

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

SEDENA

SEMAR

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

Guía de Referencia Rápida

Catálogo Maestro: SS-283-12

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



Vivir Mejor

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

GPC

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

ISBN en trámite

DEFINICIÓN

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

EPIDEMIOLOGÍA

De la mortalidad mundial neonatal anual reportada, 99% ocurre en países en desarrollo. Entre las principales causales está la infección y se le ha estimado en 35% (1 076 000) como causa de todas las muertes neonatales, en particular la sepsis, la neumonía y la meningitis.

EPIDEMIOLOGÍA

En México, se ha reportado una incidencia de 4 a 15.4 casos por cada 1 000 nacidos vivos. Las causas de fallecimientos registrados durante la 1ª semana de vida son la sepsis bacteriana y la neumonía congénita. Al rebasar la 1ª semana de vida, la sepsis bacteriana domina la frecuencia.

ETIOLOGÍA

Los microorganismos involucrados muestran variaciones significativas en relación con:

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

ETIOLOGÍA

Klebsiella pneumoniae

- Es uno de los más importantes patógenos en el período neonatal en los países en desarrollo
- Su incidencia varía entre 4.1 y 6.3 por cada 1 000 nacidos vivos, con una tasa de mortalidad entre 18% a 68%

Otros estudios en México han identificado con mayor frecuencia:

- **Gram positivos:** *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativo*
- **Gram negativos:** *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marscescens*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*

Actualmente, tiene importancia creciente la ***Candida sp*** en relación con la mayor supervivencia de los RN de muy bajo peso

La **tasa de mortalidad** es de 10% a 15%, y es mayor en las sepsis por Gram negativos y *Candida*

- Esta infección se conoce como **sepsis de comienzo tardío** y comprende a las infecciones que se inician después de los 2, 3 o 7 días, según Coto-Collado e Ibáñez

PREVENCIÓN PRIMARIA

El **período neonatal temprano** es el de mayor peligro (0 a 7 días de vida extrauterina), ya que tres cuartas partes de la mortalidad se presentan en éste, lo que hace fundamental implementar medidas de prevención y tratamiento oportuno.

Mejorar la salud y alimentación de la madre antes del parto está directamente asociado con mejores resultados en la salud neonatal.

La **inmunización materna** es importante para proveer a los RN una cantidad apropiada de anticuerpos al nacimiento.

Hay firme evidencia de que las prácticas de **lavado de manos durante y después de la atención del parto** disminuyen las tasas de sepsis neonatal, así como después del nacimiento y antes de revisar a todo RN.

Muchas muertes se evitan a través de los programas existentes de salud materna, como:

- Atención prenatal
- Cuidados de higiene durante el parto y el período posnatal
- Lactancia materna temprana exclusiva y
- Manejo integral de enfermedades de la infancia

FACTORES DE RIESGO

Los factores maternos, ambientales y propios del huésped, determinan que los neonatos expuestos a un microorganismo potencialmente patógeno desarrollen infecciones graves.

El riesgo de desarrollar sepsis se debe, en parte, a la mayor vulnerabilidad de las barreras naturales y al compromiso del sistema inmune.

Se consideran los siguientes factores de riesgo para desarrollar sepsis:

- Factores periparto
- Exposición y colonización por microorganismos del tracto genital materno
- Inmadurez del sistema inmune
- Incremento de la exposición posnatal
- Procedimientos invasivos en UCIN
- Presión de selección por antibióticos

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

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

La identificación clínica de sepsis neonatal es difícil, ya que puede ser muy similar a otras enfermedades que ponen en peligro la vida, como:

- Enterocolitis necrosante
- Síndrome de dificultad respiratoria
- Asfixia perinatal

Se reportó un algoritmo con alta sensibilidad y especificidad, realizado en forma prospectiva con una gran base de datos (3 177 RN de 0 a 6 días y 5 712 de 7 a 59 días de vida extrauterina) que predice la necesidad de hospitalización en niños pequeños, sobre todo en la 1ª semana de la vida, y puede ser aplicado en niños de 7 a 59 días para recibir un tratamiento oportuno.

El algoritmo arriba mencionado se realizó en países de mediano o bajo ingreso e incluyó los siguientes **signos o síntomas**:

1. Historia de dificultad para alimentarse
2. Movimientos sólo al estímulo
3. Temperatura axilar $<35.5^{\circ}\text{C}$
4. Temperatura axilar $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$
5. Frecuencia respiratoria $>60 \text{ x'}$
6. Retracción torácica grave
7. Historia de convulsiones

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Sepsis vertical clínica

RN que evoluciona con:

- Clínica de sepsis
- Biometría hemática y PCR alteradas
- Identificación de microorganismo patógeno en exudado vaginal materno y en exudados de superficie tomados al RN
- Hemocultivo negativo
- Presentación muy grave con disfunción multisistémica
- Dificultad respiratoria grave o meningitis

Sepsis nosocomial

- Evolución más insidiosa
- Difícil de identificar por:
 - producirse sobre enfermedades subyacentes graves
 - con frecuencia están bajo tratamiento antibiótico
- Con signos clínicos orientadores:
 - taquicardia inexplicable
 - aumento de los requerimientos ventilatorios
 - necesidad de reintroducir la ventilación mecánica sin causa respiratoria aparente

En los RN la **frecuencia cardíaca (FC)** puede ser una herramienta prometedora en el diagnóstico de sepsis neonatal tardía debida a que:

- La anormalidad puede detectarse 24 horas antes del diagnóstico de sepsis clínica o probada
- Pueden reducir la variabilidad de su ritmo cardíaco con desaceleraciones transitorias
- No se conoce el mecanismo, pero se especula que las citocinas juegan un papel importante

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Algunos autores fundamentan sepsis con la presencia de:

- Sintomatología
- BHC alterada
 - leucopenia $<5\,000/\text{mm}^3$
 - trombocitopenia $<50\,000/\text{mm}^3$
 - relación neutrófilos inmaduros/maduros >0.2
 - neutrófilos inmaduros/totales >0.16
- Reactantes de fase aguda alterados
 - PCR $>10\text{ mg/l}$
 - PCT $>0.5\text{ ng/ml}$
 - hemocultivo positivo

La **Escala de Rodwel** da 1 punto a cada una de las siguientes alteraciones:

- Leucocitosis o leucopenia
- Neutrofilia o neutropenia
- Incremento de neutrófilos inmaduros
- Relación banda/neutrófilo >0.3
- Trombocitopenia
- Cambios degenerativos en neutrófilos

- Una puntuación ≥ 3 tiene una sensibilidad de 96% y una especificidad de 78%
- Una puntuación < 3 tiene un valor predictivo negativo de 99%

ESTUDIOS DE LABORATORIO

El **hemocultivo positivo** se considera hasta el momento el **estándar de oro** en el diagnóstico de sepsis. Se recomienda, de ser posible, la **toma de hemocultivos** de vena periférica antes del inicio de los antibióticos. Si el paciente cuenta con catéter venoso central, se deberá hacer hemocultivo por esta vía y otro de vena periférica.

Líquido cefalorraquídeo (LCR)

Aunque es poco frecuente la meningitis en RN a término asintomáticos, todavía se sigue presentando como una complicación de la sepsis neonatal.

LCR: citoquímico normal en:

RN a término:
Leucocitos 0 a 32/mm³
Proteínas 20 a 170 mg/dl
Glucosa 34 a 119 mg/dl

Más de 13% de los niños con sepsis de inicio temprano tiene meningitis. Por lo tanto, el cultivo del LCR obtenido antes o poco después de la administración de antibióticos puede ser esencial para el diagnóstico bacteriológico.

LCR: citoquímico normal en:

RN pretérmino:
Leucocitos 0 a 29/mm³
Proteínas 65 a 150 mg/dl
Glucosa 24 a 63 mg/dl

Se debe considerar realizar PL en todo RN que esté siendo estudiado por sepsis neonatal, en especial si va a recibir tratamiento antibiótico, a menos que su estabilidad hemodinámica no lo permita.

El urocultivo en neonatos <72 horas de vida tiene baja sensibilidad (<0.5% en <24 horas) y en ausencia de anomalías anatómicas conocidas (ecografía fetal) no está recomendado.

Proteína C Reactiva (PCR)

Los reactantes de fase aguda son principalmente proteínas producidas por el hígado. La más utilizada es la PCR, cuyos valores están influenciados por:

- El tipo de parto
- La edad de gestación
- Organismo causal de la sepsis
- Cirugía
- Granulocitopenia

Al inicio de la sepsis, las **concentraciones de PCR** se incrementan (>1 mg/dl) en solamente 16% de los casos.

Después de 24 horas, la positividad aumenta a 92%, y alcanza su nivel más alto a los 2 a 3 días, con disminución a partir del 4º día si la infección está controlada.

En los RN con meningitis bacteriana las concentraciones de PCR, por lo general, son muy altas y pueden alcanzar los 7 a 10 mg/dl.

Se ha sugerido que si los valores de PCR no disminuyen a partir de las 48 horas de tratamiento con antibióticos y hay mala evolución clínica se debe considerar resistencia antimicrobiana.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Determinaciones seriadas de **PCR con valores persistentemente normales (<1 mg/dl)** en más de 90% de los casos sugieren que los RN no están infectados, con una alta especificidad, y pueden ayudar a minimizar la exposición de los RN a los antibióticos y disminuir la probabilidad de microorganismos resistentes emergentes.

Uno o más niveles elevados de PCR, en ausencia de otros datos que indiquen que el RN está infectado, no deben constituir una indicación para la continuación de terapia antibiótica empírica.

Procalcitonina (PCT)

Se sintetiza en gran cantidad en casi todos los tejidos y aumenta sus niveles en sangre de manera significativa a partir de las 3 horas del estímulo infeccioso.

Se eleva de manera fisiológica en las primeras 48 horas de vida; se establece el límite superior de la normalidad en 3 ng/ml en los 3 primeros días de vida y en 0.5 ng/ml posteriormente.

Se han establecido rangos de referencia normativos para la PCT durante las primeras 48 horas después del nacimiento, que incluyen:

- Elevación en el percentil 95 de 0.7 ng/ml al nacer
- 20 ng/ml a las 24 horas, seguido de disminución a <2 ng/ml a las 48 h de edad

Se encuentran niveles elevados de PCT en niños con:

- Síndrome de dificultad respiratoria
- Inestabilidad hemodinámica
- Asfixia
- Hemorragia intracraneal
- Neumotórax
- Reanimación
- Infección

ESTUDIOS DE GABINETE

Radiografía

Tórax, útil para el diagnóstico de neumonías y derrames pleurales como focos infecciosos intratorácicos.

Abdomen, útil en especial cuando se sospecha una complicación, como enterocolitis necrosante, en la que se puede encontrar una imagen en *doble riel*, *miga de pan* o aire ectópico (en vena porta, neumatosis intestinal o neumoperitoneo, aire libre); así como imagen de referencia de colocación de catéteres umbilicales.

Ecocardiografía funcional cardíaca, es el uso de la ecocardiografía como un complemento en la evaluación clínica del estado hemodinámico en los RN; es útil en el diagnóstico diferencial con choque neonatal asociado a las cardiopatías congénitas y para valorar la repercusión hemodinámica.

La **tomografía computada**, generalmente es de segunda elección cuando la ecografía no es concluyente, ya que implica irradiación y además obliga al traslado del paciente, lo que supone un riesgo.

Se recomienda realizar **fondo de ojo**, si existe sospecha de candidiasis sistémica.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA SEPSIS NEONATAL

Comprende tres aspectos fundamentales: medidas generales, tratamiento antibiótico y terapia intensiva de soporte.

Medidas generales

- El tratamiento debe efectuarse de preferencia en una UCIN
- Monitorización de signos vitales
- Ayuno con sonda a gravedad, por razón necesaria
- Apoyo nutricional parenteral en caso de ayuno, ya que el RN dispone de reservas energéticas escasas y la infección produce aumento del catabolismo
- Exámenes de laboratorio necesarios para detectar precozmente la presencia de complicaciones
- **Lavado de manos** antes y después de revisar al paciente

Después de obtener una vía aérea segura y mantener un volumen pulmonar adecuado para intercambio gaseoso, es fundamental la administración de antibióticos y una evaluación continua de disfunción cardiovascular.

Es fundamental contar con un acceso vascular periférico y central para la reposición de volumen, administración de antibióticos y terapia con vasopresores.

Se debe valorar en forma dinámica el uso de soluciones parenterales para evitar sobrecarga de líquidos y alteraciones metabólicas.

Terapia intensiva de apoyo

El manejo del choque séptico se inicia con:

- Vía aérea permeable
- Respiración
- Circulación

Ante la falta de ecocardiografía funcional para controlar el flujo de la VCS, un *llenado capilar* >4 seg, asociado a una concentración de lactato sérico >4 mmol/l tuvo una especificidad de 97% para la identificación de los RNMBP para edad de gestación con un bajo flujo de VCS en el 1^{er} día de vida.

Es recomendable iniciar la alimentación enteral lo más pronto posible, de preferencia con leche materna, siempre y cuando no exista contraindicación, así como limitar el uso de apoyo nutricional por vía parenteral y la permanencia de catéteres umbilicales por más de 8 días.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA SEPSIS NEONATAL

El tratamiento antimicrobiano de los RN con sospecha de sepsis debe iniciarse oportunamente.

Como los signos de sepsis neonatal temprana no son específicos y el tratamiento inmediato con antibióticos ha demostrado reducir la mortalidad, una gran población de RN recibe tratamiento empírico basado en los factores de riesgo, de ser posible previa toma de cultivo y tomando en cuenta la flora presuntamente responsable y su susceptibilidad a los antibióticos.

El éxito del tratamiento empírico requiere del reconocimiento precoz de la infección, de una terapia antimicrobiana apropiada y de un soporte respiratorio, quirúrgico y cardiovascular dinámico.

Se ha reportado efectividad similar cuando se comparó la eficacia clínica de la ampicilina frente a la penicilina, ambas combinadas con gentamicina, en el tratamiento empírico de los RN con riesgo de sepsis neonatal temprana.

Una vez que el microorganismo ha sido identificado por los cultivos, y comprobada su sensibilidad a los antibióticos, la antibioticoterapia debe ser revisada y modificada en función del antibiograma.

Se ha reportado en RN clínicamente sintomáticos con edad de gestación ≥ 32 semanas, peso al nacer de ≥ 1.5 kg y sepsis con hemocultivo positivo, que 10 días de terapia antibiótica era tan eficaz como la de 14 días, si el RN estaba en remisión clínica y PCR negativa en el día 7 con terapia antibiótica apropiada.

El objetivo del **tratamiento empírico para hongos** es iniciarse cuando se sospeche que la infección en el huésped no podrá esperar las 24 a 48 horas en que los cultivos pueden frecuentemente ser positivos.

Cuando se trata de **candidiasis invasiva** el fármaco de elección es la **anfotericina B**, que ha mostrado escasa toxicidad en neonatos si bien en los RN de peso extremadamente bajo ($< 1\,000$ g) pueden emplearse de inicio las nuevas formulaciones de anfotericina B (liposomal o complejo lipídico), que han mostrado menos toxicidad y gran efectividad.

Es fundamental el retiro de catéteres, si la infección es secundaria a catéteres.

(Para dosis ver Tabla 3)

Se recomienda valorar concluir la terapia cardiovascular en los RN a término si existen los siguientes datos:

- Tiempo de llenado capilar < 2 seg
- Pulsos normales
- Sin diferencia entre los pulsos periféricos y los centrales
- Extremidades calientes
- Producción de orina > 1 ml/kg/h
- Lactato sérico bajo
- Saturación venosa $> 70\%$

COMPLICACIONES DE SEPSIS NEONATAL

La sepsis sigue siendo una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad neonatal.

Algunas de las complicaciones más frecuentes son:

- Meningitis
- Choque séptico
- Coagulación intravascular diseminada
- Disfunción orgánica múltiple

La epidemiología de la meningitis neonatal es similar a la de la sepsis neonatal; la mortalidad varía entre 5% a 75% dependiendo de la edad de gestación del RN. El diagnóstico de la meningitis es complicada en la etapa neonatal, porque los signos son generalmente sutiles y a menudo los RN están expuestos a tratamiento empírico con antibióticos, o durante el parto antes de haberse realizado punción lumbar.

La sepsis temprana/meningitis se presenta como una enfermedad sistémica fulminante durante los primeros 4 a 5 días de vida y se asocia con complicaciones de trabajo de parto y del parto. La enfermedad de inicio tardío se presenta después de la 1ª semana de vida, es menos fulminante (por lo general focal) y es la forma más común de presentación.

Los organismos que causan la meningitis neonatal son los mismos que los organismos que predominan en la sepsis neonatal, por lo que puede ser vista como un componente de la enfermedad de inicio temprano, tardío o nosocomial.

La mortalidad por meningitis ha disminuido de 50% en la década de 1950 a cerca de 6% en la década actual. La enfermedad sigue siendo devastadora, con alta frecuencia de complicaciones a corto plazo (20% a 50%) que incluyen:

- Hidrocefalia
- Abscesos
- Convulsiones
- Ventriculitis, principalmente por Gram negativos

Aunque los datos del pronóstico a largo plazo son escasos, las secuelas no han disminuido, especialmente en los RN que tienen cultivos positivos del LCR.

(Para dosis ver Tabla 3)

CRITERIOS DE SEGUIMIENTO

La sepsis neonatal debe ser valorada continuamente para tratar de evitar evolucione a choque séptico, ya que es una condición devastadora asociada a una alta morbilidad y mortalidad.

Se debe prevenir o disminuir la evolución hacia choque séptico o disfunción orgánica múltiple, con vigilancia estrecha de los índices: cardiovascular, pulmonar, renal y de coagulación, principalmente; por ello, además de un adecuado lavado de manos es necesario, durante su evolución:

- Vigilar efectos colaterales de las drogas seleccionadas
- Promover adecuado apoyo nutricio enteral o parenteral
- Mantener termorregulación, hidratación y equilibrio metabólico

CHOQUE SÉPTICO

Se define como la presencia de disfunción cardiovascular debido a que una de las principales diferencias en el choque séptico entre adultos y niños es que éstos pueden estar gravemente enfermos y mantener al mismo tiempo cifras de tensión arterial normales hasta fases muy avanzadas.

La verdadera incidencia no se conoce, en un estudio de cohorte retrospectivo de 3 800 RN ingresados a una UCIN en un período de 6 años se reportó choque séptico en 1.3%, con una mortalidad asociada que alcanzó 71% en RN prematuros extremadamente bajos para edad de gestación con peso extremadamente bajo al nacer (<1 000 g).

El choque séptico se debe sospechar en cualquier RN con dificultad respiratoria y disminución de la perfusión, particularmente ante la presencia del antecedente materno de corioamnionitis o rotura prolongada de membranas.

El choque se puede definir por las variables clínicas, hemodinámicas, utilización de oxígeno y variables celulares. Se puede reconocer, antes de que se presente hipotensión, por una tríada clínica que incluye: hipotermia o hipertermia, alteración del estado mental y vasodilatación periférica (*choque caliente*) o extremidades frías (*choque frío*).

La variabilidad de la FC se ha asociado con mayor mortalidad en niños graves (no necesariamente sépticos), los RN con FC <90 latidos por minuto (lpm) o >160.

El grado de hipoperfusión que se establezca, y el compromiso funcional que éste genere en los distintos órganos, determinará de forma progresiva el paso de una situación compensada a otra descompensada, potencialmente reversible o no, con disfunción/disfunción multiorgánica, potencialmente letal.

El diagnóstico del choque séptico es clínico. La anamnesis y la exploración física orientan el diagnóstico etiológico.

En todos los casos los síntomas y signos son una combinación, a veces compleja, derivada de la causa desencadenante del choque, de la puesta en marcha de los mecanismos de compensación y del daño celular.

Los signos y síntomas clínicos son derivados de:

1. La presencia de mecanismos de compensación para mantener el transporte de O₂

- Aumento del trabajo respiratorio
- Aumento de la resistencia friccional tisular y de la vía aérea
- Quejido (auto-PEEP)
- Intento de incrementar la presión media en la vía aérea, el volumen residual funcional y la relación ventilación/perfusión
- Polipnea
- Aumento del volumen minuto, compensación de acidosis metabólica, hipoxemia
- Taquicardia
- Incremento del gasto cardíaco
- Vasoconstricción sistémica
- Mantenimiento de la presión de perfusión tisular
- Hipotermia, llenado vascular lento, gradiente térmico

2. Derivados de la presencia de choque

- Acidosis metabólica
- Elevación del lactato sérico
- Oliguria
- Hipotensión arterial

En el choque séptico se precisará la confirmación microbiológica de la etiología infecciosa obtenida a partir de hemocultivo o tinción de Gram o de la demostración de microorganismos en sangre y secreciones.

Se deben cultivar muestras de: sangre, orina, LCR y cualquier otro exudado o material posiblemente implicado, sin que esto suponga demora en la iniciación del tratamiento antibiótico.

El choque séptico se define por tres diferentes fases:

- De compensación
- De descompensación
- Irreversible

Fase de compensación

Se debe a los mecanismos de compensación por el descenso del transporte de oxígeno.

Se manifiesta con:

- Incremento de la FC
- TA estable
- Signos de mala perfusión periférica habituales en el RN
 - hipotermia distal
 - llenado capilar lento
 - gradiente térmico con cianosis periférica

Fase de descompensación

En ésta los mecanismos de compensación no son capaces de mantener la oxigenación celular y el choque es evidente con signos claros de hipoxia celular.

En el RN es difícil diferenciar claramente ambas fases, y la menor reserva hace que se precipite de forma abrupta; en esta fase puede mantener la presión de perfusión aumentando la resistencia vascular sistémica; es habitual que la resistencia vascular pulmonar se eleve, sobre todo si la causa es una infección.

Fase irreversible

Se define por la imposibilidad de recuperar la función celular aun tras adecuar de nuevo el transporte de oxígeno.

- La exploración debe enfocarse en el diagnóstico diferencial; la presencia de soplos cardíacos, hepatomegalia y la ausencia de pulsos periféricos pueden orientar rápidamente al origen cardíaco

TRATAMIENTO

El tratamiento oportuno, con la restauración rápida de una adecuada perfusión tisular -que ha demostrado mejorar los resultados en adultos y niños con sepsis- debe ser la meta a conseguir en los neonatos.

El manejo del choque séptico se inicia con:

- Mantener una vía aérea permeable
- Mantener la respiración
- Mantener la circulación

Se puede requerir IET por apnea o dificultad respiratoria grave.
Iniciar la administración de antibióticos y una evaluación continua de disfunción cardiovascular.

Es fundamental contar con un acceso vascular periférico y central para la reposición de volumen, administración de antibióticos y terapia con vasopresores.

TRATAMIENTO

1. Los **inotrópicos** deben ser administrados a través de una vía periférica o intraósea, si no está disponible el acceso central. Esta conclusión se basó en que pocos profesionales en el momento de la urgencia podían tener un acceso vascular central antes de 2 horas y que un retraso en la administración de inotrópicos se asoció con un riesgo de mortalidad 20 veces mayor.
2. El **oxígeno de alto flujo** proporcionado por una cánula nasal debe estar húmedo y a temperatura adecuada cuando se usa como apoyo en la dificultad respiratoria, hasta que esté disponible una terapia definitiva.
3. Aunque estuvo implícito en 2002, es ahora fuerte recomendación la administración de **antibióticos** en la 1ª hora de tratamiento.

Monitorización no invasiva

Vigilar constantes vitales (FC, FR, temperatura central/periférica, presión arterial), oximetría de pulso, diuresis horaria. Realizar estudio ecocardiográfico para estimación de alteraciones hemodinámicas de la función cardíaca.

Exploración hemodinámica invasiva

Requiere vigilancia continua de TA y PVC, tonometría gástrica, colocación de catéteres para determinar el índice cardíaco (IC), resistencias vasculares periféricas y pulmonares, SO_2 en sangre venosa mixta o vena cava superior (VCS).

Se recomienda en RN con sepsis o choque séptico llevar a cabo:

- Tener un acceso vascular y periférico permeable
- Restauración rápida de la perfusión tisular (normalizar)
- Evaluación continua de la función cardiovascular
- Manejo con vasopresores
- Inicio de antibióticos
- Monitoreo continuo de signos vitales (incluir saturación de O_2)
- Examen físico frecuente (incluyendo llenado capilar)
- Evaluación del gasto cardíaco, resistencia vascular periférica y flujo sanguíneo
- Evaluar el flujo de la VCS (mantener a 40 ml/kg/min)

(Ver algoritmo de Tratamiento de choque séptico)

PRONÓSTICO

Antes de la era de los antimicrobianos, los niños que presentaban sepsis tenían una gran mortalidad. El porcentaje de muertes atribuibles a infección incrementa con la edad posnatal de 4% en los primeros 3 días a 14.6% entre los 4 a 7 días, llegando a 36% entre los 8 a 14 días y 52% entre los 15 a 28 días de vida extrauterina.

Actualmente con la implementación de medidas de prevención, tecnología, áreas especiales y personal adiestrado para la atención del RN grave se ha logrado disminuir las cifras de morbilidad y mortalidad en el período neonatal.

CRITERIOS DE ALTA

- Superar la condición patológica que motivó el ingreso
- Succión adecuada o, cuando no es posible, lograr alimentación por sonda nasogástrica a permanencia o gastrostomía con capacitación del familiar o tutor responsable
- Termorregulación adecuada al medio ambiente
- Padres o familiar o tutor responsable con capacitación para la atención del neonato
- En caso necesario, realizar transporte del neonato a otra unidad o servicio dentro o fuera del hospital

- Funciones vitales adecuadas
- Estabilidad clínica (control térmico al medio ambiente adecuado si es que ameritó uso de incubadora o de cuna radiante, sin dificultad respiratoria o necesidad de vía endovenosa por más de 24 horas)
- Con buena succión, alimentación al seno materno exclusivo si no hay contraindicación
- Madre con curso de adiestramiento sobre conocimiento de signos de alarma y con accesibilidad a la unidad de salud de atención que le corresponda, y de seguimiento
- Exámenes auxiliares normales
- Asegurar que el tratamiento antibiótico fue adecuado y completo

CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Los centros de mayor nivel realizarán el trámite de contrarreferencia a los centros de menor nivel, una vez que el paciente haya sido estabilizado y diagnosticado, para ulterior manejo por los profesionales médicos de nivel I, y II.

Contrarreferencia de nivel II a I o nivel III a II con:

- Resumen clínico completo que contenga: diagnóstico, tratamiento y plan de seguimiento

De nivel III, luego de estabilizar hemodinámicamente, confirmar el diagnóstico, no requerir apoyo ventilatorio y hayan remitido las complicaciones. Se contrarrefiere para completar tratamiento en cuidados intermedios.

De terapia intermedia hacia nivel II, luego de estabilizar hemodinámicamente, confirmar diagnóstico, completar tratamiento, no requerir hidratación endovenosa.

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

INTERVENCIÓN	MECANISMOS INMUNOLÓGICOS POSTULADOS	NIVEL DE EVIDENCIA	NÚMERO DE RN	DESENLACES Y CONCLUSIONES
Transfusión de granulocitos	Mejora el número y función de neutrófilos	Revisión sistemática de 3 ECA de terapéutica ³	44	No hay diferencia en mortalidad o sepsis. Más ECA son necesarios
FEC-G o FEC-GM	Mejora el número de neutrófilos (FEC-G) y de macrófagos (FEC-GM). Mejora la función de los neutrófilos	Revisión sistemática de 7 ECA ⁴ Análisis de subgrupo de 3 ECA de terapéutica ⁴ Revisión sistemática de 4 ECA de profilaxis ⁵	257 97 639	No hay diferencia en mortalidad o sepsis: Se necesitan más ECA ¿El FEC-GM mejora la supervivencia de sepsis en neutropenia? Se necesitan más ECA No hay diferencia en mortalidad o sepsis: se necesitan más ECA
Proteína C activada	Fibrinolítico Antiinflamatorio	No hay ECA en RN	-	No se recomienda
Exanguineotransfusión	Remoción de toxinas y citocinas circulantes dañinas, aumenta las inmunoglobulinas	2 ECA de terapéutica ^{6,8}	70	¿La exanguineotransfusión mejora la supervivencia en sepsis por Gram negativos? Se necesitan más estudios
Pentoxifilina	Derivado de xantinas, inhibidor de fosfodiesterasa, aumenta la adenil ciclasa y el AMP cíclico, disminuye el factor de necrosis tumoral alfa y es antiinflamatorio	2 ECA de terapéutica ⁹	140	¿La pentoxifilina mejora la supervivencia en sepsis comprobada? Se necesitan más ECA
Reducción del estrés oxidativo: Selenio Melatonina	Componente de la peroxidasa de glutatión, antioxidante Eliminador de radicales libres	Revisión sistemática de 3 ECA profilácticos ¹⁰ No hay estudios en RN	583	¿El selenio reduce la sepsis? Se necesitan más ECA Se necesitan ECA
Glutamina	Factor anabólico para la división de células inmunes e intestinales	Revisión sistemática de 7 ECA ¹¹	2 365	No hay diferencia documentada en mortalidad, sepsis o supervivencia sin discapacidad: no es una gran prioridad la realización de más ECA
Lactoferrina	Antimicrobiano por secuestro de hierro con efecto directo en la membrana de los microorganismos Antiinflamatorio al suprimir el factor de necrosis tumoral alfa y otras citocinas por leucocitos y células epiteliales respiratorias e intestinales	ECA profilácticos de tres brazos de lactoferrina vs. L. rhamnosus GG + lactoferrina vs. placebo ¹²	472	Lactoferrina y L. rhamnosus GG reducen la sepsis de inicio tardío. Se necesitan ECA para establecer los efectos en supervivencia sin discapacidad
Probióticos	Mejoran la inmunidad local y sistémica, las citocinas antiinflamatorias y la impermeabilidad intestinal a toxinas bacterianas, suprime microorganismos patógenos asociados a ECN	Revisión sistemática de ECA de profilaxis ¹³⁻¹⁵	2 167	Los probióticos reducen la mortalidad por todas las causas y la ECN Se necesitan ECA amplios que analicen el costo-efectividad de múltiples regímenes de probióticos. Incluir a grupos placebo y de no tratamiento es un problema ético
Prebióticos	Promueve el crecimiento de bifidobacterias y otros probióticos en el colon Reducción del crecimiento de potenciales alérgenos intestinales	Revisión sistemática de 4 ECA ¹⁶ Revisión sistemática de 7 ECA ¹⁷	126 432	Incremento de bifidobacterias en materia fecal. No hay diferencias en mortalidad, ECN ni sepsis. Supervivencia libre de morbilidad Insuficiente evidencia: no hay datos de supervivencia sin discapacidad Insuficiente evidencia: se necesitan más ECA
Antibióticos periparto de amplio espectro	Reduce la colonización de probióticos en el intestino; produce una regulación a la baja de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad clase Ib y II, así como los genes que codifican los productos antimicrobianos de las células Paneth (defensinas, matrilisinas y fosfolipasa A2) y para metaloproteinasas	ECA profilácticos de antibióticos antenatales ^{18,19} Estudio de cohorte en RN con peso extremadamente bajo al nacer ²⁰	4 221 5 693	Los antibióticos antenatales de amplio espectro aumentan la incidencia de ECN, hay compromiso motor funcional y parálisis cerebral a los 7 años. La terapia posnatal con antibióticos prolongada tras la obtención de cultivos negativos se asocia con incremento en el riesgo de morir, así como ECN. Se necesitan ECA para evaluar el efecto de la reducción del uso de antibióticos tras obtener cultivos negativos en la supervivencia sin discapacidad

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

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

Tabla 2. Definiciones de disfunción orgánica

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

DEFINICIÓN DEL CONSENSO	MODIFICACIÓN SUGERIDA PARA EL NEONATO PRETÉRMINO
Disfunción cardiovascular A pesar de la administración de volumen isotónico >40 ml/kg en una hora Disminución de la PA (hipotensión) <5° percentil para la edad o PA sistólica >2 desviaciones estándar menor a lo normal para la edad O Necesidad de aminas vasoactivas para mantener la PA en un rango normal (dopamina >5 µg/kg/min o dobutamina, epinefrina o norepinefrina a cualquier dosis) O Dos de los siguientes: Acidosis metabólica inexplicable: déficit de base de >5 mEq/l Aumento del lactato arterial >dos veces el límite superior normal Oliguria: gasto urinario 0.5 ml/kg/h Llenado capilar <5 segundos Diferencia entre la temperatura central a la periférica >3 °C	Disfunción cardiovascular A pesar de la administración de volumen isotónico >40 ml/Kg en 1 hora (<10 ml/kg en prematuros <32 semanas³) Disminución de la PA (hipotensión) <5° percentil para la edad o PA sistólica >2 desviaciones estándar menores que lo normal para la edad o PAM <30 mmHg⁴ con pobre llenado capilar >4 s O Necesidad de aminas vaso activas para mantener la PA en rango normal (dopamina >5 µg7kg/min o dobutamina o epinefrina a cualquier dosis⁵) O Dos de los siguientes: Acidosis metabólica inexplicable: déficit de base de >5 mEq/l Aumento del lactato arterial >2 veces el límite superior normal Oliguria: gasto urinario < 0.5 ml/kg/h Llenado capilar <4⁶ segundos Normalmente no se realiza medición simultánea de la temperatura central y periférica
Pulmonar¹ Índice de Kirby <300 en ausencia de cardiopatía congénita cianógena o enfermedad pulmonar preexistente O PaCO₂ >65 Torr o 20 mm Hg arriba del basal O Necesidad de >50% de FiO₂ para mantener una saturación >92% O Necesidad de ventilación invasiva o no invasiva²	Pulmonar¹ El oxígeno en exceso debe ser limitado para evitar complicaciones que incluyen retinopatía del prematuro. O PaCO₂ >65 Torr o 20 mm Hg arriba del basal O Necesidad de >50% de FiO₂ para mantener una saturación >92% (88% para neonatos <32 semanas) O Necesidad de ventilación invasiva o no invasiva²
Neurológico Escala de coma de Glasgow <11 O cambio agudo en el estado neurológico con caída de tres puntos en la escala de Glasgow	Neurológico Cambio agudo en el estado neurológico⁷
Hematológico Plaquetas <80 000 mm³ o disminución en 50% en el conteo plaquetario (conteo más alto registrado en los últimos 3 días para pacientes con enfermedad hemato-oncológica crónica) O INR >2	Hematológico Plaquetas <80 000 mm³ o una disminución de 50% en el conteo plaquetario (tomando en cuenta la cifra más alta en los últimos 3 días⁸) O INR >2
Renal Creatinina sérica dos veces sobre el límite superior para la edad o una duplicación de la basal	Renal Creatinina sérica dos veces sobre el límite superior para la edad o una duplicación de la basal
Hepático Bilirrubinas totales >4 mg/dl (no aplica en el RN⁹) O ALT dos veces sobre el límite normal para la edad	Hepático ALT dos veces sobre el límite normal para la edad o 50% de aumento sobre la basal¹⁰

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

Notas

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

Tabla 3. Dosis de antimicrobianos en neonatología

DOSIFICACIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN NEONATOLOGÍA DE ACUERDO A PESO Y DÍAS DE VIDA (mg/kg/día ó U/kg/día)									
Antimicrobiano	Vía	Concentración mg/ml		Infusión	< 1,200 gr	1,200 - 2,000 gr		> 2,000 gr	
		Periférica	Central		0 - 4 semanas	0 - 7 días	8 - 28 días	0 - 7 días	8 - 28 días
Anfotericina B	IV	0.1	0.25	2-6 h	Dosis de prueba 0.1 mg/30-60 min IV (dosis máxima 1 mg) Iniciar a 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg y 1 mg, incrementando dosis c/24 h IV La primera y tercera dosis de incremento pueden ser diferidas (dosis máxima 1.5 mg/kg/día)				
Anfotericina B coloidal	IV	0.1	0.25	3-4 h	Dosis inicial de 1 mg IV, continuar con 3-5 mg c/24 h IV				
Amikacina ¹	IM, IV	5	5	30 min	7.5 mg c/12-18-24 h	15-20 mg c/12 h, 7.5-10 mg c/24 h	15-20 mg c/12 h, 22.5-30 mg c/24 h	15-20 mg c/12 h	30 mg c/8 h
Ampicilina									
Otras infecciones	IM, IV		100	≤ 10 mg/kg/min	50 mg c/12 h	50 mg c/12 h	75 mg c/8 h	75 mg c/8 h	100 mg c/6 h
Meningitis ²	IM, IV	50	100	≤ 10 mg/kg/min	100 mg c/12 h	100 mg c/12 h	150 mg c/8 h	150 mg c/8 h	200 mg c/6 h
Amoxicilina clavulanato	VO	no	no	no	?	30 mg c/12 h	30 mg c/12 h	30 mg c/12 h	30 mg c/12 h
Aztreonam ³	IM, IV	20	66	≤ 6 mg/kg/min	60 mg c/12 h	60 mg c/12 h	90 mg c/8 h	90 mg c/8 h	120 mg c/6-8 h
Cefalotina	IM, IV	100	100	30 min	20-40 mg c/12 h	20-40 mg c/12 h	40-60 mg c/8 h	60 mg c/8 h	80 mg c/6 h
Cefazolin	IV	40	125	≤ 6 mg/kg/min	?	40 mg c/12 h	40 mg c/12 h	40 mg c/12 h	60 mg c/8 h
Cefepima ⁴	IM, IV	40	40	30 min	?	?	?	?	?
Cefotaxima ⁵	IM, IV	60	200	≤ 10 mg/kg/min	100 mg c/12 h	100 mg c/12 h	150 mg c/8 h	100 mg c/12 h, 150 mg c/8 h	150 mg c/8 h, 200 mg c/6 h
Cefpiroma ⁶	IM, IV	100	100	30-60 min	?	?	?	?	?
Ceftazidima	IM, IV	40	200	≤ 10 mg/kg/min	100 mg c/12 h	100 mg c/12 h	90-150 mg c/8 h	100 mg c/12 h, 150 mg c/8 h	90-150 mg c/8 h
Ceftriaxona ⁵	IM, IV	50	100	≤ 10 mg/kg/min	50 mg c/24 h	50 mg c/24 h	50 mg c/24 h	50 mg c/24 h	50-75 mg c/24 h
Cefuroxima ⁷	IM, IV	50	100	≤ 10 mg/kg/min	?	100 mg c/12 h	150 mg c/8 h	150 mg c/8 h	150 mg c/8 h
Ciprofloxacina	IV	2	2	60 min	?	?	10-20 mg c/24 h	?	20-30 mg c/24 h
Clarithromicina ⁸	VO, IV	5	10	60 min	?	?	?	?	?
Clindamicina	VO, IM, IV	18	18	15-30 min	10 mg c/12 h	10 mg c/12 h	15 mg c/8 h	15 mg c/8 h	20-30 mg c/6 h
Cloranfenicol ⁹	VO, IV	50	100	30-60 min	25 mg c/24 h	25 mg c/24 h	25 mg c/24 h	25 mg c/24 h	30-50 mg c/12 h
Dicloxacilina ¹⁰	IV	5	10	30-60 min	50 mg c/12 h	50-100 mg c/12 h	75-150 mg c/8 h	75-150 mg c/8 h	100-200 mg c/6 h
Eritromicina (etilsuccinato)	VO	no	no	no	20 mg c/12 h	20 mg c/12 h	30 mg c/8 h	20 mg c/12 h	40 mg c/6 h, 30 mg c/8 h
Eritromicina (lactobionato)	IV	5	10	60 min	25-40 mg c/6 h	25-40 mg c/6 h	25-40 mg c/6 h	25-40 mg c/6 h	25-40 mg c/6 h
Fosfomicina ¹¹	IM, IV	?	?	30-60 min	?	?	?	?	?
Ganciclovir ¹²	IV	10	10	1-2 h	?	?	?	?	?
Gentamicina ¹³	IM, IV	40	40	30-60 min	2.5 mg c/18-24 h	2.5 mg c/24 h, 5 mg c/12 h	5 mg c/12 h, 7.5 mg c/8 h	5 mg c/12 h	7.5 mg c/8 h
Imipenem cilastatina ¹⁴	IV	5	5	30 - 60 min	20 mg c/12-18 h, 40-50 mg c/12 h	40-50 mg c/12 h	40-50 mg c/12 h	40-50 mg c/12 h, 75 mg c/8 h	60-75 mg c/8 h
Isepamicina ¹⁵	IM, IV	5	5	30 - 60 min	?	?	?	?	?
Kanamicina	IM, IV	5	6	30 min	?	15 mg c/12 h	22.5-30 mg c/8 h	22.5-30 mg c/8 h	30 mg/kg c/8 h
Meropenem ¹⁶	IV	50	50	15-30 min	40-50 mg c/12 h	40-50 mg c/12 h	40-50 mg c/12 h	50 mg c/12 h, 75 mg c/8 h	60-75 mg c/8 h
Metronidazol ¹⁷	VO, IV	5	8	30-60 min	7.5 mg c/48 h	7.5 mg c/24 h	15 mg c/12 h	15 mg c/12 h	30 mg c/12 h
Neomicina (sulfato)	VO	no	no	no	?	100 mg c/6 h	100 mg c/6 h	100 mg c/6 h	100 mg c/6 h
Netilmicina ¹⁸	IM, IV	3	3	30-60 min	2.5 mg c/18 h	5 mg c/12 h	7.5 mg c/8 h	5 mg c/12 h	7.5 mg c/8 h
Penicilina benzatínica	IM	no	no	no	?	50,000 U una dosis	50,000 U una dosis	50,000 U una dosis	50,000 U una dosis
Penicilina G sódica crist.									
Otras infecciones	IM, IV	1 mill U/ml	50,000 U/ml	15 - 30 min	50,000 U c/12 h	50,000 U c/12 h	75,000 U c/8 h	75,000 U c/8 h	100,000 U c/6 h
Meningitis ¹⁹	IM, IV	1 mill U/ml	50,000 U/ml	15 - 30 min	100,000 U c/12 h	100,000 U c/12 h	150,000-225,000 U c/8 h	150,000 U c/8 h	200,000 U c/6 h
Penicilina G procainica	IM	no	no	no	?	50,000 U c/24 h	50,000 U c/24 h	50,000 U c/24 h	50,000 U c/24 h
20	IV	20	20	30 min	100-150 mg c/12 h	100-150 mg c/12 h	150-225 mg c/8 h	150-225 mg c/8 h	200-300 mg c/6 h
Rifampicina ²¹	VO ²² , IV	3	6	1-2 h	?	5-10 mg c/24 h	5-10 mg c/24 h	5-10 mg c/24 h	10-20 mg c/24 h
Teicoplanina ²³	IM, IV	50	50	30 min	?	?	?	8 mg c/24 h	8 mg c/24 h
Ticarcilina clavulanato	IM, IV	50	100	15-30 min	150 mg c/12 h	150 mg c/12 h	225 mg c/8 h	225 mg c/8 h	300 mg c/6 h
Tobramicina ²⁴	IM, IV	40	40	30 min	2.5 mg c/18-24 h	2.5 mg c/24 h, 5 mg c/12 h	5 mg c/12 h, 7.5 mg c/8 h	5 mg c/12 h	7.5 mg c/8 h
Trimetropim sulfato ²⁵	VO, IM, IV	1 TMP	1.6 TMP	60 min	8-12 mg c/12 h	8-12 mg c/12 h	8-12 mg c/12 h	8-12 mg c/12 h	8-12 mg c/12 h
26									
Vancomicina									
Otras infecciones	IV	5	5	1-2 h	15 mg c/24 h	10 mg c/18 h, 20-25 mg c/24 h	20 mg c/30 c/12 h, 30 mg c/8 h	20-36 mg c/12 h, 30 mg c/8 h	44 mg c/12 h, 30 mg c/8 h, 45 mg c/6 h
Meningitis	IV	5	5	1-2 h	30 mg c/24 h	20 mg c/18 h, 40 mg c/12 h	40 mg c/12 h, 60 mg c/8 h	40 mg c/12 h, 60 mg c/8 h	60 mg c/8 h

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

Tomado de:

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

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

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

Tabla 3. Dosis de antimicrobianos en neonatología

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

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

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

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

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

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

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

^e Concentración sérica deseada: En pico 4-12 (6-12 otros autores) mg/ml, incrementar 2-3 veces más en regímenes de una dosis al día; en valle 0.5-2 (< 1 otros

autores) mg/ml. Se recomienda tiempo de muestra sérica en estado estable: Valor en valle en los 30 min. antes de la 3ra dosis consecutiva y valor

en pico 30-60 min. después de la administración de la 3ra dosis consecutiva.

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

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

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

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

* O en eventos de asfisia significativa.

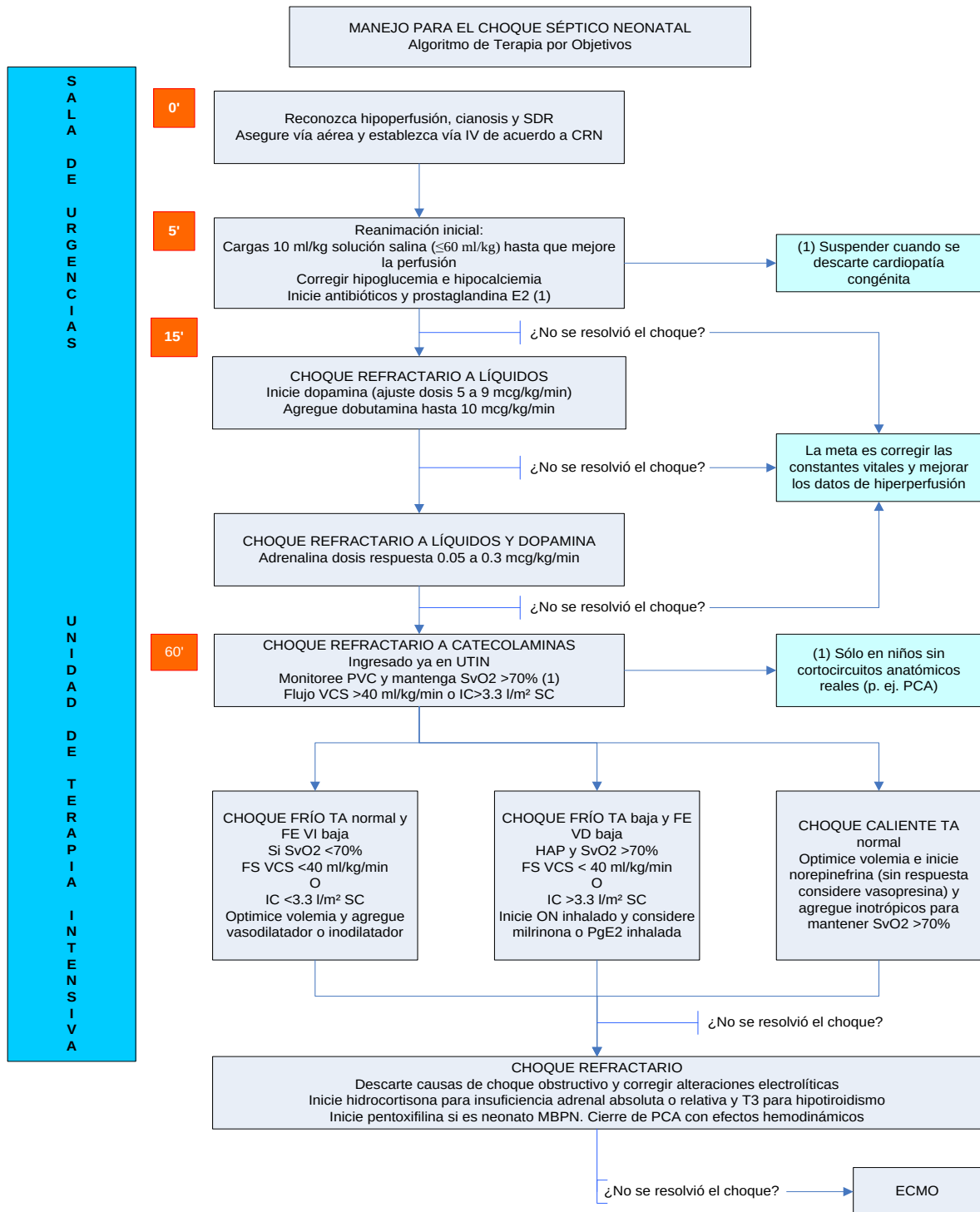
Tomado de:

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

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

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

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



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