamnosus</i> GG + lactoferrina vs. placebo ¹²	472	Lactoferrina y <i>L. rhamnosus</i> GG reducen la sepsis de inicio tardío. Se necesitan ECA para establecer los efectos en supervivencia sin discapacidad
Probióticos	Mejoran la inmunidad local y sistémica, las citocinas antiinflamatorias y la impermeabilidad intestinal a toxinas bacterianas; suprime microorganismos patógenos asociados a ECN	Revisión sistemática de ECA de profilaxis ¹³⁻¹⁵	2167	Los probióticos reducen la mortalidad por todas las causas y la ECN Se necesitan ECA amplios que analicen el costo-efectividad de múltiples regímenes de probióticos. Incluir a grupos placebo y de no tratamiento es un problema ético
Prebióticos	Promueve el crecimiento de bifidobacterias y otros probióticos en el colon Reducción del crecimiento de potenciales alérgenos intestinales	Revisión sistemática de 4 ECA ¹⁶ Revisión sistemática de 7 ECA ¹⁷	126 432	Incremento de bifidobacterias en materia fecal. No hay diferencias en mortalidad, ECN ni sepsis. supervivencia libre de morbilidad Insuficiente evidencia: no hay datos de supervivencia sin discapacidad. Insuficiente evidencia: se necesitan más ECA
Antibióticos periparto de amplio espectro	Reduce la colonización de probióticos en el intestino; produce una regulación a la baja de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad clase Ib y II, así como los genes que codifican los productos antimicrobianos de las células Paneth	ECA profilácticos de antibióticos antenatales ^{18,19}	4 221	Los antibióticos antenatales de amplio espectro aumentan la incidencia de ECN, hay compromiso motor funcional y parálisis cerebral a los 7 años

Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención

	(defensinas, matrilisinas y fosfolipasa A2) y para metaloproteinasas	Estudio de cohorte en RN con peso extremadamente bajo al nacer ²⁰	5 693	La terapia con antibióticos posnatal prolongada tras la obtención de cultivos negativos se asocia con un incremento en el riesgo de morir, así como ECN. Se necesitan ECA para evaluar el efecto de la reducción del uso de antibióticos tras obtener cultivos negativos en la supervivencia sin discapacidad
Leche materna	Contiene IgA secretoria, defensas celulares, proteínas antimicrobianas y péptidos, como lisozima y lactoferrina, que restringe el crecimiento de patógenos intestinales; citocinas inmunorreguladoras, como el factor de crecimiento de transformación-beta; oligosacáridos prebióticos que mejoran el crecimiento de probióticos intestinales y previenen la adherencia de bacterias patógenas a los receptores de mucosas; interleucina 7, que amplifica la producción linfocitaria por el timo; receptores solubles que se unen al factor de necrosis tumoral-alfa y a la interleucina-1beta	ECA de profilaxis de leche materna extraída contra fórmula en RN de bajo peso ²¹	62	La leche materna reduce la sepsis
		Grupo profiláctico de ECA acerca de la promoción del seno materno: todos los RN ²²	17 046	La lactancia materna disminuye gastroenteritis y eccema atópico los primeros 12 meses después del nacimiento
		Estudios de cohorte en países en vías de desarrollo: todos los RN ²³	10 947	El inicio de la lactancia materna a la hora del nacimiento está asociada con 22% de reducción en la mortalidad en los ECA de inicio temprano de calostro en RN prematuro
		Meta análisis de datos individuales de pacientes de 6 estudios de cohorte en países en vías de desarrollo: Todos los RN ²⁴	17 982	La leche materna está asociada con un menor riesgo de morir por gastroenteritis e infecciones respiratorias
		Estudio de cohorte en RN prematuros ²⁵		La lactancia materna disminuye el riesgo de ECN y muerte
		Estudios de cohorte en RN con peso muy bajo al nacer ²⁶	926	La lactancia materna disminuye los riesgos de infección
			212	
IGIV (policlonal): IgG	Múltiples acciones proinflamatorias: se une a receptores celulares, aumenta la actividad de opsonización del complemento, citotoxicidad y función de los neutrófilos La IGIV también tiene múltiples acciones inmunomoduladoras: <i>regulación a la baja</i> de la cascada de citocinas, sistema de IL1 y de inflamación mediada por el complemento, bloqueo del fragmento cristalizante (Fc) de los receptores en células fagocíticas, modulación de la expresión de receptores Fc, efecto citoprotector en la muerte celular de fibroblastos y diferenciación de células B mediada por el factor de necrosis tumoral-alfa, producción de inmunoglobulinas e inhibición de la función citotóxica de células T mediada por CD8 La IgM pentamérica ofrece una neutralización superior de toxinas y aglutinación bacteriana	Revisión sistemática de ECA en infección sospechada: todos los RN ²⁷	318	No hay diferencia en mortalidad o supervivencia sin discapacidad en infección sospechada, pero de manera marginalmente significativa hay una disminución en infección comprobada subsecuente (N=262) estudio INIS ³⁰ (N=3493) ³² esperado
		Revisión sistemática de ECA de terapéutica para sepsis y choque séptico: todos los RN ²⁸	241	El metaanálisis muestra una reducción de 3% en sepsis, pero no hay efecto en la mortalidad
		Revisión sistemática de ECA de profilaxis en prematuros ²⁹	4 986	No se necesitan más ECA
		2 ECA ^{30,31}		No hay diferencia en la mortalidad ni en la supervivencia sin discapacidad: se necesitan más ECA
			104	
IGIV (monoclonal)	Títulos hiperinmunes dirigidos contra un solo antígeno microbiano	Revisión sistemática de ECA profiláctico de IgG antiestafilococo en RN con muy bajo peso al nacer ³³	2 694	No hay diferencia en mortalidad, sepsis u otros desenlaces adversos Se necesitan más ECA

Abreviaturas: ECA: ensayo clínico aleatorizado. FEC-G: factor estimulante de colonias de granulocitos. FEC-GM: factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos. ECN: enterocolitis necrosante. RN: recién nacido. Tomado de referencia 62. Clin Perinatol 2010;37:481-99

Tabla 2. Definiciones de disfunción orgánica

Tomado de Ref. 69. Clin Perinatol 2010;37(2):439-79

DEFINICIÓN DEL CONSENSO	MODIFICACIÓN SUGERIDA PARA EL NEONATO PRETÉRMINO
<p>Disfunción cardiovascular: A pesar de la administración de volumen isotónico >40 ml/kg en 1 hora</p> <p>Disminución de la PA (hipotensión) <del quinto percentil para la edad o TA sistólica >2 desviaciones estándar menor a lo normal para la edad</p> <p>O</p> <p>Necesidad de aminas vasoactivas para mantener la TA en un rango normal (dopamina >5µg/kg/min o dobutamina, epinefrina o norepinefrina a cualquier dosis)</p> <p>O</p> <p>Dos de los siguientes:</p> <p>Acidosis metabólica inexplicable: déficit de base de >5 mEq/l Aumento del lactato arterial >2 veces el límite superior normal Oliguria: gasto urinario <0.5 ml/kg/h Llenado capilar <5 segundos Diferencia entre la temperatura central a la periférica >3 °C</p>	<p>Disfunción cardiovascular: A pesar de la administración de volumen isotónico >40 ml/kg en 1 hora (<10 ml/kg en prematuros <32 semanas³)</p> <p>Disminución de la PA (hipotensión) <del quinto percentil para la edad o PA sistólica >2 desviaciones estándar menores que lo normal para la edad o PAM <30 mm Hg⁴ con pobre llenado capilar >4 s</p> <p>O</p> <p>Necesidad de aminas vasoactivas para mantener la PA en rango normal (dopamina >5 µg/kg/min o dobutamina o epinefrina a cualquier dosis⁵)</p> <p>O</p> <p>Dos de los siguientes:</p> <p>Acidosis metabólica inexplicable: déficit de base de >5 mEq/l Aumento del lactato arterial >2 veces el límite superior normal Oliguria: gasto urinario <0.5 ml/kg/h</p> <p>Llenado capilar <4 segundos⁶ Normalmente no se realiza medición simultánea de la temperatura central y periférica</p>
<p>Pulmonar¹: Índice de Kirby <300 en ausencia de cardiopatía congénita cianógena o enfermedad pulmonar preexistente</p> <p>O</p> <p>PaCO₂ >65 torr o 20 mm Hg arriba del basal</p> <p>O</p> <p>Necesidad de >50% de FiO₂ para mantener una saturación >92%</p> <p>O</p> <p>Necesidad de ventilación invasiva o no invasiva²</p>	<p>Pulmonar¹: El oxígeno en exceso debe ser limitado para evitar complicaciones (retinopatía del prematuro)</p> <p>O</p> <p>PaCO₂ >65 torr o 20 mm Hg arriba del basal</p> <p>O</p> <p>Necesidad de >50% de FiO₂ para mantener una saturación >92% (88% para neonatos <32 semanas)</p> <p>O</p> <p>Necesidad de ventilación invasiva o no invasiva²</p>
<p>Neurológico: Escala de coma de Glasgow <11</p> <p>O cambio agudo en el estado neurológico con caída de tres puntos en la escala de Glasgow</p>	<p>Neurológico: Cambio agudo en el estado neurológico⁷</p>
<p>Hematológico: Plaquetas <80 000 mm³ o disminución en 50% del conteo plaquetario (conteo más alto registrado en los últimos 3 días para pacientes con enfermedad hemato-oncológica crónica)</p> <p>O</p> <p>INR >2</p>	<p>Hematológico: Plaquetas <80 000 mm³ o una disminución de 50% en el conteo plaquetario (tomando en cuenta la cifra más alta en los últimos 3 días⁸)</p> <p>O</p> <p>INR >2</p>
<p>Renal: Creatinina sérica dos veces sobre el límite superior para la edad o una duplicación de la basal</p>	<p>Renal: Creatinina sérica dos veces sobre el límite superior para la edad o una duplicación de la basal</p>
<p>Hepático: Bilirrubinas totales >4 mg/dl (no aplica en el RN⁹)</p> <p>O</p> <p>ALT dos veces sobre el límite normal para la edad</p>	<p>Hepático: ALT dos veces sobre el límite normal para la edad o 50% de aumento sobre la basal¹⁰</p>

Abreviaturas: PA: presión arterial. PAM: presión arterial media. Torr: Torricelli. Índice de Kirby PaO₂/FiO₂. ALT: alaninotransferasa

Notas

1. SIRA incluye índice de Kirby <200, infiltrados bilaterales de aparición aguda y no debe existir evidencia de insuficiencia cardíaca izquierda. Daño pulmonar agudo se define de manera idéntica excepto que el índice de Kirby es >300
2. En pacientes posoperados se define cuando éste desarrolla un proceso inflamatorio o infeccioso agudo que evita su extubación
3. Una expansión rápida de volumen se asocia con hemorragia intraventricular
4. 30 mm Hg se sugiere como la PAM mínima
5. La norepinefrina generalmente no se utiliza en neonatos
6. Más de 4 segundos puede reflejar bajo flujo sistémico
7. La escala de coma de Glasgow no se aplica a prematuros
8. No es común encontrar neonatos con enfermedades hemato-oncológicas crónicas
9. La hiperbilirubinemia indirecta es común en los neonatos
10. Las transaminasas comúnmente se encuentran elevadas en neonatos con hiperalimentación parental

Tabla 3. Dosis de antimicrobianos en neonatología

DOSIFICACIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN NEONATOLOGÍA DE ACUERDO A PESO Y DÍAS DE VIDA (mg/kg/día ó U/kg/día)									
Antimicrobiano	Vía	Concentración mg/ml		Infusión	1,200 - 2,000 gr			> 2,000 gr	
		Periférica	Central		< 1,200 gr 0 - 4 semanas	0 - 7 días	8 - 28 días	0 - 7 días	8 - 28 días
Anfotericina B	IV	0.1	0.25	2-6 h	Dosis de prueba 0.1 mg/30-60 min IV (dosis máxima 1 mg) Iniciar a 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg y 1 mg, incrementando dosis c/24 h IV La primera y tercera dosis de incremento pueden ser diferidas (dosis máxima 1.5 mg/kg/día)				
Anfotericina B coloidal	IV	0.1	0.25	3-4 h	Dosis inicial de 1 mg IV, continuar con 3-5 mg c/24 h IV				
Amikacina ¹	IM, IV	5	5	30 min	7.5 mg c/12-18-24 h	15-20 mg c/12 h, 7.5-10 mg c/18 h	15-20 mg c/12 h, 22.5-30 mg c/8 h	15-20 mg c/12 h	30 mg c/8 h
Ampicilina									
Otras infecciones	IM, IV		100	≤ 10 mg/kg/min	50 mg c/12 h	50 mg c/12 h	75 mg c/8 h	75 mg c/8 h	100 mg c/6 h
Meningitis ²	IM, IV	50	100	≤ 10 mg/kg/min	100 mg c/12 h	100 mg c/12 h	150 mg c/8 h	150 mg c/8 h	200 mg c/6 h
Amoxicilina clavulanato	VO	no	no	no	?	30 mg c/12 h	30 mg c/12 h	30 mg c/12 h	30 mg c/12 h
Aztreonam ³	IM, IV	20	66	≤ 6 mg/kg/min	60 mg c/12 h	60 mg c/12 h	90 mg c/8 h	90 mg c/8 h	120 mg c/6-8 h
Cefalotina	IM, IV	100	100	30 min	20-40 mg c/12 h	20-40 mg c/12 h	40-60 mg c/8 h	60 mg c/8 h	80 mg c/6 h
Cefazolin	IV	40	125	≤ 6 mg/kg/min	?	40 mg c/12 h	40 mg c/12 h	40 mg c/12 h	60 mg c/8 h
Cefenima ⁴	IM, IV	40	40	30 min	?	?	?	?	?
Cefotaxima ⁵	IM, IV	60	200	≤ 10 mg/kg/min	100 mg c/12 h	100 mg c/12 h	150 mg c/8 h	30 mg c/12 h, 150 mg c/8 h	150 mg c/8 h, 200 mg c/6 h
Cefpiroma ⁶	IM, IV	100	100	30-60 min	?	?	?	?	?
Ceftazidima	IM, IV	40	200	≤ 10 mg/kg/min	100 mg c/12 h	100 mg c/12 h	90-150 mg c/8 h	30 mg c/12 h, 150 mg c/8 h	90-150 mg c/8 h
Ceftriaxona ⁵	IM, IV	50	100	≤ 10 mg/kg/min	50 mg c/24 h	50 mg c/24 h	50 mg c/24 h	50 mg c/24 h	50-75 mg c/24 h
Cefuroxima ⁷	IM, IV	50	100	≤ 10 mg/kg/min	?	100 mg c/12 h	150 mg c/8 h	150 mg c/8 h	150 mg c/8 h
Ciprofloxacina	IV	2	2	60 min	?	?	10-20 mg c/24 h	?	20-30 mg c/24 h
Clarithromicina ⁸	VO, IV	5	10	60 min	?	?	?	?	?
Clindamicina	VO, IM, IV	18	18	15-30 min	10 mg c/12 h	10 mg c/12 h	15 mg c/8 h	15 mg c/8 h	20-30 mg c/6 h
Cloranfenicol ⁹	VO, IV	50	100	30-60 min	25 mg c/24 h	25 mg c/24 h	25 mg c/24 h	25 mg c/24 h	30-50 mg c/12 h
Dirioxacilina ¹⁰	IV	5	10	30-60 min	50 mg c/12 h	50-100 mg c/12 h	75-150 mg c/8 h	75-150 mg c/8 h	100-200 mg c/6 h
Eritromicina (etilsuccinato)	VO	no	no	no	20 mg c/12 h	20 mg c/12 h	30 mg c/8 h	20 mg c/12 h	40 mg c/6 h, 30 mg c/8 h
Eritromicina (lactobionato)	IV	5	10	60 min	25-40 mg c/6 h	25-40 mg c/6 h	25-40 mg c/6 h	25-40 mg c/6 h	25-40 mg c/6 h
Fosfomicina ¹¹	IM, IV	?	?	30-60 min	?	?	?	?	?
Ganciclovir ¹²	IV	10	10	1-2 h	?	?	?	?	?
Gentamicina ¹³	IM, IV	40	40	30-60 min	2.5 mg c/18-24 h	2.5 mg c/18 h, 5 mg c/12 h	5 mg c/12 h, 7.5 mg c/8 h	5 mg c/12 h	7.5 mg c/8 h
Imipenem cilastatina ¹⁴	IV	5	5	30-60 min	20 mg c/12-18 h, 40-50 mg c/12 h	40-50 mg c/12 h	40-50 mg c/12 h	40-50 mg c/12 h, 75 mg c/8 h	60-75 mg c/8 h
Isoniazida ¹⁵	IM, IV	5	5	30-60 min	?	?	?	?	?
Kanamicina	IM, IV	5	6	30 min	?	15 mg c/12 h	22.5-30 mg c/8 h	22.5-30 mg c/8 h	30 mg/kg c/8 h
Meropenem ¹⁶	IV	50	50	15-30 min	40-50 mg c/12 h	40-50 mg c/12 h	40-50 mg c/12 h	50 mg c/12 h, 75 mg c/8 h	60-75 mg c/8 h
Metronidazol ¹⁷	VO, IV	5	8	30-60 min	7.5 mg c/48 h	7.5 mg c/24 h	15 mg c/12 h	15 mg c/12 h	30 mg c/12 h
Neomicina (sulfato)	VO	no	no	no	?	100 mg c/6 h	100 mg c/6 h	100 mg c/6 h	100 mg c/6 h
Netilmicina ¹⁸	IM, IV	3	3	30-60 min	2.5 mg c/18 h	5 mg c/12 h	7.5 mg c/8 h	5 mg c/12 h	7.5 mg c/8 h
Penicilina benzatínica	IM	no	no	no	?	50,000 U una dosis	50,000 U una dosis	50,000 U una dosis	50,000 U una dosis
Penicilina G sódica crist.									
Otras infecciones	IM, IV	1 mill U/ml	50,000 U/ml	15-30 min	50,000 U c/12 h	50,000 U c/12 h	75,000 U c/8 h	75,000 U c/8 h	100,000 U c/6 h
Meningitis ¹⁹	IM, IV	1 mill U/ml	50,000 U/ml	15-30 min	100,000 U c/12 h	100,000 U c/12 h	150,000 U c/8 h	150,000 U c/8 h	200,000 U c/6 h
Penicilina G procainica	IM	no	no	no	?	50,000 U c/24 h	50,000 U c/24 h	50,000 U c/24 h	50,000 U c/24 h
ZO	IV	20	20	30 min	100-150 mg c/12 h	100-150 mg c/12 h	150-225 mg c/8 h	150-225 mg c/8 h	200-300 mg c/6 h
Rifampicina ²¹	VO ²² , IV	3	6	1-2 h	?	5-10 mg c/24 h	5-10 mg c/24 h	5-10 mg c/24 h	10-20 mg c/24 h
Teicoplanina ²³	IM, IV	50	50	30 min	?	?	?	8 mg c/24 h	8 mg c/24 h
Ticarcilina clavulanato	IM, IV	50	100	15-30 min	150 mg c/12 h	150 mg c/12 h	225 mg c/8 h	225 mg c/8 h	300 mg c/6 h
Tobramicina ²⁴	IM, IV	40	40	30 min	2.5 mg c/18-24 h	2.5 mg c/18 h, 5 mg c/12 h	5 mg c/12 h, 7.5 mg c/8 h	5 mg c/12 h	7.5 mg c/8 h
Trimetoprim sulfam ²⁵	VO, IM, IV	1 TMP	1.6 TMP	60 min	8-12 mg c/12 h	8-12 mg c/12 h	8-12 mg c/12 h	8-12 mg c/12 h	8-12 mg c/12 h
Vancomicina ²⁶									
Otras infecciones	IV	5	5	1-2 h	15 mg c/24 h	10 mg c/18 h, 20-25 mg c/12 h	20 mg c/12 h, 30 mg c/8 h	20-36 mg c/12 h, 30 mg c/8 h	44 mg c/12 h, 30 mg c/8 h, 43 mg c/6 h
Meningitis	IV	5	5	1-2 h	30 mg c/24 h	20 mg c/18 h, 40 mg c/12 h	40 mg c/12 h, 60 mg c/8 h	40 mg c/12 h, 60 mg c/8 h	60 mg c/8 h

Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención

¹ Concentración sérica deseada: en pico 20 a 30 (25 a 40 otros autores) mg/ml; en valle <10 mg/ml. Se recomienda tiempo de muestra sérica en estado estable: valor en valle en los 30 min antes de la 3ª dosis consecutiva y valor en pico 30 a 60 min después de la administración de la 3ª dosis consecutiva
² Meningitis por <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B) en ≤7 días de vida 200 a 300mg/kg/día c/8 h IV y en >7 días de vida 300 mg/kg/día c/4 a 6 h IV
³ No aprobada (F.D.A) en <9 meses
⁴ Dosis aprobada en ≥2 meses de edad 50mg/kg/dosis c/8 a 12h IM, IV
⁵ Contempla cobertura para meningitis en <28 días independientemente del peso
⁶ Dosis aprobada en >28 días de vida 80 a 100 mg/kg/día c/12h IM, IV
⁷ Otros autores recomiendan 20 a -60mg/kg/día c/12 h IV en neonatos
⁸ Sin referencia para neonatos, dosis estándar en pediatría 7.5 mg/kg/día c/12 h VO, IV
⁹ Se recomienda dosis de carga 20 mg/kg seguida 12 h después por la dosis de mantenimiento. Para meningitis la dosis recomendada debe duplicarse El monitoreo de niveles sanguíneos es esencial. Meningitis: en pico 15 a 25 mg/ml, en valle 5 a 15 mg/ml; otras infecciones: en pico 10 a 20 mg/ml Se recomienda tiempo de muestra sérica en estado estable de 2 a 3 días en neonato y 12 a 24 h en >1 mes
¹⁰ Dosis transpolada de oxacilina
¹¹ Sin referencia para neonatos, dosis estándar en pediatría 100 a 200 mg/kg/día 6 a 8 h IM, IV
¹² Dosis de inducción: 10 mg/kg/día c/12 h IV; dosis de mantenimiento: 5mg/kg/día c/24 h por 7días/semana o 6 mg/kg/día c/24 h por 5 días/semana
¹³ Concentración sérica deseada: en pico 4 a 12 (6 a 12 otros autores)mg/ml; en valle 0.5 a 2 (<1) mg/ml. Se recomienda tiempo de muestra sérica en estado estable; valor en valle en los 30 min antes de la 3ª dosis consecutiva y valor pico 30 a 60 min después de la administración de la 3ª dosis consecutiva
¹⁴ Seguridad en neonatos no ha sido bien establecida
¹⁵ Dosis aprobada >28 días de vida 15 mg/kg/día c/12 h IM, IV
¹⁶ Dosis sugeridas son similares que las del imipenem. Dosis aprobada en ≥3 meses de edad 60 mg/kg/día c/8 h IM, IV y en meningitis o infecciones severas 120 mg/kg/día cada 8 h IV
¹⁷ Dosis de carga de 15 mg/kg IV, seguida 48 h después en el RN pretérmino o 24 h después en el RN a término de 7.5 mg/kg/dosis c/12 h IV es también recomendada por otros autores
¹⁸ Dosis aprobada en >28 días de vida 3 a 7.5 mg/kg/día c/8 a 24 h IM, IV
¹⁹ Meningitis por <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B) en ≤7 días de vida 250 000 a 450 000 U/kg/día c/8 h IV y en >7 días de vida 450 000 U/kg/día c/6 h IV
²⁰ No aprobada (FDA) en <12 años de edad
²¹ Profilaxis para <i>Haemophilus influenzae</i> dosis referida c/24 h VO por 4 días, profilaxis para <i>Neisseria meningitidis</i> dosis referidas c/12 h VO por 2 días
²² Dosis estándar en neonatos de 10 a 20 mg/kg/día c/24 h VO
²³ Dosis de carga a16 mg/kg IM, IV
²⁴ Concentración sérica deseada: en pico 4 a 12 (6 a 12 otros autores) mg/ml, incrementar 2 a 3 veces más en regímenes de una dosis al día; en valle 0.5 a 2 (<1 otros autores) mg/ml. Se recomienda tiempo de muestra sérica en estado estable; valor en valle en los 30 min antes de la 3ª dosis consecutiva y valor pico 30 a 60 min después de la administración de la 3ª dosis consecutiva
²⁵ Dosis aprobada en ≥2 meses de edad 8 a 12 mg/kg/día c/12 h VO, IV y c/6h IV en infecciones severas. En infecciones por <i>Pneumocystis carinii</i> 20 mg/kg/día c/6 h IV
²⁶ Concentración sérica deseada: en pico 25 a 40 mg/ml; en valle <10 (5 a 10 otros autores) mg/ml. Se recomienda tiempo de muestra sérica en estado valle en los 30 min estable. Valor en valle antes de la 3ª a 5ª dosis consecutiva y valor pico 60 min después de la 3ª dosis consecutiva

Tomado de:

Remington JS, Klein JO. Clinical Pharmacology of Antibacterial Agents. En: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn. 5th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders; 2001: 1223-67.

Feigin RD, Cherry JD. Antibacterial Therapeutic Agents. En: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders; 2009: 3178-227.

Isada CM, Kasten BL, Goldman MP, Gray LD, Aberg JA. Antimicrobial Therapy. En: Infectious Diseases Handbook. 5th ed. Ohio (OH): Lexi-Comp's; 2003: 609-1084. Young TE, Mangum B. Antibiotics. En: Neofax 2007. 20th ed. New Jersey (NJ): Thomson Healthcare; 2007: 2-77.

Tabla 3. Dosis de antimicrobianos en neonatología (continúa)

DOSIFICACIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN NEONATOLOGÍA DE ACUERDO A EDAD GESTACIONAL CORREGIDA (mg/kg/día ó U/kg/día)										
Antimicrobiano	Vía	Concentración mg/ml		Infusión	Edad gestacional en semanas					
		Periférica	Central		< 26 semanas	27-34 semanas	35-42 semanas	>43 semanas		
Aciclovir	IV	7	10	1-3 h	40 mg c/12 h	40 mg c/12 h	60 mg c/8 h	60 mg c/8 h		
Amikacina ^{a, b}	IM, IV	5	5	30 min	7.5 mg c/24 h	7.5 mg c/18 h	20 mg c/12 h	30 mg c/8 h		
Gentamicina ^{a, c}	IM, IV	40	40	30-60 min	2.5 mg c/24 h	2.5 mg c/18 h	5 mg c/12 h ^d	7.5 mg c/8 h ^d		
Tobramicina ^{a, e}	IM, IV	40	40	30 min	2.5 mg c/24 h	2.5 mg c/18 h	5 mg c/12 h	7.5 mg c/8 h		
Vancomicina ^{f, g}	IV	5	5	1-2 h	15 mg c/24 h	15 mg c/18 h	30 mg c/12 h	45 mg c/8 h		
Antimicrobiano	Vía	Concentración mg/ml		Infusión	Edad gestacional en semanas					
		Periférica	Central		≤ 29 semanas ^a		30-36 semanas		≥ 37 semanas	
					0-28 días	> 28 días	0-14 días	> 14 días	0-7 días	> 7 días
Amikacina ^{a, b}	IM, IV	5	5	30 min	7.5 mg c/24 h	10 mg c/24 h	10 mg c/24 h	15 mg c/12 h	15 mg c/12 h	22.5 mg c/8 h
Gentamicina ^{a, c}	IM, IV	40	40	30-60 min	2.5 mg c/24 h	3 mg c/24 h	3 mg c/24 h	5 mg c/12 h	5 mg c/12 h	7.5 mg c/8 h
Tobramicina ^{a, e}	IM, IV	40	40	30 min	2.5 mg c/24 h	3 mg c/24 h	3 mg c/24 h	5 mg c/12 h	5 mg c/12 h	7.5 mg c/8 h
Antimicrobiano	Vía	Periférica	Central	Infusión	0-14 días	> 14 días	0-14 días	> 14 días	0-7 días	> 7 días
Fluconazol ^h	VO, IV	2	2	≤ 3 mg/kg/min	5-6 mg c/72 h	5-6 mg c/48 h	3-6 mg c/48 h ⁱ	3-6 mg c/24 h ⁱ	3-6 mg c/48 h	3-6 mg c/24 h

^a Las dosis óptimas deberán ser basadas en los niveles séricos, especialmente en el neonato de bajo peso (< 1,500 gr).

^b Concentración sérica deseada: En pico 20-30 (25-40 otros autores) mg/ml; en valle < 10 mg/ml. Se recomienda tiempo de muestra sérica en estado estable:

Valor en valle en los 30 min. antes de la 3ra dosis consecutiva y valor en pico 30-60 min. después de la administración de la 3ra dosis consecutiva.

^c Concentración sérica deseada: En pico 4-12 (6-12 otros autores) mg/ml; en valle 0.5-2 (< 1) mg/ml. Se recomienda tiempo de muestra sérica en estado estable:

Valor en valle en los 30 min. antes de la 3ra dosis consecutiva y valor en pico 30-60 min. después de la administración de la 3ra dosis consecutiva.

^d Dosificación de 4 mg/kg c/24 h es también recomendada.

^e Concentración sérica deseada: En pico 4-12 (6-12 otros autores) mg/ml, incrementar 2-3 veces más en regímenes de una dosis al día; en valle 0.5-2 (< 1 otros autores) mg/ml. Se recomienda tiempo de muestra sérica en estado estable: Valor en valle en los 30 min. antes de la 3ra dosis consecutiva y valor en pico 30-60 min. después de la administración de la 3ra dosis consecutiva.

^f Concentración sérica deseada: En pico 25-40 mg/ml en pico; en valle < 10 (5-10 otros autores) mg/ml. Se recomienda tiempo de muestra sérica en estado estable: Valor en valle en los 30 min. antes de la 3ra-5ta dosis consecutiva y valor en pico 60 min. después de la 3ra-5ta dosis consecutiva.

^g A los > 28 días de vida es dosificada a 40 mg/kg/día, al mismo intervalo referido.

^h Dosis de carga 6-12 mg/kg h IV, posteriormente continuar con la dosis e intervalo de mantenimiento referida.

ⁱ Otros autores recomiendan dosis de 3-12 mg/kg, al mismo intervalo referido IV.

^{*} O en eventos de asfisia significativa.

Tomado de:

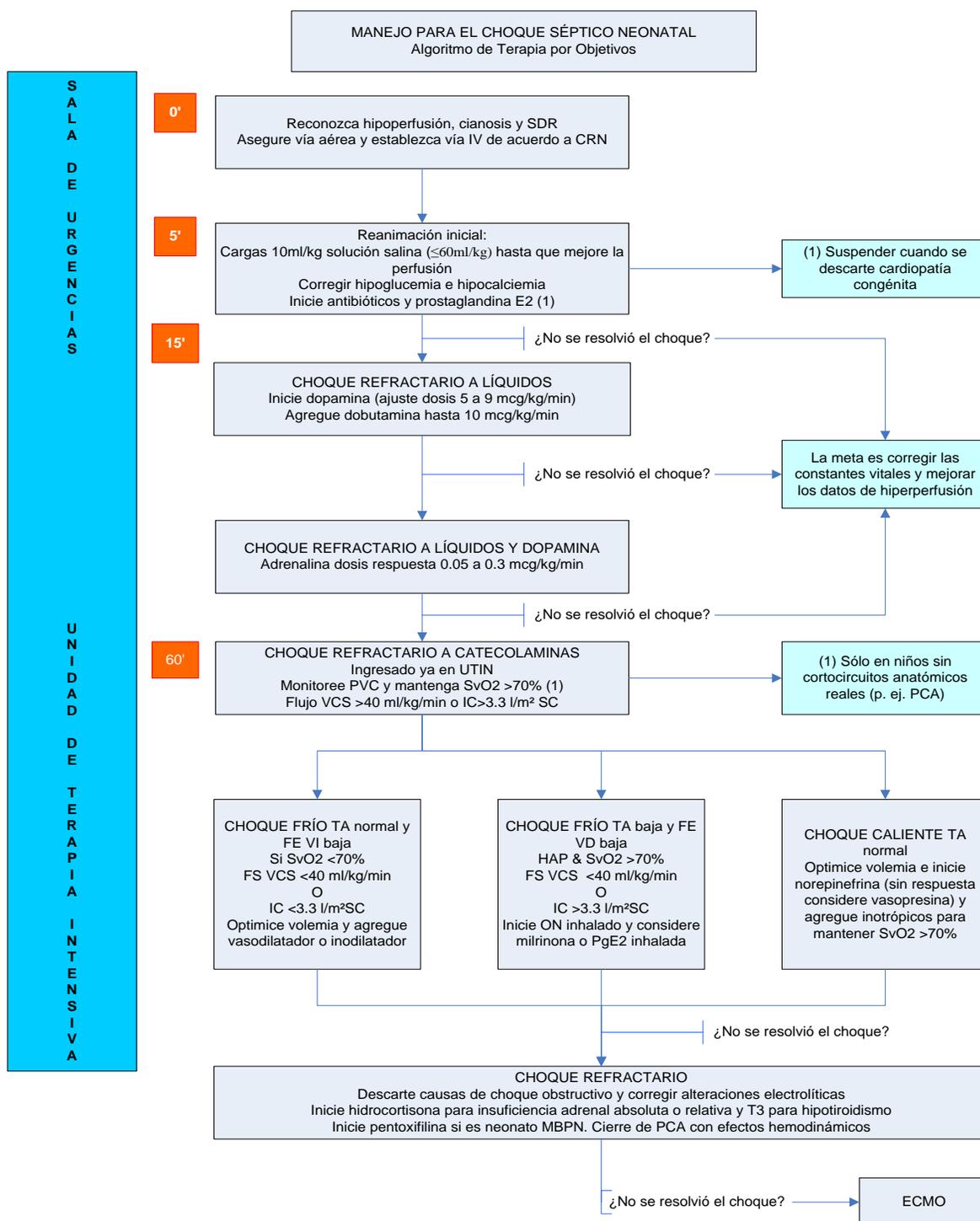
Remington JS, Klein JO. Clinical Pharmacology of Antibacterial Agents. En: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn. 5th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders; 2001: 1223-67.

Feigin RD, Cherry JD. Antibacterial Therapeutic Agents. En: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders; 2009: 3178-227.

Isada CM, Kasten BL, Goldman MP, Gray LD, Aberg JA. Antimicrobial Therapy. En: Infectious Diseases Handbook. 5th ed. Ohio (OH): Lexi-Comp's; 2003: 609-1084.

Young TE, Mangum B. Antibiotics. En: Neofax 2007. 20th ed. New Jersey (NJ): Thomson Healthcare; 2007: 2-77.

5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO



Cortesía del. Dr. Adrián Chávez López
Algoritmo de Tratamiento de Choque Séptico Neonatal. Adaptado de Crit Care Med 2009; 37:666-88. Ref. 8

5.5 LISTADO DE RECURSOS

Las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) están dotadas de todos los medios oportunos para atender pacientes en estado crítico; estos medios deben estar en óptimas condiciones en todo momento para su utilización, ello implica en la mayoría de las ocasiones que el sistema de atención funcione con un grado de efectividad muy alto.

1. **Las UCIN** deben contar con un **área específica** que tenga la tecnología adecuada para una atención continua y adecuada de RN gravemente enfermos o de difícil diagnóstico, como:
2. **Cunas térmicas:** con una fuente de calor radiante (tubo de rayos infrarrojos). Se utilizan generalmente para abordar al niño de una manera rápida
3. **Incubadoras:** tienen una fuente de calor húmeda. Es el mejor entorno para mantener a un niño prematuro
4. **Cunas/bacinetes:** se utilizan para el RN sin problemas de regulación de temperatura, los cuales deben cumplir las medidas de seguridad adecuadas
5. **Electrocardiograma:** para monitorización de potenciales eléctricos de la conducción eléctrica del corazón, en una derivación. Generalmente los electrodos se ponen en diferentes lugares del tórax del paciente, con el objeto de obtener un adecuado trazado eléctrico
6. Siempre que un paciente está monitorizado las alarmas deben estar conectadas. Nunca se debe apagar una alarma sin saber exactamente por qué está sonando
7. Monitorización de signos vitales:
Siempre debemos saber cuáles constantes vitales son las que están alteradas o son candidatas a estar mayormente alteradas. Las constantes vitales de un paciente pediátrico en estado crítico o candidato a estarlo, se deben monitorizar completamente al menos durante las primeras 24 horas, éstas deben de ser continuas. En el caso de la presión arterial, al menos debe ser tomada cada hora. Éstas deben ser apuntadas en los registros adecuados a tal fin, habitualmente en gráfica de constantes vitales. Las constantes que debemos monitorizar son, por orden de prioridad: frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria (con trazado de curva), temperatura de piel, presión arterial (invasiva o no invasiva)
8. Estabilidad hemodinámica: cuando un paciente mantiene sus constantes vitales en rangos de normalidad al menos durante 24 h; es decir, mantener un gasto cardíaco adecuado; con intercambio gaseoso apropiado, de ser necesario con **apoyo ventilatorio**, ya sea **mecánico convencional o de alta frecuencia**; con **vasodilatador inhalado exógeno** (óxido nítrico), estas dos últimas si el nivel de atención cuenta con ellas; con el uso de **mezclador de aire y gas** (Blender) y manejo de **CPAP nasal**, sin olvidar el **apoyo nutricio enteral o con alimentación parenteral**, así como el uso de **fototerapia** y material adecuado para, en caso necesario, realización de **exanguineotransfusión**.
9. Es importante contar con **carro rojo** con el material adecuado en medicamentos y líquidos, así como de manejo de vía aérea en la unidad de cuidados intensivos neonatal; **flujo laminar** para la preparación de medicamentos y soluciones que se deben ministrar a los pacientes; **equipo de desfibrilación** y facilidad con un **servicio de imagenología** para realizar estudios simples o de mayor complejidad, y **Bombas de infusión** para un manejo adecuado de ministración de líquidos.
10. Contar con **transporte neonatal interno**, para trasladar a los pacientes a estudios que no se pueden realizar a un lado de su cuna radiante o incubadora, y **transporte neonatal externo** cuando se necesite enviar a un paciente a otro nivel de atención, ya sea público o privado.

5.6 TABLA DE MEDICAMENTOS

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico en el Segundo y Tercer Nivel de Atención del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Consejo de Salubridad General

Clave	Principio activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
010.000.2126.00 010.000.4263.00 010.000.4264.00	Aciclovir		Comprimido o tableta 400 mg y 200 mg Solución Inyectable, frasco ampula con liofilizado contiene: Aciclovir sódico equivalente a 250 mg de Aciclovir		Intravenosa: flebitis, cefalea, temblores, alucinaciones, convulsiones, hipotensión Oral: náusea, vómito, diarrea	Con probenecid aumenta la vida media plasmática del fármaco	Hipersensibilidad al fármaco
010.000.2012.00	Anfotericina B		Cada frasco ampula con polvo, contiene: Anfotericina B 50 mg		Anemia, cefalea, neuropatía periférica, arritmias cardíacas, hipotensión, náusea, vómito, diarrea, hipopotasemia, disfunción renal	Con otros antibióticos nefrotóxicos aumenta la toxicidad renal	Hipersensibilidad al fármaco, uso concomitante con otros antibióticos
	Anfotericina B coloidal		Cada frasco contiene anfotericina B 50 mg, desoxicolato de sodio: 41 mg, fosfato de sodio: 15.8 mg, fosfato monosódico: 4.4 mg, agua para inyección c.s.p.5 ml de 50 mg		Náusea, vómito, arritmias, fiebre, escalofríos. Menor hepatotoxicidad y nefrotoxicidad que la anfotericina B desoxicolato Anemia, trombocitopenia, hipokaliemia, aumento de TGO y TGP	Interacciones con agentes antineoplásicos, corticosteroides y corticotrofina, digitálicos, fluocitosina, azoles, relajantes músculoesqueléticos, transfusiones de leucocitos	Hipersensibilidad conocida a la anfotericina B o a cualquier otro compuesto de la formulación
010.000.1956.00 010.000.1956.01 010.000.1957.00 010.000.1957.01	Amikacina		Solución inyectable Cada ampolleta o frasco ampula contiene: Sulfato de amikacina equivalente a 500 mg de amikacina o ampolleta o frasco ampula contiene: Sulfato de amikacina equivalente a 100 mg de amikacina		Bloqueo neuromuscular, ototoxicidad, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad		Hipersensibilidad al fármaco. En insuficiencia hepática e insuficiencia renal, graduar la dosis o el intervalo, utilizar la vía intravenosa en infusión. Con anestésicos generales y bloqueadores neuromusculares se incrementa su efecto bloqueador. Con cefalosporinas aumenta la nefrotoxicidad. con diuréticos de asa aumenta la ototoxicidad y nefrotoxicidad

Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención

010.000.1931.00	Ampicilina		Solución inyectable Cada frasco ampula con polvo contiene: Ampicilina sódica equivalente a 500 mg de ampicilina		Náusea, vómito	Con probenecid y cimetidina aumenta su concentración plasmática	Hipersensibilidad a las cefalosporinas y otras penicilinas
010.000.2129.00 010.000.2130.00	Amoxicilina-Acido clavulánico		Suspensión oral Cada frasco con polvo contiene: Amoxicilina trihidratada equivalente a 1.5 g de amoxicilina Clavulanato de potasio equivalente a 375 mg de ácido clavulánico Envase con 60 ml, cada 5 ml con 125 mg de amoxicilina y 31.25 mg ácido clavulánico Solución inyectable Cada frasco ampula con polvo contiene: Amoxicilina sódica equivalente a 500 mg de amoxicilina Clavulanato de potasio equivalente a 100 mg de ácido clavulánico		Náusea, vómito, diarrea	Con probenecid y cimetidina aumenta su concentración plasmática	Hipersensibilidad a penicilinas o cefalosporinas
	Aztreonam		Vial liof. IM/IV 1 g Vial liof. IM/IV 2 g Vial liof. IM/IV 500 mg		Rara vez: erupciones cutáneas, prurito, urticaria, púrpura, eritema, petequias y dermatitis exfoliativas, eosinofilia transitoria, aumentos transitorios en el tiempo de protrombina y en el tiempo de tromboplastina parcial (sin anomalías de sangrado), elevaciones transitorias en las transaminasas hepáticas y en la fosfatasa alcalina sin manifestación de signos o síntomas de disfunción hepatobiliar, diarrea, náusea, vómito, cólicos abdominales, úlceras en la boca y alteraciones en el gusto	El aztreonam y los antibióticos aminoglucósidos muestran efectos aditivos o sinérgicos frente a algunas cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y algunas cepas de <i>Enterobacteriaceae</i> incluyendo <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , y <i>Serratia</i> . El aztreonam administrado con otros antibióticos beta-lactámicos, como la piperacilina, cefoperazona y cefotaxima, puede mostrar efectos aditivos o sinérgicos frente a cepas de <i>Pseudomonas</i>	Este medicamento está contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad al aztreonam, cualquier penicilina o a otras cefalosporinas, embarazo y lactancia. Se debe realizar prueba de sensibilidad antes de su administración

Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención

					<p>En raras ocasiones se ha observado colitis pseudomembranosa. Reacciones locales: malestar en el sitio de la inyección endovenosa y flebitis, ligero malestar en el sitio de la inyección intramuscular. Otros efectos indeseables: vaginitis, candidiasis, hipotensión arterial, debilidad, confusión, embotamiento, vértigo, diaforesis, cefalea, sensibilidad en los senos, halitosis, dolores musculares, fiebre, malestar, estornudos y congestión nasal. En raras ocasiones aumento transitorio de la creatinina en suero</p>	<p><i>aeruginosa</i>. El imipenem/cilastatina y la ceftazidima pueden interferir indirectamente con la acción del aztreonam por su capacidad para inducir la producción de beta-lactamasas que, a su vez, pueden inactivar el aztreonam. La combinación de aztreonam y ácido clavulánico puede ser sinérgica frente a algunas cepas de <i>Enterobacteriaceae</i> productoras de beta-lactamasas. El ácido clavulánico se fija a muchas beta-lactamasas bacterianas originadas por cromosomas o plásmidos, protegiendo al antibiótico de la inactivación</p>	
010.000.5256.00	Cefalotina		Solución inyectable Cada frasco ampula con polvo contiene: Cefalotina sódica equivalente a 1 g de cefalotina		Náusea, vómito, diarrea, reacciones de hipersensibilidad, colitis pseudomembranosa, flebitis, tromboflebitis, nefrotoxicidad	Con furosemida y aminoglucósidos aumenta el riesgo de lesión renal. Se incrementa su concentración plasmática con probenecid	Hipersensibilidad al fármaco
	Cefazolina		Cada frasco ampula contiene: Cefazolina sódica equivalente a 250, 500 y 1.000 mg de cefazolina		Tiene el potencial de producir reacciones de hipersensibilidad, incluyendo eosinofilia, fiebre medicamentosa, erupción cutánea, prurito, urticaria, angioedema y anafilaxia. Se ha observado en forma transitoria, elevación de nitrógeno ureico sanguíneo sin evidencia clínica de daño renal. Nefritis intersticial y otras alteraciones renales han sido reportadas rara vez. La mayoría de los pacientes	El probenecid puede disminuir la secreción tubular renal de las cefalosporinas cuando se utilizan concomitantemente, dando como resultado niveles sanguíneos mayores y más prolongados de estas últimas. Se ha reportado nefrotoxicidad posterior a la administración concomitante de cefalosporinas y aminoglucósidos	Está contraindicado en pacientes con alergia conocida al grupo de los antibióticos cefalosporínicos o cualquier componente de la fórmula

Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención

					<p>que experimentaron esas reacciones había estado gravemente enferma y estaban recibiendo tratamientos múltiples. No se ha determinado el papel de cefazolina en el desarrollo de nefropatías. Han ocurrido leucopenia, trombocitopenia, neutropenia y prueba de Coombs directa o indirecta positivas. Se ha observado rara vez aumento transitorio de TGO, TGP y fosfatasa alcalina. Se ha reportado rara vez hepatitis transitoria e ictericia colestásica. Pueden aparecer síntomas de colitis pseudomembranosa durante o después del tratamiento. Se han reportado rara vez náusea y vómito. Asimismo, se han reportado anorexia, diarrea y candidiasis oral (moniliasis oral). Ha ocurrido dolor con poca frecuencia en el sitio de la inyección después de la administración IM, ocasionalmente con induración. Es bien tolerado cuando se administra por infusión intravenosa y la incidencia de flebitis es baja. Otras reacciones incluyen prurito genital y anal, moniliasis genital y vaginitis</p>		
010.000.5284.00 010.000.5295.00 010.000.5295.01	Cefepima		Solución inyectable El frasco ampula contiene: Clorhidrato		Cefalea, náusea, reacciones alérgicas	Con furosemda y aminoglucósidos, aumenta el riesgo de lesión renal. Se	Hipersensibilidad al fármaco Precaución: insuficiencia renal

Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención

			monohidratado de cefepima equivalente a 500 mg de cefepima Cada frasco ampula contiene: Clorhidrato monohidratado de cefepima equivalente a 1 g de cefepima			incrementa su concentración plasmática con probenecid	
010.000.1935.00	Cefotaxima		Solución inyectable Cada frasco ampula con polvo contiene: Cefotaxima sódica equivalente a 1 g de cefotaxima		Anorexia, náusea, vómito, diarrea, colitis pseudomembranosa, dolor en el sitio de la inyección, erupción cutánea, disfunción renal	Con furosemida y aminoglucósidos aumenta el riesgo de lesión renal. Se incrementa su concentración plasmática con probenecid	Hipersensibilidad al fármaco
010.000.5310.00 010.000.5311.00	Cefpiroma		Solución inyectable El frasco ampula con polvo contiene: Sulfato de cefpiroma equivalente a 1 g de cefpiroma El frasco ampula con polvo contiene: Sulfato de cefpiroma equivalente a 2 g de cefpiroma		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
010.000.1937.00	Ceftriaxona		Solución inyectable Cada frasco ampula con polvo contiene: Ceftriaxona sódica equivalente a 1 g de ceftriaxona		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
010.000.5264.00 010.000.5264.01 010.000.5264.02	Cefuroxima		Solución o suspensión inyectable Cada frasco ampula con polvo contiene: Cefuroxima sódica equivalente a 750 mg de cefuroxima		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
010.000.4258.00 010.000.4259.00	Ciprofloxacina		Suspensión oral Cada 5 mililitros contienen: Clorhidrato de		Cefalea, convulsiones, temblores, náusea, diarrea, exantema, candidiasis bucal	Los antiácidos reducen su absorción oral. El probenecid aumenta los niveles plasmáticos de	Contraindicaciones: hipersensibilidad a quinolonas, lactancia materna y niños

Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención

			ciprofloxacino equivalente a 250 mg de ciprofloxacino Solución inyectable Cada 100 ml contiene: Lactato o clorhidrato de ciprofloxacino equivalente a 200 mg de ciprofloxacino			ciprofloxacino. Con teofilina se aumentan las reacciones adversas en sistema nervioso	Precauciones: insuficiencia renal
010.000.2132.00	Claritromicina		Cada tableta contiene: Claritromicina 250 mg		Náusea, vómito, dispepsia, dolor abdominal, diarrea, urticaria, cefalea	Incrementa los efectos de terfenadina, carbamazepina, cisaprida, digoxina, ergotamina, teofilina, zidovudina y triazolam	Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco Precauciones: insuficiencia hepática y renal
010.000.1973.00 010.000.1976.00	Clindamicina		Solución inyectable Cada ampollita contiene: Fosfato de clindamicina equivalente a 300 mg de clindamicina		Náusea, vómito, diarrea, colitis pseudomembranosa, hipersensibilidad	Su efecto se antagoniza con el uso de cloranfenicol y eritromicina. Aumenta el efecto de los relajantes musculares. Con caolín disminuye su absorción	Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: colitis ulcerosa e insuficiencia hepática
010.000.1992.00	Cloranfenicol		Solución inyectable Cada frasco ampola con polvo contiene: Succinato sódico de cloranfenicol equivalente a 1 g de cloranfenicol		Náusea, vómito, diarrea, cefalea, confusión; anemia aplástica, en recién nacidos "síndrome gris"	El uso concomitante de cloranfenicol con barbitúricos, cumarínicos, sulfonilureas y difenilhidantoína incrementa los efectos de todos los fármacos anotados. El uso de paracetamol aumenta la concentración del fármaco	Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco Precauciones: lesión hepática
010.000.1972.00	Eritromicina (etilsuccinato)		Suspensión oral Cada 5 ml contienen: Estearato o etilsuccinato o estolato de eritromicina equivalente a 250 mg de eritromicina		Vómito, diarrea, náusea, erupciones cutáneas, gastritis aguda, ictericia colestática	Puede incrementar el riesgo de efectos adversos con corticoesteroides, teofilina, alcaloides del cornezo de centeno, triazolam, valproato, warfarina, ciclosporina, bromocriptina, digoxina, disopiramida	Hipersensibilidad al fármaco, colestasis, enfermedad hepática
	Eritromicina (lactobionato)		Cada frasco-ampolla contiene: Eritromicina (como lactobionato) 1 g		Es excretada principalmente por el hígado, deben tomarse precauciones en pacientes con trastornos de la función hepática. Se	En pacientes que reciben dosis elevadas de teofilina, puede ir asociado con un aumento de los niveles de teofilina en suero y potencial	Eritromicina está contraindicada en enfermos con antecedentes de hipersensibilidad a este antibiótico

Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención

					<p>ha informado en raras ocasiones de disfunción hepática con o sin ictericia. En tratamientos prolongados o repetidos, existe la posibilidad de una proliferación de bacterias u hongos no sensibles</p> <p>En ocasiones se ha producido dolor e irritación venosa</p> <p>La infusión intravenosa de dosis elevadas (4 g de eritromicina o más al día) ha producido en raras ocasiones pérdida reversible de audición. Se han señalado algunas reacciones de tipo alérgico que van desde urticaria y leves erupciones cutáneas, fiebre y eosinofilia hasta cuadros de anafilaxis</p> <p>Eritromicina en grandes dosis, mediante infusión intravenosa rápida, puede producir hipermotilidad intestinal que origina un aumento del peristaltismo del duodeno, yeyuno e ileon, e, incluso antiperistaltismo, que se traduce en la aparición de náusea, vómito y dolor abdominal, a los pocos minutos de iniciar la infusión y desaparece si se hace ésta de forma más lenta. Trastornos en la visión, taquicardia ventricular recidivante con alteraciones del trazo electrocardiográfico</p>	<p>toxicidad de teofilina; en este caso, se deberá reducir la dosis de teofilina. Hay sinergia entre macrólidos y penicilina. Con sulfamidas puede aparecer efecto aditivo o sinérgico dependiendo del microorganismo</p> <p>Sinergia entre Eritromicina y fosfomicina, con ácido fusídico y con aminoglucósidos</p> <p>Antagonismo entre todos los macrólidos y las lincosamidas entre sí y ligero antagonismo con tetraciclinas y con cloranfenicol</p>	<p>Por contener alcohol bencílico como excipiente, este medicamento está contraindicado en niños menores de 3 años de edad</p>
010.000.2135.00	Fluconazol		Solución inyectable Cada frasco ampula contiene: Fluconazol 100 mg			<p>Puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fenitoína, sulfonamidas, warfarina y ciclosporina</p>	<p>Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco</p> <p>Precauciones: insuficiencia renal</p>

Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención

	Fosfomicina		<p>Cada CÁPSULA contiene: Fosfomicina cálcica monohidratada (equivalente a 500 mg de fosfomicina), excipiente, c.b.p. 1 cápsula</p> <p>Cada 100 ml de SUSPENSIÓN contienen: Fosfomicina cálcica monohidratada (equivalente a 5 g de fosfomicina), vehículo, c.b.p. 100 ml</p> <p>Cada frasco ampula con polvo Solución inyectable intramuscular contiene: Fosfomicina cálcica monohidratada (equivalente a 1 y 0.5 g de fosfomicina); excipiente, c.b.p. agua inyectable, 4 y 2 ml; clorhidrato de lidocaína 30 mg y 15 mg, respectivamente</p>		<p>La administración de más de 3 g por vía oral puede causar heces blandas o diarrea. La suspensión contiene 30.52% de azúcar</p> <p>FOSFOCIL I.M. contiene lidocaína, en consecuencia, no debe administrarse por vía intravenosa. Si se precisan dosis superiores a 8 g al día, se debe pasar a la administración intravenosa.</p> <p>En algunos pacientes hipersensibles al fármaco puede presentarse rash que generalmente cede, no impidiendo, en la mayoría de los casos, continuar con el tratamiento</p>	<p>INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: hasta el momento no se han descrito</p> <p>Las asociaciones con penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, colistina y vancomicina son sinérgicas, sin producir antagonismo o resistencia cruzada</p>	<p>CONTRAINDICACIONES Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula</p>
010.000.5268.00	Ganciclovir		<p>Solución inyectable</p> <p>Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Ganciclovir sódico equivalente a 500 mg de ganciclovir</p>		<p>Cefalea, náusea, hematuria, erupción cutánea, alucinaciones, convulsiones, neutropenia, trombocitopenia, fiebre y hepatotoxicidad</p>	<p>Aumenta el efecto de depresores del sistema hematopoyético. El imipenem aumenta el riesgo de convulsiones</p>	<p>Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco, enfermedad hepática activa</p> <p>Precauciones: lactancia, insuficiencia renal y enfermedades neurológicas</p>
010.000.1954.0 010.000.1955.00	Gentamicina		<p>Solución inyectable</p> <p>Cada ampolleta contiene: Sulfato de gentamicina equivalente a 80 mg de gentamicina</p>		<p>Ototoxicidad (coclear y vestibular), nefrotoxicidad, bloqueo neuromuscular</p>	<p>Aumentan sus efectos tóxicos con: furosemida, cisplatino, indometacina, amfotericina B, vancomicina, ciclosporina A, cefalosporinas. Con penicilinas aumenta su efecto antimicrobiano</p>	<p>Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco</p> <p>Precauciones: insuficiencia renal, botulismo, miastenia gravis, enfermedad de Parkinson</p>
010.000.5265.00 010.000.5287.00	Imipenem cilastatina		<p>Solución inyectable</p> <p>Cada frasco ampula con polvo contiene: Imipenem monohidratado equivalente a 500 mg de imipenem</p>		<p>Convulsiones, mareo, hipotensión, náusea, vómito, diarrea, colitis pseudomembranosa, tromboflebitis en el sitio de la inyección, hipersensibilidad propia o cruzada con penicilinas o</p>	<p>Ninguna de importancia clínica</p>	<p>Convulsiones, mareo, hipotensión, náusea, vómito, diarrea, colitis pseudomembranosa, tromboflebitis en el sitio de la inyección, hipersensibilidad propia o cruzada con penicilinas o</p>

Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención

			Cilastatina sódica equivalente a 500 mg de cilastatina		cefalosporinas		cefalosporinas
	Isepamicina				Ototoxicidad, nefrotoxicidad, hipomagnesemia hipocalcemia, hipopotasemia, bloqueo neuromuscular, depresión respiratoria, parálisis muscular, reacciones de hipersensibilidad, reacción cruzada entre aminoglucósidos. Atrofia y necrosis grasa en sitios de inyección		
010.000.1951.00	Kanamicina		Solución inyectable Cada frasco ampula contiene: Sulfato de kanamicina 1 g		Ototoxicidad, nefrotoxicidad, cefalea, letargo	Con bloqueadores neuromusculares y anestésicos generales puede aumentar el bloqueo neuromuscular; con cefalosporinas aumenta la nefrotoxicidad, el dimenhidrinato puede enmascarar los datos de ototoxicidad y los diuréticos de asa aumentan la ototoxicidad	Contraindicaciones: hipersensibilidad a los aminoglucósidos Precauciones: daño renal, vestibular o coclear, miastenia <i>gravis</i> , hipocalcemia
010.000.5291.00 010.000.5291.01 010.000.5292.00 010.000.5292.01	Meropenem		Solución inyectable Cada frasco ampula con polvo contiene: Meropenem trihidratado equivalente a 500 mg de meropenem. Cada frasco ampula con polvo contiene: Meropenem trihidratado equivalente a 1 g de meropenem		Tromboflebitis, prurito, urticaria, dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, colitis pseudomembranosa, cefalea, convulsiones y candidiasis	El probenecid prolonga la vida media	Contraindicación: hipersensibilidad al fármaco y a otros antibióticos betalactámicos, menores de 3 meses de edad, epilépticos Precaución: ajustar la dosis de acuerdo a la función renal; en infusión, no mezclarlo con otros medicamentos

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico en el Segundo y Tercer Nivel de Atención del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Consejo de Salubridad General

Clave	Principio activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
010.000.1309.00 010.000.1311.00	Metronidazol		Solución inyectable Cada ampolleta o frasco ámpula contiene: Metronidazol 200 mg Cada 100 ml contienen: Metronidazol 500 mg		Vértigo, cefalea, náusea, vómito, anorexia, cólicos, diarrea, calambres abdominales, depresión, insomnio	Con la ingestión de alcohol se produce el efecto antabuse, con la ciclosporina puede aumentar el riesgo de neurotoxicidad	Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco Precauciones: no ingerir alcohol durante el tratamiento, insuficiencia hepática y renal
010.000.4176.00	Neomicina (sulfato)		Cápsula o tableta Cada tableta o cápsula contiene: Sulfato de neomicina equivalente a 250 mg de neomicina		Cefalea, letargo, ototoxicidad, náusea, vómito, nefrotoxicidad, exantema, urticaria	Anticoagulantes orales en que potencia la acción del anticoagulante. Con cefalotina aumenta la nefrotoxicidad. Con dimenhidrinato se pueden enmascarar los síntomas de ototoxicidad	Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco, obstrucción intestinal Precauciones: insuficiencia renal, colitis ulcerativa
	Netilmicina		* Ámpula con 100 mg de Netilmicina sulfato en 2ml de solución (Concentración: 50 mg por ml) * Ámpula con 15 mg de Netilmicina sulfato en 1.5 ml de solución (Concentración: 10 mg por ml) * I.M		Muy excepcionalmente: reacciones anafilácticas Raramente: fiebre, eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, Incremento en los valores de transaminasas, depresión respiratoria Con relativa frecuencia: alteraciones del equilibrio, sordera, tinnitus Ocasionalmente: neuritis óptica, visión borrosa, nistagmo, estomatitis, náusea, vómito, anorexia, mareos, ataxia, cefalea, letargo, parestesia, erupciones exantemáticas, urticaria, dolor en el punto de inyección Con cierta frecuencia: insuficiencia renal, proteinuria, hematuria, incremento de los valores de nitrógeno ureico en sangre, necrosis tubular renal	Potenciación de los efectos miorelajantes, con casos de parálisis respiratoria, por su efecto aditivo al competir el aminoglucósido con la acetilcolina en la placa neuroefectora Se ha registrado potenciación de la nefrotoxicidad con Anfotericina B, cefalosporinas, clindamicina, vancomicina. Con diuréticos de asa, potenciación de ototoxicidad	Alergia a aminoglucósidos, ya que existe evidencia de alergia cruzada entre todos ellos

Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención

<p>010.000.1938.00 010.000.0071.00 010.000.1925.00 010.000.2509.00</p>	<p>Penicilina benzatínica</p>		<p>Suspensión inyectable Cada frasco ampula con polvo contiene: Benzatina bencilpenicilina equivalente a 600 000 UI de bencilpenicilina Bencilpenicilina procaínica equivalente a 300 000 UI de bencilpenicilina Bencilpenicilina cristalina equivalente a 300 000 UI de bencilpenicilina Cada frasco ampula con polvo contiene: Benzatina bencilpenicilina equivalente a 600 000 UI de bencilpenicilina Cada frasco ampula con polvo contiene: Benzatina bencilpenicilina equivalente a 1 200 000 UI de bencilpenicilina Cada frasco ampula con polvo contiene: Benzatina bencilpenicilina equivalente a 2 400 000 UI de bencilpenicilina</p>		<p>Reacciones de hipersensibilidad que incluye choque anafiláctico, glositis, fiebre, dolor en el sitio de inyección</p>	<p>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</p>	<p>Hipersensibilidad al fármaco</p>
<p>010.000.1921.00 010.000.1933.00</p>	<p>Penicilina G sódica cristalina</p>		<p>Solución inyectable, cada frasco ampula con polvo contiene: Bencilpenicilina sódica cristalina equivalente a 1000 000 UI de bencilpenicilina Cada frasco ampula con polvo contiene: Bencilpenicilina sódica cristalina equivalente a</p>		<p>Reacciones de hipersensibilidad que incluye choque anafiláctico, glositis, fiebre, dolor en el sitio de inyección</p>	<p>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</p>	<p>Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco</p>

Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención

			5 000 000 UI de bencilpenicilina.				
010.000.2510.00 010.000.1923.00	Penicilina G procaínica		Suspensión inyectable Cada frasco ampula con polvo contiene: Bencilpenicilina procaínica equivalente a 2 400 000 UI de bencilpenicilina Suspensión inyectable Cada frasco ampula con polvo contiene: Bencilpenicilina procaínica equivalente a 300 000 UI de bencilpenicilina Bencilpenicilina cristalina equivalente a 100 000UI de bencilpenicilina Cada frasco ampula con polvo contiene: Bencilpenicilina procaínica equivalente a 600 000 UI de bencilpenicilina Bencilpenicilina cristalina equivalente a 200 000UI de bencilpenicilina		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	Hipersensibilidad al fármaco, nefritis intersticial, edema angioneurótico, enfermedad del suero
010.000.4592.00	Piperacilina tazobactam		Solución inyectable Cada frasco ampula con polvo contiene: Piperacilina sódica equivalente a 4 g de piperacilina Tazobactam sódico equivalente a 500 mg de tazobactam		Trombocitopenia, nefritis intersticial, eritema multiforme, colitis pseudomembranosa, rash, diarrea, náusea, vómito, cefalea, constipación, insomnio	Incompatibilidad física con aminoglucósidos por lo cual se tienen que administrar en forma separada. Disminuye la eficacia terapéutica de los aminoglucósidos. Con Probenecid incrementa sus niveles	Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco Precauciones: hipopotasemia, insuficiencia renal, alergia a las cefalosporinas
010.000.2415.00 010.000.2417.00	Rifampicina		Comprimido o cápsula Cada comprimido o cápsula contiene: Isoniazida 200 mg Rifampicina 150 mg Tableta recubierta Cada tableta recubierta contiene: Isoniazida 400 mg Rifampicina 300 mg		Náusea, vómito, fiebre, hepatitis, neuritis periférica y óptica, agranulocitosis, trombocitopenia	Con la ingestión de alcohol aumenta el riesgo de hepatitis, el ketoconazol disminuye su absorción intestinal, el probenecid aumenta la concentración plasmática de rifampicina	Contraindicaciones: hipersensibilidad a los fármacos, insuficiencia hepática o renal, alcoholismo, epilepsia. Precauciones: en antecedente o riesgo de neuropatía (DM2, DM1, desnutrición) administración concomitante de piridoxina (B6)
010.000.4578.00	Teicoplanina		Solución inyectable		Fiebre, erupción cutánea,	La teicoplanina y los	Contraindicaciones:

Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención

010.000.5278.00			<p>El frasco ampula contiene: Teicoplanina 400 mg Cada frasco ampula con polvo contiene: Teicoplanina 200 mg</p>		<p>ototoxicidad, nefrotoxicidad, náusea, vómito, diarrea, mareo, cefalea, elevación de transaminasas y de fosfatasa alcalina</p>	<p>aminoglucósidos son incompatibles, por lo que no deben mezclarse en la misma jeringa. En la administración concomitante con aminoglucósidos, con amfotericina B, con ciclosporina o con furosemida, se incrementa el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad</p>	<p>hipersensibilidad al fármaco</p>
	Ticarcilina clavulanato		<p>Cada frasco ampula con POLVO contiene: Ticarcilina disódica, equivalente a 3.0 g de ticarcilina Clavulanato de potasio, equivalente a 0.2 g de ácido clavulánico</p>		<p>Rash cutáneo, prurito, urticaria y aún reacciones anafilácticas. Reacciones bulosas (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), han sido reportadas muy raramente Náusea, vómito y diarrea Raramente se ha reportado colitis pseudomembranosa Elevaciones moderadas de las ASAT o ALAT han sido reportadas en pacientes que reciben antibióticos de la clase de las ampicilinas Raramente se han reportado hepatitis e ictericia colestásica, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia y reducción de hemoglobina. Prolongación del tiempo de protrombina y de sangrado. Dolor, inflamación e induración en los sitios de la inyección, además de manifestaciones de sangrado de tromboflebitis por la administración intravenosa</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de probenecid, que reduce la secreción tubular renal de ticarcilina, pero no la de ácido clavulánico</p>	<p>Es una penicilina y no debe administrarse a pacientes con historia de hipersensibilidad a los antibióticos β-lactámicos (por ejemplo penicilinas y cefalosporinas)</p>

Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención

010.000.5337.00	Tobramicina		Solución para nebulizador Cada ampolleta contiene: Tobramicina 300 mg		Tos, broncoespasmo, disminución de la función pulmonar, alteración de la voz, faringitis, acufenos, vértigo, aumento y decoloración del esputo, rinitis, disnea, fiebre, cefalea, dolor torácico, hemoptisis, anorexia, asma, vómito, dolor abdominal, náuseas, pérdida ponderal, sinusitis, dolor de espalda, epistaxis, alteración del gusto, diarrea, malestar general, infección del tracto respiratorio bajo, hiperventilación y erupciones cutáneas	No se debe administrar concomitantemente con alfa dornasa, agonistas beta, corticoesteroides inhalados, ni otros antibióticos contra pseudomonas, tampoco con aminoglucósidos parenterales, fármacos neurotóxicos u ototóxicos, y diuréticos como ácido etacrínico y furosemida, ni con urea o manitol	Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco Precauciones: pacientes recibiendo concomitantemente por vía parenteral aminoglucósidos, deberán ser monitoreados
010.000.5255.00	Trimetoprim sulfametoxazol		Solución inyectable, cada ampolleta contiene: Trimetoprima 160 mg Sulfametoxazol 800 mg		Erupción cutánea, náusea, vómito, fotosensibilidad, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplástica, hepatitis, cristaluria, hematuria, cefalea y vértigo	Con diuréticos tiacídicos y de asa, aumenta la nefrotoxicidad. Aumenta las concentraciones de metrotexato y los efectos tóxicos de la fenitoína	Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco, uremia, glomerulonefritis, hepatitis, prematuros y recién nacidos
010.000.4251.00	Vancomicina		Solución inyectable, cada frasco ampola con polvo contiene: Clorhidrato de vancomicina equivalente a 500 mg de vancomicina		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

6. GLOSARIO

Bacteriemia: infección sospechada o probada (por cultivo positivo o reacción cadena polimerasa) causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección. Evidencia de infección incluye hallazgos en el examen clínico, imagen, o pruebas de laboratorio (como presencia de leucocitos en líquido normalmente estéril, perforación visceral, radiografía compatible con neumonía, exantema petequial o purpúrico o púrpura fulminante).

Colonización: presencia y multiplicación de microorganismos en el huésped sin ninguna manifestación clínica o respuesta inmunológica en el momento en que se identifica el microorganismo.

Contrarreferencia: es la derivación de los pacientes en sentido inverso, en la cual se envía al lugar de origen la información sobre los servicios prestados y las respuestas e indicaciones a las solicitudes de apoyo asistencial.

Choque séptico: sepsis y disfunción orgánica cardiovascular.

Presencia de disfunción cardiovascular. Una de las principales diferencias en el choque séptico entre adultos y niños es que los niños pueden estar gravemente enfermos y mantener al mismo tiempo cifras de tensión arterial normales hasta fases muy avanzadas.

Infección: presencia de bacterias viables en sangre. No se debe considerar sinónimo de sepsis porque la bacteriemia puede ser transitoria y asintomática. Además, bacterias viables en sangre sólo se encuentran en 50% de los casos de sepsis graves y choque séptico.

Referencia: es la derivación del paciente desde un establecimiento de menor capacidad resolutive hacia otro de mayor complejidad de asistencia, debido a que los recursos propios y disponibles del primer nivel de atención no permiten dar respuesta a las necesidades del paciente.

Sepsis: se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en presencia, o como resultado, de infección sospechada o confirmada. El espectro clínico de la sepsis comienza cuando una infección sistémica (bacteriemia, viremia, fungemia) o una infección localizada (meningitis, neumonía, pielonefritis, entre otras) producen una afectación sistémica, y pueden progresar desde una sepsis a sepsis grave, a choque séptico y, por último, a la muerte.

Sepsis grave: sepsis y uno de los siguientes: disfunción cardiovascular o síndrome de dificultad respiratoria agudo ($PaO_2/FiO_2 \leq 200$, infiltrado bilateral agudo, sin evidencia de falla cardíaca izquierda), o dos o más disfunciones del resto de órganos.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: presencia de al menos 2 de los siguientes 4 criterios, uno de los cuales debe ser alteración de la temperatura o recuento leucocitario:

1. Temperatura corporal central >38.5 °C o <36 °C (rectal, vesical, oral o sonda central)
2. Taquicardia, definida como una elevación >2 DE de la media para su edad en ausencia de estímulos externos, medicación o estímulo doloroso; o elevación persistente inexplicable durante 0,5-4 horas; o Por debajo del año de edad, bradicardia $<$ percentil 10 para su edad en ausencia de estímulo vagal, medicación beta-bloqueante o cardiopatía congénita o disminución de la frecuencia inexplicable durante más de 0.5 horas
3. Taquipnea: FR >2 DE sobre la media para la edad, o ventilación mecánica para un proceso agudo no relacionado con enfermedad neuromuscular o anestesia general
4. Recuento leucocitario elevado o disminuido para su edad (no secundario a quimioterapia) o $>10\%$ de neutrófilos inmaduros

7. BIBLIOGRAFÍA

- Alonso SMT, de Carlos VJC, Gil AJ, Pinto FI, Quintilla MJM, Sánchez DJI. Documento de consenso SECIP-SEUP sobre manejo de sepsis grave y Shock séptico en pediatría. 2009. Disponible en: www.seup.org/seup/pdf/publicaciones/consenso_sepsis_shock.pdf
- Arnon S, Litmanovitz I. *Diagnostic tests in neonatal sepsis*. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:223-7.
- Atici A, Satar M, Cetiner S, Yaman A. *Serum tumor necrosis factor-alpha in neonatal sepsis*. *Am J Perinatol* 1997;14: 401-4.
- Atkinson JA, Colburn WA, DeGruttola VG, David L, DeMets, Gregory J, et al. *Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework*. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
- Benitz WE. *Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis*. *Clin Perinatol* 2010 Jun;37(2):421-38.
- Bentlin MR, Rugolo LM. *Late-onset Sepsis: Epidemiology, Evaluation, and Outcome*. *NeoReviews* 2010;11(8):e426-e435.
- Bhutta ZA, Darmstadt GL, Hasan BS, Haws RA. *Community-based interventions for improving perinatal and neonatal health outcomes in developing countries: a review of the evidence*. *Pediatrics* 2005;115:519-617.
- Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. *Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine*. *Crit Care Med* 2009 Feb;37(2):666-88.
- Enriquez FR, Hoff C, Tuohy R, Taggart EW, Hillyard DR, Carroll KC, et al. *Bacterial serious infections in nursing feverish from 1 to 90 days of age with and without viral infections*. *Pediatrics* 2004;57(6):343-7.
- Carcillo JA, Fields AI; American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. *Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock*. *Crit Care Med* 2002 Jun;30(6):1365-78.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Early-onset and late-onset neonatal group B streptococcal disease—United States, 1996-2004*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:1205-8.
- Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn J, et al. *Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates*. *Clin Infect Dis* 1998;26 (March):664-72.
- Coto-Cotallo GD, Ibáñez FA. *Protocolo de Neonatología. Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal*. *Bol Pediatr* 2006;46(supl. 1):125-34.
- Countdown to 2015. *Tracking progress in maternal, newborn & child survival: the 2008 report*. Nueva York: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia; 2008. Disponible en: <http://www.countdown2015mnch.org/>
- Darmstadt GL, Butha ZA, Cousens S, Adam T, Walker N, de Bernis L. *Neonatal Survival Steering Team. Evidence-based, cost-effective interventions: how many newborn babies can we save?* *Lancet* 2005;365(9463):977-88.
- Declaración conjunta OMS/UNICEF. *Visitas domiciliarias al recién nacido: una estrategia para aumentar la supervivencia*. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_FCH_CAH_09.02_spa.pdf
- De Lucas GN. *Manejo de la sepsis grave en el neonato*. *Revista Electrónica de Medicina Intensiva* 2005;5(6). Disponible en: <http://remi.uninet.edu/2005/06/REMIC31.pdf>
- Diwakar KK, Rosul G. *Revised Look at Micro-Erythrocyte Sedimentation Rate in Neonates*. *Indian Pediatr* 1999;36(7):703-5.
- Edmond K, Zaidi A. *New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis*. *PLoS Med* 2010 Mar 9;7(3):e1000213.
- Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL, Bauer CR, et al. *Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants*. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(7):593-8.
- Feigin RD, Cherry JD. *Antibacterial Therapeutic Agents*. En: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases 6th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders; 2009: 3178-227.
- Fernández-Colomer B, López-Sastre J, Coto-Cotallo GD, Ramos-Aparicio A, Ibáñez-Fernández A. *Sepsis del recién nacido*. En: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 21. Asociación Española de Pediatría, 2008: 189-206. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_0.pdf
- Flores-Herrera H, Rolando Maida-Claros R, Solís-Herrera H, Illescas-Medrano E, Zavala-Díaz de la Serna F. *Identificación molecular de bacterias causales de sepsis neonatal mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)*. *Acta Pediatr Mex* 2009;30(3):148-55.
- Fort AL, Kothari MT, Abderrahim N. *Postpartum Care: Levels and Determinants in Developing Countries*. Calverton (MD): Macro International; 2006.
- Gathwala G, Sindwani A, Singh J, Choudhry O, Chaudhary U. *Ten Days vs. 14 days Antibiotic Therapy in Culture-Proven Neonatal Sepsis 2010*. *J Trop Pediatr* 2010;56(6):2010.
- Greenberg RG, Smith PB, Cotten CM, Moody MA, Clark RH, Benjamin DK Jr. *Traumatic lumbar punctures in neonates: test performance of the cerebrospinal fluid white blood cell count*. *Pediatr Infect Dis J* 2008 Dec;27(12):1047-51.
- Goldstein B, Giroir B Randolph A Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. *International Pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
- Haider BA, Yakoob MY, Bhutta ZA. *Effect of multiple micronutrient supplementations during pregnancy on maternal and birth outcomes*. *BMC Public Health* 2011;11(Suppl 3):S19. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/S3/S19>
- Healy CM, Baker CJ. *Maternal immunization*. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Oct;26(10):945-8.
- Heath PT, Nik Yusoff NK, Baker CJ. *Neonatal meningitis*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003 May;88(3):F173-8.
- Imdad A, Bhutta ZA. *Effect of balanced protein energy supplementation during pregnancy on birth outcomes*. *BMC Public Health* 2011 Apr 13;11 Suppl 3:S17.
- Isada CM, Kasten BL, Goldman MP, Gray LD, Aberg JA. *Antimicrobial Therapy*. En: *Infectious Diseases Handbook*. 5th ed. Ohio (OH): Lexi-Comp; 2003: 609-1084.

34. Kaufman DA. *Challenging issues in neonatal candidiasis*. *Curr Med Res Opin* 2010;(7):1769-78.
35. Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud M, Lapillonne A, Claris O. *Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock*. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9(2):186-9.
36. Kissoon N, Orr RA, Carcillo JA. *Updated American College of Critical Care Medicine—pediatric advanced life support guidelines for management of pediatric and neonatal septic shock: relevance to the emergency care clinician*. *Pediatr Emer Care* 2010;26:867, 869.
37. Laborada G, Rego M, Jain A, Guliano M, Stavola J, Ballabh P, et al. *Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis*. *Am J Perinatol* 2003 Nov;20(8):491-501.
38. Lam HS, Ng PC. *Biochemical markers of neonatal sepsis*. *Pathology* 2008 Feb;40(2):141-8.
39. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. *4 million neonatal deaths: when? Where? Why?* *Lancet* 2005;365:891-900.
40. Lawn JE, Kerber K, Enweronu-Laryea C, Masee Bateman O. *Newborn survival in low resource settings—are we delivering?* *BJOG* 2009;116 (Suppl. 1):49-59.
41. Levy O. *Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates*. *Nat Rev Immunol* 2007;7:379-90.
42. López-Sastre JB, Coto-Cotallo GD, Fernández-Colomer B. *Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo"*. *J Perinat Med* 2002;30(2):149-57.
43. Lozano-Ascencio R, Santos-Preciado JI. *Mortalidad en menores de cinco años mexicanos en 2004: hacia los objetivos del milenio*. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005;62:406-20.
44. Magudumana MO, Ballot DE, Cooper PA, Trusler J, Cory BJ, Viljoen E, et al. *Serial interleukin 6 measurements in the early diagnosis of neonatal sepsis*. *J Trop Pediatr* 2000;46:267-71.
45. Mertens L, Seri I, Hon D, Jan Marek J, Arlettaz R, Barker P, et al. *Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: Practice Guidelines and Recommendations for Training*. *Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1057-78.
46. Metsvaht T, Ilmoja ML, Parm Ü, 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 May;99(5):665-72. Epub 2010 Jan 20.
47. Mishra UK, Jacobs SE, Doyle LW, Garland SM. *Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006 May;91(3):F208-12.
48. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M; iCAP Group. *(Improving Antibiotic Prescribing in Primary Care). Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate?* *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2011;96(1):F4-8.
49. Nemerofsky DJ, Campbell DE. *Special Situations in the NICU*. En: Feld LG, Kaskel FJ. *Fluid and Electrolytes in Pediatrics*. Humana Press. DOI 10.1007/978-1-60327-225-4.
50. Novoa PJM, Milad AM, Vivanco GG, Fabres BJ, Ramírez FR. *Recomendaciones de organización, características y funcionamiento en Servicios o Unidades de Neonatología*. *Rev Chil Pediatr* 2009;80(2):168-87.
51. Ohlin A, Backman A, Bjorkvist M, Molling P, Jurstrand M, Schollin J. *Real time PCR of the 16S- r RNA gene in the diagnosis of neonatal bacteremia*. *Acta Paediatr* 2008;97:1376-80.
52. Organización Mundial de la Salud. *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud*. 10a. revisión. v. 3. Lista tabular. Washington, DC: OPS; 1995. (Publicación científica 554).
53. Orfali J. *Sepsis Neonatal. Nuevas estrategias terapéuticas*. *Rev Ped Elec [en línea]* 2004;1(1):25-31.
54. Pardo L, Zabala C, Gutiérrez S, Pastorini J, Ramírez Y, Otero S, et al. *Sistema de referencia-contrarreferencia en pediatría. Análisis de la situación en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell*. *Rev Med Urug [revista en la Internet]*. 2008 Jun [2012 Oct 21];24(2):69-82. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0303-32952008000200002&lng=es
55. Payo PR, Serrano AO. *Manejo inicial de la sepsis-shock séptico pediátrico*. *Bol Pediatr* 2006;46(supl. 1):107-12.
56. Peidró P, González de Dios J, Urán M, García B, de la Morena-Campillo A, Moya M. *Utilidad de la procalcitonina como prueba diagnóstica precoz de sepsis neonatal en recién nacidos con factores de riesgo de infección*. *An Pediatr (Barc)* 2007;67(6):530-5.
57. Polin RA, Harris MC. *Neonatal bacterial meningitis*. *Semin Neonatol* 2001;6(2):157-72.
58. Qazi SA, Stoll BJ. *Neonatal sepsis: a major global public health challenge*. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 8(1 Suppl):S1-2.
59. Ramírez-Sandoval ML, Macías-Parra M, Lazcano RF. *Etiología de la sepsis neonatal en una unidad hospitalaria de segundo nivel*. *Salud Publica Mex [online]*. 2007;49(6):391-3.
60. Rhee V, Mullany LC, Khatri SK, Katz J, LeClerq SC, et al. *Maternal and birth attendant hand washing and neonatal mortality in southern Nepal*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:603-8.
61. Remington JS, Klein JO. *Clinical Pharmacology of Antibacterial Agents*. En: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn*. 5th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders; 2001: 1223-67.
62. Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C, Arredondo-García JL, Gutiérrez-Castrellón P, Sánchez-Arriaga F. *Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención*. *Salud Publica Mex* 2003;45(2):90-5.
63. Sánchez-Luna M, Franco ML. *Shock Neonatal*. En: *Protocolos Diagnóstico terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 56. Asociación Española de Pediatría, 2008: 535-46. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/56.pdf>.
64. Smith PB, Benjamin DK Jr. *Choosing the right empirical antibiotics for neonates*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011 Jan;96(1):F2-3.
65. Stoll BJ, Hansen N. *Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network*. *Semin Perinatol* 2003;(4):293-301.
66. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. *Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues*. *Pediatrics* 2011 May;127(5):817-26. Epub 2011 Apr 25.
67. Tarnow-Mordi W, Isaacs D, Dutta S. *Adjunctive immunologic interventions in neonatal sepsis*. *Clin Perinatol* 2010;37:481-99.
68. Thaver D, Zaidi AK. *Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies*. *Pediatr Infect Dis J* 2009;(1 Suppl):S3-9.
69. 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.

70. Turrentine MA, Ramirez MM, Mastrobattista JM. *Cost-Effectiveness of Universal Prophylaxis in Pregnancy with Prior Group B Streptococci Colonization*. Infect Dis Obstet Gynecol vol. 2009, Article ID 934698, 11 pages, 2009. doi:10.1155/2009/934698
71. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath P. *Neonatal sepsis: an international perspective*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005;90:F220-F224.
72. Villegas SR, Muro FR, Espinoza GJ, Cuevas ML, Magaña MO, Estrada F JV, et al. *Diagnóstico etiológico de sepsis neonatal basado en factores de riesgo e índices hematológicos*. Enf Inf Microbiol 2008;28(2):51-9.
73. 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 May;37(5):747-62.
74. Wynn JL, Wong HR. *Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates*. Clin Perinatol 2010 Jun; 37(2):439-79. Review
75. Young TE, Mangum B. *Antibiotics*. En: Neofax 2007 20th ed. New Jersey (NJ): Thomson Healthcare; 2007: 2-77.
76. Zaidi A, Huskins C, Thaver D, Bhutta Z, Abbas Z, Goldmann D. *Hospital-acquired neonatal infections in developing countries*. Lancet 2005;365:1175-88.
77. Zamora-Castorena S, Murguía-de-Sierra MT. [Five year experience with neonatal sepsis in a pediatric center]. Rev Invest Clin 1998;50(6):463-70.

8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades del **Hospital Infantil de México Federico Gómez** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por **Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud** y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Asimismo, se agradece a las autoridades del **Hospital Infantil de México Federico Gómez** que participaron en los procesos de **validación interna**, al Dr. Daniel Ibarra Ríos, pediatra neonatólogo, jefe de residentes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, así como al Lic. Héctor Olivares Clavijo, jefe de la hemerobiblioteca del Hospital Infantil de México Federico Gómez, su colaboración en esta guía.

9. COMITÉ ACADÉMICO

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud / CENETEC

M en A María Luisa González Rétiz	Directora General
Dr. David Leonardo Hernández	Director de Integración de Guías de Práctica Clínica
Dra. Selene Martínez Aldana	Subdirectora de Guías de Práctica Clínica
Dr. Pedro Nieves Hernández	Subdirector de Gestión de Guías de Práctica Clínica
Dra. Sandra Danahé Díaz Franco	Dpto. de Validación y Normatividad de GPC
Dra. Maricela Sánchez Zúñiga	Dpto. de Apoyo Científico para GPC
Lic. J. Ulises San Miguel Medina	Dpto. de Coord. de Centros de Desarrollo de GPC
Dr. Eric Romero Arredondo	Coordinador de guías de cirugía
Dr. Joan Érick Gómez Miranda	Coordinador de guías de cirugía
Dr. Jesús Ojino Sosa García	Coordinador de guías de medicina interna
Dr. Luis Agüero y Reyes	Coordinador de guías de medicina interna
Dr. Héctor Javier González Jácome	Coordinador de guías de medicina interna
Dr. Arturo Ramírez Rivera	Coordinador de guías de pediatría
Dra. Jovita Lorraine Cárdenas Hernández	Coordinadora de guías de gineco-obstetricia
Lic. Alonso Max Chagoya Álvarez	Investigación documental
Dra. Magda Luz Atrián Salazar	Revisora Editorial
Dra. Ana María Corrales Estrada	Apoyo a Centros de desarrollo de GPC institucionales
Dra. Gilda Morales Peña	Coordinación de Información

10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

Directorio Sectorial

Secretaría de Salud

Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg
Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS

Mtro. Daniel Karam Toumeh
Director General

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado / ISSSTE

Mtro. Sergio Hidalgo Monroy Portillo
Director General

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morín
Titular del organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos / PEMEX

Dr. Juan José Suárez Coppel
Director General

Secretaría de Marina Armada de México

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional

General Guillermo Galván Galván
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General

Dr. Alberto Lifshitz Guinzber
Secretario del Consejo de Salubridad General

Directorio del Centro Desarrollador

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. José Alberto García Aranda
Director General

Dr. Jaime Nieto Zermeño
Director Médico

Dra. Mónica Villa Guillén
Subdirectora de Asistencia Médica

11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci	Presidente
Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud	
Dr. Pablo Kuri Morales	Titular
Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	
Dr. Romeo Rodríguez Suárez	Titular
Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	
Mtro. David García Junco Machado	Titular
Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	
Dr. Alfonso Petersen Farah	Titular
Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	
Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg	Titular
Secretario Técnico del Consejo de Salubridad General	
Dr. Pedro Rizo Ríos	Titular
Director General Adjunto de Priorización del Consejo de Salubridad General	
General de Brigada M. C. Ángel Sergio Olivares Morales	Titular
Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	
Vicealmirante Servicio de Sanidad Naval, M. C. Urólogo Rafael Ángel Delgado Nieto	Titular
Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México	
Dr. Santiago Echevarría Zuno	Titular
Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	
Dr. José Rafael Castillo Arriaga	Titular
Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate	Titular
Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	
Lic. Guadalupe Fernández Vega Albafull	Titular
Directora General de Integración del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	
Dra. Martha Griselda Del Valle Cabrera	
Director General de Rehabilitación del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	
Dr. José Meljem Moctezuma	Titular
Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	
Dr. Francisco Hernández Torres	Titular
Director General de Calidad y Educación en Salud	
Dr. Francisco Garrido Latorre	Titular
Director General de Evaluación del Desempeño	
Lic. Juan Carlos Reyes Oropeza	Titular
Director General de Información en Salud	
M en A María Luisa González Rétiz	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	
Dr. Norberto Treviño García Manzo	Titular 2012-2013
Secretario de Salud y Director General del OPD de los Servicios de Salud de Tamaulipas	
Dr. Germán Tenorio Vasconcelos	Titular 2012-2013
Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud de Oaxaca	
Dr. Jesús Salvador Frago Bernal	Titular 2012-2013
Secretario de Salud y Director General del OPD de los Servicios de Salud de Tlaxcala	
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz	Titular
Presidente de la Academia Nacional de Medicina	
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo	Titular
Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	
Dra. Mercedes Juan López	Asesor Permanente
Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud	
Dra. Sara Cortés Bargalló	Asesor Permanente
Presidenta de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina	
Dr. Francisco Pascual Navarro Reynoso	Asesor Permanente
Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	
Ing. Ernesto Dieck Assad	Asesor Permanente
Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados	
Dr. Sigfrido Rangel Frausto	Asesor Permanente
Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud	
Dra. Mercedes Macías Parra	Invitada
Presidenta de la Academia Mexicana de Pediatría	
Dr. Esteban Hernández San Román	Secretario Técnico
Director de Evaluación de Tecnologías en Salud, CENETEC	