



## Resolución Directoral

Lima, 31 de diciembre de 2019

### VISTO:

HETD N° 19-26910-1, conteniendo el Memorando N° 917-2019-DEN-INMP, de fecha 26 de diciembre de 2019, de la Directora Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención en Neonatología, actas de reuniones de fechas 16 de marzo, 17 de abril y 14 de diciembre de 2017; 10 de enero, 01 de febrero, 22 de marzo, 12 de abril, 19 de abril, 30 de abril de 2018 y 24 de abril de 2019 y correos electrónicos de expertos Nacionales del Instituto Nacional de Salud, Universidad Peruana Cayetano Heredia y Expertos Internacionales de México y Argentina, que revisaron la Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento y manejo de la Sepsis Neonatal en el Instituto Nacional Materno Perinatal;

### CONSIDERANDO:

Que, de conformidad con los numerales I y II del Título Preliminar de la Ley N° 26842 Ley General de Salud, la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo, por lo que la protección de la salud es de interés público. Por lo tanto, es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, por su parte el inciso b) del Artículo 37° del Reglamento de Establecimientos de Salud aprobado por el Decreto Supremo N° 013-2006-SA, el Director Médico del Establecimiento de Salud deben asegurar la calidad de los servicios prestados, a través de la implementación y funcionamiento de sistemas para el mejoramiento continuo de la calidad de atención y la estandarización de los procedimientos de la atención en salud;

Que, el Ministerio de Salud, con la Resolución Ministerial N° 251-2019/MINSA, 16 de marzo de 2019 Aprobar la Directiva Sanitaria N° 084-MINSA/2019/DGIESP, Directiva Sanitaria que establece la Organización y funcionamiento de los Comités de Prevención de la Mortalidad Materna, Fetal y Neonatal, con la finalidad de contribuir a la reducción de la morbilidad, mortalidad materna, fetal y neonatal;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 495-2016/MINSA, 13 de julio de 2016, se aprobó el Documento Técnico "Plan para Reducción de la morbilidad y Mortalidad Neonatal en el Perú 2016-2020, que en documento adjunto forma parte integrante de la presente Resolución Ministerial, con la finalidad de mejorar la salud y la calidad de vida de los recién nacidos/das, en atribución a sus derechos, con enfoque de género, interculturalidad e inclusión social;

Que, con Resolución Ministerial N° 828-2013/MINSA, de fecha 24 de diciembre de 2013, se aprobó la NTS N° 106-MINSA/DGSP-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de Salud Neonatal", con la finalidad de Contribuir a la reducción de la morbimortalidad neonatal mejorando la calidad de atención de la niña y el niño durante el periodo neonatal (0-28 días de vida) en los establecimientos de salud públicos y privados del Sector Salud a nivel nacional y el objetivo de Establecer un conjunto de disposiciones para



R. VEGA C.



C. DAVILA

la atención de salud durante el periodo neonatal con calidad y racionalidad científica; aplicando procedimientos e intervenciones en el cuidado neonatal, según nivel de complejidad y capacidad resolutoria de los establecimientos de salud; promoviendo la participación de la familia y la comunidad, modificada con Resolución Ministerial N° 669-2015/MINSA, 23 de octubre de 2015 en cuanto al Anexo 1: Factores de Riesgo Neonatal del documento normativo NST N° 106-MINSA/DGSP-V.01, Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de Salud Neonatal, con el fin de incluir a la exposición a metales pesados en zonas de riesgo" como uno de los Factores de Riesgo Neonatal, en el período prenatal;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 850-2016/MINSA, de fecha 28 de octubre de 2016, se aprobó el documento denominado Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud, con el objetivo de establecer las disposiciones relacionadas con los procesos de formulación, aprobación, modificación y difusión de los documentos Normativos que expide el Ministerio de Salud, el mismo que es de observancia obligatoria por los órganos, unidades orgánicas y órganos desconcentrados del Ministerio de Salud;

Que, la NTS N° 117-MINSA/DGSP-V.01: Norma Técnica de Salud para la elaboración y uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud, aprobada por la Resolución Ministerial, aprobada con la Resolución Ministerial N° 302-2015-MINSA, de fecha 14 de mayo de 2015, tiene por finalidad contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por Guías de Práctica Clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos;

Que, la referida NTS, en su numeral 5.1. señala que Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica; por lo que los Establecimientos de Salud Categoría II-1 al III-2, pueden elaborar las Guías de Práctica Clínica de acuerdo al perfil epidemiológico de su demanda, siempre y cuando no se cuente con las GPC del nivel nacional o regional, en lo que corresponda, según lo señalado en el numeral 6.7. sub numeral 6.7.1. de la indicada NTS;



R. VEGA C.



C. DÁVILA

Que, en merito a los precitados dispositivos legales, mediante el Memorando N° 917-2019-DEN-INMP, de fecha 26 de diciembre de 2019, la de la Directora Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención en Neonatología, informa que la Guía de Práctica Clínica para la Prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal, fue elaborada de manera interinstitucional con el apoyo metodológico del Instituto Nacional de Salud (INS), de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, expertos Internacionales de Argentina y México y con la participación de profesionales expertos del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) y de otros establecimientos de Salud, para la elaboración de la referida Guía de Práctica Clínica se utilizó la metodología AGREE y GRADE, la misma que ha sido sometida a revisión por dos revisores expertos nacionales, por lo que mediante Resolución Directoral N° 290-2019-DG/INMP, de fecha 31 de diciembre de 2019, se aprobó la Guía de Práctica Clínica para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Sepsis Neonatal -Versión Extensa, la misma que debe ser aprobada en su versión corta;

Estando a lo solicitado por la Directora Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención en Neonatología, visación de la Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica y en armonía de las facultades conferidas por la Resolución Ministerial N° 504-2010/MINSA;

**SE RESUELVE:**

**ARTÍCULO PRIMERO:** Aprobar la "Guía de Práctica Clínica para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Sepsis Neonatal -Versión Corta" del Instituto Nacional Materno Perinatal, el mismo que consta de un total de cuarenta y cuatro (44) y forma parte integrante de la presente Resolución.

**ARTÍCULO SEGUNDO:** Dejar sin efecto toda disposición que se oponga a la presente resolución.

**ARTÍCULO TERCERO:** La Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención en Neonatología, garantizará el cumplimiento de la referida Guías de Práctica Clínica aprobada con la presente resolución.

**ARTÍCULO CUARTO:** El Responsable de Elaborar y Actualizar el Portal de Transparencia, publicará la presente resolución en el Portal Institucional.



Regístrese y comuníquese.



MINISTERIO DE SALUD  
Instituto Nacional Materno Perinatal

*M. G. Enrique Guevara Rios*  
C.M.P. N° 19758 - R.N.E. N° 8746  
DIRECTOR DE INSTITUTO

EGR/RNVC

C.C

- Dirección Ejecutiva de Investigación Docencia y Atención en Neonatología
- Dirección Ejecutiva de Investigación Docencia y Atención en Obstetricia y Ginecología
- Dirección Ejecutiva de Apoyo a las Especialidades Médicas y Servicios Complementarios
- Dirección Ejecutiva de Apoyo a la Investigación y Docencia Especializada
- Dirección Ejecutiva de Planeamiento Estratégico
- Oficina de Asesoría Jurídica
- Oficina de Epidemiología y Salud Ambiental
- Oficina de Cooperación Internacional
- Oficina de Estadística e Informática (Púb. Pág. Web)
- Departamentos
- Unidades
- Servicios
- Archivo.

C. DÁVILA

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



**C. DÁVILA**

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

## INDICE:

INTRODUCCION.....	11
METODOLOGIA DE ELABORACION DE LA GUIA .....	11
POBLACIÓN Y USUARIOS DIANA .....	12
COMO USAR ESTA GPC.....	13
VALORACION DE LA CALIDAD DE EVIDENCIA .....	13
Formulación de las recomendaciones .....	13
Fuerza de la recomendación:.....	14
I.- FINALIDAD.....	15
II.-OBJETIVOS.....	15
III.- ÁMBITO DE APLICACIÓN .....	15
IV.- PROCESO A ESTANDARIZAR.....	15
4.1 Nombre y Código CIE 10 de la sepsis neonatal. ....	16
V.-CONSIDERACIONES GENERALES .....	16
5.1 DEFINICIONES. ....	16
5.2. ETIOLOGÍA.....	17
5.3. FISIOPATOLOGÍA.....	17
5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	18
5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.....	18
VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS:.....	19
6.1. SIGNOS Y SÍNTOMAS.....	19
6.2 DIAGNOSTICO DE SEPSIS NEONATAL.....	20
6.2.1. Criterios Diagnósticos .....	20
6.2.2. Exámenes Auxiliares:.....	20
6.2.2.1. De Patología Clínica .....	20
6.2.2.2. Estudios de Imágenes .....	22
6.3 TRATAMIENTO.....	22
6.3.1. MEDIDAS DE SOPORTE.....	22
6.3.2. TRATAMIENTO ANTIBIOTICO:.....	23
6.4 PREGUNTAS CLAVE REFERENTES A PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA SEPSIS NEONATAL.....	23



**C. DÁVILA**

6.5 RECOMENDACIONES REFERENTES A PREVENCIÓN Y MANEJO DE SEPSIS NEONATAL .....	25
6.6 ACTUALIZACION DE LA GPC .....	30
6.7 COMPLICACIONES DE SEPSIS NEONATAL .....	30
6.8 PREVENCIÓN DE SEPSIS NEONATAL .....	30
6.9 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA. ....	31
6.9.1 CRITERIOS DE REFERENCIA AL INMP .....	31
6.9.2 CRITERIOS DE CONTRAREFERENCIA.....	32
6.9.3 CRITERIOS DE ALTA .....	32
6.10 FLUJOGRAMAS .....	33
VII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	35
VIII ANEXO .....	42
7.1 ANEXO 1. VALORES NORMALES DE CUADRO HEMÁTICO Y LÍQUIDO CEFALORRÁQUIDEO EN NEONATOS.....	42
8.2 DOSIS DE ANTIBIÓTICOS.....	43



C. DÁVILA

**RESUMEN EJECUTIVO DE LA**  
**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA PREVENCIÓN,**  
**DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA SEPSIS NEONATAL**  
**APROBADA CON RD N°29/2019-DG-INMP-/MINSA**

**Equipo de gestión del Instituto Nacional Materno Perinatal**

**ORGANO DE DIRECCIÓN**

MC ENRIQUE GUEVARA RIOS

Director General

M.C AMADEO SANCHEZ GONGORA

Director Adjunto

**ORGANO DE CONTROL**

CECILIA CHÁVEZ ANTÓN

Jefe (e) del Órgano de Control Institucional

**ÓRGANO DE ASESORIA**

ESTEBAN MUÑIZ VARGAS

Director Ejecutivo de la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico

RUTH VEGA CARREAZO

Jefa de la Oficina de Asesoría Jurídica

JULIO CHAVEZ PITA

Jefe de la Oficina de Gestión de Calidad

KELLY ZEVALLOS ESPINOZA

Jefe de la Oficina de Epidemiología y Salud Ambiental

FÉLIX AYALA PERALTA



**C. DÁVILA**

Jefe de la Oficina de Cooperación Científica Internacional

## ÓRGANO DE APOYO

CARLOS FRANCISCO PEREZ ALIAGA

Director Ejecutivo de la Oficina Ejecutiva de Administración

JUAN MACEDONIO TORRES OSORIO

Jefe de la Oficina de Estadística e Informática

BEGONIA OTINIANO JIMENEZ

Jefa de la Oficina de Comunicaciones

CÉSAR CARRANZA ASMAT

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

## ORGANOS DE LINEA

CARMEN ROSA DÁVILA ALIAGA

Directora Ejecutiva de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención en Neonatología

MARIANELA RÍOS HERRERA

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

ANTONIO LUNA FIGUEROA

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



C. DÁVILA

LA PRESENTE GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC) FUE ELABORADA CON LA PARTICIPACIÓN DEL GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA (GEG).

#### PANEL DE EXPERTOS TEMÁTICOS

- **Carmen Dávila Aliaga.** Médico Pediatra Neonatóloga. Directora Ejecutiva de investigación, docencia y atención en neonatología del Instituto Nacional Materno Perinatal.
- **Carlos Francisco Perez Aliaga.** Médico Ginecoobstetra. Director Ejecutivo de la oficina ejecutiva de administración del Instituto Nacional Materno Perinatal.
- **Rosmary Hinojosa Perez.** Médico Pediatra Neonatóloga. Jefa del departamento de neonatología del Instituto Nacional Materno Perinatal.
- **Elina Mendoza Ibañez.** Médico Pediatra Neonatóloga. Jefa del servicio de cuidados intensivos neonatales del Instituto Nacional Materno Perinatal.
- **Walter Gómez Galiano.** Médico Pediatra Neonatólogo. Jefe del servicio de cuidados intermedios neonatales A del Instituto Nacional Materno Perinatal.
- **Ylia Espinoza Vivas.** Médico Pediatra Neonatóloga. Jefa del servicio de cuidados intermedios neonatales B del Instituto Nacional Materno Perinatal.
- **Elsa Torres Marcos.** Médico Pediatra Neonatóloga. Jefa del servicio de atención inmediata y emergencia neonatal del Instituto Nacional Materno Perinatal.
- **Jackelyne Alvarado Zelada.** Médico Cirujano Pediatra. Jefa del servicio de cirugía pediátrica del Instituto Nacional Materno Perinatal.
- **Fernando Ayque Rosas.** Médico Cirujano Pediatra del Instituto Nacional Materno Perinatal
- **Carlos Velásquez Vásquez.** Médico Pediatra del Instituto Nacional Materno Perinatal.
- **William Palomino Benavides.** Médico anatomopatólogo del Instituto Nacional Materno Perinatal.
- **Maira Gabriela Soza Bieli Bianchi.** Bióloga del Instituto Nacional Materno Perinatal
- **Victor Manuel Sánchez Ramos.** Médico pediatra neonatólogo. Jefe del Servicio de Neonatología. Instituto de Salud del Niño Breña
- **Julio César Sánchez Tonohuye.** Médico Pediatra neonatólogo. Coordinador del capítulo de neonatología de la Sociedad Peruana de Pediatría.
- **Blanca Susana Chia Wu.** Médico pediatra del Centro Materno Infantil Manuel Barreto, San Juan de Miraflores
- **Lilian Diaz Regalado.** Médico pediatra del Hospital San Jose del Callao.
- **Giselle Giovanni Grimaldo D'Ambrosio.** Médico Cirujano. UVAP Magdalena ESSALUD.
- **Luis Angel Solis Mallqui.** Médico Cirujano del Hospital Hermilio Valdizán Huánuco.



C. DÁVILA

## PANEL DE EXPERTOS METODÓLOGOS DE LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS DE SALUD PÚBLICA. CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD (INS)

- **Nora Reyes Puma.** Médico Cirujano. Magister en Salud Pública. Metodóloga. Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud.
- **Patricia Caballero Ñopo.** Médico Infectólogo. Magister en Salud Pública. Metodóloga. Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud.
- **Celia Castillo Villacrez.** Médico Intensivista. Magister en Epidemiología Clínica. Metodóloga. Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud.
- **Karen Viviana Huamán Sánchez.** Licenciada en Enfermería. Metodóloga. Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud.

### REVISORES EXTERNOS

- Theresa Ochoa: Médico infectóloga pediatra. Directora del Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- Diana Fariña: Pediatra Neonatóloga. Directora Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia. Ministerio de Salud y Desarrollo Social, Argentina
- Lourdes Lemus-Varela: Pediatra, Neonatóloga, Doctora en Ciencias Médicas Adscrita a la UCIN del Hospital de Pediatría Centro Médico de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social. Investigador asociado institucional “C” Sistema Nacional de Investigadores Nivel 1. México.



C. DÁVILA

### Declaración de conflictos de interés

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

### Financiamiento de la GPC

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



## INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL

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

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

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

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



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

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

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



**G. DÁVILA**



## Instituto Nacional de Salud

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

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

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



C. DÁVILA

## INTRODUCCION

Sepsis neonatal es un conjunto de signos y síntomas clínicos causados por una infección sistémica. Se encuentra asociado a factores de riesgos maternos, neonatales u hospitalarios<sup>1</sup>. La sepsis temprana se presenta dentro de las primeras 72 horas de vida, mientras que la tardía ocurre luego de este periodo<sup>2</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 75% de las muertes neonatales se presentan durante la primera semana de vida<sup>3</sup>. Actualmente, la mortalidad neonatal corresponde al 47% del total de defunciones en niños menores de cinco años<sup>3</sup>. Las principales causas de muerte son: prematuridad (29%), asfixia (23%) e infecciones como sepsis y neumonía (25%)<sup>4,5</sup>.

En el Perú, 10 de cada 1 000 nacidos vivos mueren durante el periodo neonatal. La mortalidad neonatal en el Perú, constituye el principal componente de la mortalidad de menores de 1 año y de 5 años. Sepsis neonatal y neumonía constituyen el segundo lugar como causa de muerte neonatal y el primero como causa prevenible<sup>6</sup>.

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

## METODOLOGIA DE ELABORACION DE LA GUIA

La sepsis neonatal es una de las principales causas de morbimortalidad neonatal en el Perú. El INMP decidió que debía ser abordada con una GPC basada en evidencia, con la finalidad de estandarizar las acciones para el manejo de esta enfermedad. Como parte del proceso de priorización de temas en salud neonatal realizada con el Ministerio de Salud y el comité de expertos nacionales, se sostuvo la decisión de elaborar dicha guía. Durante todo el proceso se consideró las pautas descritas en el Documento Técnico Metodológico para la elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud<sup>7</sup>. Las preguntas clínicas se formularon en formato PICO (population, intervention, comparison and outcome, *por sus siglas en inglés*), y fueron validadas con la participación de actores clave en el manejo de sepsis neonatal. Estas preguntas fueron priorizadas según los alcances de la GPC. Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica en



C. DÁVILA

bases de datos, metabuscadores y repositorios de GPC en Páginas Web de instituciones desarrolladoras de guías reconocidas a nivel internacional. Primero se realizó una selección de título y resumen de las guías, mediante pares del GEG del INMP y el equipo metodológico del INS. Posterior a ello se realizó una preselección de GPC, la evaluación de la calidad se realizó aplicando la herramienta AGREE II a través de su plataforma virtual (<http://www.agreetrust.org>)<sup>8</sup>. Se recuperaron 7 guías, de las cuales 2 se excluyeron por idioma alemán, 4 fueron excluidas aplicando el instrumento de preselección de GPC según los criterios de: rigurosidad de la guía, año de publicación, similitud con la población objetivo y coincidencia con el tópico de estudio. La GPC "Recién nacido: sepsis neonatal temprana" de Colombia<sup>9</sup>, fue de buena calidad metodológica alcanzando un 87% en evaluación global de la guía, 90% en el Dominio 1: Alcance y objetivos, 90% en el Dominio 3: Rigor en la elaboración y 88% en el Dominio 5: Aplicabilidad, además sus preguntas PICO permitían cubrir el alcance de la guía a ser desarrollada, por lo que fue seleccionada para la adaptación. Se identificaron y analizaron las estrategias de búsqueda de las preguntas clínicas de la GPC de Colombia. Las búsquedas fueron replicadas para incluir la evidencia disponible del periodo no cubierto. La búsqueda sistemática se realizó en múltiples bases de datos como: MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, LILACS y SciELO, tomando en consideración los niveles de jerarquía de evidencia, iniciando con revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales. El conjunto de evidencia resultante de la búsqueda, fue seleccionada por título y resumen por miembros del GEG del INMP y metodólogos del INS, luego se revisaron a texto completo los artículos seleccionados, las discrepancias entre revisores fueron resueltas por consenso. La calificación del cuerpo de la evidencia se realizó utilizando del sistema GRADE (por sus siglas en inglés que significa: Grading of Recommendations, assesment, development and evaluation)<sup>10</sup>. La formulación de recomendaciones se efectuó por el mismo sistema, que permitió integrar la mejor evidencia y la experiencia clínica de los miembros del GEG. Cada pregunta contaba con una tabla de evidencia GRADE construida en etapas previas del desarrollo de la guía. Los diálogos deliberativos guiaron la participación de los expertos en la elaboración de recomendaciones a través de esta metodología<sup>11</sup>.



†. DÁVILA

## POBLACIÓN Y USUARIOS DIANA

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

**Usuarios:** Esta GPC establece recomendaciones que podrán ser utilizadas por personal clínico asistencial que se encuentre a cargo del manejo de la sepsis neonatal en los establecimientos de salud.

## COMO USAR ESTA GPC

Para el desarrollo de esta Guía incluyendo las recomendaciones que sostiene la valoración de la calidad de la evidencia se ha tomado como referencia el enfoque GRADE. En ese sentido, la calidad de la evidencia ha sido categorizada como: alta, moderada, baja o muy baja según la valoración de sesgos, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisiones y sesgo de publicación.<sup>10</sup>

## VALORACION DE LA CALIDAD DE EVIDENCIA

La calificación del cuerpo de la evidencia se realizó utilizando del sistema GRADE<sup>10</sup>

Calidad de la evidencia GRADE	Características
Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	Existe muy poca probabilidad que nuevos estudios cambien la certeza de los resultados.
Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Probablemente puedan existir nuevos estudios que influyan en la confianza de los resultados estimados y puedan modificarlo.
Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Es muy probable que nuevos estudios influyan en la confianza de los resultados estimados y los modifiquen.
Muy baja ⊕ ○ ○ ○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.



C. DÁVILA

### Formulación de las recomendaciones

La formulación de recomendaciones se efectuó por medio del sistema GRADE<sup>10</sup>, que permitió integrar la mejor evidencia y la experiencia clínica de los miembros del GEG. Cada pregunta contaba con una tabla de evidencia GRADE construida en etapas previas del desarrollo de la guía.

Los Diálogos Deliberativos guiaron la participación de los expertos en la elaboración de recomendaciones a través la metodología GRADE<sup>10</sup>.

### Fuerza de la recomendación:

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



C. DÁVILA

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

## I.- FINALIDAD

Contribuir con la disminución de la morbimortalidad asociada a sepsis neonatal, mejorando la calidad de la atención mediante el uso racional de los recursos en el cuidado clínico de los recién nacidos y disminuyendo la variabilidad injustificada en la prevención, diagnóstico y terapéutica de la sepsis neonatal.

## II.- OBJETIVOS

### GENERAL.

Brindar a los profesionales de la salud, una guía de atención clínica estableciendo parámetros de práctica de atención en salud para los recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal o diagnóstico de la misma, basada en evidencia científica actualizada.

### ESPECIFICOS.

- Determinar los factores prenatales, natales y postnatales que incrementan el riesgo de infección en el recién nacido.
- Sistematizar los procesos para un diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad de la sepsis neonatal.
- Establecer los esquemas terapéuticos para la sepsis neonatal con mayor racionalidad, seguridad y eficacia para el recién nacido.
- Establecer criterios de alta o de referencia del recién nacido con sospecha o con sepsis neonatal.

## III.- ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente GPC es de aplicación obligatoria a todo el personal de salud que labora en las áreas de atención neonatal y servicios médicos de apoyo del Instituto Nacional Materno Perinatal.

## IV.- PROCESO A ESTANDARIZAR

Prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal.



#### 4.1 Nombre y Código CIE 10 de la sepsis neonatal.

- **P36 Sepsis bacteriana del recién nacido**
  - P36.0 Sepsis del recién nacido por estreptococo del grupo B.
  - P36.1 Sepsis del recién nacido por otros estreptococos y los no especificados.
  - P36.10 Sepsis del recién nacido por estreptococos no especificados
  - P36.19 Sepsis del recién nacido por otros estreptococos
  - P36.2 Sepsis del recién nacido por Staphylococcus aureus
  - P36.3 Sepsis del recién nacido por otros estafilococos y los no especificados
  - P36.30 Sepsis del recién nacido por estafilococo no especificado
  - P36.39 Sepsis del recién nacido por otros estafilococos
  - P36.4 Sepsis del recién nacido por Escherichia coli
  - P36.5 Sepsis del recién nacido por anaerobios
  - P36.8 Otras sepsis bacterianas del recién nacido
  - P36.9 Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada

### V.-CONSIDERACIONES GENERALES

#### 5.1 DEFINICIONES. <sup>12,13</sup>

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

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



C. DÁVILA

## 5.2. ETIOLOGÍA

Los microorganismos involucrados muestran variaciones significativas en relación con:<sup>12, 13</sup>

- Tiempo de presentación de la infección (temprana vs tardía)
- Edad de gestación (pretérmino vs término)
- Antecedentes de colonización materna
- Profilaxis antimicrobiana materna intraparto
- Factores de riesgo propios del RN

Microorganismos etiológicos en Sepsis Neonatal.

SEPSIS DE INICIO TEMPRANO	SEPSIS DE INICIO TARDIO NOSOCOMIAL
<ul style="list-style-type: none"> <li>*Streptococos del grupo B,</li> <li>*Eschericia coli (más frecuente).</li> <li>*Listeria monocytogenes</li> <li>*Klebsiella pneumonia.</li> <li>*Staphilococcus aureus.</li> </ul>	<p>Gérmenes gram positivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Staphylococcus epidermidis (coagulasa negativo)</li> <li>*Streptococcus spp</li> <li>*Enterococcus</li> </ul> <p>Gérmenes gram negativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Eschericia coli,</li> <li>*Klebsiella pneumoniae,</li> <li>*Enterobacter.</li> <li>*Serratia spp,</li> <li>*Pseudomona aeruginosa.</li> <li>*Acinetobacter baumannii</li> </ul>



## 5.3. FISIOPATOLOGÍA

La invasión sistémica de agentes bacterianos, presente en el torrente sanguíneo, genera daño tisular específico y respuesta inflamatoria con producción de citoquinas y activación del aparato inmunológico. Las citoquinas clínicamente más importantes son: factor de necrosis

tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina (IL) 1 beta, IL-6 e IL-8. Su interacción con las moléculas neutralizantes, define la presentación clínica y el pronóstico de la reacción séptica. Puede asociar a compromiso hemodinámico y hematológico, caracterizado por disminución del gasto cardiaco, mala perfusión, vasoconstricción, hipotensión y aumento de la resistencia vascular pulmonar, que deriva en hipertensión arterial pulmonar; asociado a inhibición del factor de relajación del endotelio (óxido nítrico) y aumento de tromboxano A2. Además se puede asociar con alteración de la coagulación pudiendo llegar a coagulación intravascular diseminada. Frente a un estado inflamatorio severo, acompañado de estrés oxidativo, falla en la entrega de oxígeno tisular y alteración de la integridad de las membranas se genera una disfunción orgánica múltiple, asociada a inadecuada respuesta autoinmunitaria.<sup>14</sup>

#### 5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A nivel mundial, se reporta una incidencia de sepsis neonatal de 1 a 5 casos por cada 1.000 nacidos vivos, pero, en las unidades de cuidados intensivos neonatales se informa de 15 a 35 con una letalidad de 20%-60% que depende, entre otros factores, del diagnóstico temprano, tratamiento oportuno y la resistencia microbiana.<sup>15,16</sup>

A nivel mundial, la sepsis es responsable del 15 % de las muertes neonatales (UNICEF, 2015) En Estados Unidos la sepsis es la séptima causa de muerte neonatal (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades 2013). OMS reporta que el 25% del total de muertes neonatales son por sepsis y neumonía.<sup>17</sup>

En el INMP, la sepsis neonatal representa la segunda causa de muerte neonatal, desde el 2016 a la fecha. La prevalencia actual de sepsis en el instituto es de 25% de todos los hospitalizados.

#### 5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Los factores de riesgo deben identificarse antes de producido el parto. Son los siguientes.<sup>18</sup>

##### MATERNOS

- Infección del tracto urinario en el tercer trimestre
- Ruptura prolongada de membranas > 18 horas
- Fiebre intraparto  $\geq 38^{\circ}$
- Líquido amniótico purulento
- Madre colonizada por Streptococo del grupo B (SGB)



C. DÁVILA

- Corioamnionitis: Fiebre, secreción vaginal purulenta, sensibilidad uterina aumentada, Laboratorio materno alterado (Leucocitos > 15.000/mm<sup>3</sup> y PCR ↑), taquicardia materna y taquicardia fetal<sup>19</sup>.
- Ausencia o menos de 6 controles prenatales
- Madre tratada con antibióticos por infección bacteriana invasiva confirmada o sospechada en cualquier momento del parto o en las 24 horas previas.
- Infección confirmada o sospechada en el gemelo, en el caso de embarazo múltiple.
- Antecedente Parto Prematuro
- Adolescente menor de 15 años
- Abceso dentario

#### NEONATALES

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

## VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS:

### 6.1. SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los signos y síntomas clínicos en los recién nacidos son generalmente inespecíficos.<sup>20</sup>

- Taquicardia / bradicardia
- Letargia o hipoactividad ( alteración de reactividad)
- Pobre succión
- Incremento de necesidades de oxígeno para mantener saturación entre 88 y 92 %
- Apnea
- Taquipnea
- Dificultad respiratoria
- Mala regulación de temperatura : hipotermia / fiebre
- Mala tolerancia a la alimentación : residuos gástricos incrementados (más del 10% de capacidad gástrica), vómitos
- Distensión abdominal
- Irritabilidad / letargia / convulsiones / fontanela tensa
- Alteración de la perfusión / llenado capilar lento



- m. Hipotensión arterial
- n. Palidez / Cianosis
- o. Piel marmórea o reticulada
- p. Ictericia
- q. Hepatomegalia Esplenomegalia
- r. Púrpuras, equimosis, hemorragias
- s. Disminución del gasto urinario

## 6.2 DIAGNOSTICO DE SEPSIS NEONATAL

### 6.2.1. Criterios Diagnósticos <sup>20,21</sup>

El diagnóstico de sepsis neonatal, se basa en los antecedentes maternos y perinatales para el caso de sepsis temprana. En el caso de sepsis tardía, se valorará tiempo de estancia hospitalaria, procedimiento invasivos, patologías quirúrgicas y malformaciones asociadas como factores de riesgo. Cuadro clínico compatible. Pruebas de laboratorio positivas y Cultivos positivos.

### 6.2.2. Exámenes Auxiliares:

#### 6.2.2.1. De Patología Clínica

##### a) Biometría hemática (a partir de cuatro horas desde el nacimiento) <sup>20,21,22</sup>

- Hemograma. (Anexo 1 Valores Normales)
- Leucopenia menor a 5.000, Recuento absoluto de neutrófilos menor a 1.000 y un índice inmaduros/totales (I/T) mayor a 0,2.
- El índice I/T ha demostrado valor predictivo negativo de 95% a 99% en sepsis temprana y de 50% en sepsis tardía.
- Leucocitosis por encima de  $30.000/\text{mm}^3$ . El recuento de glóbulos blancos sobre todo la leucocitosis, ofrece baja sensibilidad y especificidad para predecir sepsis, sin embargo en conjunto con el número de neutrófilos y razón Inmaduros/Totales (I/T) constituye un parámetro de laboratorio útil.

Trombocitopenia con recuento de plaquetas menor de  $150.000/\text{mm}^3$ . La trombocitopenia suele estar presente en 50% de recién nacido con sepsis bacteriana aunque no es de valor para el diagnosticar sepsis temprana, ya que aparece tardíamente y debido a su baja sensibilidad y especificidad tiene utilidad relativa.

##### b) Reactantes de fase aguda:

- Proteína C reactiva (PCR) (Anexo 1 Valores Normales) <sup>23,24</sup>



C. DÁVILA

- PCR cuantitativo positivo es una prueba de baja sensibilidad para el diagnóstico inicial sepsis neonatal temprana, sin embargo el valor predictivo negativo alcanza hasta 99% con tres mediciones seriadas de PCR normal.
- PCR debe ser solicitado a partir de 12- 24 horas de la sospecha clínica de infección de inicio temprano y un control a las 72 horas de iniciados los antibiótico dada la mayor utilidad en el monitoreo del tratamiento.
- Hay condiciones neonatales que pueden incrementar el valor de la PCR, como síndrome de aspiración meconial, ruptura prematura de membrana, fiebre materna, hipertensión inducida en el embarazo, hemorragia intracraneal, asfixia perinatal, hemólisis, lesión tisular o cirugía y exposición a glucocorticoides.
- En sepsis tardía, si los valores de PCR no disminuyen a las 72 horas de tratamiento y la evolución clínica es desfavorable, considerar resistencia bacteriana a los antibióticos.
- **Procalcitonina (PCT)** (Anexo I Valores Normales).<sup>24,25</sup>
  - NO utilizar rutinariamente la medición de PCT para la evaluación inicial del RN con sospecha clínica de infección de inicio temprano.
  - Utilizar PCT ante la sospecha de sepsis tardía, valor superior a 2.4 ng/mL predice sepsis independientemente de la edad gestacional, con sensibilidad de 62% y especificidad del 84%.
  - La PCT se incrementa dos a cuatro horas después de la exposición a patógeno bacteriano.
  - Los niveles pico permanecen elevados 24 horas.
  - No se recomienda utilizar PCT como prueba de vigilancia del tratamiento antibiótico.

<sup>26,27</sup>  
c) **Hemocultivo**

- El hemocultivo positivo es el patrón de oro en el diagnóstico de sepsis.
- Se debe tomar 2 hemocultivos en puntos venosos periféricos diferentes, en neonatos con sepsis probable, previo al inicio de tratamiento antibiótico. Deberá extraerse mínimo 1 ml de sangre por frasco de hemocultivo.
- Si el hemocultivo es positivo y la evolución clínica desfavorable, se debe repetir a las 72 horas previo a la rotación de los antibióticos.



C. DÁVILA

d) **Punción lumbar**<sup>28</sup>

- Se debe realizar en todo paciente con hemocultivo positivo o signos de compromiso neurológico.
- Es obligatoria en RN con sepsis tardía.

e) **Urocultivo**<sup>29,30</sup>

- No se recomienda tomar urocultivo de rutina como parte del estudio del RN con sospecha de sepsis neonatal temprana.

f) **Cultivos periféricos.**<sup>22,31,32</sup>

- No se recomienda tomar muestras de cultivos de sitios superficiales.
- No se recomienda tomar muestras de cultivos de puntas de catéter, sondas endotraqueales, sondas umbilicales, sondas nasogástricas de rutina.
- No se recomienda coprocultivo de rutina

### 6.2.2.2. Estudios de Imágenes

#### Radiografía de tórax.

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

## 6.3 TRATAMIENTO

### 6.3.1. MEDIDAS DE SOPORTE.<sup>33</sup>

- Estricto cumplimiento de lavado de manos y cuidado de los 05 momentos para prevención de diseminación de infecciones.
- Hospitalización para monitoreo principalmente de frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, oximetría de pulso, temperatura, tensión arterial, balance hídrico y tratamiento.
- Iniciar alimentación enteral con leche materna lo más pronto posible.
- Se recomienda nutrición parenteral frente a ayuno prolongado y peso menor a 1,500gr.
- Apoyo ventilatorio en casos de insuficiencia respiratoria, hipoxemia severa y/o hipercapnea. Oxigenoterapia frente a dificultad respiratoria para saturación de oxígeno entre 88-95%.
- Monitoreo estricto del estado cardiovascular. Valorar la necesidad de drogas vasoactivas para mantener normotensión y adecuada perfusión tisular.
- Colocación de vía endovenosa, con dextrosa, volumen de acuerdo a día de vida y peso del recién nacido, manteniendo velocidad de infusión de glucosa entre 4 – 6 mg/Kg/min.
- Mantener normotermia.



### 6.3.2. TRATAMIENTO ANTIBIOTICO: <sup>34,35,36</sup>

- Administración empírica de antibióticos, se iniciará previa toma de hemocultivo, ante un recién nacido con factor de riesgo compatible, cuadro clínico y/o pruebas de laboratorio positivas.
- Frente a sepsis temprana, se recomienda iniciar antibiótico con ampicilina y gentamicina, (Anexo 2)
- En caso de sepsis tardía el inicio de antibioticoterapia, dependerá del mapa microbiológico institucional, la resistencia local de los gérmenes prevalentes. (Anexo2)
- La duración del tratamiento por sepsis con hemocultivo positivo es de 07 días en general, excepto para gérmenes emergentes.
- Recién nacido a término, que resuelve sintomatología en 48 horas y hemocultivo negativo y exámenes de laboratorio negativo, suspender antibiótico.
- En meningitis bacteriana, se usará cobertura antibiótica con penetrabilidad a LCR durante 14 días en general, excepto con gérmenes emergentes.
- Ver Anexo 2 Antibióticos y dosis.

### 6.4 PREGUNTAS CLAVE REFERENTES A PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA SEPSIS NEONATAL.

Para la formulación de las preguntas clínicas, se desarrollaron talleres presenciales en los que participaron los expertos temáticos y metodólogos. Esto incluyó un proceso de priorización y ajuste de las preguntas clínicas.

#### ❖ PREVENCIÓN:

1. ¿En recién nacidos (RN), hijos de madres con Ruptura Prematura de Membranas (RPM) >18 horas, el uso de tratamiento antibiótico disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad comparado con aquellos que no recibieron tratamiento antibiótico?
  2. ¿En RN, hijos de madres que presentan corioamnionitis (definida solamente con criterios clínicos) el inicio de tratamiento antibiótico en el período neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y morbilidad?
- ¿En RN, hijos de madres con fiebre > 38°C (no relacionada con corioamnionitis), la iniciación de tratamiento antibiótico en el período neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad?



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

#### ❖ **DIAGNÓSTICO:**

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

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

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

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

#### ❖ **DIAGNÓSTICO CONFIRMATORIO**

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

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

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

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

#### ❖ **TRATAMIENTO**

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

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

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

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



C. DÁVILA

## 6.5 RECOMENDACIONES REFERENTES A PREVENCIÓN Y MANEJO DE SEPSIS NEONATAL

### RESUMEN DE RECOMENDACIONES

#### RECOMENDACIÓN 1

No existe evidencia de que el uso sistemático de antibióticos en RN, hijos de madres con RPM >18 como único factor de riesgo modifique la probabilidad de infección y mortalidad del recién nacido<sup>37,38</sup>.

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

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

#### RECOMENDACIÓN 2

La evidencia encontrada señala que el antecedente materno de corioamnionitis incrementa el riesgo de sepsis neonatal y leucomalacia periventricular (LPV) en RN <34Semanas.<sup>38,39</sup>

El panel recomienda el uso de tratamiento antibiótico en RNPT hijos de madre con corioamnionitis. Basado en evidencia de baja calidad.

El panel recomienda el uso de tratamiento antibiótico en RN hijos de madre con corioamnionitis basado en consenso de expertos.

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

#### RECOMENDACION 3

La búsqueda de evidencia no reportó artículos que sustenten que el uso de antibióticos disminuya el riesgo de morbimortalidad de recién nacidos hijos de madre con fiebre > 38°C como condición aislada.

**En RN hijos de madres con fiebre >38 °C como condición aislada, no se recomienda el uso de antibióticos de rutina<sup>39,40,41,42</sup>.**

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



S. DÁVILA

#### RECOMENDACIÓN 4

La evidencia revisada es de baja calidad pero identifica como factores de riesgo para sepsis temprana a adolescencia <15 años, ruptura prematura de membranas >18Hrs, prematuridad, fiebre materna >38°C, infección urinaria (ITU) y corioamnionitis<sup>43,44</sup>.

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

Recomendación basada en evidencia de baja calidad

Adicionalmente se recomienda considerar la vulvovaginitis como otro factor de riesgo de sepsis neonatal. **Recomendación basada en consenso de expertos**

#### RECOMENDACIÓN 5

La evidencia revisada no aporta parámetros clínicos para evaluar sensibilidad y especificidad para determinar infección temprana y considera apnea, hipotermia y letargia como signos clínicos de mayor especificidad para sepsis tardía en prematuros.

En RN con factores de riesgo para sepsis se recomienda considerar como criterios la presencia de 3 o más signos clínicos que ameriten la toma de cultivos de laboratorio y el uso de antibióticos<sup>45</sup>.

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

#### RECOMENDACIÓN 6

No se encontró evidencia directa que responda a la pregunta, sin embargo un estudio de tipo cohorte reportó que existe mayor sensibilidad y especificidad cuando se toma la prueba (cuadro hemático (CH) y las medidas derivadas del mismo como índices leucocitarios) a partir de 4 horas<sup>46</sup>.

Se sugiere utilizar el recuento leucocitario, neutrófilos totales, relación inmaduros/ neutrófilos totales en niños con sospecha de sepsis neonatal para diagnóstico<sup>47</sup>.

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

#### RECOMENDACIÓN 7

La evidencia reporta una alta sensibilidad y especificidad de la prueba (procalcitonina)<sup>48,49,50</sup>.



C. DÁVILA

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

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

### **RECOMENDACIÓN 8**

La evidencia en relación a las escalas sumativas reporta una baja sensibilidad pero alta especificidad para el diagnóstico de sepsis temprana.

Se recomienda la prueba de PCR cuantitativa en el diagnóstico y manejo de la sepsis neonatal, siendo la prueba de mayor valor en el monitoreo del tratamiento<sup>50,51</sup>.

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

### **RECOMENDACIÓN 9**

No se encontró evidencia para responder la pregunta<sup>52</sup>.

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

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

### **RECOMENDACIÓN 10**

Se recomienda no tomar radiografías de tórax de manera rutinaria en RN con sospecha de sepsis neonatal temprana si no presentan síntomas respiratorios<sup>53</sup>.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

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

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



**C. DÁVILA**

## RECOMENDACIÓN 11

La evidencia muestra que la incidencia de infección urinaria y de urocultivo positivo, como parte del diagnóstico de sepsis neonatal temprana es extremadamente baja. Un resultado negativo de urocultivo no ayuda a confirmar o descartar sepsis temprana (baja sensibilidad)<sup>54</sup>. En las infrecuentes ocasiones en que es positivo, sirve para confirmar el diagnóstico. Calidad de la evidencia: Baja

Se recomienda NO tomar urocultivo de rutina como parte del estudio del RN con sospecha de sepsis neonatal temprana.

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

## RECOMENDACION 12

Se encontró evidencia de baja calidad que reporta baja incidencia de meningitis asociada a sepsis neonatal temprana. Así mismo no existen diferencias significativas en la comparación de grupos a los que se realiza y no se realiza punción lumbar (PL) antes de las 72 horas<sup>55,56,57,58,59,60</sup>.

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

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

## RECOMENDACION 13

Existe evidencia de baja calidad acerca de que el uso del esquema de ampicilina más aminoglucósido como primera línea, cuenta con un perfil de efectividad y seguridad adecuado; de igual manera no se encontró diferencia con el uso del esquema de penicilina más aminoglucósido<sup>61,62</sup>.

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

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



C. DÁVILA

#### **RECOMENDACION 14**

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

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

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

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

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

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

#### **RECOMENDACIÓN 15**

En RN con hemocultivos positivos y con evolución clínica favorable, se recomienda completar 7 días de tratamiento antibiótico<sup>63</sup>.

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

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

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

#### **RECOMENDACIÓN 16**

Se recomienda dar tratamiento antibiótico por al menos 14 días para meningitis neonatal, evaluando la respuesta clínica, características bioquímicas y microbiológicas del LCR y estudio de imágenes cerebral<sup>64</sup>.

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

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



**C. DÁVILA**

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

## **6.6 ACTUALIZACION DE LA GPC**

Las recomendaciones de esta guía deben actualizarse en los siguientes tres (3) años a partir de su expedición siguiendo la guía metodológica establecida, o antes, en caso de disponer de nuevas evidencias que modifiquen de manera significativa las recomendaciones aquí anotadas.

## **6.7 COMPLICACIONES DE SEPSIS NEONATAL<sup>65,66,67</sup>**

Las complicaciones más frecuentes de sepsis neonatal son:

- Neumonía
- Meningitis/ventriculitis
- Choque séptico
- Coagulación intravascular diseminada.
- Disfunción orgánica múltiple.
- Absceso cerebral y renal
- Endocarditis neonatal
- Retraso en el desarrollo cognitivo
- Enterocolitis necrotizante
- Falla orgánica múltiple
- Trombosis venosa profunda y periférica
- Artritis séptica / osteomielitis

## **6.8 PREVENCIÓN DE SEPSIS NEONATAL<sup>36,68,69,70</sup>**

- Control prenatal (por lo menos 6 controles)
- Tamizaje de colonización rectovaginal por Streptococo grupo B en la gestante, de ser positivo uso de antibiótico intraparto a la madre.
- Valor los factores de riesgo maternos y perinatales para sepsis neonatal
- Limitar el número de tactos vaginales durante el trabajo de parto
- Atención del parto en institución de salud con adecuadas medidas de bioseguridad
- Lavado estricto de manos en toda atención del recién nacido de 40 a 60 segundos para ingresar a la Sala de Neonatología con técnica específica, con agua y jabón, cuando las manos están visiblemente sucias o contaminadas con secreciones, con sangre u otros fluidos corporales y después de haber salido del baño
- Monitorizar el cumplimiento de los 5 momentos para la prevención de las infecciones asociadas a una atención de salud



**C. DÁVILA**

- Inicio de la lactancia materna dentro de la primera hora de vida
- Contacto piel a piel por lo menos 60 minutos
- Calostroterapia
- Minimizar los procedimientos invasivos en los recién nacidos
- Prevención de las infecciones relacionadas con el uso de catéter intravascular
- Cuidado e higiene del cordón umbilical mínimo 01 vez por día
- Lactancia materna exclusiva primeros 6 meses de vida extrauterina
- Uso racional de antibióticos
- Manipulación mínima del prematuro extremo
- Acortar los tiempos en ventilación mecánica
- Minimizar el tiempo de accesos venosos profundos.
- Evitar el hacinamiento ( UCIN- Intermedios)
- Evitar estancias de hospitalización prolongadas
- Práctica del Método madre canguro temprano desde UCIN .

## 6.9 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA.

### 6.9.1 CRITERIOS DE REFERENCIA AL INMP

Si hay sospecha de sepsis complicada, que requiere cuidados intensivos neonatales, manejo quirúrgico por la complicación asociada (absceso cerebral enterocolitis necrotizante) ó ventiloterapia.

- Resumen clínico completo, resultados de exámenes auxiliares y pruebas de apoyo al diagnóstico (Radiografías, ecografías).
- Traslado del paciente con familiar por médico/enfermera/ personal de salud, con conocimiento suficiente en traslado neonatal.
- Es importante contar con el consentimiento informado por parte de la madre/padre/tutor del recién nacido para realizar el transporte.
- Mantener temperatura axilar en 36.5 °C por incubadora, cuna radiante, bolsa de plástico ó mamá canguro.

Mantener adecuada oxigenación sO<sub>2</sub> entre 88-95%, usando si se requiere oxigenoterapia.

Continuar de ser posible con la lactancia materna.

- En caso de no tolerar la vía oral iniciar hidratación parenteral, con cálculo de líquidos y electrolitos dependiendo de su peso, edad posnatal, pérdidas insensibles y estado de hidratación.
- Control de funciones vitales y balance hídrico.



C. DÁVILA

- Inicio de cobertura antibiótica empírica ó de acuerdo al antibiograma.

### 6.9.2 CRITERIOS DE CONTRAREFERENCIA

Recién nacido con diagnóstico de sepsis neonatal que recupera su condición crítica y regresa a su institución de procedencia a culminar tratamiento, estable hemodinamicamente, con reactantes negativos, se acompaña de:

- Informe médico, que incluya antecedentes de importancia, diagnóstico de egreso, exámenes auxiliares y tratamiento.
- Hoja de contrareferencia.
- Plan de seguimiento. -2 DE
- Tarjeta de alto riesgo de corresponder, de acuerdo a Guía de seguimiento NAR.

### 6.9.3 CRITERIOS DE ALTA

Recién nacido con diagnóstico de sepsis neonatal que culmina tratamiento antibiótico, con funciones vitales en rangos normales, reactantes (hemograma normal, PCR negativo) negativos, con nutrición enteral 100%.

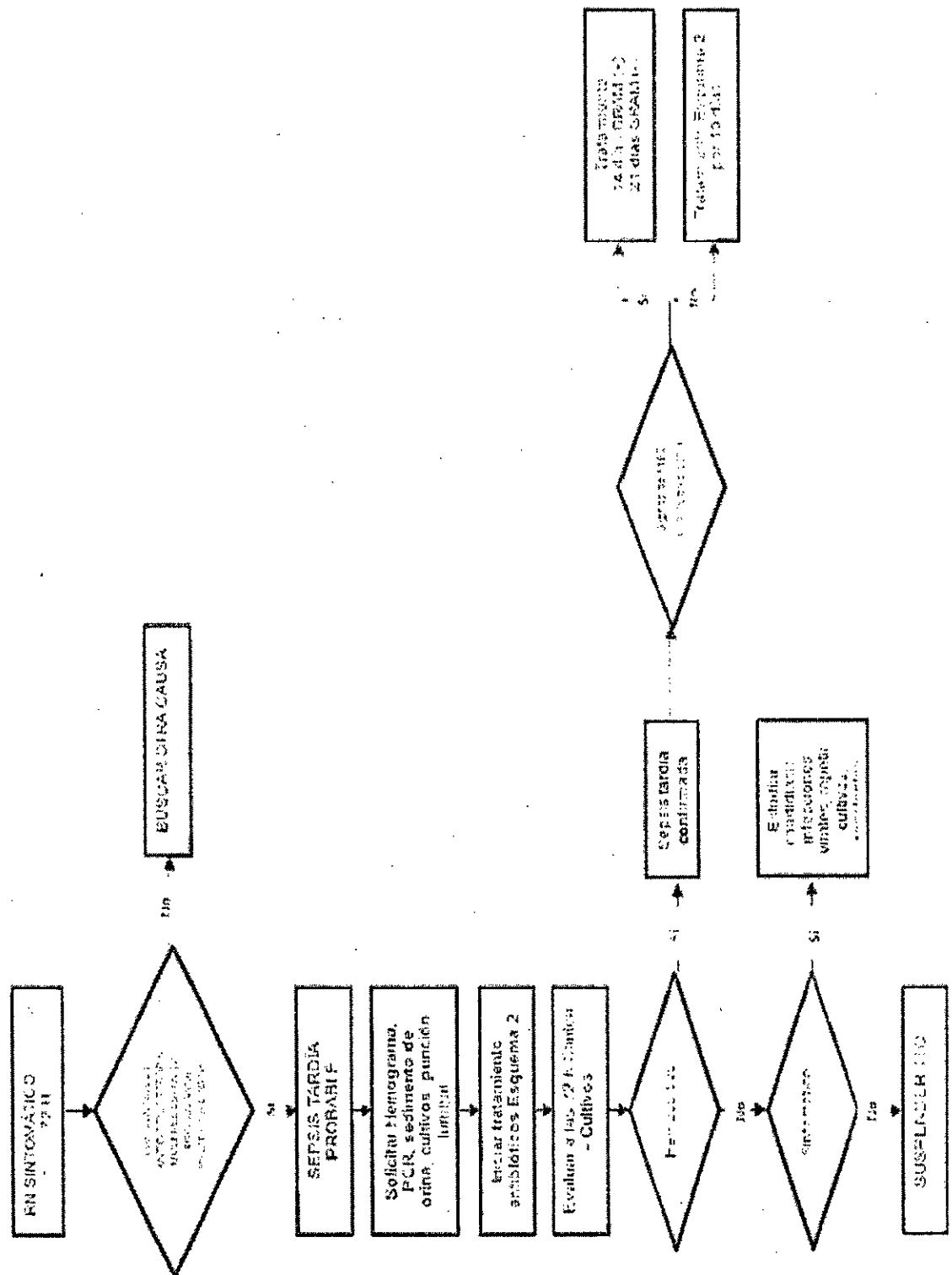
- Con tarjeta de bajo riesgo, para continuar control de crecimiento y desarrollo en el centro de salud cercano a domicilio.
- Con tarjeta de alto riesgo, en caso de cumplir criterios de ser incluido en el programa de seguimiento de niño de alto riesgo (Ver guía de seguimiento de NAR), para continuar seguimiento multidisciplinario. Además debe de recibir Hoja de contrareferencia.



C. DÁVILA



## FLUXOGRAMA SEPSIS TARDÍA



## VII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú, Dirección General de Salud de las Personas, Estrategia Sanitaria de Salud Sexual y Reproductiva. Guía Técnica: Guías de Práctica Clínica para la atención del Recién Nacido 2007 [Internet]. MINSA; 2007. Available from: [http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/1027\\_DGSP198.pdf](http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/1027_DGSP198.pdf)
2. Baker CJ, Byington CL, Polin RA. Policy statement-Recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):611-6.
3. Organización Mundial de la Salud. Reducir la mortalidad de los Recién Nacidos [Internet]. 2018. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>
4. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Encuesta Demográfica y de Salud Familiar Nacional y Regional 2017- ENDES [Internet]. 2017. Available from: [https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones\\_digitales/Est/Lib1525/index.html](https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1525/index.html)
5. Oestergaard MZ, Inoue M, Yoshida S, Mahanani WR, Gore FM, Cousens S, et al. Neonatal mortality levels for 193 countries in 2009 with trends since 1990: a systematic analysis of progress, projections, and priorities. *PLOS Med*. 2011 Aug; 8(8):e1001080.
6. Vargas-Machuca J, Tavera M, Carrasco M. Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud. Mortalidad Neonatal en el Perú y sus departamentos, 2011-2012 [Internet]. ASKHA E.I.R.L.; 2013. Available from: <https://www.unicef.org/peru/spanish/Mortalidad-Neonatal-en-el-Peru-y-sus-departamentos-2011-2012.pdf>
7. Ministerio de Salud, Perú. Documento Técnico Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica [Internet]. 2015. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/M-GPC1.pdf>
8. Consorcio AGREE. Instrumento para la evaluación de Guías de Práctica Clínica, AGREE II [Internet]. 2009. Available from: [http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias\\_Practica\\_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf](http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf)
9. Ministerio de salud y protección social, Colombia, IETS. Guía de práctica clínica Recién nacido: sepsis neonatal temprana - 2013 Guía N°06 [Internet]. 2013. Available from: [http://gpc.minsalud.gov.co/gpc\\_sites/Repositorio/Conv\\_500/GPC\\_rnsn/GPC\\_Completa\\_Sepsis.pdf](http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_rnsn/GPC_Completa_Sepsis.pdf)



C. DÁVILA

10. Grupo de trabajo GRADE. Manual GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), Versión en Español 2017 [Internet]. Available from: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/>
11. Carmona G, Bonilla C, Huamán K, Reyes N, Hajar G, Caballero P. Utilidad de los diálogos deliberativos para la formulación de recomendaciones de guías de práctica clínica. Rev perú med exp salud publica [Internet]. 34(4). Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342017000400023](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342017000400023)
12. Mukhopadhyay S. Neonatal Early-Onset Sepsis: Epidemiology and Risk. Neoreviews.2015; 16 (4) e221-e230
13. Diana F, Ramón M, Augusto S. X Consenso Sospecha de Sepsis Neonatal – SIBEN. 2018.
14. Sánchez-Garduño J. Procalcitonina y sepsis neonatal: aspectos clínicos y del laboratorio. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2016; 63 (3): 148-154
15. Darmstadt GL, Butha ZA, Cousens S, *et al.* Neonatal Survival Steering Team. Evidence-based, cost-effective interventions: how many newborn babies can we save? Lancet 2005; 365 (9463): 977-88.
16. Declaración conjunta OMS/UNICEF. Visitas domiciliarias al recién nacido: una estrategia para aumentar la supervivencia. 2009. Disponible en [http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO\\_FCH\\_CAH\\_09.02\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_FCH_CAH_09.02_spa.pdf)
17. American Academy of Pediatrics. Group B streptococcal infections. In: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed, Kimberlin DW (Ed), American Academy of Pediatrics, 2015. p.745.
18. Beltran P, Camba L, Céspedes D. Sepsis Neonatal de Inicio Precoz, Febrero 2019. Unidad de Patología Infecciosa e inmunodeficiencia de pediatría, Servicio de neonatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona
19. Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Corioamnionitis en los Tres niveles de Atención. México: Secretaría de Salud, 2013.  
[www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html)
20. Zea-Vera A., Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. J Trop Pediatr. 2015;61(1);1-13.



C. DÁVILA

21. Mesquita M, Avalos S, Godoy L, Alvarez Elizabeth. Valor predictivo del hemograma en sepsis neonatal. *Pediatr (Asunción)*.2011; 38:23-30.
22. Secretaría de Salud, Prevención, diagnóstico y tratamiento de sepsis y choque séptico del recién nacido en el segundo y tercer nivel de atención. México; Noviembre 2012
23. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Diseases PI, Stoll Bj, Stoll BJ, Brumley Gw, Drive U. Neonatal Infectious Diseases: Evaluation of Neonatal Sepsis. *Pediatr clin North Am*. 2013;60(2):367-89.
24. Lim WH, Lien R, Huang YC, Chiang MC, Fu RH, Chu SM, et al. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-Weight infants. *Pediatr Neonatol*. 2012;53(4);228-34.
25. Bhatti M, Chu A, Hageman JR, Schreiber MAK. Future directions in the evaluation and management of neonatal sepsis. *NeoReviews*.2012;13(2):e103-10.
26. Raymond SL, Stortz JA, Mira JC, Larson SD, Wynn JL. Immunological Defects in Neonatal Sepsis and Potential Therapeutic Approaches. *Front Pediatr*. 2017;5:14 (February);1-8.
27. Paolucci M, Landini MP, Sambri V. How Can the Microbiologist Help In Diagnosing Neonatal Sepsis ? *Int J Peadiatr*.2012.2012 (di):1-14.
28. Srinivasan L, Harris MC, Shah SS. Lumbar Puncture in the Neonate: Challenges in Decision Making and Interpretation, *Semin Perinatol*. 2012;36(6):445-53
29. Ruangkit C, Satoute A, Vogt BA, Hoyen C VS. incidence and risk factors of urinary tract infection in very low birth weight infants. *J. Neonatal Perinat Med*. 2016;9(1):83-9.
30. Santos RP, Tristram D. A Practical Guide To The Diagnosis Treatment, and Prevention of Neonatal Infections. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(2):491-508.
31. Ohlin A, Bjorkqvist M, Montgomery SM, Schollin J, Clinical signs and CRP values associated with blood culture results in neonates evaluated for suspected sepsis. *Acta Paediatrica*. 2010 99: 1635-1640.
32. Fajardo G, Flores R, Carcamo G, Características Generales de Sepsis Neonatal Temprana. *Rev. Fac. Cienc. Méd.Honduras* Julio - Diciembre 2017 31-42.
33. Bruno M, Ellis A, Ferolla F, De Cristofano A, Ervitti A, et al. Consenso para el uso adecuado de antibióticos en el niño menor de 36 semanas con fiebre sin foco de infección evidente. *Arch Argent Pediatr* 2017;115 Supl 2:S27-S37
34. Dong Y,Sperr CP. Late-onset neonatal sepsis:recent developments. *Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(3):F257-63.
35. Niehues T. The Febrile Child: Diagnosis and treatment. Continuing medical education. *Dtsch*



C. DÁVILA

Arztebl Int. 2013 Nov 8;110(45):764-73

36. Polin RA, and the COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* May 2012, 129 (5) 1006-1015; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0541>

37. Ungerer RLS, Lincetto O, McGuire W, Saloojee H, Gulmezoglu AM. Prophylactic versus selective antibiotics for term newborn infants of mothers with risk factors for neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD003957.

38. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, et al. A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. *JAMA Pediatr.* 2017 Apr 1;171(4):365-71.

39. García Muñoz R, Galán Henríquez G, Gómez Ospina C. Morbidity and Mortality Among Very-lowbirth-weight Infants Born to Mothers with Clinical Chorioamnionitis. *Pediatrics and neonatology.* October 2014 Volume 55, Issue 5, Pages 381-38

40. Towers CV, Yates A, Zite N, Smith C, Chernicky L, Howard B. Incidence of fever in labor and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Jun;216(6):596.e1-596.e5.

41. Linder N, Fridman E, Makhoul A, Lubin D, Klinger G, Laron-Kenet T, et al. Management of term newborns following maternal intrapartum fever. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2013 Jan;26(2):207-10.

42. Dior UP, Kogan L, Eventov-Friedman S, Gil M, Bahar R, Ergaz Z, et al. Very High Intrapartum Fever in Term Pregnancies and Adverse Obstetric and Neonatal Outcomes. *Neonatology.* 2016;109(1):62-8.

43. Rios Valdéz CV, Navia Bueno M del P, Díaz Villegas M, Salazar Fuentes HJ. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal. *Rev Soc Boliv Pediatría.* 2005;44:87-92.

44. Pérez RO, Lona JC, Quiles M, Verdugo MÁ, Ascencio EP, Benítez EA. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Rev Chil Infectol.* 2015;32:447-52.

45. Das A, Shukla S, Rahman N, Gunzler D, Abughali N. Clinical Indicators of Late-Onset Sepsis Workup in Very Low-Birth-Weight Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *Am J Perinatol.* 2016 Jul;33(9):856-60.



C. DÁVILA

46. Srinivasan L, Harris MC. New technologies for the rapid diagnosis of neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2012 Apr;24(2):165–71.
47. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*. 2010 Nov;126(5):903–9.
48. Yang A-P, Liu J, Yue L-H, Wang H-Q, Yang W-J, Yang G-H. Neutrophil CD64 combined with PCT, CRP and WBC improves the sensitivity for the early diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Feb;54(2):345–51.
49. Altunhan H, Annagur A, Ors R, Mehmetoglu I. Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2011 Dec;15(12):e854–858.
50. Kordek A. Concentrations of procalcitonin and C-reactive protein, white blood cell count, and the immature-to-total neutrophil ratio in the blood of neonates with nosocomial infections: Gram-negative bacilli vs coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2011 Mar;30(3):455–7.
51. Celik HT, Portakal O, Yigit S, Hascelik G, Korkmaz A, Yurdakok M. Efficacy of new leukocyte parameters versus serum C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 in the diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2016 Feb;58(2):119–25.
52. Tarai B, Das P, Kumar D, Budhiraja S. Comparative evaluation of paired blood culture (aerobic/aerobic) and single blood culture, along with clinical importance in catheter versus peripheral line at a tertiary care hospital. *Indian J Med Microbiol*. 2012 Jun;30(2):187–92.
53. Berg AS, Inchley CS, Fjaerli HO, Leegaard TM, Lindbaek M, Nakstad B. Clinical features and inflammatory markers in pediatric pneumonia: a prospective study. *Eur J Pediatr*. 2017 May;176(5):629–38.
54. Riskin A, Toropine A, Bader D, Hemo M, Srugo I, Kugelman A. Is it justified to include urine cultures in early (< 72 hours) neonatal sepsis evaluations of term and late preterm infants? *Am J Perinatol*. 2013 Jun;30(6):499–504.
55. Ray B, Mangalore J, Harikumar C, Tuladhar A. Is lumbar puncture necessary for evaluation of early neonatal sepsis? Vol. 91. 2007. 1033 p.



S. DAVILA

56. Visser VE, Hall RT. Lumbar puncture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr*. 1980 Jun;96(6):1063-7.
57. Eldadah M, Frenkel LD, Hiatt IM, Hegyi T. Evaluation of routine lumbar punctures in newborn infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1987 Mar;6(3):243-6.
58. Hendricks-Munoz KD, Shapiro DL. The role of the lumbar puncture in the admission sepsis evaluation of the premature infant. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 1990 Mar;10(1):60-4.
59. Weiss MG, Ionides SP, Anderson CL. Meningitis in premature infants with respiratory distress: role of admission lumbar puncture. *J Pediatr*. 1991 Dec;119(6):973-5.
60. Ajayi OA, Mokuolu OA. Evaluation of neonates with risk for infection/suspected sepsis: is routine lumbar puncture necessary in the first 72 hours of life? *Trop Med Int Health TM IH*. 1997 Mar;2(3):284-8.
61. Metsvaht T, Ilmoja M-L, Parm U, Maipuu L, Merila M, Lutsar I. Comparison of ampicillin plus gentamicin vs. penicillin plus gentamicin in empiric treatment of neonates at risk of early onset sepsis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2010 May;99(5):665-72.
62. De Louvois J, Dagan R, Tessin I. A comparison of ceftazidime and aminoglycoside based regimens as empirical treatment in 1316 cases of suspected sepsis in the newborn. European Society for Paediatric Infectious Diseases--Neonatal Sepsis Study Group. *Eur J Pediatr*. 1992 Dec;151(12):876-84.
63. Chowdhary G, Dutta S, Narang A. Randomized controlled trial of 7-Day vs. 14-Day antibiotics for neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2006 Dec;52(6):427-32.
64. Mathur N, Kharod P, Kuma S. Evaluation of duration of antibiotic therapy in neonatal bacterial meningitis: a randomized controlled trial. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2015, 0, 1-7 doi: 10.1093/tropej/fmv002
65. Argañaraz S, Casanueva E, Filipis S, Gandini C, Rodríguez V. Absceso renal neonatal: un desafío diagnóstico y terapéutico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):e294-e297
66. Comim C, Bussmann R, Simão V, et al. Experimental Neonatal Sepsis Causes Long-Term Cognitive Impairment. *Mol Neurobiol*. 2016 Nov;53(9):5928-5934. Doi:10.1007/s12035-015-9495-5



C. DÁVILA

67. Torné E, Molina L, Hernández A, García-Algar O, Thió M. Endocarditis neonatal por *Staphylococcus aureus* como complicación de sepsis neonatal. *Anales de Pediatría*.2015: Vol. 56. Núm. 6. páginas 564-566
68. Villanueva D, Perez V, Ramirez A. Prevención Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención. México. Secretaría de salud. Guía de práctica Clínica SS-283-12. CENETEC Nov 2012 pp 1-107
69. AHRQ National Guideline.: Antibiotics for early onset neonatal infection. Antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. NICE ;2012 Aug
70. AHRQ National Guideline: Sepsis : Recognition, diagnosis an early management. NICE 2016, Jul 13, 50 p. NICE Guideline; N°51
71. Sola A.: Cuidados Neonatales . Tomo I Sección 3. Sepsis Neonatal: Lima-Rogel MV, Lemus-Varela ML. pp 519-534. Edimed Enero 2011.
72. Dallam PR. Anemia of prematurity. *Annu Rev. Med.*1981;32:|43-60
73. Sola A, Zenobi C. Neofarma, fármacos en neonatología, SIBEN. PRIMERA EDICIÓN 2014. Editorial intersistemas SA | pág. 95-147.



C. DAVILA

## VIII ANEXO<sup>72,73</sup>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



C. DÁVILA

## 8.2 DOSIS DE ANTIBIÓTICOS

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

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



C. DAVILA

(Fecha)

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

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

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



C. DÁVILA