



SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

Servei de Neonatologia

Servei d'Obstetrícia i Ginecologia

Servei de Microbiologia

Servei de Farmàcia

Servei d'Immunologia

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

AGOSTO 2021

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 2

INFORMACIÓN DEL DOCUMENTO

AUTORES:

Cognom 1	Cognom 2	Nom	Categoria professional	Servei
Beltran	Porres	Mireia	Pediatra col·laboradora	Servei de Neonatologia
Camba	Longueira	Fátima	Neonatòloga	Servei de Neonatologia
Céspedes	Domínguez	Maria Concepción	Neonatòloga	Servei de Neonatologia
Linde	Sillo	Ángeles	Neonatòloga	Servei de Neonatologia
Ribes	Bautista	Carmen	Neonatòloga	Servei de Neonatologia
Castilla	Fernández	Yolanda	Neonatòloga	Servei de Neonatologia
Castillo	Salinas	Fèlix	Cap de servei	Servei de Neonatologia
Goya	Canino	María	Facultativa especialista	Servei de Obstetrícia i Ginecologia
Larrosa	Escartín	María Nieves	Facultativa especialista	Servei de Microbiologia
Cabañas	Poy	Maria José	Farmacèutica especialista	Servei de Farmàcia
Frick		Marie Antoinette	Facultativa especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Mendoza	Palomar	Natalia	Facultativa especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Franco	Jarava	Clara	Biòloga especialista	Servei de immunologia
Soler	Palacín	Pere	Facultatiu especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 3

GESTIÓN DE LAS MODIFICACIONES

Revisió	Data	Descripció	Validat	Data validació
R1	Febrer 2017	Actualització document 2008	Tots	Novembre 2017
R2	Juliol 2018	-Ampliació de definició i actuació envers fill de mare amb diagnòstic de corioamnionitis. -Actualització d'algoritmes.	Tots	Febrer 2019
R3	Febrer 2021	-Actualització document 2018	Tots	Agosto 2021

1. JUSTIFICACIÓN.

La sepsis neonatal es uno de los principales diagnósticos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCI-N). Sus signos clínicos son a menudo sutiles y poco específicos, lo que supone un reto diagnóstico en una entidad en la que el retraso en el tratamiento puede ocasionar secuelas importantes e incluso a la muerte, principalmente en el neonato prematuro y de bajo peso. Por otra parte, el uso excesivo y prolongado de antibióticos favorece la generación de resistencias, altera la flora normal del neonato, aumenta el riesgo de enterocolitis necrotizante, de infecciones fúngicas, de sepsis neonatal de inicio tardío e incluso la mortalidad global. Todo ello justifica la existencia de un protocolo de actuación que facilite la aproximación diagnóstica, con un correcto uso de pruebas complementarias y un uso racional de antibióticos.

2. OBJETIVO.

Ofrecer una serie de recomendaciones sobre el manejo de la sepsis neonatal de inicio precoz (SNIP) en el neonato a término y prematuro atendido en el Servicio de Neonatología del Hospital Universitari Vall d'Hebron.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 4

3. ACTIVIDADES Y CONTENIDO DEL PROTOCOLO.

3.1 INTRODUCCIÓN.

La sepsis neonatal se define como un conjunto de síntomas o signos clínicos y analíticos que tienen lugar dentro de las primeras 4 semanas de vida como resultado de una infección, ya sea sospechada o demostrada microbiológicamente. Según su cronología se clasifica en SNIP (primeras 72h de vida) y sepsis neonatal de inicio tardío (SNIT) (a partir de las 72h de vida). La mayoría de las SNIP son de transmisión vertical, aunque hay que considerar que también hay sepsis de transmisión vertical de inicio tardío y sepsis nosocomiales de inicio precoz. Teniendo esto en cuenta, en este protocolo se define la SNIP, asumiendo que desde el punto de vista etiopatogénico serán en su mayoría sepsis verticales.

3.2 TERMINOLOGÍA.

La **bacteriemia** se define como la invasión y proliferación de bacterias en el torrente circulatorio.

La **sepsis neonatal** se define como la constatación de síntomas o signos clínicos de infección, ya sea sospechada o comprobada, y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida. En el recién nacido (RN) prematuro, aunque no existe consenso, se considerará sepsis neonatal aquella que ocurra dentro de las 44 semanas de edad post-menstrual. Debido al elevado número de falsos negativos en los hemocultivos en el neonato y a la inexistencia hasta la fecha de un test de laboratorio que ofrezca un diagnóstico absoluto, se diferencian:

- a) Sepsis comprobada:** constatación de síntomas o signos clínicos de infección, signos analíticos de infección y hemocultivo y/o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) positivos y/o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva en sangre o LCR.
- b) Sepsis clínica:** constatación de síntomas o signos clínicos de infección, signos analíticos de infección y negatividad de las pruebas microbiológicas.
- c) Bacteriemia asintomática:** ausencia de datos clínicos de infección, normalidad de marcadores biológicos y hemocultivo positivo y/o PCRs en sangre positivas.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 5

d) Ausencia de infección: ausencia de síntomas o signos clínicos, marcadores biológicos normales y hemocultivo negativo.

Según el momento de inicio de la sepsis puede clasificarse en:

-Sepsis neonatal de inicio precoz: inicio de los síntomas antes de las primeras 72 horas de vida.

-Sepsis neonatal de inicio tardío: inicio de los síntomas después de las 72 horas de vida.

Según la vía de adquisición de la infección se clasifica en:

-Sepsis de transmisión vertical: la infección se transmite de la madre al feto/RN durante el embarazo, el parto o la lactancia. Habitualmente es de inicio precoz. Para diagnosticar una sepsis vertical en un RN de más de 3 días se requiere un hemocultivo positivo a un microorganismo típico de transmisión vertical, la presencia de factores de riesgo y la presencia del mismo microorganismo en cultivo del exudado vaginal materno u otros cultivos maternos.

-Sepsis de transmisión horizontal: la infección se produce por el contagio a partir de personas u objetos del entorno. Incluye tanto las **adquiridas en la comunidad** como las infecciones adquiridas durante el cuidado de los pacientes ingresados en las unidades de hospitalización, también llamadas **nosocomiales**, por contacto con manos contaminadas del personal sanitario o con material de diagnóstico y/o tratamiento contaminado.

Según el momento del contagio se clasifican en:

-Infección prenatal: la que padece la madre durante el embarazo y que se transmite al embrión o al feto por vía transplacentaria o hematógena.

-Infección perinatal: es la que adquiere el feto/RN tras contagiarse durante el proceso del parto o poco antes de éste por vía ascendente.

-Infección posnatal: la adquirida durante el periodo neonatal, principalmente por transmisión horizontal.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 6

3.3 ETIOPATOGENIA.

La SNIP es debida en su mayoría a infecciones que tienen lugar prenatalmente o durante el parto. El mecanismo de contagio suele ser a través de microorganismos localizados en el canal genital materno que contaminan al feto por **vía ascendente** (progresando por el canal de parto hasta alcanzar el líquido amniótico), o por **contacto directo** del feto con secreciones contaminadas al pasar por dicho canal. De forma menos frecuente, la transmisión puede ser por **vía hematógena**.

La etiología es fundamentalmente bacteriana, suponiendo la sepsis causada por hongos y virus menos del 1% de los casos. Los microorganismos más frecuentemente relacionados con la sepsis de transmisión vertical son *Escherichia coli* y *Streptococcus agalactiae*, que suponen conjuntamente un 60% de los casos. *Listeria monocytogenes* es el tercer agente causal en frecuencia. Los agentes que se han descrito como causantes de sepsis de transmisión vertical se describen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Etiología de sepsis de transmisión vertical

GRAMPOSITIVOS

Streptococcus agalactiae
Listeria monocytogenes
Enterococcus spp.
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans
Streptococcus pneumoniae

GRAMNEGATIVOS

Escherichia coli
Klebsiella spp.
Enterobacter spp.
Pseudomonas aeruginosa
Haemophilus influenzae

VIRUS

Citomegalovirus humano
 Enterovirus
 Parvovirus
 Herpes Simplex Virus

HONGOS

Candida spp.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 7

3.4 EPIDEMIOLOGÍA.

En nuestro país, según datos de la red de hospitales españoles del grupo Castrillo la incidencia de SNIP es de 1,2/1.000 RN vivos en el periodo 2002 a 2018, con incidencia significativamente más alta en recién nacidos prematuros de muy bajo peso. La tasa de sepsis de transmisión vertical por *E. coli* se ha mantenido estable desde el 1996 al 2006 aunque con un ligero incremento en los últimos 10 años que llega a 0,48 por 1.000 RN vivos en 2016. Este incremento es mucho más evidente en prematuros de menos de 1500g en los que la tasa de infección por *E.coli* llega hasta 9.8 por 1.000 RN vivos en la actualidad.

En nuestro centro, durante el período 2005-2014, *E.coli* fue la primera causa de SNIP (0,69 casos por 1.000 recién nacidos vivos) y *S. agalactiae* la segunda, con 0,5 casos por 1.000 RN vivos. Se observa a lo largo del tiempo un descenso en la incidencia de SNIP por *S. agalactiae* y un aumento de la incidencia de SNIP por *E.coli* en el grupo de neonatos a término (aunque en este grupo *S. agalactiae* sigue siendo el microorganismo causal predominante).

Respecto a las resistencias antibióticas, cabe destacar que mientras *S. agalactiae* sigue presentando una sensibilidad del 100% de las cepas a penicilina, las cepas de *E.coli* han mostrado un aumento progresivo de las resistencias, hasta un 21% de resistencia a gentamicina y un 93% de resistencia a ampicilina en el período 2010-2016; teniendo en cuenta las cepas aisladas en hemocultivo en este grupo de edad. Pese a ello, no se ha producido un aumento de mortalidad en los neonatos afectos de SNIP por *E.coli*.

3.5 FACTORES DE RIESGO.

Los factores de riesgo para el desarrollo de SNIP pueden identificarse hasta en el 60% de los casos e incluyen los descritos en la **Tabla 2**.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSÍO
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 8

Tabla 2. Factores de riesgo para SNIP

Parto prematuro <37 semanas de gestación
Rotura prematura de membranas
Rotura prolongada de membranas ≥18 h
Madre tratada con antibióticos por infección bacteriana invasiva confirmada o sospechada en cualquier momento del parto o en las 24 horas previas o siguientes al parto
Infección invasiva por <i>S. agalactiae</i> en un hijo previo
Colonización materna, bacteriuria o infección por <i>S. agalactiae</i> en el embarazo (diagnóstico por cultivo o PCR intraparto) o cultivo desconocido con PAI no realizada o incompleta
Fiebre intraparto ≥38°C
Corioamnionitis confirmada o subclínica
Infección confirmada o sospechada en el gemelo, en el caso de embarazo múltiple

3.5.1. CORIOAMNIONITIS.

La **corioamnionitis** es el factor de riesgo más importante relacionado con la sepsis de transmisión vertical. Se define como la infección del líquido amniótico, las membranas, la placenta y/o la decidua. El diagnóstico puede ser clínico, microbiológico (cultivos positivos de corion o líquido amniótico) o histopatológico (evidencia microscópica de infección o inflamación de la placenta). En la **Tabla 3** se recogen sus criterios clínicos clásicos.

Tabla 3. Criterios de Gibbs

Fiebre materna + al menos 2 de los siguientes criterios:

Leucocitosis materna (>15.000 cel/mm³)

Taquicardia materna (>100 lpm)

Taquicardia fetal (>160 lpm)

Hipersensibilidad uterina

Líquido amniótico maloliente

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 9

Cuando no se cumplen los criterios para establecer el diagnóstico de corioamnionitis clínica, por ausencia de fiebre o de otros criterios, se plantea el diagnóstico de sospecha de **infección intraamniótica subclínica**. En este último caso puede manifestarse en la gestación pretérmino, como una amenaza de parto prematuro (APP) o rotura prematura de membranas (RPM), con las que está íntimamente relacionada. Se confirmará la coriomnionitis subclínica si se observa (**Tabla 4**):

Tabla 4. Criterios de corioamnionitis subclínica
Glucosa <15 mg/dl en líquido amniótico
Presencia de microorganismos en la tinción de Gram
Presencia de >30 leucocitos/mm ³ en líquido amniótico
Cultivo de líquido amniótico positivo

3.5 CLÍNICA.

El diagnóstico clínico de sepsis en el neonato es difícil, porque muchos de los signos son inespecíficos y pueden observarse en patologías no infecciosas. La SNIP puede manifestarse de forma aguda con fallo multisistémico o de forma sutil y larvada, lo que dificulta aún más el diagnóstico. El distrés respiratorio, aunque inespecífico, es el signo clínico más frecuente. La mayoría de los neonatos con SNIP desarrollarán síntomas en las primeras 12-24h de vida. Sólo un 1% no presentará síntomas al nacimiento y presentará clínica posteriormente. En la **Tabla 6** se recogen los principales indicadores clínicos de la sepsis neonatal.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 10

Tabla 6. Indicadores clínicos de sepsis neonatal.

Respiratorios	-Distrés respiratorio -Hipoxia -Apnea -Necesidad de ventilación mecánica
Cardiocirculatorios	-Palidez, cianosis, mala perfusión -Taquicardia o bradicardia -Hipotensión -Persistencia de la circulación fetal -Oliguria
Neurológicos	-Apatía -Irritabilidad -Temblores -Convulsión -Hipotonía o hipertonía
Gastrointestinales	-Rechazo de las tomas -Vómitos, retenciones gástricas o diarreas -Distensión abdominal -Ictericia en las primeras 24 horas de vida
Hematológicos	-Sangrado excesivo -Trombocitopenia -Alteración de la coagulación
Metabólicos	-Inestabilidad térmica (<36º o > 38º) -Hipoglucemia o hiperglucemia -Acidosis metabólica

La **meningitis bacteriana** ocurre en un 20-30% de las SNIP y se asocia a una mortalidad y morbilidad significativas. Cabe destacar que en RN asintomáticos o con clínica atribuible a condiciones no infecciosas la incidencia de meningitis es muy baja.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 11

3.7 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA.

Para realizar el diagnóstico de sepsis neonatal debemos apoyarnos en la clínica del paciente, en los factores de riesgo de sepsis y en las exploraciones complementarias:

-Hemograma: alteraciones del recuento leucocitario como leucocitosis, leucopenia, neutropenia y la elevación del índice de neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales (índice I/T) se asocian con mayor probabilidad de infección. Los parámetros más sensibles son la neutropenia y el índice I/T >0.2. Durante las primeras horas de vida existe una leucocitosis fisiológica por lo que el recuento leucocitario es más fiable si se recoge entre 6-12 horas después del parto. Asimismo, la trombocitopenia también se ha descrito como un dato sugestivo de sepsis. No hay que olvidar que situaciones no infecciosas como la preeclampsia materna, la trombopenia materna o el retraso de crecimiento intrauterino también pueden alterar el hemograma. La **Tabla 7** recoge los principales indicadores de sepsis del hemograma.

Tabla 7. Indicadores de sepsis en el hemograma	
Leucocitos totales	>30.000/mm ³ < 5.000/mm ³
Neutrófilos	>15.000/mm ³ <5.000/mm ³ en <24h de vida y <1.500/mm ³ en >24h de vida
Índice I/T	>0.2
Trombocitopenia	<100.000/mm ³

-Proteína C reactiva (PCR): la PCR es una proteína de fase aguda producida en el hígado que empieza a elevarse a las 10-12 h del insulto infeccioso y tiene una vida media es de 24-48h. Por tanto la PCR puede ser normal en la fase precoz de la infección, por lo que medidas seriadas en las primeras 24-48 h de sintomatología aumentan su sensibilidad. Valores de PCR < 1 mg/dl durante este periodo, tienen valor predictivo negativo del 99%. Asimismo, puede ser útil en la monitorización de la respuesta terapéutica. También se eleva en situaciones no infecciosas como insultos traumáticos o isquemia de tejidos (pérdida del bienestar fetal, parto estresante), la aspiración meconial y la hemólisis (hemorragia intraventricular). Los RN prematuros generalmente tienen poca elevación de PCR en la infección. Actualmente no se dispone de un valor de referencia específico por edad, peso al nacimiento y edad gestacional. En la literatura médica el punto de

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 12

corte habitual de PCR en la valoración de SNIP es de 0,5-1,5mg/dl. En nuestro centro en RN prematuros se utilizará el punto de corte de 1mg/dl. En cambio, en los RN a término asintomáticos no existe evidencia del valor de PCR discriminativo para sepsis. En nuestro centro se considerará la elevación aislada de PCR ≥ 3 mg/dl en pacientes asintomáticos con factores de riesgo, como indicación de ingreso para monitorización y tratamiento empírico. En pacientes con valores de PCR 2-3mg/dl se realizará control analítico en 12-24h. Según la evolución clínico-analítica se decidirá realizar una punción lumbar para descartar meningitis y modificar o no la pauta antibiótica. No se deberá mantener la antibioterapia en casos de elevación de PCR aislada en pacientes asintomáticos con cultivos y PCRs bacterianas negativas.

- **Interleucina 6 (IL-6):** la IL-6 es la interleucina más estudiada en la población neonatal. Se trata de una citocina multifuncional implicada en la regulación de la respuesta inmune, hematopoyesis, respuesta de fase aguda e inflamación. Es producida por múltiples células en respuesta a infección o lesión tisular. La IL-6 se eleva precozmente tras el insulto infeccioso (1-2h) precediendo la elevación de PCR. Es por ello, que la IL-6 es mejor predictor que la PCR para iniciar antibioterapia empírica en el neonato con factores de riesgo de infección inmediatamente tras el nacimiento (idealmente primeras 6 h de vida). Su vida media corta (100 min) obliga a su determinación precoz y a que la monitorización posterior se realice con otros marcadores con cinéticas más prolongadas como la PCR. Por ello su sensibilidad y especificidad diagnóstica aumenta con su uso combinado con la PCR. La asfisia perinatal podría aumentar sus niveles, por lo que en estos pacientes su interpretación debe ser cautelosa. El punto de corte descrito en la literatura es muy variable entre 7-255 pg/ml en cordón umbilical y 10-300 pg/ml en sangre periférica. En un estudio alemán realizado entre 2007-2016 en el que se incluyeron 67 RN prematuros con peso <2000g con diagnóstico de SNIP valores de IL-6 de más de **40 pg/ml** fueron predictores de sepsis con una sensibilidad (S) del 75%, especificidad (E) 72%, valor predictivo positivo (VPP) de 14% y valor predictivo negativo (VPN) de 98% (*Chinedu et al. J Matern Fetal Neonatal Med* 2019). En un estudio piloto de nuestro centro valores de IL-6 superiores a **40 pg/ml** tuvieron una S 85,7%, E 40,4%, VPP 7,7% y VPN 98% en el diagnóstico de SNIP y 38,1% de los pacientes se beneficiaron de no recibir antibiótico de forma innecesaria. Con valores superiores a **120 pg/ml** en el diagnóstico de SNIP estos valores fueron de S 78,6%, E 71,3%, VPP 13,8% y VPN 98,3%. Asimismo, con este punto de corte 67,3% se beneficiaron de no recibir antibioterapia de forma innecesaria.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 13

En nuestro centro se determinará únicamente la IL-6 en los pacientes ingresados en la unidad neonatal que sean evaluados para descartar SNIP. **El punto de corte establecido en nuestro centro será de 120 pg/ml.** Su utilidad radica en su elevado VPN. Es decir 98,3% de RN evaluados con IL-6 menor de 120 pg/ml no estarán infectados. Por lo que este biomarcador nos apoyará en la decisión de no poner antibióticos en pacientes asintomáticos o con distrés respiratorio aislado.

-Procalcitonina (PCT): la PCT se eleva de manera significativa a partir de las 2-4 horas del estímulo infeccioso con un pico entre las 6-8 horas (de forma más precoz que la PCR). Su limitación para el diagnóstico de SNIP es que se eleva de manera fisiológica en las primeras 48 horas de vida lo que dificulta su utilización en el período postnatal. Además, se han descrito incrementos de PCT en ausencia de infección en hijos de madre diabética, así como en casos de pérdida del bienestar fetal, hemorragia intraventricular, hipoxemia, reanimación cardiopulmonar y distrés respiratorio. Por todo lo descrito, **no podemos recomendar su uso en el diagnóstico de SNIP en nuestro centro.**

-Hemocultivo: el hemocultivo es el patrón de referencia para el diagnóstico de sepsis neonatal, a pesar de sus limitaciones. Debido a factores como la incapacidad de extraer volúmenes adecuados, la frecuencia de bacteriemias con recuentos bajos (1/4 tienen inóculos <4UFC/ml y 2/3 <10UFC/ml) o de bacteriemias intermitentes, su sensibilidad es reducida. Su rendimiento aumenta con el volumen y el número de muestras extraídas. Volúmenes de 0,5 ml tienen una sensibilidad del 30%, incrementándose al 60% si se extrae 1 ml, por lo que se recomienda extraer un mínimo de 1 ml. **En nuestro centro se recogerá 1ml en pacientes de <2500g de peso y 2ml en >2500g, salvo en casos individualizados, para aumentar su rendimiento.** Si el paciente no mejora clínicamente, presenta fiebre o se decide un cambio de régimen antibiótico se deberá recoger una nueva muestra de hemocultivo para optimizar el diagnóstico microbiológico. La muestra se obtendrá, preferiblemente, de venopunción periférica o a través de un catéter recién colocado para minimizar las contaminaciones.

-Análisis moleculares: las técnicas moleculares, basadas en la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) tienen elevada sensibilidad y especificidad. Aunque no disponen de la sensibilidad suficiente para reemplazar al cultivo convencional ni proporcionan antibiograma, aumentan la sensibilidad cuando se utilizan de forma complementaria a los cultivos dado que pueden detectar patógenos a concentraciones bajas y son técnicas más rápidas. Por su frecuencia se analizarán PCR

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 14

en sangre y/o LCR a *E. coli*, *S. agalactiae* y *L. monocytogenes* en los pacientes con elevada sospecha de SNIP. En los casos de mala evolución clínica se valorará ampliar el estudio con PCR en sangre y/o LCR a otros microorganismos (ej. enterovirus, VHS, CMV). ([Ver protocolos relacionados](#))

-Cultivos externos: el aislamiento de microorganismos en los cultivos de frotis periféricos son informativos de colonización, pero tienen valor limitado en el diagnóstico. Su utilidad recae en aquellos casos con sepsis clínica, hemocultivo negativo y cultivo externo positivo, sobre todo si éste coincide con los cultivos maternos. La colonización del neonato, sin signos de infección, no requiere tratamiento. **En nuestro centro no se recomienda su uso.**

-Cultivos maternos: los cultivos maternos deben ser revisados en todos los casos de SNIP. Se tendrán en cuenta los cultivos vaginorrectales o la PCR intraparto a *S. agalactiae*, las PCRs de *S. agalactiae*, *E. coli* y *L. monocytogenes* en líquido amniótico, los cultivos de líquido amniótico, placentarios y endometriales.

-Radiografía de tórax: la radiografía se debe realizar exclusivamente en aquellos pacientes con clínica respiratoria. Las imágenes sugestivas de neumonía en el neonato van desde la condensación al patrón intersticial, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con otras entidades respiratorias como son la taquipnea transitoria, el síndrome de distrés respiratorio o la aspiración meconial.

-LCR:

a. Indicaciones de punción lumbar (PL):

- Alta sospecha de sepsis y/o meningitis.
- Hemocultivo y/o PCR bacteriana en sangre positiva.
- Empeoramiento clínico a pesar del tratamiento antibiótico.

Sólo se debe realizar la PL si es seguro para el RN, posponiéndose en los casos que podría suponer un compromiso respiratorio o hemodinámico para el paciente.

b. Interpretación del análisis del LCR. Se deberá remitir muestra de LCR para realizar estudio bioquímico, Gram, cultivo y PCR a *S. agalactiae*, *E. coli* y *L. monocytogenes*. Una vez extraído, deberá analizarse en el menor tiempo posible, por lo que será entregado en mano al celador para su traslado al laboratorio (retrasos en el análisis de más de dos horas disminuyen significativamente

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 15

el recuento de leucocitos y la concentración de glucosa). La interpretación del análisis del LCR es difícil y los valores que indican meningitis son controvertidos. La hipogluorraquia es el marcador más específico para el diagnóstico de meningitis en el neonato. Asimismo, la interpretación se dificulta si la muestra es hemática (sobre todo con valores de hematíes > 500/mm³). Las fórmulas aplicadas en las punciones hemáticas para corregir el número de leucocitos no son fiables dado que no han demostrado beneficio diagnóstico. Ante dudas diagnósticas se repetirá la punción lumbar pasadas 48 h. En la **Tabla 8** se recogen los valores de referencia para la interpretación del análisis del LCR.

Tabla 8. Valores de referencia para la interpretación del estudio citoquímico de LCR

	LEUCOCITOS	PROTEINAS	GLUCOSA
RNAT	> 30 LEUCOCITOS/mcl	>100mg/dl	< 40mg/dl (<50% de glucosa en sangre)*
RNPT	> 40 LEUCOCITOS/mcl	>150mg/dl	< 30mg/dl (<50% de glucosa en sangre)*

*Se realizará determinación de glicemia en el momento de la realización de PL.

c. Indicaciones de repetición de la PL:

- Fiebre persistente o recurrente.
- Empeoramiento clínico.
- Nuevos hallazgos clínicos (especialmente si se añade clínica neurológica o radiológica).
- Persistencia de marcadores de inflamación elevados.
- PL previa de difícil interpretación en RN con sospecha de infección.
- Control de meningitis confirmada con cultivo positivo. Se recomienda realizar PL de control a las 48h para documentar esterilización del LCR. Esto es importante dado que la esterilización tardía está relacionada con un peor pronóstico neurológico. Si no se esteriliza es probable que el tratamiento o la dosis no sean adecuados y también es señal de posibles complicaciones intracraneales. En los casos de meningitis por *S. agalactiae* o *L. monocytogenes* la esterilización del LCR es criterio de finalizar el tratamiento sinérgico.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 16

Como resumen, la actitud a seguir ante un paciente con **sospecha de sepsis clínica y/o analítica** consistirá en una evaluación completa e inicio de tratamiento antibiótico. La evaluación completa incluirá:

- Hemograma, IL-6 (idealmente en primeras 6h de vida) y PCR.
- Hemocultivo (1ml en <2500g, 2ml en >2500g).
- PCRs bacterianas en sangre a *S. agalactiae*, *E. coli* y *L. monocytogenes* sólo en los casos de elevada sospecha de sepsis clínica.
- Estudio citoquímico, cultivo, tinción de Gram, PCRs bacterianas a *S. agalactiae*, *E. coli* y *L. monocytogenes* en LCR en los casos de alta sospecha de sepsis y/o meningitis, hemocultivo y/o PCR bacteriana en sangre positiva o empeoramiento clínico a pesar de la antibioterapia (siempre y cuando la situación clínica del paciente lo permita).

3.8 PREVENCIÓN.

a. Indicaciones de profilaxis antibiótica intraparto (PAI):

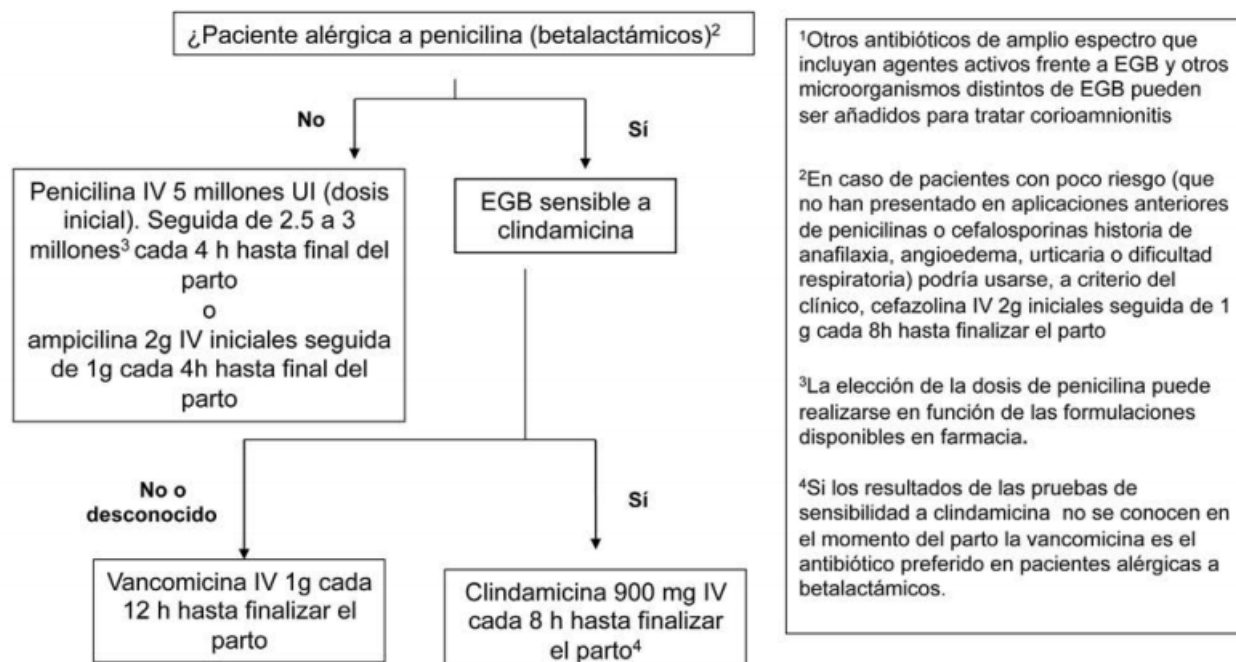
Tras la aplicación generalizada de la PAI se ha conseguido disminuir la incidencia de la SNIP por *S. agalactiae*. A continuación, se describen las indicaciones en la **Tabla 9** y los regímenes antibióticos en la **Figura 1**. La PAI se considera adecuada cuando se inicia cuatro horas o más antes del parto.

Tabla 9. Indicaciones de profilaxis antibiótica intraparto (PAI)

Cultivo vaginal o rectal realizado antes de las 5 semanas previas al parto, positivo a <i>S. agalactiae</i> (excepto en cesárea sin trabajo de parto ni rotura de membranas)
PCR intraparto a <i>S. agalactiae</i> con resultado positivo
Bacteriuria por <i>S. agalactiae</i> durante la gestación
Hijo anterior con infección neonatal por <i>S. agalactiae</i>
Partos de menos de 37 semanas de gestación en que no se disponga del resultado del cultivo
Partos de rotura de membranas superior a 18 h cuando no se dispone del resultado del cultivo
Fiebre intraparto (>38°C que persista más de 30 minutos o $\geq$ 39°C) cuando no se disponga del resultado del cultivo

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 17

Figura 1. Regímenes recomendados de PAI para la prevención de SNIP por *S. agalactiae*¹.



b. Actuación ante un RN asintomático ≥ 34 SG con riesgo de infección:

1. En RN ≥ 37 SG con factores de riesgo de infección^a o cultivo vaginal desconocido: **Observación clínica durante 48 h^b** (no pueden ser dados de alta precoz). INGRESO COMO UNU.
2. RN **34-36 6/7 SG** con factores de riesgo de infección^a: **Evaluación parcial^c y observación clínica durante 48 h^b** (no pueden ser dados de alta precoz). INGRESO COMO UNU Y VALORAR EN FUNCIÓN DE LAS SEMANAS DE GESTACIÓN HOSPITALIZACIÓN CONJUNTA.
3. Sólo en los casos de **RN 34-36 6/7 SG** con finalización de la gestación por causa conocida no infecciosa, y sin factores de riesgo de infección^a, no realizaremos evaluación parcial, pero sí **observación clínica durante 48 h^b**. (no pueden ser dados de alta precoz). INGRESO COMO UNU Y VALORAR EN FUNCIÓN DE LAS SEMANAS DE GESTACIÓN HOSPITALIZACIÓN CONJUNTA.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 18

4. Si **corioamnionitis clínica o subclínica** independientemente de la edad gestacional → **Evaluación parcial^c** y valorar inicio de antibioterapia empírica en función de la sintomatología. Valorar según resultados y evolución, extracción de PCRs bacterianas y punción lumbar. INGRESO COMO UNO Y VALORAR HOSPITALIZACIÓN CONJUNTA.

^aFactores de riesgo de infección:

- Fiebre materna intraparto aislada.
- Cultivo vaginorrectal positivo a *S. agalactiae*.
- Indicación de PAI, pero no administrada o incompleta.
- RPM > 18h
- Parto espontáneo prematuro no atribuible a otra causa no infecciosa.

**Cultivo vaginorrectal positivo a *S. agalactiae* en cesárea sin trabajo de parto no se considera un factor de riesgo de infección.*

^bObservación clínica 48h: deberá realizarse en planta y deberá incluir toma de constantes y registro (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, Tª y Sat Hb O₂), evaluación clínica a las 2-4 horas de vida, 12 horas, 24 horas y diariamente durante su estancia. Si **aparece sintomatología** durante la observación clínica se deberá realizar una **evaluación completa** (hemograma, PCR, IL-6, hemocultivo, PCRs bacterianas y valorar la punción lumbar según estado clínico) e ingreso para tratamiento empírico.

^cEvaluación parcial: A las 6 horas de vida: Hemograma, PCR, IL-6* y hemocultivo. A las 24 horas de vida: hemograma y PCR. Si el paciente **se mantiene asintomático con elevación aislada de PCR $\geq 3\text{mg/dl}$** , se realizará ingreso para monitorización, extracción de nuevo hemocultivo, PCRs bacterianas y tratamiento empírico. Si **PCR 2-3mg/dl y IL-6 < 120pg/ml** se realizará control analítico en 12-24h con PCR. Si **PCR 2-3mg/dl y IL6 >120pg/ml** valorar extracción de nuevo hemocultivo, PCRs bacterianas e inicio de antibioterapia. Según la evolución clínico-analítica se decidirá realizar una punción lumbar para descartar meningitis y revalorar la pauta antibiótica.

** La IL-6 solo se solicitará en la primera analítica.*

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 19

3.9 TRATAMIENTO.

3.9.1 TRATAMIENTO EMPÍRICO.

En estos pacientes el deterioro clínico se puede producir de forma rápida, por ello es importante iniciar de forma precoz el tratamiento antibiótico de amplio espectro (primera hora desde la decisión de tratar) para disminuir la morbilidad asociada a la SNIP. A pesar del aumento de resistencias en los últimos años, la pauta recomendada en la mayor parte de los recién nacidos sigue siendo **ampicilina y gentamicina**. No obstante, debido al aumento de *E.coli* como principal agente causal, sobre todo en los RN < 1500g y al aumento de resistencias en los últimos años, consideramos necesario modificar esta pauta empírica a **ampicilina y cefotaxima** en las siguientes situaciones:

- Corioamnionitis franca y RN con clínica infecciosa.
- Líquido amniótico positivo a bacilo Gram negativo y RN con clínica infecciosa.
- Shock séptico.
- Meningitis confirmada o sospecha clínica de meningitis.
- Mala evolución clínica a pesar de tratamiento con ampicilina y gentamicina.

Una vez descartada la afectación meníngea y conocido el resultado de los estudios microbiológicos, se debe reevaluar el tratamiento con la finalidad de disminuir la utilización de cefalosporinas. Se conoce que el uso extenso y prolongado de cefalosporinas de tercera generación se asocia al desarrollo de resistencias y de candidiasis invasiva.

Si el niño está asintomático o la clínica inicial es de corta duración y puede ser atribuida a patología no infecciosa, los datos de laboratorio son normales y el hemocultivo negativo provisional, el antibiótico debe suspenderse no más tarde de las 48 horas. El uso de un tratamiento antibiótico innecesario en el prematuro se ha relacionado con un mayor riesgo de sepsis tardía, enterocolitis necrotizante, candidiasis invasiva, mayor morbilidad y mortalidad. Por tanto, es de igual importancia suspenderlo si ésta no se confirma.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 20

3.9.2 TRATAMIENTO DIRIGIDO.

Cuando se confirme el diagnóstico microbiológico la antibioterapia se adaptará a la sensibilidad antibiótica del microorganismo causante. A continuación, se detalla el tratamiento dirigido el cual quedará sujeto al resultado del antibiograma:

- 1) *S. agalactiae*: el tratamiento de elección es **penicilina G** o **ampicilina**, debiéndose añadir **gentamicina** al inicio del tratamiento para conseguir un efecto sinérgico. El aminoglucósido podrá retirarse si la evolución clínica es favorable y tras comprobar la esterilización del LCR a las 48h en el caso de meningitis. El antibiograma nos dará información sobre la concentración mínima inhibitoria (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM) de la penicilina. Si la CBM es ≥ 32 veces la CIM, el betalactámico se comporta como bacteriostático en vez de bactericida, comportamiento conocido como tolerancia. Se ha descrito que un 4-6% de las cepas de *S. agalactiae* tienen tolerancia a la penicilina o ampicilina, esto podría explicar algunas infecciones recurrentes. En estos casos se podría **mantener el efecto aditivo con gentamicina** o utilizarse **cefotaxima**. No hay datos disponibles para determinar el mejor esquema terapéutico en caso de recurrencias.
- 2) *E. coli*: el tratamiento inicial se hará con **cefotaxima** (hasta el resultado del antibiograma). Si la cepa es sensible a **ampicilina** se podrá utilizar ésta en monoterapia. Cuando se trate de una cepa productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), situación muy infrecuente en nuestro centro en la actualidad, el tratamiento de elección es **meropenem**.
- 3) *L. monocytogenes*: el tratamiento de elección es **ampicilina** añadiéndole inicialmente **gentamicina** como tratamiento sinérgico. El aminoglucósido podrá retirarse si la evolución clínica es favorable y tras comprobar la esterilización del LCR a las 48 horas en el caso de meningitis.
- 4) **Otros microorganismos Gram-negativos**: se ajustará según antibiograma.

La dosificación antibiótica dependerá de la edad gestacional y cronológica, así como del peso del paciente y del microorganismo causante de la infección. La duración del tratamiento dependerá asimismo del agente causal y del tipo de manifestación clínica (**Tabla 10**).

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 21

En el caso de sepsis sin complicaciones ni focos a distancia, cuando la evolución clínica sea favorable, el control seriado de la PCR podría acortar el tratamiento y así se podría valorar suspenderlo cuando se tengan dos controles normales (PCR <1mg/dl) separados de 48h.

Tabla 10. Duración del régimen antibiótico según el agente causal y la forma clínica.

MICROORGANISMO	MANIFESTACIÓN CLÍNICA	DURACIÓN
<i>S. agalactiae</i>	Sepsis	7-10 días
	Meningitis	14 días (salvo si complicaciones)
	Artritis, osteomielitis	3-4 semanas
	Endocarditis, ventriculitis	≥ 4 semanas
<i>E. coli</i> y otros bacilos Gram-negativos	Sepsis	10 días
	Meningitis	21 días o 14 días desde la esterilización del LCR (el de mayor duración)
<i>L. monocytogenes</i>	Sepsis	10-14 días
	Meningitis	14-21 días

A continuación se detallan **situaciones especiales:**

1. Sepsis clínica sin meningitis y estudio microbiológico negativo: duración antibiótica 5-10 días, según evolución clínico-analítica.
2. Bacteriemia asintomática sin meningitis: duración antibiótica 7-10 días.
3. Infección recurrente por *S. agalactiae*: se han descrito cuatro mecanismos involucrados en la etiopatogenia de la infección recurrente por *S. agalactiae*:
 - a. Reinfeción desde una fuente exógena (nosocomial, mastitis materna).
 - b. Colonización persistente por *S. agalactiae* orofaríngea y gastrointestinal.
 - c. Tolerancia a la penicilina.
 - d. Recaída a partir de un foco metastásico no diagnosticado.

Frente a una infección recurrente por *S. agalactiae* debemos:

- a. Descartar un foco supurativo no evidente, ya sea osteoarticular, en el SNC o cardíaco.
- b. Evaluar la dosis empleada de antibiótico y la duración del tratamiento, ya que una terapia insuficiente puede favorecer la formación de un foco metastásico.
- c. Evaluar la CIM y CBM para valorar la tolerancia de la cepa.
- d. Considerar reinfeción por leche materna especialmente si la madre está cursando una mastitis y se aísla *S. agalactiae* en el cultivo lácteo.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 22

- e. En el caso de infección recurrente, se deberá continuar el tratamiento 1 semana más de lo recomendado en la primera infección.

3.9.3 DOSIFICACIÓN.

(a) PENICILINA G:

-Bacteriemia: 25.000 a 50.000 U/Kg/dosis

-Meningitis: 75.000 a 100.000 U/kg/dosis

-En infecciones por *S. agalactiae* algunos autores recomiendan dosis de 200.000 U/Kg/día en bacteriemia y 500.000 U/kg/día en meningitis.

Intervalos de dosis para penicilina G

Semanas de edad postmenstrual	Días postnatales	Intervalo
≤29	0-28 días	12h
	>28 días	8h
30-36	0-14 días	12h
	>14 días	8h
37-44	0-7 días	12h
	>7 días	8h
>45	TODOS	c/6h

(b) AMPICILINA:

Dosis inicial: 100 mg/kg/dosis.

Si no existe infección del líquido cefalorraquídeo, la dosis recomendada es 25 -50 mg/kg/dosis.

En las infecciones por *S. agalactiae* se recomienda el uso de 150-200 mg/kg/día para bacteriemia y 300-400mg/kg/día para meningitis.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 23

Intervalos de dosis para ampicilina

Semanas de edad postmenstrual	Días postnatales	Intervalo
≤29	0-28días	12h
	>28días	8h
30-36	0-14días	12h
	>14días	8h
37-44	0-7días	12h
	>7días	8h
>45	TODOS	c/6h

(c) GENTAMICINA:

Intervalos de dosis para gentamicina

Semanas de edad postmenstrual	Días postnatales	Dosis (mg/kg)	Intervalo
≤29 Asfixia moderada-grave, tratamiento del ductus con indometacina o ibuprofeno.	0-7días	5	48h
	8-28días	4	36h
	≥29días	4	24h
30-34	0-7días	4.5	36h
	≥8días	4	24h
≥35	TODOS	4	24h

En pacientes con mutación mitocondrial m.1555A>G existe ototoxicidad idiosincrásica a la gentamicina, por lo que **en aquellos neonatos hijos de madre con mutación descrita o antecedentes familiares de sordera en rama materna la gentamicina estará contraindicada.**

Es necesario **monitorizar concentraciones plasmáticas** cuando la duración del tratamiento es superior a 48-72 horas (cuando se vaya a completar el tratamiento) siempre y cuando la condición del recién nacido lo permita. La monitorización se realizará según el protocolo específico (disponible [aquí](#)).

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 24

GENTAMICINA

Obtención de muestras (volumen mínimo 1ml)

- Si dosis única cada 24h/36h/48h: **extracción a las 8-12h** de la administración (*petición: Sèrum – gentamicina*)
- Si administración dosis múltiples diarias:
 - **Valle** (antes de la administración del fármaco). (*petició: Sèrum – gentamicina vall*)
 - **Pico** (una hora después del inicio de la administración). (*petición: Sèrum – gentamicina pic*)

Concentraciones terapéuticas

- Administración en dosis única cada 24h/36h/48h: modificar o mantener intervalo según concentración
 - Concentraciones entre $< 3 \mu\text{g/ml}$: dosificar cada 24 h.
 - Concentraciones entre 3 - $5 \mu\text{g/ml}$: dosificar cada 36 h.
 - Concentraciones entre 5 – $7 \mu\text{g/ml}$: dosificar cada 48 h.
 - Concentraciones $> 7 \mu\text{g/ml}$: pasar a multidosis.
- Administración de gentamicina en régimen de dosis múltiples
 - Concentraciones valle: $< 2 \mu\text{g/ml}$
 - Concentraciones pico: 5 - $10 \mu\text{g/ml}$

Monitorización (tiempo): Primera determinación a partir de les 24 h. después del inicio del tratamiento, posteriormente cada 3-4 días.. Si se modifica la dosis: después de siguiente dosis (en caso de dosis cada 24h/36h/48h) o después de 24h del cambio (si dosis múltiples diarias).

**individualizar si previsión de tratamiento <48-72h*

Intoxicación: concentraciones a las 8-12h $> 7 \mu\text{g/ml}$ (si dosis cada 24/36/48h)

concentraciones valle: $> 3 \mu\text{g/ml}$ / Pico: $> 15 \mu\text{g/ml}$ (si dosis múltiples diarias)

En caso de intoxicación suspender la administración y monitorizar cada 24 horas hasta concentración $< 3 \mu\text{g/ml}$. Reiniciar en régimen de dosis múltiples diarias (misma dosis diaria pero fraccionada en 2-3 administraciones según consejo farmacoterapéutico).

(d) CEFOTAXIMA:

50 mg/kg/dosis.

Intervalos de dosis para cefotaxima

Semanas de edad postmenstrual	Días postnatales	Intervalo
≤ 29	0-28días	12h
	> 28 días	8h
30-36	0-14días	12h
	> 14 días	8h
37-44	0-7días	12h
	> 7 días	8h
> 45	TODOS	c/6h

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 25

(e) CEFTAZIDIMA:

30 mg/kg/dosis.

Intervalos de dosis para ceftazidima

Semanas de edad postmenstrual	Días postnatales	Intervalo
≤29	0-28días	12h
	>28días	8h
30-36	0-14días	12h
	>14días	8h
37-44	0-7días	12h
	>7días	8h
>45	TODOS	c/8h

(f) MEROPENEM:

Sepsis: 20mg/kg

Intervalos de dosis para meropenem

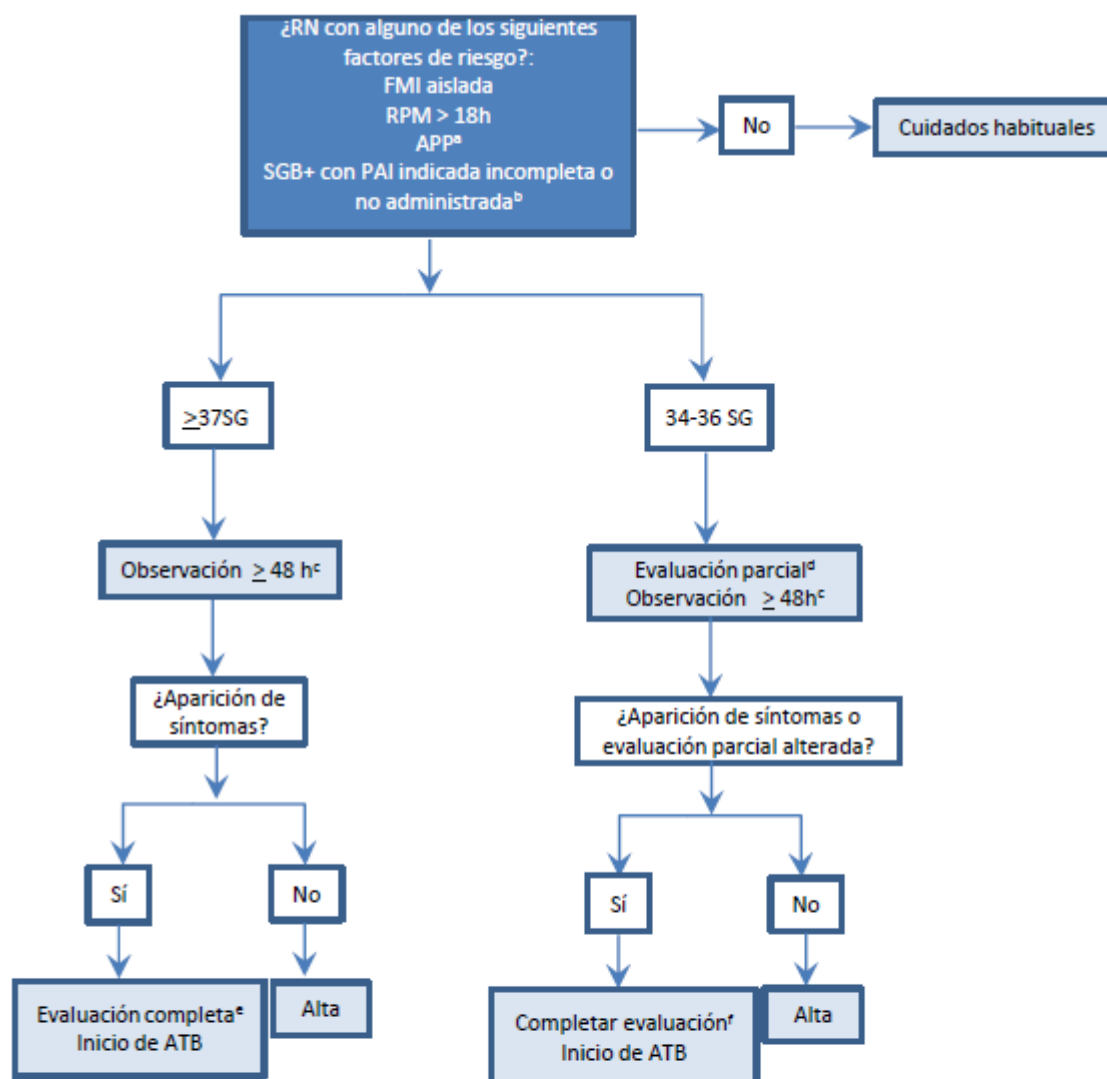
Semanas de edad postmenstrual	Días postnatales	Intervalo
<32	0-14días	12h
	>14días	8h
≥32	0-7días	12h
	>7días TODOS	8h

Meningitis e infecciones por *P. aeruginosa*, en todas las edades: 40mg/kg/dosis cada 8 horas.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 26

4. ANEXOS.

4.1 Algoritmo de actuación en el neonato asintomático con riesgo de infección:



^aAPP: amenaza de parto prematuro (<37SG)

^bPAI indicada: madre portadora de SGB (no indicado si cesárea sin diámnica uterina previa y bolsa íntegra) o madre con estado de portador SGB desconocido en <37SG (no indicado en ≥37SG).

^cObservación ≥48h: toma de constantes y registro (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, Tª y Sat Hb O2), evaluación clínica a las 2-4 horas de vida, 12 horas, 24 horas y diariamente durante su estancia.

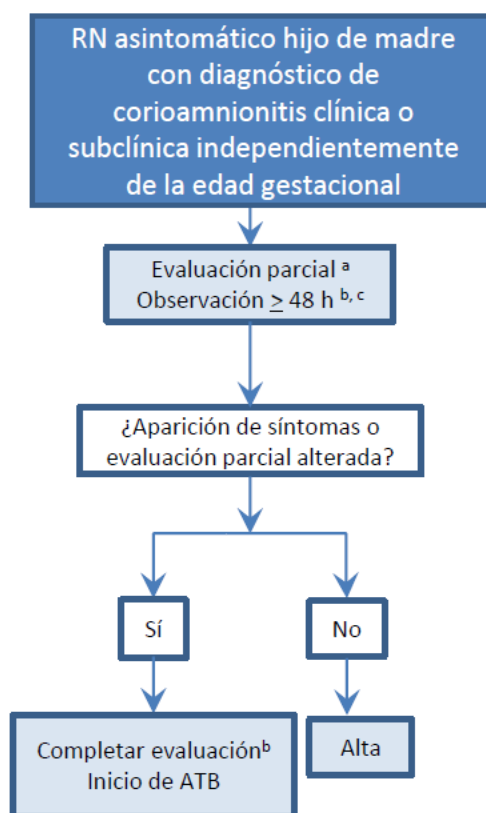
^dEvaluación parcial: hemograma, PCR, IL-6 y hemocultivo a las 6 horas de vida + hemograma y PCR a las 24 horas de vida.

^eEvaluación completa: hemograma, PCR, IL-6, hemocultivo, PCRb bacterianas y punción lumbar.

^fSi aparición de síntomas evaluación completa. Si evaluación alterada pero paciente asintomático la punción lumbar puede diferirse.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 27

4.2 Algoritmo de actuación en el neonato asintomático hijo de madre con corioamnionitis:



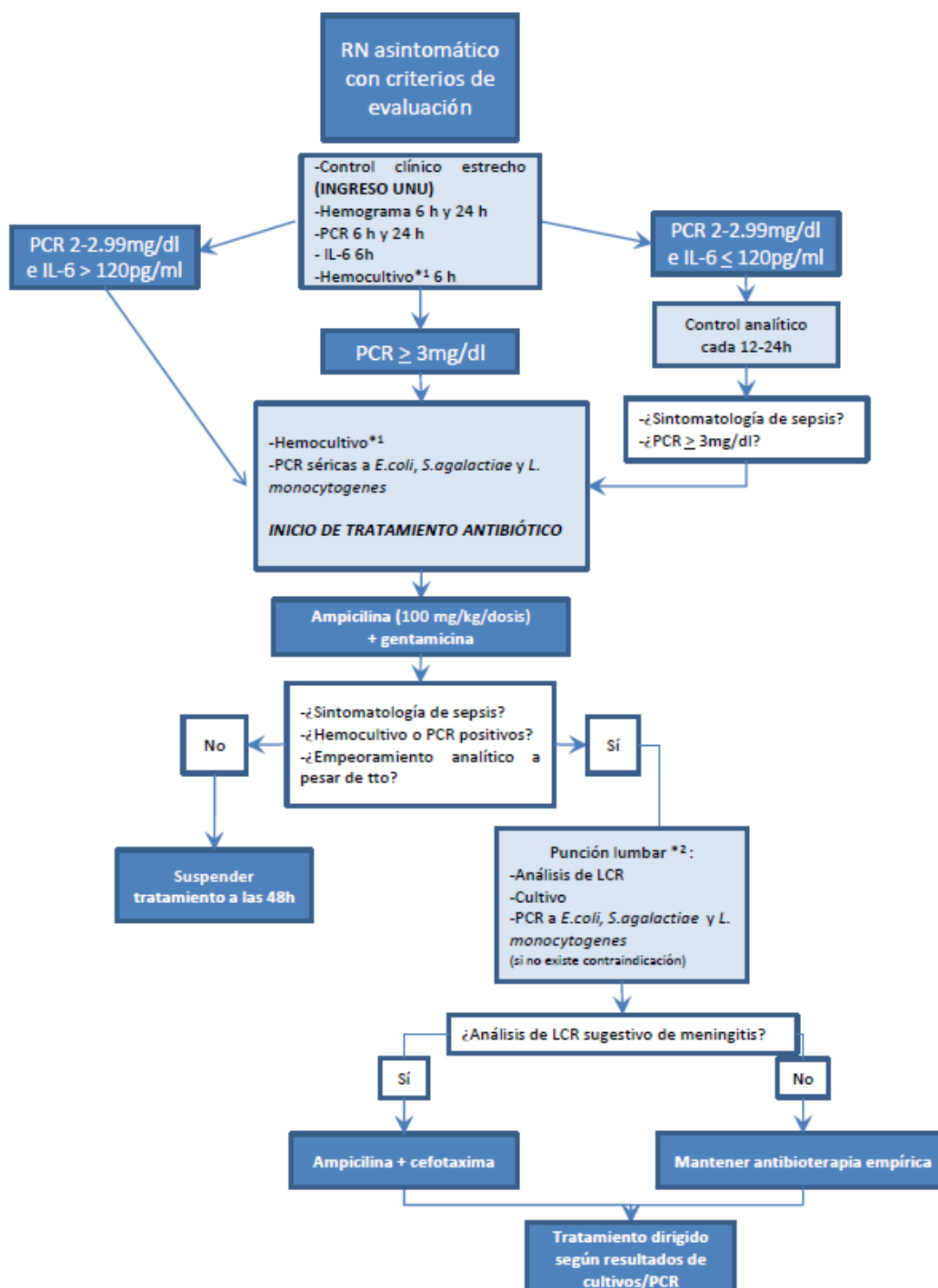
^aEvaluación parcial: hemograma, PCR, IL-6 y hemocultivo a las 6 horas de vida + hemograma y PCR a las 24 horas de vida.

^bSi aparecen signos de sepsis debe realizarse evaluación completa (hemograma, PCR, IL-6, hemocultivo, PCR's bacterianas y punción lumbar.) e iniciar tratamiento antibiótico.

^cEl niño puede permanecer con su madre si la edad gestacional y el peso lo permiten. Ingreso en Nursery o Boxes y exploración física seriada. El alta hospitalaria del RN puede hacerse siempre que se cumplan todos los criterios de alta, pero no tendrá indicación de alta precoz.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 28

4.3 Algoritmo de actuación en el neonato asintomático y elevación de reactantes de fase aguda:

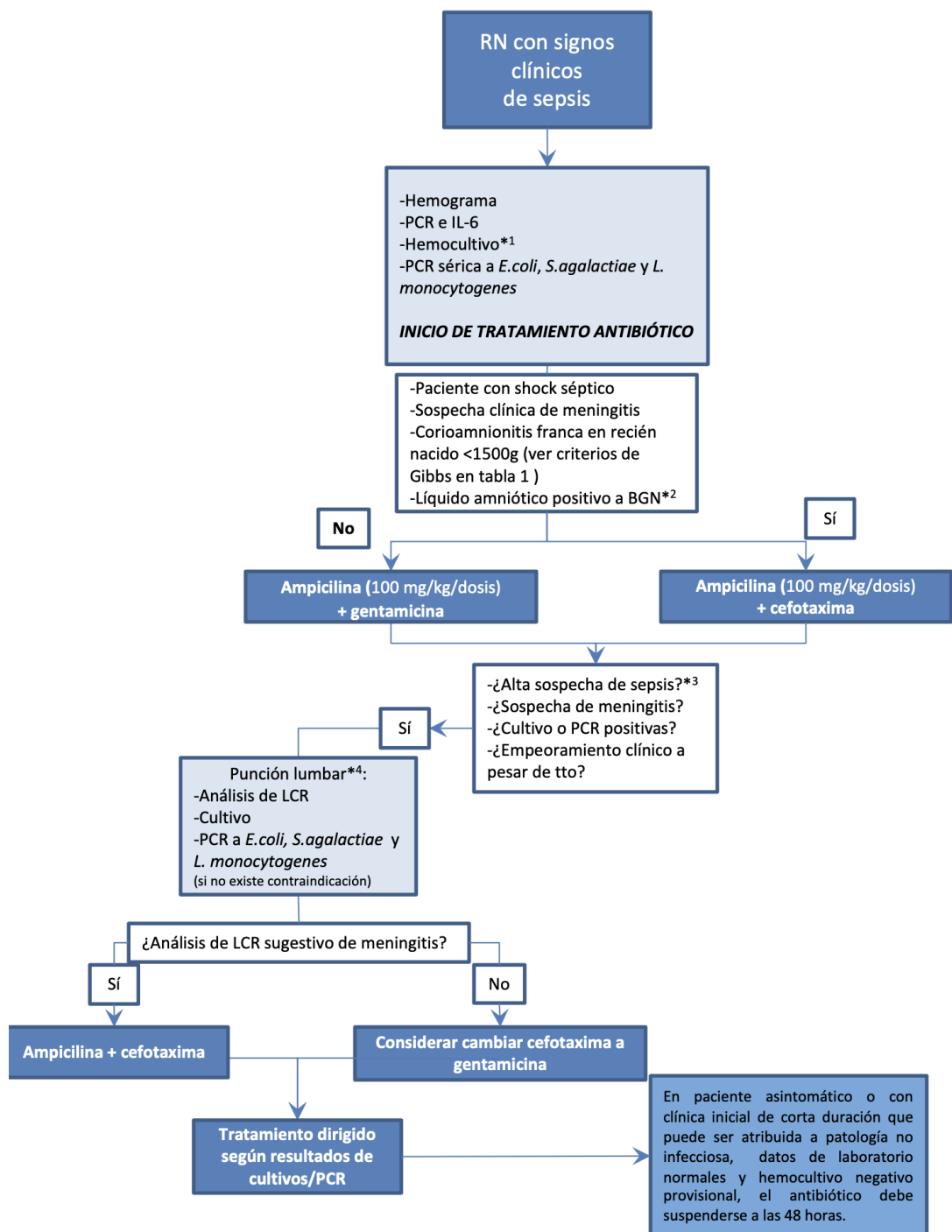


*1 Se extraerán muestras de 1ml en RN <2500g y 2ml en aquellos de >2500g

*2 En caso de sintomatología, la punción lumbar se realizará lo antes posible, preferiblemente en el momento del diagnóstico, previo al inicio del antibiótico, si la situación clínica del paciente lo permite y siempre que no retrase el inicio del tratamiento antibiótico.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 29

4.4 Algoritmo de actuación en el neonato con signos de sepsis:



* 1 Se extraerán muestras de 1ml en RN < 2500g y 2ml en aquellos de > 2500g

* 2 BGN: Bacilo Gram Negativo

* 3 La sospecha de sepsis se establecerá teniendo en cuenta los factores de riesgo, la clínica del paciente y el diagnóstico diferencial.

* 4 La punción lumbar se realizará lo antes posible, preferiblemente en el momento del diagnóstico, previo al inicio del antibiótico, si la situación clínica del paciente lo permite y siempre que no retrase el inicio del tratamiento antibiótico

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 30

5. DOCUMENTOS RELACIONADOS.

TÍTOL DOCUMENT	CODI
Infección neonatal congénita por citomegalovirus	http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Protocolo%20CMV%20conge%CC%81nito%20DEFINITIVO.pdf .pdf
Infección neonatal congénita por Virus Herpes Simplex	http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/HERPES%20NN_0.pdf
Monitorització de concentracions plasmàtiques d'antiinfecciosos.	http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Monitoritzaci%C3%B3%20de%20concentracions%20plasm%C3%A0tiques%20d%27antiinfecciosos%202016_2.pdf

6. BIBLIOGRAFIA.

1. Juncosa-Morros T, Guardiola-Llobet C, Bosch-Mestres J, et al. *Streptococcus agalactiae* late-onset neonatal infections in Barcelona (1996-2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(9):574-8.
2. Ogunlesi TA, Odigwe CC, Oladapo OT. Adjuvant corticosteroids for reducing death in neonatal bacterial meningitis. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;(11):CD010435.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Antibiotics for early-onset neonatal infection Evidence Update June 2014. 2014;(June).
4. Ting JY, Synnes A, Roberts A, et al. Association Between Antibiotic Use and Neonatal Mortality and Morbidities in Very Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis. *JAMA Pediatr*. 2016;170(12):1181-1187.
5. Malik A, Hui CPS, Pennie RA, Kirpalani H. Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein: a systematic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(6):511-6.
6. Srinivasan L, Shah SS, Padula MA, Abbasi S, McGowan KL, Harris MC. Cerebrospinal Fluid Reference Ranges in Term and Preterm Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr*. 2012;161(4):729-734.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 31

7. Tan J, Kan J, Qiu G, et al. Clinical Prognosis in Neonatal Bacterial Meningitis: The Role of Cerebrospinal Fluid Protein. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141620.
8. Stockmann C, Spigarelli MG, Campbell SC, et al. Considerations in the pharmacologic treatment and prevention of neonatal sepsis. *Paediatr Drugs*. 2014;16(1):67-81.
9. López Sastre JB, Pérez Solís D. Definiciones de sepsis neonatal: un largo camino por recorrer. *An Pediatría*. 2006;65(6):525-528.
10. Cotten CM, Smith PB. Duration of empirical antibiotic therapy for infants suspected of early-onset sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(2):167-171.
11. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol*. 2015;57(4):265-273.
12. Hornik CP, Fort P, Clark RH, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev*. 2012;88 Suppl 2:S69-74.
13. Bedford Russell a. R, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(4):F350-4.
14. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Dele Davies H. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):21-47.
15. Sgro M, Shah PS, Campbell D, Tenuta A, Shivananda S, Lee SK. Early-onset neonatal sepsis: rate and organism pattern between 2003 and 2008. *J Perinatol*. 2011;31(12):794-798.
16. Gibbs K, Holzman IR. Endotracheal tube: friend or foe? Bacteria, the endotracheal tube, and the impact of colonization and infection. *Semin Perinatol*. 2012;36(6):454-61.
17. Al-Zahrani AK, Ghonaim MM, Hussein YM, Eed EM, Khalifa AS, Dorgham LS. Evaluation of recent methods versus conventional methods for diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *J Infect Dev Ctries*. 2015;9(4):388-393.
18. Ansong AK, Smith PB, Benjamin DK, et al. Group B streptococcal meningitis: cerebrospinal fluid parameters in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Early Hum Dev*. 2009;85(10 Suppl):S5-7.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 32

19. Bizzarro MJ. Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit: barriers to continued success. *Semin Perinatol.* 2012;36(6):437-44.
20. C PB, R JZ, C MA, F MT. Infecciones neonatales recurrentes por *Streptococcus agalactiae*. *Rev Chil Infectología.* 2000;17(2):139-144.
21. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(3):F257-63.
22. Adams-Chapman I. Long-term impact of infection on the preterm neonate. *Semin Perinatol.* 2012;36(6):462-70.
23. Srinivasan L, Harris MC, Shah SS. Lumbar puncture in the neonate: challenges in decision making and interpretation. *Semin Perinatol.* 2012;36(6):445-53.
24. Du Pont-Thibodeau G, Joyal J-S, Lacroix J. Management of neonatal sepsis in term newborns. *F1000Prime Rep.* 2014;6(August):67.
25. Polin RA. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics.* 2012;129(5):1006-1015.
26. Softić I, Tahirović H, Hasanhodžić M. Neonatal bacterial meningitis: Results from a cross-sectional hospital based study. *Acta Med Acad.* 2015;44(2):117-23.
27. Garges HP. Neonatal Meningitis: What Is the Correlation Among Cerebrospinal Fluid Cultures, Blood Cultures, and Cerebrospinal Fluid Parameters? *Pediatrics.* 2006;117(4):1094-1100.
28. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of vertical transmission: an epidemiological study from the “Grupo de Hospitales Castrillo”. *J Perinat Med.* 2000;28(4):309-15.
29. Adams-Chapman I, Bann CM, Das A, et al. Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants with Candida Infection. *J Pediatr.* 2013;163(4):961-967.e3.
30. Cantey JB. Optimizing the Use of Antibacterial Agents in the Neonatal Period. *Paediatr Drugs.* 2016;18(2):109-22.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 33

31. Hsu J-F, Chu S-M, Huang Y-C, et al. Predictors of clinical and microbiological treatment failure in neonatal bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(5):482.e9-17.
32. Martinez E, Mintegi S, Vilar B, et al. Prevalence and predictors of bacterial meningitis in young infants with fever without a source. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(5):494-8.
33. Ignacio J, Cortés A, Andreu A, et al. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas. Actualización 2012. Documento de consenso SEIMC/SEGO/SEN/SEQ/SEMFYC. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2013;31(3):159-172.
34. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases C for DC and P (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports.* 2010;59(RR-10):1-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21088663>.
35. Patel SJ, Saiman L. Principles and strategies of antimicrobial stewardship in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol.* 2012;36(6):431-6.
36. Pérez Solís D, López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Diéguez Junquera M^ªa., Deschamps Mosquera EM., Crespo Hernández M. Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal de origen nosocomial. *An Pediatría.* 2006;64(4):349-353.
37. Cantey JB, Wozniak PS, Pruszyński JE, Sánchez PJ. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): A prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis.* 2016;3099(16):1-7.
38. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Risk Assessment in Neonatal Early Onset Sepsis. *Semin Perinatol.* 2012.
39. López Sastre, J.B., Fernandez Colomer B, Coto Cotallo GD DLRCM. Sepsis en período neonatal. *Evidencias en Pediatr.* 2008;4:1-6.
40. Cotten CM, McDonald S, Stoll B, et al. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics.* 2006;118(2):717-

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 34

22.

41. Tripathi N, Watt K, Benjamin DK. Treatment and prophylaxis of invasive candidiasis. *Semin Perinatol.* 2012;36(6):416-23.
42. López Sastre JB, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Grupo de Hospitales Castrillo. Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. *Acta Paediatr.* 2005;94(4):451-7.
43. Sise ME, Parravicini E, Barasch J. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin identifies neonates with high probability of sepsis. *Pediatrics.* 2012;130(4):e1053-4-7.
44. Infectología Pediátrica Avanzada. Abordaje práctico. Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Coordinadores: Antoni Noguera Julian, Jesús Saavedra Lozano, Esmeralda Núñez Cuadros. Madrid: Editorial Médica Panamericana, D.L. 2014.
45. López Sastre JB, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, De la Rosa Castrilllo M. Sepsis en el periodo neonatal. *Evid Pediatr.* 2008; 4: 68.
46. Rohatgi S, Dewan P, Faridi MM, Kumar A, Malhotra RK, Batra P. Seven versus 10 days antibiotic therapy for culture-proven neonatal sepsis: A randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health.* 2017 Apr 11.
47. Cortés, J. I. A., Domingo, A. A., Mir, L. A., Roura, L. C., De Cueto López, M., Sastre, J. L., Cardoso, R. T. (2013). Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas. Actualización 2012. Documento de consenso SEIMC/SEGO/SEN/SEQ/SEMFYC. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clinica*, 31(3), 159–172.
48. Mendoza Mendoza-Palomar N, Balasch-Carulla M, González-Di Lauro S, Céspedes M, Andreu A, Frick M, Linde M, Soler-Palacin P. Escherichia coli early-onset sepsis: trends over two decades. *European Journal of Pediatrics.* 2017 Ago 2.
49. Young T.E. MD, Magnum B, PharmD. Neofax. 24th ed. Montvale, NJ: Thomson Reuters; 2011

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 35

50. Benitz W, Wynn J, Polin R. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. J Pediatr. 2015 Apr; 166(4):1070-4.
51. Higgins R, Saade G, Polin R, Grobman W, Buhimschi I, Watterberg K, Silver R, Raju T. Evaluation and Management of Women and Newborns with a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. Obstet Gynecol. 2016 Mar; 127 (3):426-36.
52. Randis T, Polin R, Saade G. Chorioamnionitis: Time for a new approach. Curr Opin Pediatr. 2017 Apr; 29(2):159-164.
53. Qiu X, Zhang L, Tong Y, Qu Y, Wang H, Mu D. Interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis with premature rupture of the membranes: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018 Nov;97(47):e13146.
54. Mirzarahimi M, Barak M, Eslami A, Enteshari-Moghaddam A. The role of interleukin-6 in the early diagnosis of sepsis in premature infants. Pediatr Rep. 2017 Oct 6;9(3):7305.
55. Leal YA, Álvarez-Nemegyei J, Lavadores-May AI, Girón-Carrillo JL, Cedillo-Rivera R, Velazquez JR. Cytokine profile as diagnostic and prognostic factor in neonatal sepsis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Mar 21:1-7.
56. Cernada M, Badía N, Modesto V, Alondo R, Mejías A, Golobek S, Vento M. Cord blood interleukin-6 as a predictor of early-onset neonatal sepsis. Acta Paediatrica 2012, 101, pp. e203-207.
57. Leal YA, Álvarez-Nemegyei J, Lavadores-May AI, Girón-Carrillo JL, Cedillo-Rivera R, Velazquez JR. Cytokine profile as diagnostic and prognostic factor in neonatal sepsis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Mar 21:1-7.
58. Memar MY, Alizadeh N, Varshochi M, Kafil HS. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Jan;32(1):143-153.
59. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ, AAP COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Disease. Pediatrics. 2019;144(2): e20191881

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	SEPSIS NEONATAL DE INICIO PRECOZ		Agosto 2021	3
				Pàgina: 36

60. Kuzniewicz MW, Walsh EM, Li S, Fischer A, Escobar GJ. Development and Implementation of an Early-Onset Sepsis Calculator to Guide Antibiotic Management in Late Preterm and Term Neonates. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2016 May;42(5):232-9.
61. Fernandez B, Cernada M, Coto D, Lopez Sastre J, and the Grupo Castrillo Network . The Spanish National Network “Grupo Castrillo”: 22 Years of Nationwide Neonatal Infection Surveillance *Am J Perinatol* 2020;37(suppl S2):S71–S75.
62. Achten NB, Klingenberg C, Benitz WE, Stocker M, Schlapbach LJ, Giannoni E, Bokelaar R, Driessen GJA, Brodin P, Uthaya S, van Rossum AMC, Plötz FB. Association of Use of the Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator With Reduction in Antibiotic Therapy and Safety: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019 Sep 3;173(11):1032–40.