

# Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN)

Augusto Sola, MD,\* Ramón Mir, MD,<sup>†</sup> Lourdes Lemus, MD,<sup>‡</sup> Diana Fariña, MD,<sup>§</sup> Javier Ortiz, MD,<sup>¶</sup> Sergio Golombek, MD,\*\* on behalf of members of the 10th SIBEN Clinical Consensus

*\*Medical Director, Ibero-American Society of Neonatology, Wellington, FL;*

*†Neonatology Department Chief in Hospital de Clinicas Universidad Nacional de Asunción, Paraguay;*

*‡Departamento de Neonatología, Hospital de Pediatría UMAE, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara Jalisco, México;*

*§Director of the Neonatal Intensive Care Unit, Hospital de Pediatría, Buenos Aires, Argentina;*

*¶Ángeles del Pedregal Hospital, Mexico City, Mexico;*

*\*\*Joseph M. Sanzari Children's Hospital at Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ*

## Abstract

Suspected neonatal sepsis is one of the most common diagnoses made in newborns (NBs), but very few NBs actually have sepsis. There is no international consensus to clearly define suspected neonatal sepsis, but each time that this suspected diagnosis is assumed, blood samples are taken, venous accesses are used to administer antibiotics, and the mother-child pair is separated, with prolonged hospital stays. X-rays, urine samples, and a lumbar puncture are sometimes taken. This is of concern, as generally <10% and no more than 25%-30% of the NBs in whom sepsis is suspected have proven neonatal sepsis. It seems easy to start antibiotics with suspicion of sepsis, but stopping them is difficult, although there is little or no support to maintain them. Unfortunately, the abuse of antibiotics in inpatient and outpatient NBs is foolish. Its negative impact on neonatal health and the economy is a public health problem of epidemiological and even epidemic proportions. This manuscript is a shortened version of the 10<sup>th</sup> Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN) on suspected neonatal sepsis at the end of 2018, updated with publications from its completion to February 2020. This manuscript describes useful strategies for everyday neonatal practice when neonatal sepsis is suspected, along with important aspects about the indisputable value of clinical evaluation of the NB and about obtaining and interpreting blood cultures, urine cultures, and other cultures. Likewise, the low value of laboratory tests in suspected neonatal sepsis is demonstrated with evidence and clinical recommendations are made on the appropriate use of antibiotics.

**AUTHOR DISCLOSURE** Dr Golombek has been a speaker for Mallinkrodt and has a grant from Chiesi. Dr Sola receives funding from Masimo. Drs Mir, Lemus, Fariña, and Ortiz have disclosed no financial relationships relevant to this article. This commentary does not contain a discussion of an unapproved/investigative use of a commercial product/device.

## EDITOR'S NOTE

In 2003, a group of physicians in Latin America observed that there was a discrepancy between neonatal delivery of care and outcomes in the Latin American region compared with other areas of the world. They formed SIBEN, the Ibero-

American Society of Neonatology, a nonprofit public charitable organization (501(c)(3)) committed to fostering changes to improve the delivery of neonatal care and neonatal health in Latin America. The *NeoReviews* Editorial Board has partnered with SIBEN to publish a few of its clinical consensus statements in Spanish each year and to provide free open access to the content. Introductory material appears in both English and Spanish. Please note that the views expressed in this SIBEN statement do not necessarily reflect the views of the American Academy of Pediatrics.

## INTRODUCTION

The SIBEN Clinical Consensuses are activities started 14 years ago in which many Ibero-American neonatal health professionals participate. The methodology used for this 10<sup>th</sup> SIBEN Clinical Consensus on Suspected Neonatal Sepsis is the same as that described in SIBEN Clinical Consensuses previously published. (1–5) For this 10<sup>th</sup> SIBEN Consensus (6) 62 professionals (44 neonatologists, 15 nurses and 3 residents) from 15 Latin American countries and Spain participated. After the individual work of each of the 10 subgroups for 10 months, the final meeting, with the presence of all the members of the SIBEN Consensus, was in Santa Cruz de la Sierra, Bolivia, during the Annual SIBEN Congress in September 2017.

What was published by EDISIBEN in August 2018 (6) has 100 pages based on 356 bibliographic references. This manuscript is an abridged version, with some modifications and updates, with publications until February 2020 (7–15 and others).

The risk of early neonatal sepsis is only 0.21% in asymptomatic newborns with a risk history, 2.6% when the examination is doubtful, and about 11% when there is clinical disease on the examination. However, the suspicion of neonatal sepsis is one of the most common diagnoses made in the NICU (16–18) and unfortunately many newborns (NBs) are treated as if they were infected, when in fact they are not and receive antibiotics needlessly. For example, up to 65% to 95% of the NBs admitted to the NICU receive empirical antibiotics for suspected early neonatal sepsis, (19–21) but only 1% to 5% of them have positive blood cultures. (21–23) This has serious consequences that, among others, include the following (20):

- ✓ Adverse effects of unnecessarily used antibiotics
- ✓ Unnecessary prolonged hospitalization
- ✓ Pain (punctures, laboratory samples, routes)
- ✓ Superinfections (fungal or other)

- ✓ Significant health expenses due to unnecessary use of antibiotics, laboratory, hospitalization days, nursing time and others.

- ✓ Bacterial resistance

- ✓ Impact on the family

Suspected neonatal sepsis is therefore a public health problem of epidemiological and even epidemic proportions, with a negative impact on individual health, public health and the economy.

The main objective of this consensus on suspicion of neonatal sepsis is to achieve clinical behavior changes whenever neonatal sepsis is suspected, both in hospitalized infants (early versus late sepsis or healthcare-associated infections) and in the ones that occur after discharge in outpatient consultation.

## RESUMEN

La sospecha de sepsis neonatal es uno de los diagnósticos más comunes que se hacen en recién nacidos (RN) pero son muy pocos los RN que realmente tienen sepsis. No existe consenso internacional para definir claramente sospecha de sepsis neonatal, pero cada vez que se asume ese diagnóstico de sospecha se toman muestras sanguíneas, se utilizan accesos venosos para administración de antibióticos, y se separa el binomio madre-hijo, con prolongación de la estancia hospitalaria. En ocasiones se toman radiografías, muestras de orina y punción lumbar. Esto es preocupante, ya que en general < 10% y no más de 25%-30% de los RN en lo que se sospecha sepsis tienen sepsis neonatal comprobada. Parece sencillo iniciar antibióticos ante la sospecha de sepsis, pero suspenderlos resulta difícil, aunque exista poco o nulo sustento para mantenerlos. Desgraciadamente, el abuso de antibióticos en RN internados y no internados es desatinado. Su impacto negativo en la salud neonatal y en la economía es un problema de salud pública de proporciones epidemiológicas y hasta epidémicas. Este manuscrito es una versión abreviada del X Consenso Clínico de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN) sobre sospecha de sepsis neonatal de fines del 2018, actualizada con publicaciones desde su finalización hasta febrero 2020. En este manuscrito se describen estrategias útiles para la práctica neonatal cotidiana cuando se sospecha sepsis neonatal, junto con aspectos importantes sobre el valor indiscutible de la evaluación clínica del RN y sobre la obtención e interpretación de hemocultivos, urocultivos y otros cultivos. Asimismo, se demuestra con evidencia el escaso valor de las pruebas de laboratorio en sospecha de

sepsis neonatal y se realizan recomendaciones clínicas sobre el uso adecuado de antibióticos.

## INTRODUCCIÓN

Los Consensos Clínicos de SIBEN son actividades iniciadas hace 14 años en las que participan muchos profesionales de la salud neonatal de Iberoamérica. La metodología utilizada para este X Consenso Clínico de SIBEN sobre Sospecha de Sepsis Neonatal es la misma que ha sido descrita en Consensos Clínicos de SIBEN publicados previamente. (1–5) Para este X Consenso de SIBEN(6) participaron 62 profesionales (44 neonatólogos, 15 enfermeros y 3 residentes) de 15 países de Latinoamérica y de España. Luego del trabajo individual de cada uno de los 10 subgrupos durante 10 meses, la reunión final, con la presencia de todos los integrantes del Consenso SIBEN, fue en Santa Cruz de la Sierra, Bolivia, durante el Congreso Anual de SIBEN en septiembre del 2017. Lo publicado por EDISIBEN en agosto del 2018 (6) tiene 100 páginas basadas en 356 referencias bibliográficas. El presente manuscrito es una versión abreviada, con algunas modificaciones y actualización, con publicaciones hasta febrero del 2020 (7–15 y otras).

El riesgo de sepsis neonatal precoz es de sólo 0,21 % en los RN asintomáticos con antecedentes de riesgo, de 2,6 % cuando el examen es dudoso y de cerca de 11 % cuando hay enfermedad clínica en el examen. Sin embargo, la sospecha de sepsis neonatal es uno de los diagnósticos más comunes que se hacen en la UCIN(16–18) y lamentablemente muchos recién nacidos (RN) son tratados como si estuvieran infectados, cuando en realidad no lo están y reciben antibióticos innecesariamente. Por ejemplo, hasta 65%-95% de los RN ingresados a las UCIN reciben antibióticos empíricos por sospecha de sepsis neonatal precoz, (19–21) pero sólo 1% a 5% de ellos tiene hemocultivos positivos. (21–23) Esto tiene serias consecuencias que, entre otras, incluyen las siguientes (20):

- ✓ Efectos adversos de los antibióticos usados innecesariamente
- ✓ Hospitalización prolongada innecesaria
- ✓ Dolor (punciones, muestras de laboratorio, vías)
- ✓ Sobreinfecciones (micóticas u otras)
- ✓ Gastos significativos en salud por uso innecesario de antibióticos, laboratorio, días de internación, tiempo de enfermería y otros
- ✓ Resistencia bacteriana
- ✓ Impacto en la familia

La sospecha de sepsis neonatal es entonces un problema de salud pública de proporciones epidemiológicas y hasta

epidémicas, con impacto negativo en la salud individual, la salud pública y la economía.

El objetivo principal de este consenso sobre *sospecha de sepsis neonatal* es lograr modificar conductas clínicas cada vez que se sospecha sepsis neonatal, ya sea en RN internados (sepsis precoz versus tardía o asociada a los agentes de salud) o que se presentan luego del alta en consulta ambulatoria.

## ¿QUÉ ES SOSPECHA DE SEPSIS NEONATAL?

Como se señala antes, la sospecha de sepsis es uno de los diagnósticos más habituales efectuados en la UCIN y se asocia con serias consecuencias adversas por el abuso de antibióticos, ya que cada vez que hay “sospecha” muy pocas veces se confirma el diagnóstico de sepsis. Como dijo el Profesor James B. Hanshaw hace muchos años, los neonatólogos le dan antibióticos a los recién nacidos por dos “razones principales”, una es porque no respira, y la otra es porque respira.

La sepsis neonatal precoz se presenta dentro de las primeras 72 horas de vida, pero es muy baja su prevalencia, especialmente si se relaciona a cada vez que un clínico sospecha sepsis. Los patógenos más comunes son principalmente la *Escherichia Coli* y otros Gram negativos y el *Estreptococo β hemolítico* del grupo B, pero por supuesto existe una gran variedad de gérmenes. La incidencia de sepsis neonatal precoz es muy baja, de solamente 1 % nacidos vivos o menos, pero puede ser una enfermedad letal si no se diagnostica a tiempo y no se inicia tratamiento inmediato. La sepsis neonatal tardía o asociada a los agentes de salud es aquella que se presenta después de las 72 horas de vida, y es causada por patógenos del ambiente hospitalario o de la comunidad. Su incidencia varía de 0.6% a 14.2% en RN internados. (23–25) La sospecha de sepsis neonatal tardía no es tan frecuente como lo es la sospecha de sepsis neonatal precoz al ingreso a UCIN o con < 72 horas.

### La clínica neonatal y la sospecha de sepsis

El diagnóstico de sepsis en el RN no es fácil ya que muchos de los signos son inespecíficos. (26–28) Lo más preciso es que un examen físico normal y un RN asintomático tienen un elevado valor clínico con muy buen valor predictivo para saber casi con certeza que la sepsis no está presente. (9–11,20,26–28) Si bien es cierto que puede ocurrir bacteriemia en ausencia de signos clínico, esto es muy infrecuente y más aún si al evaluar al RN en forma sistemática y con la frecuencia necesaria siempre continúa con examen físico normal y asintomático. Asimismo, la evaluación frecuente del RN es crítica para reconocer los signos y síntomas que pueden variar de no específicos a fallo multiorgánico. El desafío en la práctica clínica incluye lo siguiente:

- Identificar rápidamente a los RN con alta probabilidad de sepsis e iniciar inmediatamente la terapia antimicrobiana.
- Distinguir los RN de "alto riesgo" asintomáticos y aquellos con signos clínicos que no requieren que se haga ningún estudio de laboratorio ni que se inicie tratamiento con antibióticos.
- Distinguir los RN de "alto riesgo" con signos clínicos que requieren evaluación clínica detallada y hemocultivos pero que no requieren que se inicie tratamiento empírico con antibióticos.
- Suspender la terapia antimicrobiana una vez que se considera descartada la sepsis.

Los signos y síntomas clínicos de la sepsis son inespecíficos y varían según la edad gestacional, la edad de presentación y la gravedad de la infección. Los signos de sepsis precoz y tardía se presentan en el Cuadro 1. La temperatura es un criterio, pero dentro de los 4 días de vida sólo el 10% con temperatura > 37,8 °C tiene hemocultivo positivo. (29)

La hipotermia o la fiebre por sí solas tiene un valor predictivo de sólo 20% y los signos cardiovasculares de

33%. La apnea-bradicardia y alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca suelen ser indicadores clínicos tempranos de la sepsis neonatal tardía. (30–36) Sin embargo, los signos clínicos de sepsis son un indicador mucho más sensible de la sepsis neonatal de inicio precoz que los parámetros hematológicos de laboratorio. Más importante aún es que, cuando el RN es asintomático, la probabilidad de sepsis es casi nula aún en presencia de factores de riesgo.

El diagnóstico y manejo de RN con sospecha de sepsis se basa en principios científicos modificados por el "arte y la experiencia" del clínico, el examen físico detallado con observación de signos y síntomas clínicos y la determinación de factores de riesgo relacionados al embarazo y parto. (20,37)

Las medidas preventivas para evitar la sepsis neonatal tardía o asociada al cuidado de la salud son bien conocidas y no se describirán en detalle aquí. Ellas incluyen, entre otras:

- Lavado de manos
- Alimentación con leche humana

**CUADRO 1. Aparición de los síntomas: diferencia entre sepsis precoz y sepsis tardía**

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	SEPSIS PRECOZ	SEPSIS TARDÍA
Apnea	+++	+++
Fiebre	++	+++
Dificultad respiratoria	+++	+++
Hipoxia	++	++
Mala alimentación	++	++
Letargia	++	++
Irritabilidad	++	++
Hipotermia	+	++
Cambios nivel de actividad	++	++
Hipotensión	+	+
Vómitos	+	+
Diarrea	+	+
Ictericia	0	+
Meconio	+	0
Convulsiones	+	+
Cianosis	+	+

0es <1%; + es 5 -10%; ++ es 10-25%; +++ es 25 -55%

La dificultad clínica es que la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la mayoría de los signos clínicos son bajos (3%-47%), como se muestra en el Cuadro 2, ya que estos signos pueden estar presentes por otras causas y no tratarse de sepsis. (30–32)

- c) Medidas protocolizadas relacionadas al uso de catéteres, antes, durante y después de la inserción
- d) No utilizar inhibidores de la bomba de protones
- e) Inicio de estimulación trófica y alimentación temprana para disminuir los días de nutrición parenteral

Los datos presentados en muchas de las citas anteriores y en otras(38–40) son una breve representación de la literatura existente que demuestra claramente que debemos enfocar con humildad nuestra capacidad, o falta de ella, para el diagnóstico de sepsis neonatal cuando “sospechamos” sepsis neonatal precoz y tardía. El Cuadro 2 muestra el bajo valor de varios signos clínicos sugerentes de sepsis neonatal.

En sospecha de sepsis neonatal tardía, 26% de los RN tiene hemocultivo positivo y 21% tiene sepsis clínica con “probable infección”. En RNPt <28 semanas de gestación con 17 días de vida solamente 34% presentaron sepsis tardía. La capacidad de predecir, cuándo un neonato prematuro hospitalizado tiene sepsis es de gran importancia. Sin embargo, con 7 parámetros clínicos en RNPt el VPP es de solamente 52%. (41–43)

En la Red de Investigación Neonatal del National Institute for Child Health and Human Development (NICHD), pese a que el 50% de los neonatos de muy bajo peso al nacer fueron tratados por 5 o más días con antibióticos, sólo el 1,9% de los RN presentaron hemocultivos positivos. Los RN <1000 gramos presentan el mayor riesgo de infección

tardía, 3 a 10 veces más que los RN a término, y el 65% de ellos cursa con uno o más episodios de infección durante su estancia en UCIN. De estos, el 39% son considerados infectados en base a datos clínicos (ver “sepsis clínica” más adelante), pero sin confirmación en el hemocultivo. (44)

A raíz del bajo valor predictivo clínico de la presencia de síntomas, se siguen explorando otras pruebas que puedan ayudar en la detección precoz en casos de sospecha de sepsis. Por ejemplo, la variabilidad y las desaceleraciones de la frecuencia cardíaca como predictor de sepsis. (34–36,45–47) Cuando el índice aumenta, por ejemplo, de un índice basal de 0,42 a 4,5, la correlación con sepsis es significativa y puede ser un complemento útil a la observación clínica convencional y para la práctica del futuro.

### Sospecha de sepsis precoz, “calculadora” de riesgo de sepsis neonatal, clínica neonatal, corioamnionitis y rotura prematura de membranas

Sospecha de sepsis neonatal (presunta infección, “a descartar sepsis”), es muy frecuentes en la UCIN, sobre todo poco después de nacer y antes de las 72 horas de vida. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el RN no tiene sepsis.

Los factores de riesgo para sepsis neonatal precoz incluyen:

- ✓ fiebre intraparto

CUADRO 2. Escaso valor predictivo positivo de signos clínicos sugerentes de sepsis neonatal

SIGNO CLÍNICO	PREVALENCIA (%)	VPP# (%)	OR	IC DE 95%
Apneas/ Bradicardia	54,8	14,5	1,58	1,14–2,18
Síntomas digestivos *	46,3	13,9	1,26	0,92–1,72
Requerimientos de O <sub>2</sub>	36,6	16,8	1,78	1,29–2,45
GB: Inmaduro/Totales > 0,2	33,1	16,7	1,39	0,97–1,97
Aumento en apoyo de VM	29,2	17,4	1,8	1,31–2,47
Intolerancia alimentaria	25,4	15,4	1,4	1,0–1,96
Letargia/ Hipotonía	22,7	19,6	2,11	1,52–2,92
G. Blancos > 20.000	22,0	15,1	1,12	0,76–1,66
Inestabilidad Térmica	10,8	10,2	0,78	0,45–1,66
Acidosis metabólica	8,6	22,4	2,21	1,42–3,44
Hiperglicemia	8,3	18,2	1,63	1,0–2,66
Neutropenia (<1500 )	8,0	20,7	1,68	0,99–2,85
Hipotensión	4,6	31,3	3,49	2,09–5,82

#VPP: Valor Predictivo Positivo.

\*Incluye: distensión abdominal, intolerancia gástrica, residuo gástrico o sangre en deposiciones. (30)

- ✓ corioamnionitis
- ✓ duración de ruptura de membranas
- ✓ colonización por estreptococo Grupo B y horas de su tratamiento antenatal
- ✓ necesidad de antibióticos intraparto
- ✓ líquido amniótico de mal olor
- ✓ taquicardia fetal
- ✓ acidosis fetal
- ✓ edad gestacional

Aún en presencia de factores de riesgo, cuando el examen físico es normal y el RN está asintomático, el valor predictivo para decir que ese RN no tiene sepsis en ese momento es realmente muy elevado. Diferente a esto es el valor predictivo positivo para confirmar sepsis ante la presencia de riesgos y de signos y síntomas clínicos. La “calculadora” de riesgo de sepsis neonatal precoz, descrita originalmente por el grupo de Kaiser Permanente en California (<https://neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org>), realizó una estratificación cuantitativa del riesgo para sepsis precoz basada en la evolución clínica en las primeras 12-24 horas de vida en RN > 34 semanas de gestación(10,15) (modificado en Cuadros 3 y 4 a continuación) y calcula la probabilidad de sepsis temprana por 1000 recién nacidos vivos (‰). A menor edad gestacional, los mismos riesgos tienen más probabilidad de infección real, pero muchos RNp no tienen sepsis neonatal confirmada. La evidencia para la estratificación de riesgo de sepsis neonatal precoz incluye algoritmos categóricos que usan factores de riesgo intraparto (ver antes), exámenes físicos en serie para detectar la presencia de signos clínicos de enfermedad después del nacimiento y evaluaciones de riesgo multivariadas basadas en factores de riesgo intraparto y exámenes neonatales.

Si un RN está asintomático y con buena apariencia, la probabilidad de sepsis es bajísima (<0,21 ‰) y el número

necesario para tratar (NNT) es de 9370. Por lo tanto, a ellos hay que dejarlos con la madre, “no tocarlos”, no interferir con el vínculo madre-hijo, no hacer estudios y, luego de cuidados de rutina, dar de alta cuando corresponda. Por otro lado, los RN con aspecto clínico “dudoso” tienen un NNT de 823 y representan el 11% de todos los RN vivos, con un riesgo de sepsis neonatal precoz también muy bajo, de 2,6 ‰. Por último, los RN con enfermedad clínica tienen un riesgo de sepsis neonatal precoz de 10,9 ‰ y representan alrededor del 4% de los RN. El NNT en este grupo de RN es de 118 por cada RN con sepsis confirmada (Cuadro 3).

O sea:

- ✓ RN con riesgos, pero asintomático: observar, evaluar y no interferir con el vínculo madre-hijo. No hacer ningún estudio en RN asintomáticos. (Salvo que el riesgo calculado a priori ‰ sea elevado o muy elevado, por ejemplo > 6-7 ‰).
- ✓ Ante la duda clínica, tomar hemocultivos, pero no iniciar antibióticos y asegurar observación clínica junto a la madre cada 2-4 horas. Si algo cambia clínicamente al transcurrir las horas, iniciar antibióticos.
- ✓ En RN sintomáticos (aún con score de riesgo bajos como <0,65 ‰): hemocultivos, laboratorio y antibióticos rápidamente. Si al pasar las horas los síntomas desaparecen y los hemocultivos y el laboratorio son negativos, suspender antibióticos en 48-72 horas.

La clave es combinar los factores de riesgo maternos con el estado clínico del RN para refinar el riesgo de sepsis neonatal precoz. Por ejemplo, no es lo mismo el riesgo de temperatura materna > 38 °C, que el de rotura prolongada de membranas ≥ 18 horas, que el uso de antibióticos maternos de amplio espectro, o que haya sido insuficiente (< 4 horas) el antibiótico específico para estreptococo, o la combinación de algunos o de todos los factores en RN que están sintomáticos que en aquellos asintomáticos.

### CUADRO 3. Recomendaciones clínicas desarrollado por Kaiser Permanente para RN > 34 semanas de gestación (con riesgo global de 0,52 ‰); modificado de <https://neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org>

EXAMEN CLÍNICO (<12 HORAS)	NNT	RECOMENDACIÓN CLÍNICA	CONTROLES - EVALUACIÓN
RN NORMAL 85% de los RN	9370	Dejar con su madre, no interferir con vínculo madre-hijo, no hacer estudios; dar de alta cuando corresponda*	Rutina
¿DUDA? 11% de los RN	823	CULTIVAR*	c/2-4 horas por 24 horas
RN ANORMAL 4% de los RN	118	Cultivo + ATB SIN DEMORAR	UCIN

\*Salvo que el riesgo calculado ‰ sea elevado.

#### CUADRO 4. Ejemplo de “score” calculado global bajo (0,23 ‰), y de su variabilidad según el examen clínico al pasar las horas

EXAMEN CLÍNICO (12 - 24 HORAS)	RIESGO	RECOMENDACIÓN CLÍNICA	CONTROLES - EVALUACIÓN
RN NORMAL	0,10‰	Dejar con su madre, no interferir con vínculo madre-hijo, no hacer estudios y dar de alta cuando corresponda	Rutina
¿DUDA?	1,16‰	CULTIVAR	c/2-4 horas por 24 horas
RN ANORMAL	>10 ‰	Cultivo + ATB SIN DEMORAR	UCIN

Un ejemplo: embarazo de término, madre con 39,1 °C, ruptura de membranas de 5 horas, tamizaje para estreptococo no realizado, ampicilina y gentamicina 2 horas antes del nacimiento. El RN requiere ventilación en sala de partos. Ingres a UCIN por dificultad respiratoria, con acidosis metabólica y signos de shock. En este caso o similares, no se requiere ningún “calculador” para proceder a tomar hemocultivos e iniciar antibióticos inmediatamente ya que el riesgo de sepsis neonatal precoz puede variar entre 4 ‰ y 140 ‰. Aun cuando el “calculador” dijese que el riesgo es bajo y se estima en 0,50 ‰, no se puede esperar. Luego de establecer los tratamientos inmediatos con antibióticos sin demoras, habrá que cuidar muy bien al RN y esperar la evolución clínica y los resultados de hemocultivos.

Para RN sin tanta sintomatología como este, cuando el score o puntaje asignado por la “calculadora” muestra un score de algo elevado (por ejemplo > 1,60 ‰), el uso o no de antibióticos depende de la evaluación clínica (Cuadro 3).

Tomemos otro ejemplo: Madre afebril, tamizaje de estreptococo negativo, RPM 12 horas, RN nace en buenas condiciones. Sin embargo, a las 8 horas comienza con quejido, taquipnea, desaturación a 88%, y requiere oxígeno; su temperatura es 36 °C. Obviamente, sin score de riesgo aumentado, pero con clara y potencialmente grave sintomatología, deben realizarse hemocultivos y comenzar antibióticos sin demoras.

#### ¿Hay que tratar empíricamente a todos los RN con dificultad respiratoria?

La respuesta es no. Si bien existen muchas situaciones diferentes en la clínica cotidiana, muchos RNpt tienen dificultad respiratoria y no tienen ni sepsis ni neumonía. Un ejemplo diferente, que deseamos aclarar debido a lo mencionado en el X Consenso original, es el de un RN sin factores de riesgo, con cesárea electiva, que desarrolla taquipnea y requerimiento de oxígeno. Aunque esto dure más de 6-12 horas, no es indicación por sí misma de tomar hemocultivos y utilizar antibióticos.

#### ¿Hay que tratar empíricamente a todos los RN con corioamnionitis materna?

La respuesta es claramente *no*. (48-53) El hacerlo se basó tradicionalmente en que un 90% de las fallas de respuesta a antibióticos en la madre se asoció con sepsis neonatal precoz. Obviamente, si la madre con infección amniótica comprobada recibe adecuado tratamiento con antibióticos, la posibilidad de sepsis neonatal es muy baja. Además, en RN > 35 semanas expuestos a corioamnionitis, solamente entre 0,47%-1,24% tienen cultivos positivos; algo más elevado en RN <35 semanas (4,8% a 16,9%). Esto es clara prueba que no hay que iniciar antibióticos de rutina en todos los RN expuestos a corioamnionitis. Hacerlo llevaría ingresar cientos (o hasta miles) de RN para encontrar uno que realmente tenga infección. El número necesario para tratar (NNT) en los >35 semanas es de 80 a 210, pero en el caso de RNpt el NNT es de 6 a 21, por lo que en ellos se justificaría algo más el inicio de antibióticos. Estudiar la placenta histológicamente no agrega información sustancial para decidir iniciar tratamiento o prolongar el uso de antibióticos. (49) Todo esto sugiere que debemos abandonar la recomendación de tratar con antibióticos a los RN > 34 semanas asintomáticos con antecedentes de corioamnionitis. En RN asintomáticos durante exámenes clínicos realizados al lado de su madre en internación conjunta, se logra descender significativamente las punciones venosas, las extracciones de sangre, el uso de antibióticos y, tal vez más importante, se evita la separación madre-RN. Con esta práctica clínica se logra descender en hasta más de 92% el uso de antibióticos sin ningún evento adverso. (53) Las evaluaciones clínicas repetidas al lado de la madre son un componente esencial para identificar a los RN que no tienen sepsis neonatal precoz cuando se sospecha sepsis.

En un estudio realizado sobre 608.014 RN > 34 semanas en 14 hospitales, (8) se logró estratificar el riesgo de sepsis neonatal según algunas variables maternas, del parto y la presentación clínica RN. Se definieron así 3 grupos:

1. Tratar empíricamente 4,1%

2. Estudiarlos por sospecha, con tratamiento condicional 11,1%
3. Sólo observación continua 84,8%.

La incidencia de sepsis con hemocultivos positivos fue 8,4%, 1,2% y 0,11% respectivamente para los grupos 1, 2 y 3. Esto ha conducido a disminuir el uso y tiempo de antibióticos en la red de hospitales participantes. “El calculador” de sepsis es un software que calcula un riesgo individual en relación a ciertos puntos de riesgo en el periparto y en la evolución clínica del niño, en particular en las primeras horas de vida. Este ha sido evaluado en numerosas publicaciones, algunas ya mencionadas y otras citadas en las referencias bibliográficas. (54–57)

### ¿Hay que tratar empíricamente a todos los recién nacidos con ruptura prolongada de membranas?

La respuesta es *no*. Y se aplica lo mismo que lo anterior.

1. Los RNT  $\geq 37$  semanas asintomáticos: NO iniciar antibióticos, aunque haya rotura prolongada de membranas, corioamnionitis u otros factores de riesgo.
2. Los RNT  $\geq 37$  semanas sin riesgos (por ejemplo, cesárea electiva), pero con signos de dificultad respiratoria durante su transición, deben ser observados.
3. Los RNT  $\geq 37$  semanas con riesgos y dificultad respiratoria grave o leve- moderada de  $> 6$  horas de vida, deben ser cultivados y, según el caso, ser tratados con antibióticos de amplio espectro hasta obtener resultado de cultivos.
4. Los RNT  $\geq 37$  semanas con signos moderados a severos compatibles con sepsis neonatal deben recibir antibióticos empíricos rápidamente, hasta obtener resultado de los cultivos. De ser positivos, debe realizarse punción lumbar, si es que no se ha hecho previamente.
5. En situaciones de riesgo (RPM  $\geq 18$ -24 horas; corioamnionitis o estreptococo materno tratado parcialmente) sin síntomas neonatales: observar.
6. Si se tomaron hemocultivos y se iniciaron antibióticos: si el RN sigue clínicamente asintomático y los cultivos son negativos, (con o sin recuento de blancos normales y niveles de proteína C reactiva (PCR) bajos), no se justifica continuar con los antibióticos por más de 48 horas o como máximo 72 horas.
7. Los RN Pt  $\leq 34$  semanas con factores de riesgo reconocidos o tradicionales y con signos y síntomas clínicos sugerentes de infección, deben cultivarse y ser tratados con antibióticos inmediatamente.
8. Los RN  $\leq 34$  semanas que se observan bien o presentan signos leves, inespecíficos o mínimos, sin factores de riesgo (corioamnionitis, o rotura prematura de membranas o colonización materna parcialmente tratada), deben ser observados. Si el RN presenta deterioro

clínico se debe tomar cultivos e iniciar tratamiento rápidamente.

9. A los RN con clínica evidente en las primeras 12 horas hay cultivarlos rápidamente e iniciar ampicilina + aminoglucósido empíricamente.
10. En casos de presentación clínica dudosa, se debe cultivar y observar o bien iniciar antibióticos según el riesgo.
11. En casos asintomáticos: observación continua ya que el riesgo es muy bajo.
12. Si se iniciaron antibióticos: evaluar a conciencia si realmente se justifica continuar con los antibióticos por más de 48 a 72 horas.

Para finalizar esta sección, resumimos los siguientes aspectos.

- ✓ No existe un método infalible para anticiparse al desarrollo de sepsis precoz en todos y cada uno de los RN.
  - ✓ La observación y evaluación clínica frecuente y detallada, sobre todo en las primeras 36 horas de vida, es fundamental.
  - ✓ El riesgo de sepsis neonatal precoz en RN aparentemente sanos (incluso siendo hijos de madres con diagnóstico clínico de corioamnionitis o ruptura prolongada de membranas) es muy bajo y no hay que iniciar antibióticos de rutina.
  - ✓ La calculadora es un método de utilidad para reflexionar sobre las decenas o cientos de miles de RN tratados con antibióticos innecesariamente en la región Latinoamericana.
  - ✓ La validación prospectiva de la eficiencia y seguridad de la calculadora de riesgo de sepsis neonatal precoz ha sido publicada por varios autores.
  - ✓ La calculadora de riesgo no es “la” respuesta para todos los RN, pero es una estrategia meritoria para la práctica clínica ante RN con sospecha de sepsis neonatal precoz para justipreciar lo siguiente:
    - o ¿A qué RN dejar con su madre, no interferir con el vínculo madre-hijo, no hacer ningún estudio y dar de alta cuando corresponda?
    - o ¿A qué RN evaluar con hemocultivo y observación clínica frecuente, sin iniciar antibióticos?
    - o ¿En qué RN iniciar antibióticos?
- ¿Existe la “sepsis clínica”? Existen diversas definiciones de “sepsis clínica” en RN, y aún está pendiente contar con una definición universalmente aceptada. (58,59) El “estándar de oro” de sepsis confirmada es por hemocultivo positivo. Cuando los hemocultivos y cultivos de otros sitios habitualmente estériles son negativos pero el RN presenta signos y síntomas muy claros compatibles con infección, se considera que se trata de “sepsis clínica” siempre y cuando se hayan descartado los diagnósticos diferenciales mencionados luego.



Para aceptar como diagnóstico a la “sepsis clínica”, se deben cumplir una serie de criterios y el primero es que tiene que haber signos y síntomas clínicos sugerentes. La combinación de exámenes de laboratorio se describe más adelante. *Una PCR positiva raramente representa infección real. Su valor negativo es mucho más predictivo de no infección.*

De 164.744 hemocultivos obtenidos de 99.796 RNpt de muy bajo peso al nacer con sospecha de sepsis tardía, solo 8,9% fueron positivos. Estos datos muestran que cerca 90.000 RNpt en los que se sospechó sepsis neonatal tardía, no tienen hemocultivo positivo. Por tanto, es necesario no abusar del concepto de “sepsis clínica” (60–62) para no usar antibióticos innecesariamente. Es cierto que puede existir un RN con hemocultivos negativos, pero con infección documentada en autopsia, sobre todo en sepsis tardía y no en sospecha de sepsis precoz. Por otra parte, ante cultivos negativos y signos claros de sepsis neonatal tardía debe considerarse la posibilidad de una causa infecciosa no bacteriana, como hongos y virus (63) y otros diagnósticos diferenciales de sepsis neonatal que se describen más adelante. Es cierto que la sepsis neonatal puede ser mortal o impactar el neurodesarrollo para toda la vida y por ello debe ser tratada inmediatamente sin demoras. Pero esto no justifica el abuso de antibióticos a los que se somete a muchos RN por “sepsis clínica” (64), ya que los signos clínicos de probable infección no poseen un valor predictivo positivo elevado, como se muestra antes en Cuadros 1 y 2.

Asimismo, en sospecha de sepsis precoz, un RN asintomático casi con seguridad no tiene sepsis y no hay que iniciar antibióticos, para lo cual “el calculador” de sepsis ha demostrado mucha utilidad. Lo que es real es que se tratan muchos RN con sospecha de sepsis, para efectivamente tratar un niño con sepsis. (64) Si se toman hemocultivos y se inician antibióticos en RN asintomáticos, hay que suspenderlos cuanto antes (48-72 horas) si los hemocultivos son negativos y el RN sigue asintomático.

- ✓ **Sepsis definitiva:** presencia de signos clínicos más aislamiento del agente infeccioso de sangre o de líquido cefalorraquídeo (LCR).
- ✓ **Sepsis dudosa:** presencia de signos clínicos, más 2 parámetros de cribado positivos más cultivo de sangre/LCR negativo que descartan sepsis.
- ✓ **Sin sepsis:** RN asintomático, o con presencia de signos clínicos inespecíficos, con resultados de cribado para sepsis negativas y cultivos negativos.
- ✓ **Sepsis clínica:** RN con signos clínicos muy claros y compatibles con infección, pero con hemocultivos y cultivos de otros sitios habitualmente estériles negativos, habiendo descartado los diagnósticos diferenciales mencionados antes.

**Hemocultivos.** Por cierto, no hay que obtener hemocultivos cada vez que se sospeche sepsis, ya que, como vimos, la probabilidad de que realmente sea sepsis es extremadamente baja si el RN está asintomático.

La bacteriemia se define como presencia de bacterias en sangre demostrada por un hemocultivo positivo. El término funguemia hace referencia a la presencia de hongos en sangre. El diagnóstico de certeza de bacteriemia y funguemia se realiza mediante el hemocultivo.

### Técnica de extracción de los hemocultivos y riesgo de contaminación

No podemos describir aquí todos los factores involucrados con las técnicas, las que están descritas en detalle en la publicación original de EDISIBEN. (6) Haremos un resumen de ello.

- o Muestra de sangre preferentemente por punción venosa o arterial.
- o La sangre arterial no ha demostrado ventajas sobre la venosa.
- o En RN que tienen catéteres umbilicales podría obtenerse la muestra de sangre.
- o Algunos estudios de hace muchos años muestran que un hemocultivo de catéter umbilical arterial o venoso es muy útil si el resultado es negativo. Si es positivo hay que considerar varios aspectos. El principal es si se trata de un RN sintomático y también cuántas unidades formadoras de colonias/ml (UFC/ml) hay de un único germen aislado.
- o No se aconseja la extracción de sangre de catéteres venosos percutáneos, salvo en aquellos casos de sospecha de sepsis por catéter.
- o El método recomendado para el diagnóstico de infección relacionada a catéteres venosos centrales es el hemocultivo cuantitativo de la muestra sanguínea.
- o La recuperación de microorganismos en el hemocultivo obtenido a través del catéter puede corresponder al arrastre de las bacterias que han colonizado la superficie interna del catéter lo que aumenta los falsos positivos. (65,66)
- o Evitar contaminación es esencial con normas de asepsia estrictas.
- o Volumen de la muestra: Un volumen inadecuado es una causa frecuente de falsos negativos en > 50% de los casos. (67) Se recomiendan entre 1 a 2 ml de sangre. A mayor volumen de sangre, mayor es la sensibilidad del hemocultivo.
- o Dilución respecto al medio de cultivo: Mantener la relación 1:5 a 1:10 entre la muestra de sangre y el volumen del medio de cultivo en el frasco utilizado. Esta proporción permite neutralizar las propiedades bactericidas

de la sangre y de los agentes antibacterianos que podrían estar presentes en la muestra. (67-70)

- o **Asepsia de la piel:** clorhexidina acuosa al > 0,5% (1-2%). La preparación inadecuada de la piel ha demostrado ser la causa más frecuente de hemocultivos contaminados.
- o **Frasco de Hemocultivo (HC):** La desinfección del tapón del frasco de HC disminuye el número de muestras contaminadas. Si el RN está con tratamiento antibiótico, se recomienda utilizar tubos de HC Bact-ALERT®. Estos frascos neutralizan parcialmente el antibiótico presente en la sangre.
- o **Transporte:** Lo más rápidamente posible para ser introducidos en la incubadora del sistema automático a 35 °C. Esto debe realizarse lo antes posible, con un máximo de 2 horas desde que se tomó la muestra. En caso de que no sea posible y el transporte se demore, las botellas de HC para sistemas automáticos deben mantenerse a temperatura ambiente sin quedar expuestos a la luz solar directa y sin superar las 18 horas para no afectar la viabilidad bacteriana. (71)

#### ¿Infección verdadera o se trata de un contaminante?

- o Si bien la posibilidad de contaminación es más alta en catéteres umbilicales que en hemocultivo periféricos, (72) estos también se contaminan, sobre todo con gérmenes que estén colonizando la piel del RN. Obviamente, la ventaja de tomar la muestra del catéter es que no causa dolor y que, a veces, la dificultad para obtener sangre por punción venosa es un problema real.
  - o De los hemocultivos falsos positivos, > 66% se deben a *Estafilococo coagulasa negativo* (epidermidis), con recuento bajo de colonias bacterianas.
  - o La sepsis por *Estafilococo epidermidis* existe en RN, sobre todo en sepsis tardías cuando el RN tiene síntomas y si el germen crece en hemocultivos de dos o más muestras de 1 ml, tomadas casi simultáneamente de diferentes sitios. (73)
  - o Los Gram negativos también pueden ser contaminantes.
  - o Sugiere contaminación el aislamiento de uno de los microorganismos que suelen ser parte de la flora de la piel.
- La presencia de contaminantes es más probable cuando (74-76):
1. Crecen múltiples especies en el mismo hemocultivo.
  2. Diferentes especies crecen en dos hemocultivos diferentes.
  3. Solamente uno de varios hemocultivos resulta positivo.
  4. Germen en la mitad o menos de los hemocultivos obtenidos en RN asintomáticos.
  5. Inadecuados cuidados del sitio de obtención del cultivo y del lavado de manos.

#### Procesamiento de los hemocultivos

**Sistemas automatizados para diagnóstico bacteriológico (77-79).** La automatización de hemocultivos representa un gran avance respecto del sistema manual. Los sistemas de monitoreo continuo en hemocultivos permiten mejorar la eficacia, ofrecen mayor sensibilidad, y disminuyen el tiempo de detección de los microorganismos, el uso prologado de antibióticos y los días de estancia hospitalaria. Además, reducen el tiempo de trabajo y los costos.

- ✓ Métodos radiométricos y no radiométricos por espectrofotometría infrarroja.
- ✓ Sistemas de monitorización continua: se caracterizan por manipulación reducida, agitación continua de los frascos, notificación inmediata de los resultados positivos, con técnicas no invasivas para la lectura. Existen modelos de diferentes marcas que detectan.

Lo importante es que cada UCIN conozca bien con qué sistema cuentan en el laboratorio correspondiente.

#### ¿Cuántos Hemocultivos?

La recomendación general es obtener dos hemocultivos en un período breve entre uno y otro, de diferente sitio de punción. Esto muchas veces no es posible en la práctica neonatal. Si se sospechara endocarditis, se recomienda obtener 2 hemocultivos iniciales y, si estos no muestran crecimiento en las primeras 24 h, obtener una segunda toma de 2 hemocultivos más.

El tiempo de incubación para que el hemocultivo muestre positividad difiere significativamente según el tipo de organismo, el método de cultivo y si se trata de sepsis temprana o tardía. Puede suceder en 6-18 horas o hasta 3 días. En general, si el inicio del crecimiento de la bacteria en hemocultivos requiere > 3 días, se considera que podría tratarse de un contaminante.

**Urocultivo en sospecha de sepsis.** No se recomienda en casos de sospecha de sepsis neonatal precoz. En casos de sospecha de sepsis tardía, la incidencia de infección del tracto urinario (ITU) no es elevada pero muchas veces debe cultivarse la orina. De acuerdo con la Academia Americana de Pediatría las ITU se establecen en los RN cuando hay bacteriemia por lo cual se debe considerar la toma de urocultivo.

La ITU incluye una variedad de trastornos que afectan el estado general del RN, desde infecciones asintomáticas hasta condiciones que amenazan la vida. La incidencia de ITU se estima en 0,5 a 1% para RNT y 3 a 5% en RNpt. La proporción de recurrencia y de complicaciones es de alrededor del 12-30%, con un riesgo mayor en lactantes menores de 6 meses y aquellos con reflujo vesicoureteral.

El método para la colección apropiada de muestra urinaria se ha debatido extensamente. En menores de 2 años con presumible ITU, la muestra urinaria por catéter o sonda vesical o por punción/aspiración supra púbica ofrecen la menor posibilidad de contaminación de la muestra, sin embargo, estos métodos son invasivos, estresantes y dolorosos.

Obtener una muestra durante la mitad de la micción (no al comienzo), previo aseo no es para nada sencillo en RN y menos en RNpt. La bolsa plástica perineal es un método poco válido por su alto riesgo contaminación y falsos positivos (25 a 50%). La bolsa no debe permanecer más de 20 minutos colocada. En caso de no obtener orina en este tiempo, se debe cambiar la bolsa repitiendo el lavado de la zona. Una vez recogida la muestra, hay que retirar la bolsa inmediatamente y cerrarla adecuadamente, sin pasar la orina a otro recipiente. (80,81) Es cierto que la muestra con bolsa recolectora de orina se asocia con elevada incidencia de contaminación y resultados falsos positivos, y consecuentemente con tratamiento innecesario. Sin embargo, haciendo las cosas minuciosamente y siendo bien precisos en la interpretación de laboratorio, pueden obtenerse resultados valiosos en la práctica clínica sin procedimientos invasivos. Por ejemplo, aunque haya muchos leucocitos por campo, si el cultivo es negativo el RN no tiene infección urinaria. Además, en caso de un urocultivo positivo obtenido por la bolsa en el que hubiera dudas en su interpretación, hay que obtener una muestra estéril por punción o sonda vesical antes de iniciar tratamiento antibiótico.

El cateterismo vesical es un método más fiable que la bolsa para diagnóstico de ITU. El riesgo de introducir infecciones con la sonda es bajo si la técnica es aséptica. Se deben descartar los primeros mililitros de orina para evitar falsos positivos. (82)

La punción suprapúbica (PSP) bien realizada es considerada como el estándar de oro para la recolección de orina por su mínima probabilidad de contaminación (<5% de falsos positivos). Sin embargo, por lo invasivo de la técnica, no se debe hacer de rutina y se restringe su uso como prueba de confirmación o en situaciones en que se requiere un diagnóstico válido e inmediato; dicha técnica se limita al medio hospitalario. (80-83) Para que la técnica sea eficaz es necesario un adecuado volumen de orina en la vejiga, lo que normalmente se evalúa indirectamente a través de la falta de orina en el pañal, (82) con palpación de la vejiga o en forma directa con ultrasonografía. La guía ecográfica durante la realización de la PSP aumenta significativamente el éxito de la técnica, reduciendo la necesidad de punciones repetidas en RN. (82) En los casos no urgentes, la aplicación de anestesia local una hora antes del procedimiento ha mostrado ser eficaz en la reducción del dolor.

En todos los casos, para tener una muestra de orina adecuada y no contaminada hay que seguir los procedimientos descritos junto con uso de guantes estériles y medidas antisépticas completas.

### Interpretación del urocultivo

La precisión diagnóstica de un cultivo de orina depende primero de su sospecha (por ejemplo, escaso aumento de peso, ictericia prolongada, hipertermia sin causa aparente y otros) y de la apropiada evaluación de las UFC/ml que permita distinguir entre colonización e ITU. El diagnóstico de ITU se confirma con la presencia de al menos  $5 \times 10^4$  UFC/ml, en orina obtenida por catéter uretral o PSP con técnica estéril, con lo cual alcanza sensibilidad > 91% y valor predictivo positivo > 96%. (84,85) Algunos consideran ITU entre  $10^4$  y  $10^5$  UFC/ml, pero con PSP con técnica estéril,  $\geq 1.000$  UFC/ml de un solo microorganismo es positivo ya que la orina en la vejiga no contiene gérmenes, y  $\geq 10.000$  UFC/ml cuando crecen 2 microorganismos diferentes. (86)

### Punción lumbar (PL)

La meningitis neonatal es infrecuente, pero se asocia a elevada mortalidad y discapacidad a largo plazo(87) y es más frecuente en la sepsis neonatal tardía que en la precoz. La incidencia de meningitis es 0,2-0,3 ‰ nacidos vivos pero en RNpt es 0,5-1,4 ‰. (88) La PL es fundamental para el diagnóstico de meningitis, pero no se recomienda hacer PL en sospecha de sepsis neonatal precoz. Se recomienda realizar PL en RN >72 horas de vida, sintomáticos con sospecha de sepsis tardía, aunque la incidencia es baja entre 1,5% y 3,5%. (89-91) En RN < 72 horas realizar PL sólo si hay sospecha elevada de meningitis.

Los valores normales del citoquímico del LCR se presentan en el Cuadro 5.

La **aspiración gástrica** para tinción o cultivo no es de utilidad y puede confundir en la clínica. No se recomienda.

Los **aspirados del tubo endotraqueal** tampoco se recomiendan, ya que conducen al sobre diagnóstico de neumonía asociada al ventilador y aumenta el uso innecesario de antibióticos. Obtenidas muy poco tiempo después de la intubación, más de 5 polimorfonucleares por campo y un cultivo positivo tienen un valor predictivo positivo de neumonía de alrededor de 80% solamente. Por otro lado, luego de varias horas o días de intubación, la colonización con gérmenes Gram positivos y Gram negativos es frecuente. La correlación de los mismos organismos identificados con episodios de sepsis es muy baja (19%). Por lo tanto, la evaluación rutinaria de cultivos del aspirado de secreciones endotraqueales no es útil y no se recomienda de rutina.

Tampoco se recomienda el cultivo de rutina de la punta del tubo endotraqueal.

Si un RN tiene signos y síntomas de neumonía clínica con radiografía anormal y sin buena respuesta a antibióticos, la citología y cultivo del aspirado del tubo puede tener utilidad si se identifica un solo germen, por ejemplo, pseudomonas o estreptococo y hay más de 8-10 polimorfonucleares por campo.

## LABORATORIO EN CASOS DE SOSPECHA DE SEPSIS

No existen pruebas de laboratorio confirmatorias en sospecha de sepsis.

La leucopenia y la leucocitosis ofrecen baja sensibilidad y especificidad para predecir sepsis. Recuentos tan altos como 40.000 o 50.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> pueden observarse en RN sanos en las primeras 24-72 h de vida. La leucopenia (< 5.000/mm<sup>3</sup>) tiene más valor, en especial en RN sintomáticos en las primeras 24-48 h de vida, aunque la sensibilidad no supera el 50%. El límite inferior característico del recuento de neutrófilos es de 1500/mm<sup>3</sup>. Neutropenia leve es 1000-1500/mm<sup>3</sup>, moderada 500-1000/mm<sup>3</sup> y severa < 500/mm<sup>3</sup>. La neutropenia ofrece sensibilidad del 85% para predecir sepsis temprana y 60% en todo el período neonatal. Además, pueden observarse neutropenia y plaquetopenia en neonatos de madres con preeclampsia, por efecto de hormonas de estrés que afectan a las células marginales o a las reservas de la médula.

El resultado del cociente inmaduros/totales  $\geq 0,2$ , no es de valor para predecir sepsis en los casos de sospecha de sepsis neonatal. Su sensibilidad es de 80-85% en la sepsis temprana y 60% en la sepsis tardía. El valor predictivo negativo es de 95% a 99% en la sepsis temprana y de 50% a 55% en la sepsis tardía.

El recuento plaquetario entre 100.000 y 150.000/mm<sup>3</sup> es frecuente en RN sanos. La trombocitopenia suele estar presente en el 50% de los RN con sepsis bacteriana, aunque no es de valor para el diagnóstico inicial ya que aparece tardíamente, y debido a su baja sensibilidad y especificidad tiene una utilidad relativa. La plaquetopenia  $\leq 50,000/mm^3$  no es de gran valor en sospecha de sepsis (Cuadro 6).

La **proteína C reactiva (PCR)**, puede alcanzar cerca del 99% de valor predictivo negativo para determinar sepsis neonatal precoz. O sea, con un valor de PCR inicial normal, uno puede decir casi con el 100% de seguridad que el RN no tiene sepsis neonatal precoz. Por otro lado, los valores elevados son muy difíciles de interpretar ya que hay muchas causas que pueden elevar la PCR. La PCR > 10-12 mg/l no es de utilidad en sospecha de sepsis. La PCR cualitativa es peor aún. La mala sensibilidad de la PCR inicial aumenta con mediciones seriadas durante 72 horas. Su valor entonces no es de utilidad clínica ya que a las 48-72 horas de vida un clínico avezado y dedicado ya sabrá si el RN tiene o no sepsis, mejor que una prueba de laboratorio. Pese a la evidencia existente, muchos clínicos siguen pinchando a los RN para obtener sangre y medir PCR, extrayendo sangre innecesariamente del RN y basar sus decisiones clínicas en “un valor sin valor” para justificar el inicio o la continuación de antibióticos infundadamente. Y esto tiene mucho peligro. Para resumir este tema claramente, citamos ahora una revisión y meta-análisis de 22 estudios publicada en febrero del 2020 (12)\*. (\*Este metaanálisis no estaba disponible en el momento del Consenso. Algunos miembros sugieren prudencia con las conclusiones de este metaanálisis.)

Claramente, la PCR tiene pésima especificidad para sepsis neonatal precoz y tardía. En una editorial que acompaña a esta publicación, los autores dicen en el título de dicha editorial, que evaluar la PCR en sospecha de sepsis neonatal tardía es una “basura peligrosa”(13) Además, usar

CUADRO 5. **Valores normales del líquido cefalorraquídeo (LCR) en la etapa neonatal**

PARÁMETROS	RN PRETÉRMINO	RN TERMINO
Leucocitos/mm <sup>3</sup>	< 40	< 30
Neutrófilos %	< 70	< 60
Proteínas mg/dl	< 250	< 170
Glucosa mg/dl	> 30	> 40
Glucosa LCR/sangre %	> 50	> 50

Tomado y modificado de: Fernández-Colomer B y col. (92)

## CUADRO 6. Valores predictivos, sensibilidad, y especificidad del hemograma

VARIABLE	SENSIBILIDAD %	ESPECIFICIDAD %	VPP %	VPN# %
Leucopenia < 5.000	13	90	50	58
Leucocitosis > 15.000	30	75	50	60
Neutropenia < 1.500	13	87	44	57
Neutrofilia > 7.500	43	80	44	58
Plaquetopenia	36	92	78	66

#VPN: Valor Predictivo Negativo.

la PCR en sospecha de sepsis neonatal aumenta los costos en salud sin necesidad y es como tirar el dinero a la basura o un despilfarro de dinero, peor aún en regiones de bajos recursos. Por otro lado, si es que se pensaba obtener esos 0,2-0,4 ml de sangre para una PCR, antes que “tirar a la basura” esa sangre tan preciada de un RN, es mejor agregarlos al volumen de sangre para el hemocultivo, lo que aumentará su sensibilidad.

La Procalcitonina (PCT) tampoco es de utilidad en sepsis neonatal precoz ni tardía. Es un reactante de fase aguda producido por los monocitos y hepatocitos y los niveles de PCT se incrementan fisiológicamente después del nacimiento. Por lo tanto su utilidad como marcador en sepsis de presentación temprana es muy limitado. (93,94) De nuevo, sacar sangre para esto es un desperdicio peligroso de sangre y de dinero. Además, la implementación del calculador de sepsis neonatal precoz es mucho mejor que las pruebas de laboratorio y se asocia con mejores resultados de salud y menores costos. Las pruebas, aún utilizadas en combinación, tienen escasa sensibilidad, especificidad, VPP y VPN (Cuadro 7).

El “buffy coat” es un frotis de células blancas teñido con naranja de acridina, se considera positivo cuando se

encuentran bacterias intracelulares y tiene buen valor predictivo positivo pero muy baja sensibilidad (Cuadro 7).

### Marcadores para el futuro y su valor en sospecha de sepsis

En la actualidad no existe un biomarcador de sepsis con sensibilidad y VPP cercanos al 100% (para identificar a todos los RN con infección) y con un VPN cercano al 100% (para descartar infección en aquellos RN con resultado realmente negativo). Para no extendernos mucho en este tema, referimos al lector interesado a leer varios de los trabajos evaluados por el grupo del X Consenso de SIBEN. Ojalá que en el futuro aparezca un marcador con las características mencionadas antes y que, además, provea el reporte del resultado muy rápido y a bajo costo.

**Ácido láctico.** El incremento en la concentración sanguínea de lactato (hiperlactacidemia) y acidosis láctica (hiperlactacidemia y pH bajo) se presenta en RN con sepsis grave o en choque séptico y se asocia con morbilidad y mortalidad significativas. Pero las mediciones de ácido láctico no sirven para nada en sospecha de sepsis neonatal precoz o tardía.

## CUADRO 7. Variables de laboratorio para predecir sepsis neonatal tardía

PRUEBA DE LABORATORIO	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	VPP (%)	VPN (%)	OR	IC 95%
Frotis buffy coat	25	100	100	66.7	11	1.3–91.9
Plaquetopenia	69	60	71	58	3.2	1.1–9.6
Plaquetopenia+PCR	63	68	73	57	3.6	1.2–10.6
Plaquetopenia+PCR+ buffy coat	74	64	74	64	5.1	1.7–15.6

PCR=proteína C reactiva OR=odds ratio, IC=intervalo de confianza. (Tomado de: Lemus-Varela ML, Villaseñor-Sierrab A, Arriaga-Dávila J. Parámetros clínicos y de laboratorio asociados a sepsis neonatal nosocomial Gac Med Mex. 2008;144(5):409–11)

## ¿SON ÚTILES O NO LAS ESCALAS PARA PREDECIR SEPSIS?

Las grandes limitaciones de las pruebas diagnósticas en combinación con la sutil, ambigua e inespecífica presentación clínica de la sepsis neonatal han provocado interés en algunos investigadores para diseñar escalas diagnósticas que ofrezcan ventajas en términos de valores predictivos, sensibilidad y especificidad para realizar diagnóstico oportuno. Lamentablemente, han demostrado impacto en la mortalidad asociada a sepsis. En el X Consenso de SIBEN no recomendamos el uso clínico de ninguna de las descritas. (6) (Nota de los autores: por motivos de espacio no podemos incluir citas bibliográficas de los puntos presentados a continuación. Referimos al lector al X Consenso de SIBEN con 356 citas, o a que contacten a alguno de los autores si lo necesitan).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SOSPECHA DE SEPSIS NEONATAL EN RECIÉN NACIDOS SINTOMÁTICOS

Ante sospecha de sepsis neonatal precoz o tardía, cuando el RN es asintomático, casi con seguridad es un RN sano. En casos de sintomatología, los diagnósticos diferenciales incluyen los siguientes:

- ✓ Virus: herpes, influenza, otros virus respiratorios
- ✓ Cardiopatías congénitas
- ✓ Ductus arterioso permeable
- ✓ Metabolopatías - Errores innatos del metabolismo
- ✓ Dengue y Chikungunya
- ✓ Toxinas producidas por bacterias específicas: ej. *Bordetella Pertussis*.
- ✓ Causas diversas de shock (hemorragia, trauma del parto, insuficiencia adrenal)
- ✓ Atelectasias
- ✓ Meconio
- ✓ Estenosis pilórica
- ✓ Apneas de múltiples causas no infecciosas
- ✓ Hipertermia o fiebre "no infecciosa" ejemplo; deshidratación, administración de prostaglandinas, disfunción del sistema de servo control de la cuna de calor radiante.
- ✓ Otras

La infección neonatal por el virus del herpes simple (HSV) tiene una baja incidencia (9,6 por 100.000 RN), pero las consecuencias neonatales pueden ser catastróficas.

El herpes simple virus 1 (HSV-1) causa comúnmente infección oro labial, pero también puede infectar la mucosa genital. En contraste, el HSV-2 es generalmente genital. La prevalencia de HSV-1 y HSV-2 por reacción en cadena de la

polimerasa (RCP) en placentas fue 28% y 12,6% del lado materno y 29,9% y 8,3% del lado fetal. La mayoría de las infecciones neonatales resultan de la exposición al HSV tipo 2 en el tracto genital durante el parto (85%) en mujeres que enfermaron en el último trimestre. Por otro lado, menos del 1% de los RN nacidos vaginalmente de mujeres que desprenden HSV-2 al término desarrollan herpes neonatal. Esto puede deberse a anticuerpos transplacentarios para abrogar el riesgo de infección. La transmisión es menos frecuente entre aquellas mujeres que tienen una infección de HSV-2 de larga data y posteriormente reactivan el virus en el tracto genital a término (riesgo <1%).

Se han descrito 3 formas clínicas de HSV neonatal: a) La forma piel-ojo-boca es la más común y representa 45% de los casos; b) la que afecta al sistema nervioso central se encuentra en 30% de los casos, y c) la menos frecuente es la enfermedad diseminada, que ocurre en un 25% de los casos. La enfermedad diseminada se define de acuerdo con la afectación de otros órganos aparte del SNC y piel-ojo-boca solos. La sangre, los pulmones y el hígado son los más afectados. La forma diseminada a menudo tiene un curso fulminante, con una mortalidad de 80% a 90% si no se trata. Cuando se inicia el diagnóstico temprano y la terapia con Aciclovir, sin embargo, la mortalidad cae a 29%. En la presentación del SNC como en la enfermedad diseminada las lesiones vesiculares pueden estar ausentes hasta en el 20% al 40% de los casos, los síntomas son similares a otras infecciones neonatales graves.

En RN con infección diseminada por HSV confirmada mediante RCP o resultados de cultivo viral la edad al inicio es de 1 a 14 días; la mayoría de los RN no tienen antecedentes maternos de HSV o de fiebre materna al momento del parto. La mayoría de los RN que fallecen tienen un retraso en el inicio de la terapia con Aciclovir. Dado que la infección diseminada por HSV en RN puede ser difícil de diagnosticar y está asociada con una alta mortalidad, siempre se debe considerar seriamente este diagnóstico y en ciertas circunstancias clínicas se justifica la iniciación empírica del Aciclovir endovenoso a la espera de datos diagnósticos adicionales. Idealmente los siguientes estudios deben tomarse: 1) LCR (y sangre): cultivo y RCP para HSV; 2) cultivo viral de cualquier lesión sospechosa de la piel o de las membranas mucosas; y 3) cultivos virales superficiales de la boca, nasofaringe, conjuntiva y orina. El aislamiento de HSV por cultivo sigue siendo el método diagnóstico definitivo.

El Citomegalovirus (CMV) es la principal causa de infecciones congénitas en todo el mundo, y es la causa no genética más común de pérdida de la audición en la infancia y una causa importante de retraso del desarrollo neurológico. La tasa de infección congénita por CMV es

aproximadamente del 1%, y la mayoría son asintomáticas en el periodo neonatal. El síndrome clásico incluye erupción en arándano, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, retardo de crecimiento, calcificaciones periventriculares y retinitis. Sin embargo, los RNpueden presentar síntomas similares a sepsis bacteriana, incluyendo apnea, bradicardia, distensión abdominal, hipotonía y letargo. El CMV se diagnostica mediante la identificación del virus en orina o secreciones faríngeas. La infección por CMV adquirida en el periodo postnatal puede causar también sepsis fulminante con neutropenia, trombocitopenia, linfocitosis y cultivos bacterianos negativos y, por lo tanto, es un diagnóstico diferencial a tener siempre presente en sospecha de sepsis neonatal sintomática.

Muchos RN con errores innatos del metabolismo fallecen con el rótulo de probable sepsis. No es infrecuente encontrar familias de niños con metabolopatías que tienen el antecedente de niños anteriores fallecidos por “sepsis”, de ahí el doble interés de llegar a un diagnóstico correcto. Deterioro progresivo del estado de conciencia con letargia, somnolencia, coma profundo, crisis convulsivas, compromiso hemodinámico y muerte ocurren en metabolopatías y en sepsis. La falta de factores de riesgo y el nacimiento normal deben hacer pensar en error congénito del metabolismo y no en sepsis. Tener presente este diagnóstico diferencial en algunos casos de sospecha de sepsis con RN sintomáticos es vital para obtener los mejores resultados posibles en RN afectados de alguna metabolopatía.

El antibiótico de elección en RN con Bordetella Pertussis es la azitromicina (10 mg/kg por 7 días), o eritromicina a 40-50 mg/kg/día en 4 dosis, pero esto se ha asociado con mayor incidencia de estenosis hipertrófica del píloro. No se recomienda el uso de claritromicina o trimetoprim-sulfametoxazol en el RN.

## ANTIBIÓTICOS DE ELECCIÓN PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO EN SOSPECHA DE SEPSIS NEONATAL PRECOZ Y TARDÍA.

**ATB de elección en sospecha de sepsis neonatal precoz**  
Los antibióticos más frecuentemente usados para el tratamiento empírico de la sospecha de sepsis neonatal precoz son ampicilina y un aminoglucósido (gentamicina o amikacina).

Los microorganismos asociados a sepsis neonatal precoz en América Latina son principalmente las enterobacterias como Escherichia Coli, Klebsiella y otras, y a veces Gram positivos como el Estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo B. La terapéutica inicial, si hubiera sepsis, produce sinergia

contra microorganismos como el estreptococo y la Listeria monocitógenas.

La evidencia actual demuestra que no hay que iniciar cefalosporinas de tercera generación en la sospecha de sepsis precoz que, como vimos, la mayoría de las veces no se trata de sepsis realmente. En estos casos, las cefalosporinas de tercera generación (Cefotaxime) se asocian con un rápido desarrollo de resistencia y aumento del riesgo de candidiasis sistémica, así como complicaciones severas como enterocolitis necrosante y muerte antes del alta (OR 1,5 IC 95% 1,4-1,7) comparado con el uso de ampicilina/gentamicina. Las Cefalosporinas de tercera generación están indicadas en casos de meningitis por gérmenes Gram negativos en RN con insuficiencia renal o en aquellos con antecedente de infección materna por gonococo. La Ceftriaxona está contraindicada en RN debido a su alta unión a la albúmina sérica, que desplaza a la bilirrubina y aumenta el riesgo de Kernicterus y por su toxicidad asociada al depósito de precipitados de calcio en pulmón, riñón e hígado.

El linezolid no se debe usar libremente en RN, y solamente considerarlo en los casos de bacteriemia persistentes.

**Duración de tratamiento en sospecha de sepsis precoz:**  
Depende de la evolución clínica, y el resultado de hemocultivo. La indicación de los antibióticos es siempre por vía endovenosa.

Cuando el RN es asintomático y hay sospecha de sepsis neonatal precoz por antecedentes maternos de riesgo no hay que iniciar antibioticoterapia, pero sí observar al RN junto a su madre con frecuencia. En casos que se iniciaran antibióticos en RN asintomáticos luego de obtener hemocultivos, sin ser necesario obtener hemograma ni reactantes de fase agua, la terapéutica se limitará a 48 horas con hemocultivos negativos. Los mismo en RN que tuvieron algún síntoma que luego desaparece cuando se sabe que los hemocultivos son negativos, los reactantes de fase aguda también, y la biometría hemática es normal. Prolongar la terapéutica empírica con antibióticos de amplio espectro por 3-4 o más días, se asocia a mayor incidencia de sepsis neonatal tardía, enterocolitis y mortalidad en 4% más por cada día de terapia adicional transcurrido

En los RN que han presentado evolución clínica anormal (sintomáticos) pero con hemocultivo negativo se tendrá que evaluar a conciencia la posibilidad de “sepsis clínica”. Si se considerase que este es el caso con la mayor certeza posible, se puede reflexionar sobre continuar el uso antimicrobiano por 7 días o suspender tratamiento y observar al RN minuciosamente en UCIN. Obviamente, si el resultado del hemocultivo es positivo, la duración del tratamiento será por 7-10 días según respuesta inicial a la antibioticoterapia.

En casos de sepsis, bacteriemia o meningitis documentadas, los antibióticos a utilizar por vía endovenosa dependen del germen causal y esto se describe en el Cuadro 8 más adelante.

#### Antibiótico de elección en sospecha de sepsis neonatal tardía

El tratamiento empírico con diversos antibióticos posibles depende del microorganismo que prevalezca en cada hospital y de la resistencia bacteriana al mismo. Si fueran estafilococo y Gram negativos, el tratamiento empírico recomendado de primera línea es una penicilina anti estafilocócica (Oxacilina, por ejemplo) asociada a un aminoglucósido (Gentamicina o Amikacina) o bien vancomicina y aminoglucósido. El empleo de vancomicina como terapia empírica inicial en sospecha de sepsis neonatal tardía debe limitarse a RN inestables y UCIN donde el estafilococo aureus o el estafilococo coagulasa negativa meticilino resistentes presentan una mayor prevalencia en RN con sepsis tardía nosocomial. En estos casos es adecuado comenzar con vancomicina más un aminoglucósido (Gentamicina o Amikacina), para cubrir posibles gérmenes Gram negativos hasta la recepción de los cultivos. La vancomicina se debe suspender si el microorganismo es meticilino-sensible, y usar nafcilina u oxacilina. Su continuidad terapéutica

debe estar sujeta a la presencia de cultivos positivos en las siguientes 48 a 72 horas. Si los cultivos son negativos, se indica la suspensión de los antibióticos.

Para el manejo del RN con sepsis neonatal tardía documentada, con hemocultivos positivos, los antibióticos se basan en la mejor sensibilidad de los gérmenes y la duración depende del microorganismo y del sitio de infección. La indicación de los antibióticos es siempre por vía endovenosa. En caso de neuroinfección (meningitis), se usará una cefalosporina de tercera generación o tal vez carbapenem si el RN recibió cefalosporinas recientemente.

La eficacia de los agentes beta lactámicos depende del tiempo que se encuentren libres, sin unión a proteínas, manteniendo una concentración por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI). Deberá siempre hacerse un ajuste de dosis de acuerdo con edad gestacional y días de vida postnatal. Para el tratamiento de gérmenes multi resistentes como *Klebsiella pneumoniae* productora de Beta-lactamasas de espectro extendido y de otras entero bacterias multi resistentes, se puede considerar el uso de Carbapenémicos, pero hay infecciones por bacterias Gram negativas carbapenémico-resistentes. Meropenem es preferido sobre imipenem por su menor

CUADRO 8: **Antibióticos recomendados según microorganismo aislado en hemocultivos**

PATÓGENOS	ANTIBIÓTICO RECOMENDADO	DURACIÓN (DÍAS)
E. Coli	Ampicilina + aminoglucósido EV	7-10
Estreptococo Grupo B	Penicilina G 400 000 UI/kg/día EV c/4-6 hs	7-10
<i>S. pneumoniae</i> sensible a penicilina (CIM < 0,06 µg/ml)	Penicilina G: 300 000 UI/kg/día endovenosa c/4-6 hs	10
<i>S. pneumoniae</i> (CIM a penicilina entre 0,1 y 4 µg/ml)*	Penicilina G: 400 000 UI/kg/día EV c/4-6 hs	10
<i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina (CIM > 4 µg/ml)*	Cefotaxima: 150 mg/kg/día EV c/8 hs o Ceftriaxona:** 50 mg/kg/día EV c/24 hs	10
N. meningitidis	Penicilina G, ampicilina, Ceftriaxona**, cefotaxima*	7
H. influenzae BL (-)	Ampicilina 100-200 mg/kg/día EV c/6 hs	7-10
H. influenzae BL (+)	Ceftriaxona** o cefotaxima	7-10
Salmonella	Ceftriaxona**, cefotaxima o ampicilina	10-14
<i>S. aureus</i> MS	Cefalotina: 100 mg/kg/día EV c/4-6 hs	10-14
<i>S. aureus</i> MR	Vancomicina: 60 mg/kg/día EV c/6 hs	10-14
<i>S. piógeno</i>	Penicilina G: 300 000 UI/kg/día EV c/4-6 hs	10

\*Puntos de corte para focos no meníngeos.

\*\*No es aconsejable su uso.

BL=Beta Lactamasa CIM=concentración inhibitoria mínima, MS=Meticilina sensible, MR=Meticilina resistente.



efecto nefrotóxico y menor probabilidad de producir un efecto epileptogénico.

La Colistina también tiene utilidad en infecciones por bacilos Gram negativos multi resistentes. Sin embargo, existe poca evidencia de su efectividad y seguridad en las terapias neonatales, dejando esta opción terapéutica en casos de resistencia asociada a la producción de carbapenemas (ejemplo: *Klebsiella*) que tienen una alta mortalidad. La dosis estándar es 5 mg/kg/día dividida en 3 dosis, en infusión por 30 minutos. No se debe usar como monoterapia sino en asociación a otros antibióticos que favorezcan sinergia antibiótica, como los aminoglucósidos.

En los casos de infecciones por Cándida, la Anfotericina B deoxycolato es el tratamiento de elección (0,5-1 mg/kg/día con infusión de 6 horas). Es fundamental conocer los aspectos relacionados a su administración y potenciales efectos colaterales, como la hipokalemia refractaria. La anfotericina B liposomal (tiempo de infusión: 2,5 mg/kg/h) puede ser utilizada si se ha excluido insuficiencia renal, pero es más costosa. Si el microorganismo aislado es *Candida albicans*, se puede utilizar fluconazol (12 mg/kg/día EV u oral) como una eficaz alternativa, excepto si el RN recibió profilaxis con fluconazol previamente. La incidencia de *Candida* en RNpt de 750-1000 gramos es alrededor del 4% y en RN 450-700 gramos de 12%. La profilaxis con

fluconazol (3-6 mg/kg/día) no se debe hacer de rutina y solo debe considerarse en UCIN con prevalencia de candidiasis invasiva de >10% y en RNpt <800 gramos de muy alto riesgo, expuestos a múltiples antibióticos y/o corticoides, con catéteres venosos centrales.

Para disminuir el abuso innecesario de antibióticos hay que contar en cada UCIN con un comité de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) cuya función será: a) Cada día efectuar un censo de los antimicrobianos prescritos, b) Correlacionarlos con los cultivos y la prevalencia de microorganismos y la resistencia bacteriana en esa UCIN, y c) Indicar si los antibióticos o el antibiótico están justificados para cada RN individual.

Si los cultivos son negativos y la clínica también, se deben suspender los antibióticos cuanto antes. Y como se menciona antes, el linezolid solamente debe ser considerarlo en los casos de bacteriemia persistentes documentadas.

El Cuadro 8 resume los antibióticos recomendados y sus dosis según el microorganismo aislado en los hemocultivos. No se incluyen los Carbapenémicos, la Colistina ni los antifúngicos como Anfotericina y fluconazol que se describen antes.

#### Monitorización de niveles de antibióticos

En las UCIN de Latinoamérica la determinación de niveles plasmáticos de antibióticos se realiza irregularmente o

CUADRO 9. Niveles Valle y Máximo (pico) de algunos antibióticos

ANTIBIÓTICO	VALLE (μG/ML)	NIVEL MÁXIMO (μG/ML)	MARGEN TERAPÉUTICO	SEGUIMIENTO
Amikacina	<5-8	20-30	Pico: 24-30 μg/ml Valle: 2-4 μg/ml (< 8 μg/ml)	Con más de 1 dosis/día: Medir en la 3ª dosis. Dosis c/24 h o más: Medir en la 2ª dosis. Si niveles normales: medir nuevamente a los 4 días. Si cambios en dosificación: medir 48 h después
Gentamicina	<2	10-15	Pico: >10 μg/ml Valle: <2 μg/ml (Si es posible <1)	Igual a Amikacina
Vancomicina	>8-10	25-40 (en general no necesario)	Valle: antes de la 4ª dosis: 10-15 μg/ml.  <i>En infecciones severas: (Endocarditis bacteriana, osteomielitis, meningitis y neumonía por S. aureus): valle 15-20 μg/ml y pico 30-40 μg/ml.</i> Con infusión continua es "concentración en estado estacionario" (Css): Extraer muestra a cualquier hora (no de la extremidad de la infusión)	Si niveles normales: monitorizar nuevamente a los 7 días o antes en caso de cambios significativos en situación clínica. Si cambios en dosificación: monitorizar en las 48 h posteriores.  Css: 15-20 μg/ml. En infecciones complicadas se recomiendan 20-25 μg/ml
Estreptomicina	<4	20-30		
Netilmicina	<2-4	10-12		
Tobramicina	<2	5-10		

nunca se realizan. En muchas unidades del mundo industrializado se usan de rutina sobre todo para algunos antibióticos. No es bueno creer y aceptar que no medir niveles es una práctica correcta.

Los objetivos de medir niveles son:

- ✓ Conseguir el nivel terapéutico y el efecto farmacológico deseados cuanto antes
- ✓ Reducir al mínimo los niveles subterapéuticos y la posibilidad de toxicidad

Esto se debe a la gran variabilidad metabólica y farmacocinética individual o interindividual, aún en RN de la misma edad gestacional y postnatal.

Los antibióticos que se pueden monitorizar los niveles (en  $\mu\text{g/ml}$ ) son amikacina, gentamicina y vancomicina. Otros, de uso mucho menos frecuente, son netilmicina, tobramicina y estreptomycin. Según las circunstancias se determina el nivel máximo (o pico), el nivel mínimo (o valle), o ambos. El nivel máximo se obtiene 60 minutos después de finalizada la administración de dosis EV completa en el caso de Amikacina o Gentamicina y 120 minutos después en el caso de Vancomicina, que en general no es necesario salvo inicialmente para la determinación de la dosis e intervalos correctos. El nivel mínimo se obtiene justo antes (5-20 minutos antes) de administrar la dosis siguiente.

Se miden los niveles después de la segunda dosis, o cuando por algún motivo se modifica la dosis y cuando hay oliguria o insuficiencia renal. También conocer los niveles es de utilidad si existe falta de respuesta al tratamiento o, si se sospecha toxicidad.

### ¿QUÉ HAY QUE HACER SI LA CLÍNICA, LOS CULTIVOS, EL HEMOGRAMA, Y LA PCR SON NEGATIVOS?

NO INICIAR ANTIBIÓTICOS O SUSPENDER EL TRATAMIENTO INICIADO, aún con presencia de factores de riesgo y, en RN de término, decidir la posibilidad del egreso hospitalario a las 48 horas.

El tratamiento antimicrobiano por más de 48-72 horas sólo estará justificado en los siguientes casos:

- a. Hemocultivo positivo
- b. Bacteriemias con o sin foco identificado: mínimo por 7-10 días.
- c. RN nacido con tratamiento empírico y aislamiento de estreptococo del grupo B en hemocultivo: el aminoglucósido será suspendido, y se completa tratamiento únicamente con ampicilina (penicilina) por 10 días.
- d. En RN con diagnóstico de meningitis no complicada atribuible a estreptococo hemolítico del Grupo B está indicado el tratamiento por 14 días. Se recomienda repetir la PL 24-48 horas después de iniciado el tratamiento para

documentar si el cultivo es negativo, así como para evaluar si hubo mejoría en parámetros de LCR.

- e. En otras infecciones focales por estreptococo hemolítico del Grupo B (cerebritis, osteomielitis, endocarditis, etcétera) se puede requerir mayor tiempo de tratamiento, hasta 21-28 días y seguimiento por infectólogo pediatra.
- f. En meningitis por bacterias Gram negativas, se requiere un mínimo de tratamiento de 21 días, o al menos por 14 días después de la fecha del primer cultivo negativo.
- g. En casos de enterocolitis necrosante (ampicilina y gentamicina con o sin el uso de clindamicina o metronidazol) la duración abarca el periodo de reposo intestinal, pero esta indicación no es definitiva. La evidencia es escasa para determinar el tiempo óptimo de tratamiento.
- h. En RN con antecedentes maternos de corioamionitis, con síntomas clínicos de infección, pero con hemocultivo negativo y hemograma y reactantes de fase aguda anormales, se sugiere evaluar muy cuidadosamente si se puede tratar de "sepsis clínica" y la conveniencia de continuar o no con manejo antimicrobiano por 7 días.
- i. RN con sospecha de sepsis precoz, sintomático y con otros factores de riesgo maternos, con cultivos negativos, hemograma sin alteraciones (leucocitos en rangos normales, índices de infección negativos), también podría tratarse de "sepsis clínica". Habrá que evaluar muy cuidadosamente si corresponde completar manejo antimicrobiano por 7 días, lo que en general no es necesario.
- j. En RN con evidencia clínica clara y definitiva de neumonía, lo cual es muy infrecuente, se sugiere una duración del tratamiento por 5-7 días de acuerdo con la evolución clínica, aún con hemocultivo negativo.
- k. En RN con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana, asintomáticos con cultivos negativos, no hay que continuar con el esquema antibiótico empírico y hay que suspender la terapia antimicrobiana a las 48 (¿72?) horas.
- l. En RN asintomáticos no se recomienda medir PCR u otros. Si se midió la PCR cuantitativa y es elevada, no se justifica la continuación de tratamiento antimicrobiano por más de 48 horas si los cultivos son negativos
- m. La evaluación clínica detallada que muestra falta de síntomas es predictiva de ausencia de sepsis.

### Fiebre en el recién nacido

La fiebre y la hipotermia son de relativa frecuencia. La fiebre neonatal en los servicios ambulatorios y de urgencias se elabora en detalle más adelante, ya que constituye una causa importante de consulta y de hospitalización de RN. Algunos autores consideran fiebre en RN una temperatura axilar o rectal  $\geq 38^\circ\text{C}$ . Hipotermia, es la temperatura axilar  $< 35,5^\circ\text{C}$

(rectal < 36 °C), la cual puede asociarse con enfermedades infecciosas graves.

- **Febrícula:** Temperatura corporal entre 37,5 y 37,8 °C, medida en el área axilar.
- **Fiebre moderada:** Temperatura corporal de 38 °C a 39,5 °C.
- **Hiperpirexia:** Elevación de la temperatura corporal, > 41°C.
- **Hipertermia:** Elevación de la temperatura corporal sin que ocurran cambios en el centro termorregulador hipotalámico.
- **Fiebre sin foco:** Fiebre < 72 hs de evolución, donde no se descubre la causa, a pesar de una historia clínica y exploración física cuidadosas.

### ¿Cómo tratar la fiebre?

La fiebre < 39 °C en RN sanos no requiere tratamiento con antitérmicos, a menos que ocasionen molestias visibles o que alguna condición basal empeore con el aumento de la temperatura corporal. La temperatura > 39,5- 40 °C debe ser tratada ya que puede producir cambios metabólicos severos y la muerte.A)

#### A) Medios físicos

Las medidas físicas deben ser racionales. Si la temperatura desciende muy rápido pueden aparecer apneas de severidad variable.

El efecto de los medios físicos es de breve duración, provoca aumento del metabolismo basal, favorece los escalofríos y a la mayor parte de los niños le provoca incomodidad. En caso de utilizarse este método, da mejor resultado administrando media hora antes un antipirético.

#### Cuidados del RN con hipertermia en UCIN:

- La hipertermia por sobrecalentamiento debido a exposición de los RN a fuentes de calor (cunas térmicas, incubadoras) o por sobre abrigo, son comunes en los servicios de neonatología.
- Verificar el medio ambiente y funcionamiento de la incubadora o cuna radiante.
- Mantener al RN fuera de la fuente externa de calor cuando sea necesario.
- Retirar el exceso de ropa, mantener cabeza descubierta. Se pierde temperatura por radiación y por evaporación (25% por piel y 5% por vía aérea).
- Mantener la temperatura de la UCIN dentro del rango recomendado.
- Colocar la incubadora en términos de termo neutralidad. Graduar y confirmar que la temperatura de la incubadora esté de acuerdo con la edad y situación del niño.

- Si se utiliza modo servo control, limpiar el sitio de colocación del sensor, fijar bien el sensor y confirmar que el sensor no se desplace.
- Si el niño está en su "nidito", sacarlo del nido.
- Abrir las puertas de la incubadora para favorecer la pérdida por convección.
- Administrar los gases respiratorios a temperatura recomendada.
- No mojar al RNPt; excepcionalmente puede hacerse en el RN a término.
- Evaluar el descenso de la temperatura cada 15 a 30 minutos.
- Mantener un ambiente templado y ventilado (18-23 °C).
- Los baños de esponja tibia pueden reducir la temperatura corporal sin mejorar el confort del niño. Esta es la única medida de enfriamiento externo que ha sido objeto de estudios científicos. Sin embargo, no se recomienda para el tratamiento de la fiebre y menos en RNPt.
- Si se decide bañar al RN de término, debe realizarse con agua tibia (30 – 32 °C), durante 5 a 10 minutos como máximo.
- No hay que usar paños húmedos fríos, los baños con agua fría, y mucho menos con agua helada porque pueden causar vasoconstricción cutánea y dificultar la pérdida de calor, ocasionando aumento de la temperatura central con graves consecuencias, como crisis convulsivas, estados de sopor, incluso deterioro cerebral irreversible y muerte.
- No usar baños de alcohol por eventos adversos por absorción sistémica del alcohol.
- Nunca enemas de agua fría o helada.
- En RN con temperatura de 40 °C o mayor, el baño debe ser como adyuvante del tratamiento farmacológico antipirético.

#### Antipiréticos

El paracetamol (acetaminofén) es considerado el fármaco de primera línea para el tratamiento de la fiebre en RN de término, no así para los RNPt. Puede ser administrado por vía oral, intravenosa y rectal. La depuración, metabolismo y eliminación del fármaco involucra una adecuada función hepática. Los RN tienen una capacidad más lenta, la cual es muy variable en RNPt. La dosis de 15 mg/kg cada 4 a 6 horas, sin sobrepasar los 60 mg/kg/día, suele ser efectiva y mantiene el efecto alrededor de 4-6 horas. No se recomiendan las dosis repetidas por varios días por riesgos de acumulación y hepato y neuro toxicidad.

En los primeros días de vida hay dos causas frecuentes de hipertermia en las cuales no hay que usar antibióticos:1

**1. Hipertermia por bajo aporte de líquidos.** En muchos de estos casos los RN nacieron por cesárea y la madre tiene poca producción de leche, con disminución del aporte de líquidos. Clínicamente se presentan inquietos, con mucha avidez por los líquidos, puede haber pérdida importante del peso más allá de lo fisiológico y la piel notarse seca, caliente e icterica. Casi siempre la diuresis es muy escasa y concentrada. Suele existir elevación de la natremia.<sup>2</sup>

**2. Hipertermia por sobrecalentamiento.** Suele ser transitoria y de poca significación clínica, por exposición del RN a fuentes de calor (cunas térmicas, incubadoras, luminoterapia) o por sobre arropamiento. La hipertermia se nota al tacto, tanto en tronco como en las extremidades. Muchas veces provoca taquicardia y/o polipnea y la piel puede estar rubicunda.

## SOSPECHA DE SEPSIS EN EL RECIÉN NACIDO QUE CONCORRE A LA CONSULTA EXTERNA

La fiebre es un síntoma inespecífico frecuente motivo de consulta ambulatoria. El termómetro electrónico es confiable, rápido y sencillo de usar, y no deben usarse los de mercurio. En lo referente al lugar anatómico de medición, el considerado estándar de oro es el recto, ya que es el que más se aproxima a la temperatura central. Pero por los riesgos de perforación, y a pesar de baja sensibilidad y especificidad para detectar fiebre, la temperatura axilar es el método recomendado por la Academia Americana de Pediatría como tamizaje para fiebre del RN.

En todo RN con fiebre en quien no se descarte que se deba a deshidratación, medio ambiente o al sobre arropamiento, aún con buen estado general, la evaluación debe ser detallada, por el riesgo y el potencial de rápido deterioro. A su vez, la otitis media existe en RN con fiebre y por ello el examen minucioso de la membrana timpánica es imprescindible. La infección del tracto urinario (ITU) es la infección bacteriana sin foco más frecuente en el RN (5-6%). Es imprescindible obtener el urocultivo mediante punción suprapúbica o cateterismo vesical antes de iniciar tratamiento antibiótico. Los RN pueden tener sedimento urinario anormal y no tener infección urinaria y, a la vez, pueden padecer una ITU con sedimento urinario normal. La meningitis no siempre se manifiesta con síntomas generales del sistema nervioso central, pero ante la duda clínica siempre hay que realizar PL sin demoras. Si hubiera sospecha de herpes simple se debe indicar Aciclovir previa toma de prueba molecular para herpes con RCP o micro arreglos en LCR. Si el RN está letárgico, tiene vesículas mucocutáneas, convulsiones, infección herpética materna y/o

elevación de las transaminasas hepáticas, se debe iniciar tratamiento inmediatamente con Aciclovir.

En RN evaluados en consulta ambulatoria es determinante el interrogatorio a la madre y el examen minucioso del RN.

Con el interrogatorio al familiar y el examen físico se pueden obtener fácilmente el origen de la fiebre (Cuadro 10).

Si es evidente que el origen de la fiebre es de causa no infecciosa se deben ejecutar las medidas correctoras para eliminar la causa de hipertermia y reevaluar al niño en forma ambulatoria continua por varias horas, sin estudios de laboratorio ni antibióticos. Hay que intentar clasificar a los RN según el riesgo de bacteriemia invasiva, aún en aquellos sin antecedentes patológicos. Los siguientes aspectos son de utilidad para descartar sepsis:

- Apariencia no tóxica
- Sin evidencia de infección de tejidos blandos o esqueléticas al examen físico
- Leucocitos sanguíneos  $\geq 5.000/\text{mm}^3$  y  $< 20.000/\text{mm}^3$
- Conteo absoluto de neutrófilos en cayado  $< 1.500/\text{mm}^3$
- Sedimento urinario  $< 10$  células/campo
- Temperatura máxima  $< 39^\circ\text{C}$  que no persiste ni recurre después de 12 horas de inicio del evento febril.

Si reúne todos y cada uno de los datos anteriores, el RN se califica de bajo riesgo.

Los parámetros de laboratorio tienen poca utilidad como se ha mencionado, pero son más sensibles a mayor tiempo de evolución de la fiebre. La eritrosedimentación tampoco es de valor ya que aumenta en forma tardía, y tiene baja sensibilidad y especificidad para detectar infección bacteriana generalizada. La leucopenia ( $< 5.000/\text{mm}^3$ ) en el RN tiene un significado más ominoso que la leucocitosis.

Muchos RN que consultan con fiebre sin foco claro, tienen otitis media, ITU o infección viral. Dentro de estas, las más frecuentes son por rotavirus, VSR y enterovirus. Otros suelen presentar foco evidente: rinovirus, influenza A y B, parainfluenza y adenovirus.

Según el cuadro clínico: obtener 2 hemocultivos, sedimento urinario y urocultivo. Es muy baja la probabilidad que un RN febril sin manifestaciones respiratorias bajas tenga una neumonía y, por lo tanto, no hay que hacer radiografía de tórax a menos que el RN tenga síntomas respiratorios bajos. Si se sospecha meningitis, nunca hay que iniciar tratamiento antibiótico antes de realizar la PL y haber enviado el LCR para análisis físico, citológico y cultivo. La expresión clínica de la meningitis en el RN no es muy precisa y la causa más frecuente es la meningitis viral. De estar disponible, es recomendable realizar RCP para el diagnóstico de enterovirus y herpes virus en LCR. El

CUADRO 10. **Origen infeccioso y no infeccioso de la fiebre**

INFECCIOSO	NO INFECCIOSO
Color pálido, lívido reticularis	Color rubicundo
Rechazo al alimento	Avidez por los líquidos
Hipoactivo, hipotónico	Hiperactivo, irritable
Disociación de temperatura tronco-extremidades	No disociación de temperatura tronco-extremidades
Antecedentes perinatales de factores de riesgo para infección o medio epidemiológico familiar positivo.	Antecedentes de bajo ingreso de líquidos, sobre arropamiento, medio ambiente caluroso.
Ictericia prolongada; diarrea	Ictericia por amamantamiento, pocas deposiciones.
Persistencia de hipertermia con la administración de líquidos	Desaparición de la hipertermia con administración de líquidos
No disminuye hipertermia después de desnudar al niño y tomar nuevamente la temperatura a los 15-30 minutos sin realizar otras medidas antitérmicas	Disminuye hipertermia después de desnudar al niño y tomar nuevamente la temperatura a los 15-30 minutos sin tomar otras medidas antitérmicas
En la primera semana de vida: pérdida de < 10% o menos del peso de nacimiento.	En la primera semana de vida: pérdida de un 15% o más del peso de nacimiento.

aspirado nasofaríngeo para el diagnóstico de virus respiratorios puede ser necesario. En época invernal, durante las semanas epidemiológicas de mayor incidencia de bronquiolitis, la detección rápida de antígenos de virus respiratorios en nasofaringe (influenza A y B, virus sincicial respiratorio, adenovirus, parainfluenza, metapneumovirus, rinovirus) resulta especialmente útil para el diagnóstico en numerosos casos de fiebre en RN de pocas horas de evolución, que todavía no desarrollaron sintomatología respiratoria. Estos RN no requieren antibióticos.

En RN que se presentan en consulta ambulatoria con síntomas clínicos, mal estado general y alto riesgo por antecedentes (prematurez, internación prolongada en neonatología u hospitalización anterior, tratamiento antibiótico previo o actual, enfermedad de base, ictericia sin causa definida, madre con cultivo positivo para estreptococo y otros), el tratamiento antibiótico empírico inicial es urgente y no debe demorarse ni pocos minutos, siempre luego de la obtención de muestras para cultivos bacteriológicos, incluyendo LCR en los casos mencionados. La vía de administración de antibióticos debe ser intravenosa, respetando las dosis para los RN, así como la duración del tiempo de infusión de estos (Cuadros 8 y 13).

El RN puede quedar en un área de observación 6-16 horas o bien en internación para observación minuciosa durante 24 horas. Sin embargo, internar y medicar con antibióticos a RN asintomáticos salvo por la fiebre, es un abuso en la inmensa mayoría de los casos. Esto tiene consecuencias para la salud del RN a corto y largo plazo, además del dolor y del impacto negativo para su familia y los costos económicos

innecesarios que produce. El RN debe revalorarse en forma continua, pero eso no significa internación de rutina.

Solamente alrededor del 10% de RN en consulta ambulatoria por fiebre pueden tener una infección bacteriana generalizada. Las más frecuentes son E. Coli y Estreptococo agalactiae (del grupo B). En las ITU, Escherichia Coli es el germen más frecuente. Otros microorganismos involucrados son Klebsiella y Enterobacter. En los niños con antecedente de haber estado internados en UCIN, deben considerarse bacterias relacionadas con el ámbito nosocomial como estafilococo dorado, Pseudomonas, Acinetobacter y Enterococos. La combinación de ampicilina + gentamicina o amikacina endovenosa es el tratamiento empírico recomendado cuando no hay compromiso meníngeo. De no poder descartar meningitis, Cefotaxime + ampicilina endovenosa tienen indicación. El tratamiento debe reevaluarse a las 48-72 horas y adecuarse o suspenderse, según la evolución clínica y el resultado de los cultivos. Ante un aislamiento bacteriano, se debe utilizar el antibiótico más efectivo, de menor toxicidad y menor costo. Con hemocultivos negativos y si el niño no tiene ninguna evidencia clínica de sepsis u otra infección bacteriana hay que suspender antibióticos.

#### EFFECTOS ADVERSOS POTENCIALES DEL ABUSO Y EL USO PROLONGADO INNECESARIO DE ANTIBIÓTICOS

Muchos RN reciben antibióticos. Lo irracional es que 90-95% de los RN que reciben antibióticos tiene un hemocultivo negativo y no tienen infección.

El uso racional de antibióticos implica que los RN reciban antibióticos:

## CUADRO 11. Efectos adversos de la exposición a antibióticos en perinatología

MORTALIDAD Y MORBILIDADES AGUDAS	ALTERACIONES DE MICROBIOTA Y MICROBIOMA INTESTINAL	RESISTENCIA MICROBIANA
✓ aumento de la mortalidad	o menor diversidad del microbioma y >colonización por Enterobacter	• microorganismos multi resistentes
✓ candidiasis sistémica	o infecciones durante la infancia y más hospitalizaciones	• bacilos Gram negativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos (>50%)
✓ infecciones por Estafilococo coagulasa negativo	o desarrollo cerebral anormal	
✓ enterocolitis necrosante	o asma infantil y otras alergias	• bacterias productoras de beta-lactamasas
✓ sepsis de inicio tardío	o trastornos autoinmunes	
✓ displasia broncopulmonar	o obesidad	• aumento de morbilidad y mortalidad
✓ retinopatía del prematuro	o diabetes tipo 1	
✓ nefrotoxicidad	o artritis idiopática juvenil	• infecciones resistentes matan a 700,000 personas en todo el mundo
✓ ototoxicidad	o enfermedad celíaca o enfermedad de Crohn	
	o enfermedad inflamatoria intestinal o tal vez, cáncer intestinal	• cargas sobre los sistemas de atención médica, gastos innecesarios, economía de las naciones

- ✓ solamente cuando lo necesitan,
- ✓ que resulten adecuados a sus necesidades clínicas
- ✓ en dosis que cumplan con sus requisitos individuales
- ✓ durante un período de tiempo adecuado
- ✓ de menor costo para ellos y su comunidad

Las complicaciones del abuso innecesario de antibióticos en el período neonatal han sido subestimadas. Los potenciales efectos adversos de la exposición prolongada (a menudo innecesaria) a los antibióticos se resumen en el Cuadro 11. (20)

El microbiota del cuerpo humano está constituido por un gran número de microorganismos incluyendo bacterias, hongos y células protozoarias que habitan de forma comensal en el organismo y que tienen una función biológica importante. El uso de antimicrobianos en el embarazo y los primeros días de vida modifica la diversidad de los organismos (microbiota) y cambia los genes (el microbioma) de esos organismos.

Es indispensable contar con políticas estrictas del uso adecuado y oportuna suspensión de antibióticos ante cultivos negativos. ¡La necesidad de optimizar la utilización de antibióticos en la neonatología nunca ha sido más urgente!

### ASPECTOS DE ENFERMERÍA EN EL CUIDADO DE RECIÉN NACIDOS CON SOSPECHA DE SEPSIS

Muchos aspectos han sido descriptos antes y no podemos describir aquí todos los otros temas relacionados, por limitaciones de espacio. El reconocimiento de sepsis en

etapas iniciales por enfermería es vital, puesto que el tratamiento precoz puede salvar la vida y mejorar los resultados. Son muchas y muy importantes las tareas de enfermería.

Dentro de los signos de importancia mencionamos los siguientes:

- ✓ Gradiente térmico entre temperatura central y periférica > 2 °C.
- ✓ Aumento de frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y también de la presión arterial (PA) sistólica y media.
- ✓ Modificaciones en el índice de perfusión.
- ✓ La variabilidad de la frecuencia cardíaca es más sensible que los signos vitales tradicionalmente utilizados.
- ✓ Aumento de soporte respiratorio, piel gris y presencia de un catéter venoso central.
- ✓ Irritabilidad o letargo y dificultades de alimentación.
- ✓ Variabilidad o descenso en SpO<sub>2</sub> con más requerimiento de oxígeno.

Igual o más importante que todo esto, el mejor signo de sepsis neonatal tardía es cuando una enfermera experimentada dice que “no ve bien” al RN que conoce.

El tratamiento de sepsis o meningitis neonatal debe ser siempre por vía EV. Dentro de las causas de los errores al administrar antibióticos, hay causas intrínsecas al propio RN, como la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica. Por otra parte, la manipulación de las drogas y los cálculos de dosificación son fuente de errores. Los cálculos deben tener doble comprobación para asegurar que son correctos.

CUADRO 12. **Incompatibilidades de cada antibiótico (por orden alfabético)**

PRINCIPIO ACTIVO	INCOMPATIBILIDADES
ACICLOVIR	NPT, lípidos. Aztreonam, Cefepime, Citrato de cafeína, Dopamina, Dobutamina, Piperacilina.
AMIKACINA SULFATO	Lípidos. Anfotericina B, Ampicilina, Fenitoína, Heparina (a concentraciones superiores a 1 UI/ml), Imipenem/Cistatina, Meticiclina, Oxacilina, Penicilina G, Propofol, Tiopental, Titarcilina/Clavulánico.
AMOXICILINA- Ácido Clavulánico	Antibióticos bacteriostáticos, tetraciclinas, cloramfenicol, corticoides.
AMPICILINA SÓDICA	NPT, Lípidos. Amikacina, Amiodarona, Eritromicina, Fluconazol, Gentamicina, Hidralacina, Metoclopramida, Midazolam, Tobramicina.
ANFOTERICINA B	Soluciones salinas. No mezclar con otros fármacos ni electrolitos. NPT, Lípidos. Amikacina, Aztreonam, Gluconato cálcico, Cimetidina, Dopamina, Enalapril, Fluconazol, Gentamicina, Cloruro potásico, Meropenem, Ranitidina, Tobramicina. Si es posible, por VÍA ÚNICA
ANFOTERICINA B LIPOSOMAL	No descritas, aunque se recomienda administrar por VÍA ÚNICA
AZITROMICINA	Soluciones salinas. No mezclar con otros fármacos ni electrolitos. NPT, Lípidos. Amikacina, Gluconato cálcico, Cimetidina, Dopamina, Enalapril, Fluconazol, Gentamicina, Cloruro potásico, Meropenem, Ranitidina, Tobramicina. Si es posible, se administrará por VÍA ÚNICA
AZTREONAM	Aciclovir, Anfotericina B, Azitromicina, Ganciclovir, Lorazepam, Metronidazol, Nafcilina
CASPOFUNGINA Acetato	No descritas, se recomienda administrar por VÍA ÚNICA
CEFAZOLINA	Amiodarona, Cimetidina, Pentobarbital, Vancomicina
CEFEPIME	Aciclovir, Aminofilina, Anfotericina B, Cimetidina, Diazepam, Dobutamina, Dopamina, Enalaprilato, Famotidina, Ganciclovir, Gentamicina, Sulfato de magnesio, Metoclopramida, Morfina, Netilmicina, Tobramicina y Vancomicina, Metronidazol
CEFOTAXIMA SÓDICA	Aminofilina, Azitromicina, Fluconazol, Bicarbonato Sódico, Vancomicina.
CEFTACIDIMA	Amiodarona, Azitromicina, Eritromicina, Fluconazol, Midazolam, Nicardipina, Vancomicina
CEFTRIAXONA SÓDICA	Aminofilina, Azitromicina, Cloruro cálcico, Gluconato cálcico, Fluconazol, Vancomicina
CEFUROXIMA	Probenecid, aminoglucósidos
CIPROFLOXACINO	Múltiples interacciones medicamentosas. Si es posible, se administrará por VÍA ÚNICA. Se detendrá la nutrición enteral mientras se administra y una hora antes y después.
CLINDAMICINA	Aminofilina, Azitromicina, barbitúricos, Ciprofloxacina, Fenitoína, Fluconazol, Gluconato de calcio
CLORANFENICOL	Fenitoína, Fluconazol, Metoclopramida, Vancomicina
COLISTINA SULFATO	Anfotericina B, Cefalotina, Cefazolina, Eritromicina, Hidrocortisona, Vancomicina y otros aminoglucósidos. Agentes anestésicos y bloqueantes neuromusculares
ERITROMICINA	Ampicilina, Ceftazidima, Fluconazol, Furosemida, Linezolid, Metoclopramida
FLUCONAZOL	Anfotericina B, Ampicilina, Cefotaxima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cloramfenicol, Clindamicina, Digoxina, Eritromicina, Furosemida, Fenitoína, Gluconato cálcico Imipenem, Piperacilina, Rifampicina, Ticarcilina y Trimetroprim-sulfametoxazol
GANCICLOVIR SÓDICO	Aztreonam, Cefepime, Piperacilina- Tazobactam
GENTAMICINA SULFATO	Anfotericina B, Ampicilina, Azitromicina, Cefepime, Furosemida, Heparina, Imipenem/Cilastatina, Indometacina, Meticilina, Penicilina, Propofol
IMIPENEM- CILASTATINA	Amikacina, Amiodarona, Bicarbonato Sódico, Fluconazol, Gentamicina, Lorazepam, Milrinona, Tobramicina
LINEZOLID	Anfotericina-B, Ceftriaxona, Diazepam, Eritromicina, Fenitoína, Trimetroprim-sulfametoxazol. En la bibliografía consultada se recomienda administrar por VÍA ÚNICA.

*Continued*

TABLE 12. (Continued)

PRINCIPIO ACTIVO	INCOMPATIBILIDADES
MEROPENEM	Anfotericina B, Metronidazol
METRONIDAZOL	Aztreonam, Meropenem, Cefepime
PENICILINA G	Amikacina, Aminofilina, Anfotericina B, Gentamicina, Metoclopramida, Netilmicina, Tobramicina
PIPERACILINA- TAZOBACTAM	Acyclovir, Amikacina, Amiodarone, Anfotericina B, Azitromicina, Dobutamina, Ganciclovir, Gentamicina, Netilmicina, Tobramicina, Vancomicina. Debe separarse la administración al menos 1 hora desde la administración de un aminoglucósido
RIFAMPICINA	Múltiples interacciones medicamentosas. Si es posible, se administrará por VÍA ÚNICA
TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL-	Vigilar terapia conjunta con: antidiabéticos, antiepilépticos (fenitoína) y fármacos con efecto sobre la coagulación. Ciclosporinas; digoxina. Soluciones que contengan lactato sódico 1/6 M, glucosa 15%
TEICOPLANINA	Aminoglucósidos, Anfotericina B, Ciclosporina, Ciprofloxacino, Cisplatino, Colistina, Furosemida
VANCOMICINA	Cefalosporinas, Cloranfenicol, Dexametasona, Heparina, Metacilina, Fenobarbital, Piperacilina/ Tazobactam
ZIDOVUDINA	Aciclovir, Cimetidina, Fluconazol, Ganciclovir, Indometacina, Loracepam, Metadona, Paracetamol

Siempre hay que conocer las incompatibilidades medicamentosas, que se describen en el Cuadro 12 y la velocidad y tiempo de infusión que se describe en el Cuadro 13 al final. La enfermería está en una situación clave para la identificación y prevención de errores de prescripción y dispensación, sin existir otra oportunidad más para detectar errores potenciales. El gráfico 1 resume las causas de errores al administrar medicaciones a RN.

#### 10 correctos para la administración de medicamentos

1. Administrar el medicamento correcto.
2. Administrarlo al paciente correcto.
3. Administrar la dosis correcta.
4. Administrarlo por la vía correcta.
5. Administrarlo en la hora correcta.
6. Educar e informar a los padres/cuidadores del medicamento.
7. Generar una historia farmacológica completa.
8. Indagar sobre posibles alergias a medicamentos.
9. Estar enterados de posibles alteraciones.
10. Registrar todo medicamento que se administra.

“Lo peor no es cometer un error, sino tratar de justificarlo, en vez de aprovecharlo como aviso providencial de nuestra ligereza o ignorancia” (como dijo Santiago Ramón y Cajal).

Para finalizar, en los Cuadros 12 y 13 se señalan las incompatibilidades y los tiempos recomendados para la infusión EV de antibióticos.

#### RESUMEN Y ASPECTOS CLÍNICOS DE IMPORTANCIA

##### ¿Cómo define usted sospecha de sepsis neonatal?

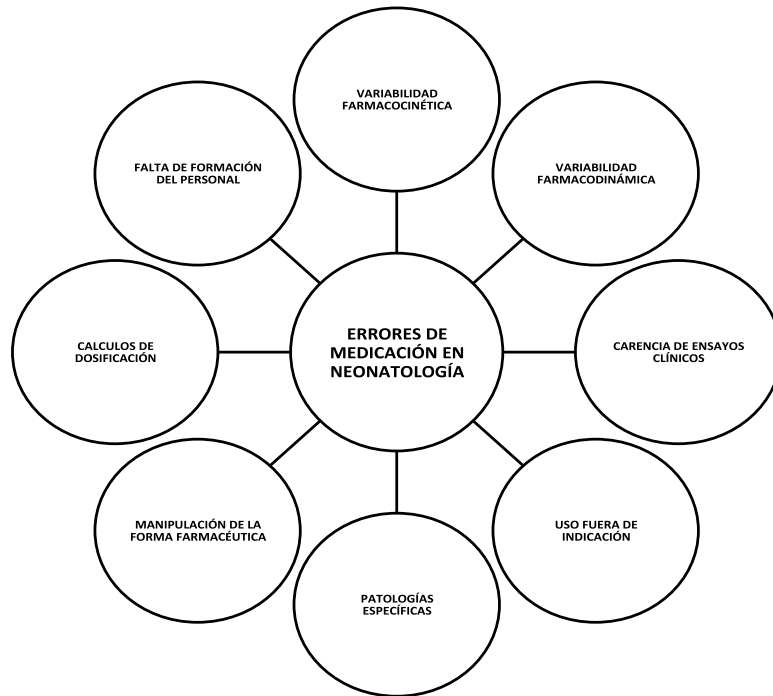
Como dijo el Profesor James B. Hanshaw hace muchos años, los neonatólogos le dan antibióticos a los RN por dos “razones principales”, una es porque no respira, y la otra es porque respira. Un autor recientemente la describió como la presencia de factores de riesgo perinatales, ya sea que el RN presente o no algún signo clínico (*pero si no hay síntomas no comprendemos porque se “sospecha”, a la luz de la evidencia existente, presentada en este Consenso*), o la presencia de hallazgos clínicos y/o de laboratorio que sugieran infección sistémica. (96) (*Como dijimos, los laboratorios en RN asintomáticos no sirven para nada en sospecha de sepsis neonatal*). Cada vez que un clínico “sospecha” sepsis (por los motivos que fuere) hay sepsis confirmada solamente en 1-10% de los RN. (97)

1. **La sospecha de sepsis neonatal** es frecuente en neonatología.
2. **La sospecha de sepsis neonatal** es un problema de salud pública de proporciones epidémicas, con impacto negativo en la salud individual, la salud pública y la economía.
3. Lamentablemente muchos RN son tratados como si estuvieran infectados, cuando en realidad no lo están y reciben antibióticos innecesariamente. Esto tiene que mejorar.



### CUADRO 13. Tiempos recomendados para la infusión EV de antibióticos

PRINCIPIO ACTIVO	TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN
ACICLOVIR	Bomba en 1 hora
AMIKACINA SULFATO	Bomba en 30 minutos
AMOXICILINA- Ácido Clavulánico	En 30 minutos, inmediatamente de ser reconstituido
AMPICILINA SÓDICA	Bolo directo lento
ANFOTERICINA B	Bomba en 2 a 6 horas
ANFOTERICINA B LIPOSOMAL	Bomba en 1 a 2 horas
AZITROMICINA	Bomba en 2 a 6 horas
AZTREONAM	Bomba en 30 minutos
CASPOFUNGINA ACETATO	Bomba en 1 hora
CEFAZOLINA	Bomba en 30 minutos
CEFEPIME	Bomba en 30 minutos
CEFOTAXIMA SÓDICA	Bolo lento (3-5 minutos)
CEFTACIDIMA	Bolo lento (3-5 minutos)
CEFTRIAXONA SÓDICA	Bomba en 30 minutos
CEFUROXIMA	Bomba en 30 minutos
CIPROFLOXACINO	Bomba en 1 hora
CLINDAMICINA	Bomba en 30 minutos
CLORANFENICOL	Bomba en 30 minutos
COLISTINA SULFATO	Bomba en 30 minutos
ERITROMICINA	Bomba en 1 hora
FLUCONAZOL	Bomba en 1 hora
GANCICLOVIR SÓDICO	Bomba en 1 hora
GENTAMICINA SULFATO	Bomba en 30 minutos
IMIPENEM- CILASTATINA	Bomba en 30 minutos
LINEZOLID	Bomba en 1 hora
MEROPENEM	Bomba en 30 minutos
METRONIDAZOL	Bomba en 1 hora
PENICILINA G	Bomba en 1 hora
PIPERACILINA- TAZOBACTAM	Bomba en 1 hora
RIFAMPICINA	Bomba en 1 hora
Sulfametoxazol- Trimetoprima	Bomba en 1 hora
TEICOPLANIN	Bomba en 30 minutos
VANCOMICINA	Bomba en 1 hora
ZIDOVUDINA	Bomba en 1 hora



**10 correctos para la administración de medicamentos.**

1. Administrar el medicamento correcto.
2. Administrarlo al paciente correcto.
3. Administrar la dosis correcta.
4. Administrarlo por la vía correcta.
5. Administrarlo en la hora correcta.
6. Educar e informar a los padres/cuidadores del medicamento.
7. Generar una historia farmacológica completa.
8. Indagar sobre posibles alergias a medicamentos.
9. Estar enterados de posibles alteraciones.
10. Registrar todo medicamento que se administra.

GRÁFICO 1. Errores de medicación en neonatología

4. La sensibilidad y el valor predictivo positivo de los signos clínicos son bajos.
5. Cuando el RN es asintomático, la probabilidad de sepsis es casi nula aún en presencia de factores de riesgo. No interferir con el vínculo madre-hijo, no hacer estudios y luego de cuidados de rutina, dar de alta cuando corresponda.
6. No hay que iniciar antibióticos en todos los RN con corioamnionitis y rotura prolongada de membranas. Hay que evaluar signos y síntomas y el riesgo (por ejemplo, estreptococo grupo B materno y una sola de penicilina a la madre).
7. RN sin factores de riesgo, con cesárea electiva, que desarrolla taquipnea y requerimiento de oxígeno: no es indicación de tomar hemocultivos y dar antibióticos.
8. La “calculadora” de riesgo de sepsis neonatal es una estrategia útil para estandarizar los cuidados y disminuir el uso innecesario de antibióticos.
9. ¡La clínica! En RN asintomáticos y en aquellos con causa clara de los síntomas por diagnósticos diferenciales: no usar antibióticos.
10. No pinchar a RN asintomáticos para obtener sangre, medir PCR, y basar decisiones clínicas en “un valor sin valor”

Claramente, la PCR tiene pésima especificidad para sepsis neonatal precoz y tardía y es una “basura peligrosa”.

11. No iniciar antibióticos sin previa toma de hemocultivos.
12. No iniciar antibióticos en RN asintomáticos, aún con presencia de factores de riesgo y, en RN de término, decidir la posibilidad del egreso hospitalario a las 48 horas.
13. Si se toman hemocultivos y se inician antibióticos en RN asintomáticos, hay que suspenderlos cuanto antes (48-72 horas) si los hemocultivos son negativos y el RN sigue asintomático. (No es de valor decir que la PCR es anormal o que la madre tuvo infección urinaria o que recibió antibióticos y el feto fue tratado en útero “parcialmente”).
14. El tratamiento antimicrobiano por más de 48-72 horas sólo estará justificado en los casos descritos en el texto.
15. El abuso de los antibióticos debe mejorar, los efectos adversos son muchos, resumidos en Cuadro II. Con antibióticos de amplio espectro por 3-4 o más días, hay mayor incidencia de sepsis neonatal tardía, enterocolitis y mortalidad en 4% más por cada día de terapia adicional.

Lourdes Lemus-Varela\*, Victoria Lima Rogel\*, Ángela Lombo, Alexander Lovera, Mónica Menzio, Héctor Miranda, Bertha del Socorro Merino Alvarado, Marcela Montaña, Deneb Morales, Mónica Morgues\*, María Teresa Montes Bueno\*, Sandra Navarrete, José Luis Oliva, Ada Oviedo\*, Orietta Palacios, Anabel Pereira, Claribel Pastor, Jorge Pleitez, Ana Quiroga\*, Wine Rojas Van Hetten, Alejandro Rossi, Noemí Ruiz Lavado, Sandra Spósito, Katya Siles Carranza, Lorena Velandia Forero, María Elena Venegas, Cristina Segovia, Alejandro Young\*.

\*Coordinadores de grupo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Golombek SG, Sola A, Baquero H, et al. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *Ann Pediatr (Paris)*. 2008;69(5):454-481
2. Golombek SG, Fariña D, Sola A, et al; Sociedad Iberoamericana de Neonatología. Segundo Consenso Clínico de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología: manejo hemodinámico del recién nacido. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;29(4):281-302
3. Lemus-Varela ML, Sola A, Golombek S, et al; Consenso Clínico de Dolor y Estrés Neonatal, de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN). Consenso sobre el abordaje diagnóstico y terapéutico del dolor y el estrés en el recién nacido. *Rev Panam Salud Publica*. 2014;36(5):348-354
4. Golombek S, Sola A, Lemus L, et al. Recomendaciones del VI consenso clínico de SIBEN para la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *NeoReviews*. 2017;18(5):e327-e344
5. Lemus-Varela MDL, Sola A, Golombek SG, et al. Recomendaciones terapéuticas del VII Consenso Clínico de SIBEN para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *NeoReviews*. 2016;17(19):e554-e567
6. X Consenso Clínico SIBEN. Sospecha de Sepsis Neonatal. Fariña D, Mir R y Sola A, Editores. Ediciones SIBEN (EDISIBEN). 2018. ISBN 978-1-5323-5120-4
7. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, et al. A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(4):365-371
8. Flannery DD, Ross RK, Mukhopadhyay S, Tribble AC, Puopolo KM, Gerber JS. Temporal trends and center variation in early antibiotic use among premature infants. *JAMA Netw Open*. 2018;1(1):e180164
9. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of neonates born at  $\leq 34$  6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182896
10. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of neonates born at  $\geq 35$  0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182894
11. Puopolo KM, Escobar GJ. Neonatal sepsis evaluation: facing the certainty of uncertainty [published online ahead of print September 3, 2019]. *JAMA Pediatr*. 2019. 10.1001/jamapediatrics
12. Brown JVE, Meader N, Wright K, Cleminson J, McGuire W. Assessment of C-reactive protein diagnostic test accuracy for late-

## American Board of Pediatrics Neonatal-Perinatal Content Specifications

- Know the clinical manifestations, laboratory features, and differential diagnosis of neonatal sepsis.
- Know the maternal, perinatal, and neonatal risk factors for neonatal sepsis.
- Know the infectious agents that cause neonatal sepsis.
- Know the effective techniques for control of healthcare associated infection in the nursery, neonatal intensive care unit, and obstetrical unit.

## ACKNOWLEDGMENTS

Participantes del X Consenso Clínico SIBEN (por orden alfabético): Amparo Acosta Polo, Lorena Álvarez, Aldana Avila, Sonia Almada, Laura Álvarez Gallardo, René Barrera, Norma Borja, Marcelo Cardetti, Alison Callejas, Doris Caballero Aquino, Jorge Arturo Cardona Pérez\*, Elizabeth Céspedes, Gisela Coca, Melvy Choque, Bibiana China Jiméñez, Judith Dachesvsky, Carmen Rosa Dávila Aliaga, Fernando Domínguez, Carlos Flamenco, Patricia Fernández\*, Brenda Frías, María del Carmen Fontal, Floráγγελ García, Lidia Giúdicí, Gustavo Goldsmith, Mariela Josefkowicz, Cecilia Juárez, Marisol Kittyle, José Lacarrubba\*, Gabriel Lara,

- onset infection in newborn infants: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print February 3, 2020]. *JAMA Pediatr*. 2020. 10.1001/jamapediatrics.2019.5669
13. Cantey JB, Bultmann CR. C-reactive protein testing in late-onset neonatal sepsis: hazardous waste [published online ahead of print February 3, 2020]. *JAMA Pediatr*. 2020. 10.1001/jamapediatrics.2019.5684
  14. Escobar GJ. The neonatal “sepsis work-up”: personal reflections on the development of an evidence-based approach toward newborn infections in a managed care organization. *Pediatrics*. 1999;103(1 Suppl E):360–373
  15. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns  $\geq 34$  weeks’ gestation. *Pediatrics*. 2014;133(1):30–36
  16. 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;42(5):232–239
  17. Mukhopadhyay S. Neonatal early-onset sepsis: epidemiology and risk assesment. *NeoReviews*. 2015;16(4):e221–e230
  18. Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006–1015
  19. Tripathi N, Cotten CM, Smith PB. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2012;39(1):61–68
  20. Sola A. Abuse of antibiotics in perinatology: negative impact for health and the economy. *NeoReviews* 2020;21(8)
  21. Celiz M, Falco MB, Cantisani MB, Cardetti M, Rodríguez S, Sola A. Use of empirical antibiotics early in very low birth weight newborns in SIBEN’s neonatal network (Utilización de antibióticos empíricos en forma precoz en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en la RED SIBEN). Published in conference proceedings, XVI Congreso Anual de SIBEN, Quito, Ecuador. October 2-5, 2019
  22. Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, Lee SK, Shah PS, Canadian Neonatal Network. Risk factors and outcomes of late-onset bacterial sepsis in preterm neonates born at  $<32$  weeks’ gestation. *Am J Perinatol*. 2015;32(7):675–682
  23. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, et al. Neonatal sepsis workups in infants  $\geq 2000$  grams at birth: a population-based study. *Pediatrics*. 2000;106(2 Pt 1):256–263
  24. Buckler B, Bell J, Sams R, Cagle W, Bell SA, Allen C, et al. Unnecessary workup of asymptomatic neonates in the era of Group B streptococcus prophylaxis. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2010;2010
  25. Good PI, Hooven TA. Evaluating Newborns at Risk for Early-Onset Sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(2):321–331
  26. Benitz WE, Long SS. The Holy Grail of Ascertainment of Early-Onset Neonatal Sepsis. *J Pediatr*. 2019;213:10–12
  27. Schulman J, Benitz WE, Profit J, et al. Newborn Antibiotic Exposures and Association With Proven Bloodstream Infection. *Pediatrics*. 2019;144(5):e20191105
  28. Rueda MS, Calderon-Anyosa R, Gonzales J, et al; NEOLACTO Research Group. Antibiotic Overuse in Premature Low Birth Weight Infants in a Developing Country. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(3):302–307
  29. Voora S, Srinivasan G, Lilien LD, Yeh TF, Pildes RS. Fever in full-term newborns in the first four days of life. *Pediatrics*. 1982;69(1):40–44
  30. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al; The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(7):593–598
  31. Isaacs D. Clinical Manifestations. In: Isaacs D, ed. *Evidence Based Neonatal Infections*. BMJ Books John Wiley; 2014
  32. Kar SS, Dube R, Mahapatro S, Kar SS. The Role of Clinical Signs in the Diagnosis of Late-onset Neonatal Sepsis and Formulation of Clinical Score. *Indian J Clin Pract*. 2013;23(10):654–660
  33. Weber MW, Carlin JB, Gatchalian S, Lehmann D, Muhe L, Mulholland EK; WHO Young Infants Study Group. Predictors of neonatal sepsis in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(8):711–717
  34. Wang Y, Carrault G, Beuchee A, Costet N, Shu H, Senhadji L. Heart rate variability and respiration signal as diagnostic tools for late onset sepsis in neonatal intensive care units. *arXiv.org*. arXiv:1605.05247 2016:1–23
  35. Griffin MP, Moorman JR. Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-like illness using novel heart rate analysis. *Pediatrics*. 2001;107(1):97–104
  36. Bohanon FJ, Mrazek AA, Shabana MT, et al. Heart rate variability analysis is more sensitive at identifying neonatal sepsis than conventional vital signs. *Am J Surg*. 2015;210(4):661–667
  37. Huang FK, Chen HL, Yang PH, Lin HC. Bird’s eye view of a neonatologist: clinical approach to emergency neonatal infection. *Pediatr Neonatol*. 2016;57(3):167–173
  38. Bekhof J, Reitsma JB, Kok JH, Van Straaten IHLM. Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2013;172(4):501–508
  39. Fischer JE, Harbarth S, Agthe AG, et al. Quantifying uncertainty: physicians’ estimates of infection in critically ill neonates and children. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1383–1390
  40. Fischer JE. Physicians’ ability to diagnose sepsis in newborns and critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3 Suppl):S120–S125
  41. Singh SA, Dutta S, Narang A. Predictive clinical scores for diagnosis of late onset neonatal septicemia. *J Trop Pediatr*. 2003;49(4):235–239
  42. Rosenberg RE, Ahmed AS, Saha SK, et al. Nosocomial sepsis risk score for preterm infants in low-resource settings. *J Trop Pediatr*. 2010;56(2):82–89
  43. Kudawla M, Dutta S, Narang A. Validation of a clinical score for the diagnosis of late onset neonatal septicemia in babies weighing 1000–2500 g. *J Trop Pediatr*. 2008;54(1):66–69
  44. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770–1780
  45. Griffin MP, Lake DE, O’Shea TMMJ, Moorman JR. Heart rate characteristics and clinical signs in neonatal sepsis. *Pediatr Res*. 2007;61(2):222–227
  46. Fairchild KD. Predictive monitoring for early detection of sepsis in neonatal ICU patients. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(2):172–179
  47. Santos RP, Tristram D. A practical guide to the diagnosis, treatment, and prevention of neonatal infections. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(2):491–508
  48. García-Muñoz Rodrigo F, Galán Henríquez G, Figueras Aloy J, García-Alix Pérez A. Outcomes of very-low-birth-weight infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis: a multicentre study. *Neonatology*. 2014;106(3):229–234
  49. Cuna A, Hakima L, Tseng Y-A, et al. Clinical dilemma of positive histologic chorioamnionitis in term newborn. *Front Pediatr*. 2014;2(April):27

50. Sloane AJ, Coleman C, Carola DL, et al. Use of a Modified Early-Onset Sepsis Risk Calculator for Neonates Exposed to Chorioamnionitis. *J Pediatr*. 2019;213:52–57
51. Hershkovich-Shporen C, Ujirauli N, Oren S, et al. Not all newborns born to mothers with clinical chorioamnionitis need to be treated. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;13:1–6
52. Sahni M, Franco-Fuenmayor ME, Shattuck K. Management of Late Preterm and Term Neonates exposed to maternal Chorioamnionitis. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):282
53. Joshi NS, Gupta A, Allan JM, et al. Management of Chorioamnionitis-Exposed Infants in the Newborn Nursery Using a Clinical Examination-Based Approach. *Hosp Pediatr*. 2019;9(4):227–233. [10.1542/hpeds.2018-020](https://doi.org/10.1542/hpeds.2018-020)
54. Strunk T, Buchiboyina A, Sharp M, Nathan E, Doherty D, Patole S. Implementation of the neonatal sepsis calculator in an Australian tertiary perinatal centre. *Neonatology*. 2018;113:379–382
55. Warren S, Garcia M, Hankins C. Impact of neonatal early-onset sepsis calculator on antibiotic use within two tertiary healthcare centers. *J Perinatol*. 2017;37(4):394–397
56. Kerste M, Corver J, Sonneveld MC, et al. Application of sepsis calculator in newborns with suspected infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(23):3860–3865
57. Achten NB, Dorigo-Zetsma JW, van der Linden PD, van Brakel M, Plötz FB. Sepsis calculator implementation reduces empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis. *Eur J Pediatr*. 2018;177(5):741–746
58. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(6):523–528
59. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(2):135–140
60. Verdonk F, Blet A, Mebazaa A. The new sepsis definition: limitations and contribution to research and diagnosis of sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(2):200–204
61. Vincent JL, Mira JP, Antonelli M. Sepsis: older and newer concepts. *Lancet Respir Med*. 2016;4(3):237–240
62. Torné E. Revisión de las nuevas definiciones sobre la sepsis y su aplicación en Pediatría. *Rev Esp Pediatr*. 2017;73(1):21–22
63. Ronchi A, Michelow IC, Chapin KC, et al. Viral respiratory tract infections in the neonatal intensive care unit: the VIRIoN-I study. *J Pediatr*. 2014;165(4):690–696
64. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. *J Pediatr*. 2015;166(4):1070–1074
65. Raad I, Costerton W, Sabharwal U, Sacilowski M, Anaissie E, Bodey GP. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis*. 1993;168(2):400–407
66. Everts RJ, Vinson EN, Adholla PO. Contamination of catheter-drawn blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2001;39(9):3393–3394
67. Connell TG, Rele M, Cowley D, Buttery JP, Curtis N. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics*. 2007;119(5):891–896
68. Buttery JP. Blood cultures in newborns and children: optimising an everyday test. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;87(1):F25–F28
69. Evans RCFB, Fine BR. Time to detection of bacterial cultures in infants aged 0 to 90 days. *Hosp Pediatr*. 2013;3(2):97–102
70. Kumar Y, Qunibi M, Neal TJ, Yoxall CW. Time to positivity of neonatal blood cultures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;85(3):F182–F186
71. Kim TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(6):513–520
72. Snyder SR, Favoretto AM, Baetz RA, et al. Effectiveness of practices to reduce blood culture contamination: a Laboratory Medicine Best Practices systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem*. 2012;45(13-14):999–1011
73. Marchant EA, Boyce GK, Sadarangani M, Lavoie PM. Neonatal sepsis due to coagulase-negative staphylococci. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:586076
74. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(4):788–802
75. Marlowe L, Mistry RD, Coffin S, et al. Blood culture contamination rates after skin antisepsis with chlorhexidine gluconate versus povidone-iodine in a pediatric emergency department. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(2):171–176
76. Shifman RB, Pindur A. The effect of skin disinfection materials on reducing blood culture contamination. *Am J Clin Pathol*. 1993;99(5):536–538
77. Jordá-Vargas L, Vila A, Lanza A, et al. Utilidad del sistema VITEK en la identificación bacteriana y estudios de sensibilidad antimicrobiana. *Acta Bioquim Clin Latinoam*. 2005;39(1):19–25
78. Wilson ML, Mirrett S, Meredith FT, Weinstein MP, Scotto V, Reller LB. Controlled clinical comparison of BACTEC plus anaerobic/F to standard anaerobic/F as the anaerobic companion bottle to plus aerobic/F medium for culturing blood from adults. *J Clin Microbiol*. 2001;39(3):983–989
79. Söloaga R, Almuzara M, Casimir L, et al. Sistema automatizado de hemocultivos Bact-Alert: 5 vs 7 días de incubación. Primer estudio multicéntrico argentino. *Rev Argent Microbiol*. 2004;36(1):24–27
80. Delanghe J, Speckaert M. Preanalytical requirements of urinalysis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2014;24(1):89–104
81. Ochoa S, Pacual A. Revisión sistemática de la validez de los urocultivos recogidos con bolsa estéril perineal. *Ann Pediatr (Paris)*. 2016;84(2):97–105
82. Romero FJ, Barrio AR. Punción suprapúbica y sondaje vesical. *Anal Pediatr Contin*. 2003;1(2):97–100
83. Tosif S, Baker A, Oakley E, Donath S, Babi F. Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: An observational cohort study. *J Paediatr Child Heal*. 2012;48(8):659–64
84. Doern C, Richardson SE. Diagnosis of urinary tract infections in children. *J Clin Microbiol*. 2016;54:233–242
85. Becknell B, Schober M, Korbel L, Spencer JD. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(1):81–90
86. Foglia EE, Lorch SA. Clinical Predictors of Urinary Tract Infection in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Neonatal Perinatal Med*. 2012;5(4):327–333
87. Bedford H, de Louvois J, Halket S, Peckham C, Hurley R, Harvey D. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. *BMJ*. 2001;323(7312):533–536
88. Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Mangum B, et al. Neonatal Candida meningitis: significance of cerebrospinal fluid parameters and blood cultures. *J Perinatol*. 2007;27(2):97–100
89. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics*. 2006;117(4):1094–1100

90. Smith PB, Garges HP, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH, Benjamin DK Jr. Meningitis in preterm neonates: importance of cerebrospinal fluid parameters. *Am J Perinatol*. 2008;25(7):421-426
91. Srinivasan L, Harris MC, Shah SS. Lumbar puncture in the neonate: challenges in decision making and interpretation. *Semin Perinatol*. 2012;36(6):445-453
92. Fernández Colomer B, López Sastre J, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Ibáñez Fernández A. Sepsis del recién nacido. In: *Asociacion Espanola de Pediatria*. 2008. Available at: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21\\_o.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_o.pdf). Accessed May 27, 2020
93. Chiesa C, Natale F, Pascone R, et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta*. 2011;412(11-12):1053-1059
94. Auriti C, Fiscarelli E, Ronchetti MP, et al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(5):F368-F370
95. Achten NB, Visser DH, Tromp E, Groot W, van Goudoever JB, Plötz FB. Early onset sepsis calculator implementation is associated with reduced healthcare utilization and financial costs in late preterm and term newborns. *Eur J Pediatr*. 2020;179(5):727-734
96. Satar M, Arisoy AE, Celik IH. Turkish neonatal society neonatal guideline infection-diagnosis and treatment. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(Suppl 1):S88-S100
97. Cardetti M, Rodríguez S, Sola A. Mismanagement of antibiotics in neonatal medicine [published online ahead of print March 10, 2020]. *Global Journal of Pediatrics & Neonatal Care* 10.33552/GJPNC.2020.02.000532

**Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN)**

Augusto Sola, Ramón Mir, Lourdes Lemus, Diana Fariña, Javier Ortiz, Sergio Golombek and on behalf of members of the 10th SIBEN Clinical Consensus

*NeoReviews* 2020;21:e505

DOI: 10.1542/neo.21-8-e505

**Updated Information & Services**

including high resolution figures, can be found at:  
<http://neoreviews.aappublications.org/content/21/8/e505>

**References**

This article cites 85 articles, 23 of which you can access for free at:  
<http://neoreviews.aappublications.org/content/21/8/e505.full#ref-list-1>

**Permissions & Licensing**

Information about reproducing this article in parts (figures, tables) or in its entirety can be found online at:  
<https://shop.aap.org/licensing-permissions/>

**Reprints**

Information about ordering reprints can be found online:  
<http://classic.neoreviews.aappublications.org/content/reprints>



**Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN)**

Augusto Sola, Ramón Mir, Lourdes Lemus, Diana Fariña, Javier Ortiz, Sergio Golombek and on behalf of members of the 10th SIBEN Clinical Consensus

*NeoReviews* 2020;21:e505  
DOI: 10.1542/neo.21-8-e505

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://neoreviews.aappublications.org/content/21/8/e505>

Neoreviews is the official journal of the American Academy of Pediatrics. A monthly publication, it has been published continuously since 2000. Neoreviews is owned, published, and trademarked by the American Academy of Pediatrics, 141 Northwest Point Boulevard, Elk Grove Village, Illinois, 60007. Copyright © 2020 by the American Academy of Pediatrics. All rights reserved. Online ISSN: 1526-9906.

**American Academy of Pediatrics**

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN®

