





Artículo original:

## Protocolo sepsis neonatal

### *Neonatal sepsis protocol*

-  Santiago Noé Vasco Morales <sup>a</sup>, [svasco@uce.edu.ec](mailto:svasco@uce.edu.ec)
-  Grace Johanna Salazar Tamayo <sup>b</sup>, [grace.salazar@gmail.com](mailto:grace.salazar@gmail.com)
-  Christian David Vega Reyes <sup>c</sup>, [christian.vega@hgoia.gob.ec](mailto:christian.vega@hgoia.gob.ec)
-  Analy Alejandra Salinas-Salinas <sup>a</sup>, \* [analy.salinas@hgoia.gob.ec](mailto:analy.salinas@hgoia.gob.ec)

- a. Servicio de Neonatología, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, Quito, Ecuador.
- b. Servicio de Infectología, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, Quito, Ecuador.
- c. Servicio de Epidemiología, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, Quito, Ecuador.

\*Correspondencia: Analy Alejandra Salinas-Salinas; Email: [analy.salinas@hgoia.gob.ec](mailto:analy.salinas@hgoia.gob.ec)

**Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores:** Los autores declaran haber contribuido en lo siguiente: Idea y diseño del trabajo, redacción texto (SV, AS), recolección de datos, análisis e interpretación de datos, redacción del borrador (GS, CV), Todos los autores aprobaron la versión que va a publicarse.

**Fecha de ingreso:** 03/04/2024

**Fecha de aprobación:** 27/08/2024

**Fecha de publicación:** 05/09/2024

### Resumen

La sepsis neonatal sigue siendo un importante problema de salud pública en muchos países. En Ecuador es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en recién nacidos, especialmente en neonatos prematuros o de bajo peso. El diagnóstico se basa en la presencia de factores de riesgo, criterios clínicos, marcadores de inflamación-infección y alteraciones en el hemograma, así como en la realización de hemocultivos. Es fundamental identificar el origen de la infección y aislar al patógeno, aunque esto no siempre es posible. La antibioticoterapia empírica debe iniciarse tan pronto como se sospeche la infección, y los ajustes posteriores se deben basar en el antibiograma, preferiblemente con esquemas de corta duración y vigilancia estrecha. Se debe considerar desescalar el tratamiento una vez controlado el foco infeccioso. Las complicaciones más graves de la sepsis neonatal incluyen la meningitis, el choque séptico y la muerte. El uso adecuado y racional de antibióticos, junto con la identificación temprana de los neonatos de riesgo, puede ayudar a disminuir la incidencia de sepsis neonatal. Se presenta el protocolo de tratamiento de sepsis del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, un centro hospitalario de tercer nivel que atiende los casos obstétricos y perinatales más complejos desde su inauguración. Este protocolo se realizó de acuerdo con A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT

Vasco-Morales S., Salazar G., Vega C., Salinas A. Protocolo sepsis neonatal. INSPILIP 2024, Vol. 8, Número 26.

Revista científica INSPILIP.  
Volumen 8, Número 26;  
Septiembre - Diciembre 2024.

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, Medio Ambiente, entre otros, de acuerdo a la categoría. Además, la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello INSPILIP no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros, tampoco el INSPI como entidad editora, ni el Editor, la responsabilidad de la publicación es de absoluta responsabilidad de los autores.

Patricio Vega Luzuriaga  
EDITOR EN JEFE

Statement.

**Palabras Clave:** Recién Nacido, Sepsis, Infecciones, Antibacterianos, Cultivo de Sangre, Neonatología.

## Abstract

*The neonatal sepsis continues to be an important public health problem in many countries. In Ecuador, it represents one of the main causes of morbidity and mortality among newborns, especially in premature or low birth weight neonates. The diagnosis is based on the presence of risk factors, clinical criteria, inflammation-infection markers, and alterations in the blood count, as well as the performance of blood cultures. It is essential to identify the origin of the infection and isolate the pathogen, although this is not always possible. Healthcare providers should initiate empirical antibiotic therapy as soon as sepsis is suspected, and subsequent adjustments should be based on the antibiogram, preferably in short-duration regimens and with close monitoring. Consideration should be given to de-escalating the treatment once the infectious focus is controlled. The most serious complications of neonatal sepsis include meningitis, septic shock, and death. The appropriate and rational use of antibiotics, along with the early identification of at-risk neonates, can help reduce the incidence of neonatal sepsis. The sepsis treatment protocol of the Isidro Ayora Gynecological Obstetric Hospital is presented, a tertiary care center that has been attending the most complex obstetric and perinatal cases since its inauguration. This protocol was conducted following the guidelines outlined in A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement.*

**Keywords:** Infant. Newborn Sepsis. Infections. Anti-Bacterial Agents. Blood Culture. Neonatology.

## Introducción

El Hospital Gineco Obstétrico "Isidro Ayora" (HGOIA), un centro de tercer nivel ha atendido aproximadamente 23.102 neonatos entre enero de 2018 y diciembre de 2022, con proporciones de ingresos a la sala de neonatología que han oscilado entre el 41.77 % y el 53.73 %. Este alto volumen de hospitalizaciones se justifica por su condición de hospital de referencia a nivel nacional. Como resultado, los protocolos de manejo hospitalario establecidos en la unidad de neonatología

podrían ser útiles para otros servicios de similar complejidad, pues el HGOIA centraliza la atención de los casos obstétricos y perinatales más complejos desde su inauguración. (1)

En Ecuador, en los últimos 5 años, la sepsis bacteriana neonatal ha sido una de las principales causas de morbilidad infantil, con tasas anuales que fluctúan entre el 8.04 % y el 10.26 %. (2) Los datos epidemiológicos sobre sepsis neonatal son limitados, en el HGOIA, no se han registrado casos de hemocultivos positivos en las primeras 72 horas, excepto en 2023 cuando se notificó un caso de *Enterococcus faecalis* sensible a ampicilina y un caso de *Streptococcus agalactiae* sensible a penicilina; la mayoría de los casos de sepsis neonatal en el HGOIA son de presentación tardía, especialmente en recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer. (3)

De los 145 hemocultivos analizados en el año 2022, se encontró que 67 de ellos (46,2 %) estaban contaminados con *Staphylococcus coagulasa* negativos (SCN), que incluyen especies como *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus lugdunensis*, entre otros. Estos microorganismos son colonizantes de la piel y no actúan como patógenos primarios. Al excluir los cultivos con microorganismos colonizantes de la piel, se obtuvieron 78 hemocultivos para el análisis. De estos 49 (63 %) presentaron agentes de bacteriemia tardía en neonatos que eran Gram negativos, 24 (31 %) eran cocos Gram positivos y 5 (6.4 %) eran levaduras, cabe señalar que la cantidad de hemocultivos contaminados es superior a lo encontrado en estándares internacionales. Tabla 1 (4)

Es fundamental emplear técnicas asépticas al recolectar muestras sanguíneas para así prevenir la contaminación de los hemocultivos. En caso de sospecha de bacteriemia asociada al catéter, se aconseja realizar un hemocultivo central (una botella por cada lumen y mínimo 1ml) y un hemocultivo periférico. En caso que el paciente ya no necesite el catéter, se puede retirar el mismo y cultivar la punta del catéter junto con un hemocultivo periférico. (5)

**Tabla 1.** Agentes Causantes de Bacteriemia en Neonatología HGOIA.

Microorganismo	Numero (Proporción)
Klebsiella pneumoniae	36 (41.6%)
Streptococcus (mitis, agalactiae, pyogenes)	11 (14.1%)
Escherichia coli	5 (6.4%)
Staphylococcus aureus	5 (6.4%)
Candidas sp.	5 (6.4%)
Staphylococcus coagulasa negativo	5 (6.4%)
Enterobacter cloacae	3 (3.8%)
Enterococcus sp.	3 (3.8%)
Bacilos no fermentadores (Acinetobacter, pseudomonas, stenotrophomona)	3 (3.8%)
Listeria sp.	2 (2.5%)

**Elaboración: Los autores.**

**HGOIA:** Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora.

En cuanto a la resistencia 34/78 (43.6%) de bacteremias fueron producidas por microorganismos considerados pansusceptibles, 29/78 (37.2%) fueron considerados multidrogo resistentes (MDR). Esto se ha atribuido a los brotes de Klebsiella pneumoniae productoras de Carbapenemasa (KPC) que afectaron a la Unidad de cuidados intensivos neonatales lo que incrementó de forma considerable la resistencia global. Del total de cepas MDR 3/29 (10.3%) fueron productoras de Beta-Lactamasas de Espectro Extendido (BLEE) y 26/29 (89.6) fueron KPC.

En relación a las candidemias fueron cinco casos en el año 2022 que incluyeron dos Candidas albicans y tres Candidas parapsilosis todas pansusceptibles.

De los casos de cocos gram positivos, los tres Enterococcus fueron susceptibles a ampicilina, y mientras que los Streptococcus aislados demostraron sensibilidad a la penicilina (11 casos). En cuanto a los Staphylococcus aureus, tres cepas fueron sensibles a la oxacilina, y dos cepas mostraron resistencia a la misma. Los cinco casos patógenos de Staphylococcus coagulasa positivos fueron resistentes a la oxacilina, por ende esto dificulta la capacidad para diferenciar entre infecciones verdaderas y colonización, un aspecto crucial en neonatos, dado que el tratamiento con vancomicina como antibiotico de primera linea para este tipo de infecciones puede ser toxico.

Es importante destacar que la gran parte de los cocos aislados son pansusceptibles (Enterococcus, Streptococcus, Staphylococcus aureus).

Las gérmenes causantes de bacteriemia tardía en neonatología son los bacilos Gram negativos, en los cuales la resistencia ha disminuido en los últimos años en un porcentaje significativo, mientras que con los Staphylococcus coagulasa negativo hay que reconocer si realmente son patógenos ya que estos muestran resistencia a oxacilina. La epidemiología actual con frecuencia no permite identificar con precisión la fuente de las bacteriemias, ya sea pulmonar, meníngea, asociada a catéter u otro origen. Sin embargo, conocer la causa subyacente de estas infecciones es fundamental para determinar el tratamiento más eficaz. En muchos casos, solo es posible aislar los agentes causales al diagnosticar una sepsis tardía, al identificar el origen del foco de la sepsis mediante muestras adicionales, como secreciones traqueales, líquido cefalorraquídeo, heridas y catéteres, lo cual permite confirmar el diagnóstico y orientar adecuadamente el abordaje terapéutico según la epidemiología local.

El diagnóstico temprano y preciso de la sepsis es fundamental para iniciar el tratamiento antimicrobiano de manera oportuna. El aislamiento del agente causal con susceptibilidad antibiótica permite elegir el antibiótico adecuado, la dosis y el tiempo de tratamiento, lo que reduce el uso innecesario de antibióticos y el control de la resistencia antibacteriana. (3,6–8) Por otro lado, el desescalamiento antibiótico, es una estrategia en el tratamiento de pacientes críticos, que busca prevenir la resistencia bacteriana y mejorar la eficacia del tratamiento empírico. Este enfoque implica la transición de antibióticos de amplio espectro a aquellos de espectro más reducido, con la finalidad de garantizar una cobertura adecuada y reducir la tasa mortalidad. Aunque los estudios en neonatos son limitados, se requiere una mayor investigación sobre su monitorización y seguridad. Sin embargo, se considera una práctica segura y efectiva para optimizar el uso de antibióticos. (6,9,10)

Para la redacción del presente protocolo se aplicó el acrónimo PICOT, donde P: Corresponde a los neonatos hospitalizados; I: Antibioticoterapia; C: Esquemas terapéuticos utilizados, O: Resultados de antibioticoterapia en casos de sepsis; T: Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios observacionales de alta calidad metodológica.

Para la búsqueda de la bibliografía se utilizó los términos MeSH (Medical Subject Heading Infant, Newborn): Sepsis; Infections; Anti-Bacterial Agents; Blood Culture; Neonatology.

Las ecuaciones de búsqueda se estructuraron con los términos booleanos “AND”, “OR” y “NOT”. Por tratarse de un protocolo de manejo hospitalario se siguió las recomendaciones del A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health5 Care: The RIGHT Statement.(11)

### Justificación

El paciente con sospecha de sepsis neonatal amerita una evaluación y manejo oportuno, así como una estandarización de criterios para agilizar la toma de decisiones, mejorar los resultados clínicos de los neonatos mediante prácticas actualizadas que permitirán homogeneizar las actuaciones del equipo asistencial y contribuir a disminuir la mortalidad y secuelas por esta grave infección en el servicio de neonatología del HGOIA.

## Objetivos

**Objetivo general:** Diagnosticar y tratar oportunamente a los pacientes con sepsis neonatal para evitar complicaciones y secuelas graves.

**Objetivos Específicos:** Individualizar al paciente para brindar un manejo adecuado de acuerdo con el síndrome infeccioso y agente causal de la enfermedad.

- Identificar los factores de riesgo maternos y neonatales asociados a la sepsis neonatal temprana y tardía en pacientes > 34 semanas de edad gestacional (EG) y a término.
- Identificar los factores de riesgo maternos y neonatales asociados a la sepsis neonatal temprana y tardía en pacientes < 34 semanas de EG.
- Identificar oportunamente los signos y síntomas más frecuentes que presentan los pacientes con sepsis
- Solicitar los exámenes de laboratorio y cultivos necesarios para respaldar la sospecha de infección en el neonato.
- Iniciar inmediatamente la antibioticoterapia empírica que sea pertinente para de evitar complicaciones y secuelas graves.
- Planificar el desescalamiento antibiótico.

### Población Diana/Excepciones

Toda la población neonatal, sin embargo, tienen mayor morbilidad y mortalidad los RN con EG < de 34 semanas quienes sufren mayor labilidad para las infecciones por su sistema inmunológico inmaduro e incompleto, además de la presencia de dispositivos invasivos que estos pacientes suelen necesitar.

### Definiciones

La sepsis neonata es una infección grave que puede afectar a los infantes en sus primeros 28 días. Se produce cuando los microorganismos patógenos, como las bacterias, los virus o los hongos, entran en el torrente sanguíneo o el líquido cefalorraquídeo del recién nacido y provocan manifestaciones sistémicas y hemodinámicas. La sepsis neonatal puede provocar complicaciones de diferentes grados y características, sobre todo en recién nacidos prematuros y de bajo peso. En casos graves, puede progresar al shock y provocar la muerte neonatal. (12,13) Estudios recientes han destacado la dificultad en el diagnóstico de la sepsis neonatal, teniendo en cuenta que, entre un 10 % y un 30 % de los neonatos con sospecha clínica de sepsis efectivamente presentan la enfermedad. (3)

Debido a las características fisiológicas propias y considerando la evolución clínica de los pacientes de acuerdo con su edad gestacional (EG), se clasifica la sepsis neonatal de la siguiente manera:

- **Sepsis de inicio temprano:** cuando ocurre antes de las 72 horas, y está en relación con una transmisión vertical.
- **Sepsis de inicio tardío:** cuando se inicia después de las 72 horas, en relación con la transmisión horizontal, que puede ser comunitario o nosocomial.

La EG se toma en cuenta como un factor relevante, siendo fijado el límite en las 34 semanas, esto se debe a que los recién nacidos por debajo de este umbral necesitan con mayor frecuencia catéteres, sondas e incluso ventilación mecánica, lo que aumenta el riesgo de infecciones. (14)

Esta clasificación permite un enfoque adecuado en el diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal, teniendo en cuenta las diferencias en la etiología y las condiciones específicas de cada paciente.

## Factores de Riesgo

Los factores de riesgo para sepsis temprana son, vaginitis, vaginosis o infección de vías urinarias, además de la Triple I: Infección-inflamación intrauterina anteriormente conocida como corioamnionitis, ruptura prolongada de membranas (mayor de 18 horas), colonización con estreptococo del grupo B, o la presencia de fiebre intraparto en la madre. Los factores de riesgo en el neonato incluyen prematuridad, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino, defectos congénitos, necesidad de reanimación. Los factores de riesgo para la sepsis tardía incluyen hospitalizaciones prolongadas, uso de dispositivos invasivos como catéteres centrales y antibioticoterapia prolongada o de amplio espectro. Estos factores pueden aumentar la exposición del neonato a patógenos nosocomiales, que pueden causar la infección. (12,15)

La etiología de la sepsis temprana implica *Streptococcus* del grupo B como el principal agente causal, aunque también se mencionan enterococos, *Escherichia coli*, *Listeria*, *Staphylococcus* y *Klebsiella*. La etiología de la sepsis tardía puede variar de un centro a otro, al igual que sus perfiles de susceptibilidad. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los microorganismos como *Streptococcus*, enterococcus y *Listeria* tienen una baja tasa de resistencia a los antibióticos en todo el mundo. En el caso de los gram negativos y otros cocos, la susceptibilidad dependerá de los perfiles de resistencia locales, especialmente en el caso de la sepsis tardía, que por definición es adquirida en el hospital. (3,16,17)

Los síntomas de sepsis neonatal son difíciles de identificar debido a su naturaleza inespecífica, lo que puede generar confusiones con otros trastornos comunes en los recién nacidos. (3,12,18)

**Signos y síntomas:** En más del 50 % de caso, temperatura anormal (fiebre o hipotermia, dificultad respiratoria, taquicardia; entre el 25 y 50 % de casos, letargo, mala alimentación, apnea, bradicardia, mala perfusión/hipotensión, vómitos, ictericia, hepatomegalia; en < del 25 % de casos, cianosis, hipotermia, irritabilidad, convulsiones, distensión abdominal, diarrea. (3,12,19,20) Existen reportes de coexistencia de meningitis en sepsis neonatal en hasta un 22.8 % y síntomas neurológicos como convulsiones en el 25 % de los pacientes con meningitis (21). En RN con sepsis

clínica o que se diagnosticó sepsis de inicio temprano con hemocultivo positivo, se recomienda realizar punción lumbar para descartar meningitis para una correcta dosificación y tiempo de tratamiento.

## Estudios de Laboratorio:

**Hemocultivo:** Es el método de referencia para el diagnóstico de sepsis, pero su sensibilidad y especificidad dependen de varios factores, incluyendo las condiciones del cultivo, la técnica de recolección, la cantidad de microorganismos presentes, el uso previo de antibióticos y la cantidad de sangre recolectada.

La muestra debe ser tomada por venopunción con técnica estéril, recolectando al menos 1 ml de sangre por frasco. Se recomienda tomar dos muestras, una por cada brazo, separadas por al menos 30 minutos (22), en el caso de sepsis temprana se puede considerar tomar la muestra de cordón umbilical(23).

**Punción Lumbar:** La realización de la punción lumbar se recomienda en pacientes con manifestaciones clínicas neurológicas o en casos en los que la causa de la sepsis no ha sido determinada y cuando el paciente experimentó un deterioro clínico significativo. (23) Este estudio debe considerarse ya que la sepsis neonatal puede ser indistinguible clínicamente de la meningitis. (25). La punción lumbar debe evaluarse con cultivo y citoquímico, bacteriológico y tinción de Gram. Contraindicaciones: No se debe realizar la punción lumbar si el procedimiento comprometiera la condición del recién nacido crítico, ante discrasias sanguíneas, trombocitopenia infección en el sitio de punción, malformaciones de la columna vertebral, o incremento de la presión intracraneana. (26)

**Urocultivo:** El uso es limitado en la sepsis temprana, ya que la incidencia de infección urinaria y urocultivos positivos en este contexto es baja, sin embargo, la técnica de elección para recolección de muestra sería por punción suprapúbica. Sin embargo, para la evaluación de sepsis tardía y sobre todo si el paciente tiene malformaciones de vías urinarias adquiere más relevancia. (22)

**Cultivo punta de catéter:** El cultivo de la punta del catéter es útil en casos de sospecha de bacteriemia relacionada con el catéter, y se recomienda su realización en pacientes con sepsis, sin un foco infeccioso claro, que tengan un catéter central. Se debe enviar el cultivo de la punta del catéter junto con un hemocultivo periférico al momento del retiro del catéter. Los microorganismos

más comunes encontrados en estos cultivos suelen ser *Staphylococcus aureus*, *Candida* y bacterias Gram negativas. Si el cultivo a las 48 horas es negativo, se descarta la posibilidad de bacteremia relacionada con el catéter (27,28)

**Hemocultivo de los lúmenes de catéter:** es útil en el diagnóstico de bacteremia relacionada con el catéter en pacientes con sepsis, especialmente cuando no hay un foco infeccioso claro y el paciente tiene un catéter central, así como otros factores de riesgo como el uso prolongado o la nutrición parenteral total. Se recomienda enviar un hemocultivo de cada lumen de la vía central junto con un hemocultivo periférico al momento del retiro del catéter. Si se confirma el diagnóstico de bacteremia relacionada con el catéter y el agente causal es un microorganismo como Gram negativo, levaduras o *Staphylococcus aureus*, se debe retirar el catéter (27,28).

**El Hemograma:** Es una herramienta limitada pero útil en la predicción de sepsis neonatal. Los resultados que se obtiene después de las 6 horas del nacimiento, puede ser un mejor predictor de sepsis, teniendo en cuenta el incremento fisiológico de los neutrófilos durante las primeras 18 horas y en casos de asfixia. Algunos factores a considerar son el número de glóbulos blancos, de neutrófilos, la proporción de neutrófilos inmaduros y totales. La leucopenia es un buen predictor, y recuentos de plaquetas menores de 150,000 pueden asociarse con sepsis, mientras que afectaciones más marcadas de plaquetas pueden estar relacionadas con infecciones por Gram negativos e infecciones micóticas.(3,18,19)

**Gasometría:** Se considera en pacientes críticos y la presencia de acidosis metabólica se asocia a mal pronóstico. (3,19,29)

**Biomarcadores:** En nuestro hospital, contamos con biomarcadores como la proteína C reactiva (PCR), la Interleucina 6 (IL-6) y la procalcitonina (PCT). Estos biomarcadores desempeñan un significativo papel en la detección y el seguimiento de la sepsis, pero es importante comprender sus limitaciones y considerar otros factores clínicos y de laboratorio en la toma de decisiones.(12)

**PCR:** Es un marcador de inflamación que puede elevarse no solo en la sepsis, sino también en otras condiciones como el compromiso del bienestar fetal, distocia de parto, asfixia perinatal,

aspiración de meconio y hemorragia intraventricular. El aumento en sus niveles ocurre de manera más confiable entre las 12 y 24 horas desde el inicio de los primeros signos y síntomas. La sensibilidad y especificidad de la PCR varían, con valores que van desde el 29 % hasta el 100 % respectivamente.

Es importante destacar que una PCR elevada por sí sola no justifica la continuación de la antibioticoterapia empírica, y, por el contrario, una PCR persistentemente normal tiene una baja asociación con sepsis.

**PCT:** es un precursor de la calcitonina y se libera en respuesta a toxinas bacterianas con una sensibilidad y especificidad de hasta el 79 y 90 % respectivamente.

**IL-6:** es una citocina que se expresa en diferentes células en respuesta a infecciones y lesiones tisulares. La exposición a endotoxinas bacterianas se asocia con niveles elevados de IL-6 incluso antes de que aumente el nivel de PCR, sin embargo, por su ventana corta para distinguir la infección, se debe solicitar un marcador más específico y que se eleve tardíamente. Su sensibilidad y especificidad fluctúa entre el 82 % y 88 % respectivamente. (29–31)

**Nota:** No es recomendable solicitar los tres marcadores de inflamación/infección, en un mismo paciente, las opciones pueden ser PCT más IL6 o PCT más PCR, ya que la PCR tiene mayor especificidad que la IL6.

La calculadora de sepsis neonatal puede ser una herramienta de apoyo para la evaluación de neonatos con sospecha de sepsis neonatal (32,33).

**Antibioticoterapia:** El tratamiento antimicrobiano recomendado para la sepsis neonatal temprana suele seguir las pautas de práctica clínica estándar debido a los agentes causales comunes.

Sin embargo, en el caso de la sepsis de inicio tardío, se debe individualizar el tratamiento en función del paciente, la epidemiología local y la posible fuente de la infección, como una infección pulmonar asociada al ventilador, bacteriemia del catéter o meningitis. La elección del tratamiento empírico y los métodos diagnósticos a realizar dependerá de esta evaluación.

Se detalla la antibioticoterapia recomendada en la Tabla 1, la cual se basa en la epidemiología local y las recomendaciones internacionales .(8,12,16,22,34–38)

**Tabla 2. Antibioticoterapia recomendada.**

	Posibles agentes	Esquema	Opción	Duración del tratamiento
Sepsis de inicio temprano: Inicio <72 horas	E. coli, streptococcus spp, enterococcus, SGB, listeria	Ampicilina más gentamicina (si a las 48 horas el paciente ha mejorado y los hemocultivos son negativos discontinuar los antibióticos)	----	5 a 7 días (excepto si se determina meningitis de 14 a 21 días dependiendo del agente)
Sepsis de inicio tardío >72 horas con sospecha de germen adquirido en la comunidad (no hospitalizado previamente)	E. coli, SGB, listeria, enterococo, streptococcus	Ampicilina más gentamicina	Cefotaxima más ampicilina (Listeria)	7 días (excepto si se determina meningitis de 14 a 21 días dependiendo del agente)
Sospecha de meningitis Tardía de origen comunitario (no hospitalizado previamente)	E. coli, SGB, listeria, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis.	Ampicilina más gentamicina	-Cefotaxima más ampicilina - Cefotaxima más Amikacina	14 días para SBG Y Listeria 21 días para Gram negativos
Sospecha de meningitis	S. aureus, E coli, SGB, otros Gram negativos, candidas	Cefotaxima más vancomicina	-Cefepime más vancomicina -Cefepime más Amikacina	14 días para SBG 21 días para Gram negativos S. aureus 14 días Candidas 14 a 21 días
Sospecha de neumonía asociada al ventilador	Gram negativos: klebsiella, E coli, Enterobacter (Gram lóbulo no fermentadores pseudomonas), estreptococos, Gram lóbulos, S aureus, (SCN y candidas spp. No causan neumonía. Enterococo es un agente discutido como agente de neumonía.)	Piperacilina tazobactam mas Amikacina	-Cefepime/cefazidima más clindamicina --Cefepime/cefazidima más Amikacina	7 días
Sospecha de enterocolitis	Gram negativos, anaerobios, enterococos	Piperacilina tazobactam mas Amikacina	-Cefotaxima más metronidazol -Cefotaxima más Amikacina	
Infecciones de la piel o tejido blando	Cocos de la piel sensibles y resistentes	Cefotaxima más clindamicina	Cefepime o cefazidima más vancomicina	5 a 7 días
Sospecha de bacteriemia relacionada al catéter	Bacilos Gram negativos y Cocos Gram positivos	Amikacina más vancomicina (suspender vancomicina en 48 horas si no se tiene positivos los hemocultivos para cocos Gram positivos)	Cefepime o Cefazidima más vancomicina (suspender vancomicina en 48 horas si no se tiene positivos los hemocultivos para cocos Gram positivos)	SCN si se retira catéter 5 días, si no se retira el catéter 10 días Bacilos Gram negativos 7 a 14 días S. aureus al menos 14 días Candidas 14 días posterior al primer hemocultivo de control negativo
Sospecha de infecciones de sitio quirúrgico		Cefotaxima más clindamicina	Cefepime más vancomicina	5 a 7 días luego del control del foco drenaje de absceso si hay 14 a 21 días si está asociado DVP luego del retiro
Mielomeningocele		Ampicilina más Gentamicina		5 a 7 días

**E. coli** = Escherichia coli, **SGB**= Streptococcus del grupo B, **S.aureus**= Staphylococcus aureus, **SCN**= Staphylococcus coagulasa negativos. Para las dosis ver Neofax

**Aspectos para considerar:** En las unidades de neonatología, se debe evitar el uso frecuente de antibióticos como la vancomicina y los carbapenémicos, los cuales deben reservarse para su uso ante gérmenes sensibles a estos fármacos.

Cuando se obtenga un cultivo positivo, se debe ajustar el tratamiento a la mejor opción con el menor espectro posible. En el caso de cultivos con indicios de crecimiento de gérmenes Gram negativos, se debe suspender la administración de vancomicina. Si no se observa desarrollo de Gram positivos a las 48 horas de iniciar el tratamiento empírico con vancomicina, se debe suspender este fármaco. La duración del tratamiento antimicrobiano en casos de sepsis neonatal debe ajustarse a las recomendaciones establecidas. En neonatos que iniciaron antibióticos de forma empírica ante factores de riesgo o indicios clínicos de posible infección temprana, pero con hemocultivo negativo y resolución del cuadro inicial, se puede suspender el tratamiento a las 36 horas si su estado clínico no presenta signos ni síntomas de infección y los exámenes de laboratorio muestran valores normales. Si la clínica sugiere infección, pero el hemocultivo es negativo, los antimicrobianos deben mantenerse de 5 a 7 días. En neonatos con manifestaciones clínicas compatibles con infección y hemocultivo positivo, la duración recomendada es de 7 a 10 días. (3,12,16,36,39). En los recién nacidos cuyo cuadro clínico no presente mejoría a pesar del tratamiento antimicrobiano, es necesario:

- Reevaluar el tipo probable de infección y los agentes etiológicos involucrados, considerando que el diagnóstico inicial podría no haber identificado adecuadamente la causa.
- Verificar que se haya controlado el foco de infección mediante la remoción de dispositivos como catéteres o el drenaje quirúrgico de abscesos.
- Evaluar la presencia de posibles complicaciones de la infección, como endoftalmítis, endocarditis o embolia séptica a distancia en casos de candidemia.

**Para un uso apropiado de los antibióticos es necesario:**

- Considerar la administración de gentamicina en intervalo extendido cada 36 horas o discontinuarla si el neonato no presenta signos de descompensación (16,36)
- Evitar la antibioticoterapia redundante es decir antibióticos de la misma familia o con el mismo espectro (10), por ejemplo: Meropenem y metronidazol, que cubren los mismos microorganismos. Piperacilina-tazobactam

más metronidazol. Dos betalactámicos como meropenem más piperacilina-tazobactam, meropenem más ceftriaxona, o meropenem más cefepime.

- Una vez diagnosticada la infección y aislado el agente causal susceptible in vitro, proceder al desescalamiento antibiótico de acuerdo con el antibiograma (40).

**Otras consideraciones del manejo de sepsis**

**¿Cuándo retirar catéter central?**

Se recomienda retirar el catéter central de forma inmediata cuando se confirma una bacteremia asociada a este, la cual puede ser producida por Staphylococcus aureus, Candida spp. U otros gramnegativos.

En el caso de los SCN se puede intentar salvar el catéter (mantenerlo) siempre que el paciente presente una evolución clínica favorable tras el tratamiento intravenoso por 7 días, y no se detecten signos de bacteremia recurrente. (36,41)

**¿Cuándo hacer limpieza quirúrgica?**

En caso de infección de sitio quirúrgico que presente una colección purulenta o absceso, es necesario realizar un drenaje quirúrgico. Si la infección de sitio quirúrgico involucra la presencia de material protésico implantado, como válvulas de derivación ventrículo-peritoneal, mallas u otros, se recomienda extraer el material como parte integral del tratamiento antiinfeccioso, a fin de lograr el control adecuado de la infección. (36,41,42)

**Adicionales a las candidemias**

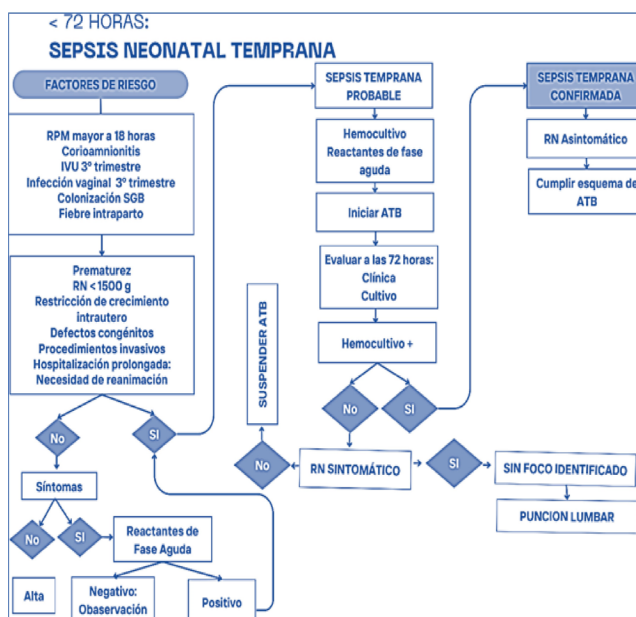
Las candidemias en neonatos pueden cursar con meningitis candémica, y de presentar persistencia, con infecciones oculares y endocarditis. Si la causa es un catéter endotraqueal o venoso central, este debe ser retirado de inmediato. Es imperativo realizar un hemocultivo de control a las 72 horas. Su positividad define una candidemia persistente, debiendo evaluarse posibles complicaciones como retinitis o endoftalmítis (mediante oftalmoscopia) y endocarditis. Numerosas guías sugieren realizar punción lumbar ante el riesgo de meningitis. El tratamiento antifúngico intravenoso de 14 días se cuenta a partir del primer hemocultivo negativo de control. (36,43)

**¿Cuándo repetir hemocultivos luego de tener hemocultivos positivos?**

Es recomendable realizar hemocultivos de control a las 72 horas de haber iniciado el tratamiento antimicrobiano y controlado el foco de infección, en casos de candidemia o bacteriemia por Staphylococcus aureus. El resultado es crucial para definir la duración óptima del tratamiento. (4,36,43)

**Diagramas de flujo**

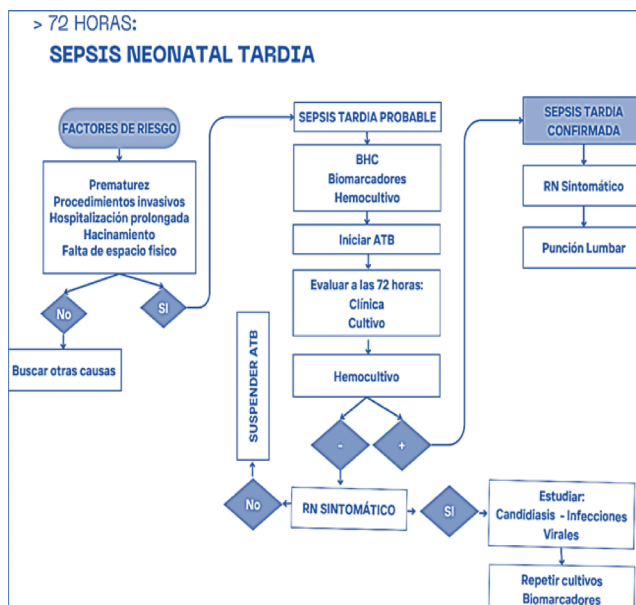
**Ilustración 1:** Flujograma sepsis neonatal temprana.



**Elaboración:** Los autores

**RPM:** ruptura prematura de membranas, **IVU:** infección de vías urinarias, **RN:** recién nacido, **g:** gramos, **ATB:** antibióticos.

**Ilustración 2:** Flujograma sepsis neonatal tardía



**Elaboración:** Los autores

**RN:** recién nacido, **ATB:** antibióticos, **BHC:** Biometría Hemática Completa.

### Indicadores de evaluación

Los principales indicadores para evaluar la efectividad de un protocolo de tratamiento para sepsis neonatal son: la disminución de las tasas de mortalidad y cultivos positivos postratamiento, la reducción de los tiempos de inicio de antibióticos, de la duración de la antibioticoterapia y de los días de hospitalización, además de la disminución de la morbilidad asociada, el potencial abaratamiento de costos, y monitorear el cumplimiento del protocolo para identificar áreas de mejora.

### Consideraciones éticas

Los resultados de hemocultivos recopilados por el servicio de Epidemiología del hospital se presentan en este documento, preservando el anonimato de los pacientes individuales. Estos datos se obtuvieron de la Historia Clínica Perinatal (SIP-CLAP) y su análisis y divulgación cuentan con la aprobación del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad Central del Ecuador (código 009-DOC-FCM-2023).

### Limitaciones

Al momento de redactar el presente protocolo la microbiología y sus respectivos antibiogramas de los recién nacidos hospitalizados en el servicio de neonatología del HGOIA, aún no están claramente identificados, lo cual no permite dar indicaciones precisas. Pese a que se usó la mejor evidencia disponible existen muy pocas revisiones sistemáticas que analicen de manera amplia y completa la antibioticoterapia en neonatos.

### Revisión por pares

El manuscrito fue revisado por pares ciegos y fue aprobado oportunamente por el Equipo Editorial de la revista INSPILIP.

### Disponibilidad de datos y materiales

Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición al autor correspondiente.

### Conflictos de interés de cada autor

Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses.

### Contribución de los autores

Las distintas fases de la investigación fueron realizadas por los autores, que contribuyeron de igual forma en todo el proceso.

## Recomendaciones

Se recomienda realizar los cultivos que sean necesarios tales como hemocultivos, punción lumbar, cultivo de catéter, entre otros, siempre y cuando estén debidamente justificados y sean realmente indispensables, a fin de identificar al germen y su susceptibilidad bacteriana.

Se recomienda que las unidades o servicios de neonatología realicen estudios prospectivos con un adecuado número de pacientes y un diseño bien estructurado para contar con evidencia disponible que respalde la elaboración de futuras recomendaciones terapéuticas.

## Referencias Bibliográficas

1. Álvarez Toledo A, Álvarez Sempértegui M. La neonatología: una subespecialidad apasionante - Revista Indexia [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 29]. Available from: <https://revistaindexia.com/2023/04/01/la-neonatologia-una-subespecialidad-apasionante/>
2. INEC. Principales Causas de Morbilidad Infantil. [cited 2023 Nov 4]. Instituto Ecuatoriano de Estadística y Censo. Available from: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/estadisticas/>
3. Cantey, Joseph B. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm neonates [Internet]. UpToDate; 2023. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-neonates?search=sepsis%20neonatal%20&source=search\\_result&selectedTitle=1~125&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-neonates?search=sepsis%20neonatal%20&source=search_result&selectedTitle=1~125&usage_type=default&display_rank=1)
4. Gunvanti R, Lakshmi JT, Ariyanachi K, Saranya M, Kamalakar S, Sakthivadivel V, et al. Blood Culture Contamination Rate as a Quality Indicator - a Prospective Observational Study. *Maedica*. 2022 Jun;17(2):311–6.

5. Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, De Cueto M, et al. Executive summary: Diagnosis and Treatment of Catheter-Related Bloodstream Infection: Clinical Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) and the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2018 Feb;36(2):112–9.
6. Gkentzi D, Dimitriou G. Antimicrobial Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: An Update. *Curr Pediatr Rev*. 2019 Apr 5;15(1):47–52.
7. Astorga MC, Piscitello KJ, Menda N, Ebert AM, Ebert SC, Porte MA, et al. Antibiotic Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: Effects of an Automatic 48-Hour Antibiotic Stop Order on Antibiotic Use. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2019 Sep 25;8(4):310–6.
8. Korang SK, Safi S, Nava C, Gordon A, Gupta M, Greisen G, et al. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis. *Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2021 May 17 [cited 2023 Nov 5];2021(5). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013837.pub2>
9. Ain Ibrahim N, Makmor Bakry M, Mohd Tahir NA, Mohd Zaini NR, Mohamed Shah N. A Prospective Cohort Study of Factors Associated with Empiric Antibiotic De-escalation in Neonates Suspected with Early Onset Sepsis (EOS). *Pediatr Drugs*. 2020 Jun;22(3):321–30.
10. Herrera TI, Cotten CM. Antibiotic Stewardship. In: *Infectious Disease and Pharmacology [Internet]*. Elsevier; 2019 [cited 2023 Nov 6]. p. 45–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323543910000059>
11. Chen Y, Yang K, Marušić A, Qaseem A, Meerpohl JJ, Flottorp S, et al. A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement. *Ann Intern Med*. 2017 Jan 17;166(2):128.
12. Hayes R, Hartnett J, Semova G, Murray C, Murphy K, Carroll L, et al. Neonatal sepsis definitions from randomised clinical trials. *Pediatr Res*. 2023 Apr;93(5):1141–8.
13. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Mar;96:80–6.
14. Montaner Ramón A, Castilla Fernández Y, Frick MA, Camba Longueira F, Céspedes Domínguez MC, Ribes Bautista C, et al. ¿Cómo evaluar la sepsis neonatal de inicio precoz? Estudio comparativo de tres estrategias de detección. *An Pediatría*. 2023 Feb;98(2):92–8.
15. Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(3):231–7.
16. Fleiss N, Schwabenbauer K, Randis TM, Polin RA. What's new in the management of neonatal early-onset sepsis? *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2023 Jan 1;108(1):10–4.
17. Wen SCH, Ezure Y, Rolley L, Spurling G, Lau CL, Riaz S, et al. Gram-negative neonatal sepsis in low- and lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: A systematic review and meta-analysis. *Bhutta ZA, editor. PLOS Med*. 2021 Sep 28;18(9):e1003787.
18. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology of Neonatal Sepsis. In: *Fetal and Neonatal Physiology [Internet]*. Elsevier; 2017 [cited 2023 Nov 5]. p. 1536-1552.e10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323352147001529>
19. Dhudasia MB, Benitz WE, Flannery DD, Christ L, Rub D, Remaschi G, et al. Diagnostic performance and patient outcomes with C-reactive protein use in early-onset sepsis evaluations. *J Pediatr*. 2023;256:98–104.
20. Krzyżaniak N, Pawłowska I, Bajorek B. Review of drug utilization patterns in NICUs worldwide. *J Clin Pharm Ther*. 2016 Dec;41(6):612–20.
21. Wondimu MN, Toni AT, Zamanuel TG. Magnitude of neonatal meningitis and associated factors among newborns with neonatal sepsis admitted to the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, North

Gondar, Ethiopia. Mersha A, editor. PLOS ONE. 2023 Sep 12;18(9):e0290639.

22. Cohen R, Romain O, Tauzin M, Gras-Leguen C, Raymond J, Butin M. Neonatal bacterial infections: Diagnosis, bacterial epidemiology and antibiotic treatment. *Infect Dis Now*. 2023 Nov;53(8):104793.

23. Dierikx TH, Van Kaam AHL, De Meij TGJ, De Vries R, Onland W, Visser DH. Umbilical cord blood culture in neonatal early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res*. 2022 Aug;92(2):362–72.

24. Hsu JF, Lu JJ, Chu SM, Lee WJ, Huang HR, Chiang MC, et al. The Clinical and Genetic Characteristics of *Streptococcus agalactiae* Meningitis in Neonates. *Int J Mol Sci*. 2023 Oct 20;24(20):15387.

25. Ray B, Mangalore J, Harikumar C, Tuladhar A. Is lumbar puncture necessary for evaluation of early neonatal sepsis? *Arch Dis Child*. 2006 Jul 28;91(12):1033–5.

26. Gomella TL, Cunningham MD. Gomella's neonatology. McGraw Hill Professional; 2020.

27. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic Shock Attributed to Candida Infection: Importance of Empiric Therapy and Source Control. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun 15;54(12):1739–46.

28. Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, De Cueto M, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Med Intensiva*. 2018 Jan;42(1):5–36.

29. Sun B, Liang L, Li J, Yang D, Zhao X, Zhang K. A meta-analysis of interleukin-6 as a valid and accurate index in diagnosing early neonatal sepsis. *Int Wound J*. 2019 Apr;16(2):527–33.

30. Memar MY, Alizadeh N, Varshochi M, Kafil HS. Immunologic biomarkers for diagnostic

of early-onset neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Jan 2;32(1):143–53.

31. Memar MY, Alizadeh N, Varshochi M, Kafil HS. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Jan 2;32(1):143–53.

32. Deshmukh M, Mehta S, Patole S. Sepsis calculator for neonatal early onset sepsis - a systematic review and meta-analysis. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2021 Jun;34(11):1832–40.

33. Espinosa K, Brown SR. Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator. *Am Fam Physician*. 2021 Dec;104(6):636–7.

34. Bundy LM, Rajnik M, Noor A. Neonatal Meningitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Jan 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532264/>

35. Daniel K, Greenberg RG, Boutzoukas A, Katakam L. Updated Perspectives on the Diagnosis and Management of Neonatal Invasive Candidiasis. *Res Rep Neonatol*. 2023 Nov;Volume 13:45–63.

36. National Institute for Clinical Excellence. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment. Guid NICE. 2021;

37. Rangelova VR, Raycheva RD, Kevorkyan AK, Krasteva MB, Kalchev YI. Ventilator-Associated Pneumonia in Neonates Admitted to a Tertiary Care NICU in Bulgaria. *Front Pediatr*. 2022 Jun 28;10:909217.

38. Wang HC, Tsai MH, Chu SM, Liao CC, Lai MY, Huang HR, et al. Clinical characteristics and outcomes of neonates with polymicrobial ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit. *BMC Infect Dis*. 2021 Dec;21(1):965.

39. Cantey JB, Wozniak PS, Pruszynski JE, Sánchez PJ. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1178–84.

40. Lima DMD, Rezende RV, Diniz LMO,

Anchieta LM, De Castro Romanelli RM. Evaluation of antimicrobial consumption in the neonatal population undergoing antimicrobial stewardship programmes: a systematic review. *J Hosp Infect.* 2023 May;135:106–18.

41. Yu YQ, He XR, Wan LJ, Yang YH, Chen PY. Etiology, antimicrobial resistance, and risk factors of neonatal sepsis in China: a systematic review and meta-analysis from data of 30 years. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec 12;35(25):7541–50.

42. White IK, Shaikh KA, Nyarenchi OM, Kundu MG, Boaz JC, Fulkerson DH. Analysis of the potential risk of central intravenous lines and/or total parenteral nutrition with ventriculoatrial shunts. *Childs Nerv Syst.* 2015 Apr;31(4):563–8.

43. Cook A, Ferreras-Antolin L, Adhisivam B, Ballot D, Berkley JA, Bernaschi P, et al. Neonatal invasive candidiasis in low- and middle-income countries: Data from the NeoOBS study. *Med Mycol.* 2023 Mar 2;61(3):myad010.