



MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Guía de práctica clínica

Recién nacido: sepsis neonatal temprana

Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia

2013 - Guía No. 06

Centro Nacional de Investigación en Evidencia
y Tecnologías en Salud CINETS



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud



© Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias

Guía de práctica clínica. Recién nacido: sepsis neonatal
temprana - 2013 Guía No. 06

ISBN: 978-958-8838-02-1

Bogotá. Colombia

Abril de 2013

Nota legal

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de los dispuesto en el numeral 13 de la convocatoria 500 del 2009 y la cláusula DECIMO TERCERA -PROPIEDAD INTELECTUAL “En el evento en que se llegaren a generar derechos de propiedad intelectual sobre los resultados que se obtengan o se pudieran obtener en el desarrollo de la presente convocatoria y del contrato de financiamiento resultante de ella, estos serán de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social” y de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.



MinSalud

Ministerio de Salud
y Protección Social

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Alejandro Gaviria Uribe

Ministro de Salud y Protección Social

Fernando Ruiz Gómez

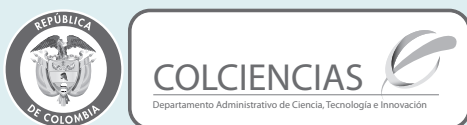
Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

Norman Julio Muñoz Muños

Viceministro de Protección Social

Gerardo Burgos Bernal

Secretario General



**DEPARTAMENTO ADMINISTRATIVO DE CIENCIA,
TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN - COLCIENCIAS**

Carlos Fonseca Zárate

Director General

Paula Marcela Arias Pulgarín

Subdirectora General

Arleys Cuesta Simanca

Secretario General

Alicia Rios Hurtado

Directora de Redes de Conocimiento

Carlos Caicedo Escobar

Director de Fomento a la Investigación

Vianney Motavita García

*Gestora del Programa de Salud en Ciencia,
Tecnología e Innovación*



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN TECNOLÓGICA EN SALUD

Héctor Eduardo Castro Jaramillo

Director Ejecutivo

Aurelio Mejía Mejía

*Subdirector de Evaluación
de Tecnologías en Salud*

Iván Darío Flórez Gómez

Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica

Diana Esperanza Rivera Rodríguez

Subdirectora de Participación y Deliberación

Raquel Sofía Amaya Arias

Subdirección de Difusión y Comunicación



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
FACULTAD DE MEDICINA



ASOCIACIÓN COLOMBIANA
DE NEONATOLOGÍA

Autores y Colaboradores

DIRECCIÓN Y COORDINACIÓN

Juan Gabriel Ruiz Peláez

Pontificia Universidad Javeriana
Hospital Universitario San Ignacio
Director General de las 6 Guías de Atención
Integral del Recién Nacido
Médico Pediatra y Magister en
Epidemiología Clínica

Rocío Romero Pradilla

Pontificia Universidad Javeriana
Coordinadora General
Médica Pediatra y Fellow de Neonatología

Adriana Buitrago López

Pontificia Universidad Javeriana
Coordinadora General (hasta septiembre
de 2011)
Enfermera licenciada y candidata a
Maestría en Epidemiología

Equipo Desarrollador

EQUIPO METODOLÓGICO

Claudia Marcela Granados Rugeles

Experto Metodológico
Pontificia Universidad Javeriana
Médica Pediatra y Magister en
Epidemiología Clínica

Álvaro Ruiz Morales

Experto Metodológico
Pontificia Universidad Javeriana
Médico Internista y Magister en
Epidemiología Clínica

Catalina Barragán Corrales

Asistente Metodológica y Usuaría Experta
Pontificia Universidad Javeriana
Médica General

María Adelaida Córdoba Núñez

Asistente Metodológica y Experta Temática
Pontificia Universidad Javeriana
Médica Pediatra

EQUIPO TEMÁTICO

Luis Carlos Méndez Córdoba

Líder Temático
Universidad Nacional de Colombia
Médico Neonatólogo

Santiago Currea Guerrero

Experto Temático
Universidad Nacional de Colombia
Médico Neonatólogo

Claudia Alarcón Ávila

Experta Temática
Hospital Militar Central
Médica Neonatóloga

Carolina Ramírez Gil

Experta temática
Hospital Universitario San Ignacio
Médica Pediatra

EQUIPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

Diego Rosselli Cock

Coordinador

Pontificia Universidad Javeriana

Médico Neurólogo, Magister en Educación y

Magister en Políticas de Salud

Juan David Rueda Pinzón

Asistente

Pontificia Universidad Javeriana

Médico General

EQUIPO DE IMPLEMENTACIÓN

Natalia Sánchez Díaz

Pontificia Universidad Javeriana

Desarrollador

Médica General, Residente de Psiquiatría y

Magister en Salud Pública Internacional

Andrés Duarte Osorio

Pontificia Universidad Javeriana

Desarrollador

Médico Familiar y candidato a Maestría en

Epidemiología Clínica

BIOESTADÍSTICA

Martín Rondón Sepúlveda

Pontificia Universidad Javeriana

Bioestadística

Estadístico y Magister en Bioestadística

EQUIPO DE SOPORTE

ADMINISTRATIVO

Carlos Gómez Restrepo

Pontificia Universidad Javeriana

Gerencia General

Jenny Severiche Báez

Pontificia Universidad Javeriana

Asistente de Gerencia

Marisol Machetá Rico

Pontificia Universidad Javeriana

Asistente de gerencia

EQUIPO DE COORDINACIÓN METODOLÓGICA

Juan Gabriel Ruiz Peláez

Pontificia Universidad Javeriana

Carlos Gómez Restrepo

Pontificia Universidad Javeriana

Juan Carlos Villar Centeno

Fundación Cardioinfantil

Ana María De la Hoz Bradford

Pontificia Universidad Javeriana

Rocío Romero Pradilla

Pontificia Universidad Javeriana

EQUIPO DE COORDINACIÓN GENERAL ALIANZA CINETS

Carlos Gómez Restrepo

Pontificia Universidad Javeriana

Rodrigo Pardo Turriago

Universidad Nacional de Colombia

Luz Helena Lugo Agudelo

Universidad de Antioquia

REVISORES EXTERNOS

Anggie Ramírez Moreira

Investigadora Asociada

*Fundación IHCAI y Red Cochrane Regional
de América Central y el Caribe*

Fuente de financiación

El desarrollo de la presente guía fue financiado por el Ministerio de la Salud y Protección social y el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación COLCIENCIAS, mediante Contrato No. 126 de 2010 suscrito con la Pontificia Universidad Javeriana.

Derechos de autor

De acuerdo con el artículo 20 de la ley 23 de 1982, los derechos patrimoniales de esta obra pertenecen al Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación COLCIENCIAS (institución que otorgó el apoyo económico y realizó la supervisión de su ejecución) y al Ministerio de Salud y Protección Social (institución que diseñó los lineamientos generales para la elaboración de Guías de Atención Integral en el País), sin perjuicio de los derechos morales a los que haya lugar de acuerdo con el artículo 30 de la misma ley.

Esta guía hace parte de un grupo de Guías de Atención Integral basadas en evidencia que incorporan consideraciones económicas y de implementabilidad en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano, que se desarrollaron por iniciativa del Ministerio de la Salud y Protección Social en temas prioritarios y de alta prevalencia en el país.

Declaración de independencia editorial

El trabajo científico de investigación y la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento fue realizado de manera independiente por el Grupo Desarrollador de Guías de la Pontificia Universidad Javeriana. Las entidades financiadoras realizaron un seguimiento a la elaboración del presente documento garantizando la libertad no condicionada de los contenidos de la guía.

Todos los miembros del Grupo Desarrollador, participantes directos de los procesos de desarrollo, y las personas que participaron en la revisión externa realizaron la declaración de conflictos de interés.

Plan de actualización de la Guía

Se recomienda a las entidades financiadoras realizar procesos formales de revisión y actualización de la presente GPC según sea requerido. A pesar de que no existe consenso sobre el tiempo que debe transcurrir para la actualización de una GPC, y que este depende de la evidencia o información que base sus recomendaciones, el GDG recomienda que los contenidos de las guías sean revisados, para verificar su vigencia o necesidad de actualización al menos al cabo de 3 años a partir de la fecha de publicación del presente documento.

Contenido

Fuente de financiación.....	8
Derechos de autor.....	8
Declaración de independencia editorial.....	8
Plan de actualización de la Guía	8
Siglas y abreviaturas.....	13
Presentación general de las Guías de Atención Integral	14
Definición y actualización del plan de beneficios: Evaluación de tecnología.....	15
Aseguramiento de la calidad Basado en evidencia: Guías de atención Integral (GAI).....	17
 Sección 1. Guía de Práctica Clínica	20
1. Resumen Ejecutivo.....	21
1.1 Introducción	21
1.2. Alcance y objetivos de la guía	22
1.3. Metodología	24
1.4. Recomendaciones	27
1.5 Referencias Bibliográficas.....	43
2. Introducción	44
2.1 Conceptualización	44
2.2 Justificación: Por qué hacer guías de atención integral basadas en evidencia para el manejo del recién nacido con sepsis neonatal.....	45
2.3 Referencias Bibliográficas.....	46
3. Alcance y objetivos.....	47
3.1. Tipo de Guía y Alcance	47
3.2. Propósitos.....	47
3.3. Objetivo General:	48
3.4. Objetivos específicos:	48
3.5. Población Blanco	48
3.6. Usuarios.....	48
3.7. Ámbito Asistencial.....	49
4. Metodología	50

4.1.	Marco conceptual	50
4.2.	Aspectos generales	50
4.3.	Aspectos específicos: Generación de las Guías de práctica clínica basadas en evidencia.....	60
4.4.	Referencias Bibliográficas.....	79
5.	Recomendaciones.....	81
5.1.	Tópico 1. Prevención primaria de la sepsis neonatal temprana	81
	Tópico 2. Diagnóstico oportuno	125
	Tópico 3. Pruebas diagnósticas confirmatorias	159
	Tópico 4. Tratamiento para sepsis neonatal temprana	170
	Sección 2. Análisis Económico	180
	Costo Efectividad del tamizaje con frotis rectovaginal para detectar streptococo a las 35-37	
	semanas de gestación y tratamiento antibiótico intraparto	181
1.	Resumen	182
2.	Pregunta económica.....	183
3.	Objetivos	185
4.	Revisión de la evidencia económica	186
4.1.	Bases de datos utilizadas en la búsqueda.....	186
4.2.	Estrategia de búsqueda	186
4.3.	Resumen y discusión de la evidencia económica.....	187
5.	Metodología	188
5.1.	Tipo de evaluación económica	188
5.2.	Población objeto de estudio.....	188
5.3.	Comparadores	188
5.4.	Desenlaces	189
5.5.	Perspectiva.....	189
5.6.	Horizonte de tiempo	189
5.7.	Efectividad.....	189
5.8.	Información sobre efectividad y seguridad	189
5.9.	Uso de recursos y costos.....	190
5.10.	Incertidumbre en costos	194
5.11.	Tasa de descuento.....	194
5.12.	Modelamiento	194

6. Resultados.....	196
6.1. Costos	196
6.2. Efectividad.....	198
6.3. Relación Costo-Efectividad	199
6.4. Resultados del análisis de sensibilidad	200
7. Discusión.....	201
7.1. Resumen de resultados.....	201
7.2. Limitaciones del estudio	202
7.3. Futuras investigaciones.....	202
8. Conclusiones.....	202
9. Referencias	203
Apéndice 1 Análisis económicos identificados: Herramienta 19, plantilla de lectura crítica	
No 6. Evaluaciones económicas.....	205
Sección 3. Guía de Implementación	212
1. Introducción	213
2. Definición De Términos Utilizados Referentes A Implementación	214
3. Objetivos	215
4. Alcance.....	216
5. Identificación de barreras y facilitadores	216
6. Factores Críticos De Éxito Para La Implementación De La GAI Del Recién Nacido Con Sepsis	219
7. Esquema Resumido De Las Fases Y Estrategias Del Plan De Implementación	220
8. Incentivos Para La Implementación De Las GAI:	222
9. Tablero De Indicadores De Seguimiento (De Gestión Y Clínico) De La Implementación De La GAI Para La Atención Integral Del Recién Nacido Con Sepsis:	223
 ANEXO TABLAS DE EVIDENCIA.....	 249
Capitulo 1. Prevención primaria: Evaluación de Factores de Riesgo.....	249
Capitulo 2. Prevención secundaria: Examen Físico, Tamizaje	281

Capítulo 3. Prevención secundaria: Pruebas confirmatorias	297
Capítulo 4. Tratamiento Sepsis Neonatal Temprana	299
Capítulo 1: Prevención primaria de la sepsis neonatal temprana: tratamiento profiláctico del recién nacido.....	302
Capítulo 2: Detección oportuna de la sepsis neonatal temprana basada en examen físico y pruebas de tamizaje.....	313
Capítulo 3: Confirmación de la sepsis neonatal temprana: pruebas diagnósticas confirmatorias.....	320
Capítulo 4: Tratamiento de sepsis neonatal temprana.....	324

Siglas y abreviaturas

CDC: Center of Diseases Control

CH: Cuadro hemático

DBP: Displasia broncopulmonar

ECA: Ensayo clínico aleatorio

ECN: Enterocolitis necrosante

EEG: Electroencefalograma

EGB: Estreptococo del Grupo B

GDG: Grupo desarrollador de la guía

HIV: Hemorragia intraventricular

h: Hora

IgG : Inmunoglobulina G

IgIV: Inmunoglobulina endovenosa

IC: Intervalo de confianza

PCR: Proteína C reactiva

PCT: Procalcitonina

PL: Punción lumbar

RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino

RN: Recién nacido

RPM: Ruptura prolongada de membranas

RPMO: Ruptura prematura de membranas ovulares

RSL: Revisión sistemática de la literatura

RR: Riesgo relativo

Presentación general de las Guías de Atención Integral

El Sistema General de Salud y Seguridad Social (SGSSS) colombiano, que ha sido un gigantesco paso positivo en busca de la satisfacción apropiada, justa y equitativa de las necesidades en salud de todos los habitantes del país, enfrenta una grave crisis de sostenibilidad.

La demanda de atención en salud siempre parece exceder la cantidad de recursos disponibles para satisfacerla. Este postulado es válido en todas las sociedades, aún en los países clasificados como de altos ingresos. Para intentar hacer que un sistema de prestación de servicios de salud sea viable es indispensable asegurar el recaudo y administración apropiada de los recursos financieros que soporten la inversión y el funcionamiento de las estructuras y procesos de atención sanitaria. Esta condición es necesaria, más no suficiente; alcanzar algún punto de equilibrio del sistema implica no solo que el aporte y flujo de recursos sea suficiente, oportuno y adecuado, sino que además el gasto y la inversión sean razonables, eficientes y proporcionados a los recursos disponibles.

Aún en circunstancias en las cuales se optimice el recaudo, se maximicen las fuentes de financiación, se contenga y racionalice el costo administrativo y se minimice el desperdicio administrativo y las pérdidas por corrupción, los recursos disponibles nunca son suficientes para atender todas las demandas y expectativas de salud de toda la población, usando todas las alternativas de manejo viables y eventualmente disponibles.

Por tanto, en cualquier sociedad es necesario racionalizar el gasto asistencial, priorizar y regular el acceso a y el uso de intervenciones, empleando no solamente criterios de eficacia y seguridad, sino de eficiencia en el momento de seleccionar y dispensar intervenciones sanitarias, tanto a nivel de cuidados personales de salud (clínicos) como de intervenciones poblacionales o ambientales. Estos criterios deben aplicarse a todo el espectro de la atención en salud: tamización y diagnóstico, promoción de la salud y prevención primaria, prevención secundaria, terciaria y rehabilitación y deben abarcar todos los niveles de complejidad de atención, desde el primario hasta los niveles de mas alta tecnología.

En el contexto de un sistema administrativo y de financiación de salud sano y racional, la mayor proporción del gasto en atención sanitaria está representada por el proceso de cuidados individuales de salud (atención clínica): visitas médicas, atenciones de urgencias y hospitalarias y ordenamiento y administración de pruebas paraclínicas e intervenciones profilácticas, terapéuticas, paliativas o de rehabilitación. El profesional clínico de la salud es quien evalúa la información relacionada con el demandante del servicio sanitario (el paciente) y con base en dicha información y en sus conocimientos y habilidades, toma decisiones de manejo (ordena y realiza exámenes, tratamientos, intervenciones quirúrgicas, etc.) que implican costos y consumo de recursos.

En resumen, el clínico que atiende pacientes es el ordenador y regulador primario de una proporción muy importante del gasto en salud. Esa condición hace que en momentos de crisis de sostenibilidad del sistema, controlar al clínico y a la actividad clínica se considere como una opción primaria de contención del gasto en salud.

Así, en Colombia entre los años 2008 y 2009 la idea que se ventiló fue disminuir el gasto en salud, limitando el número y la variedad de intervenciones diagnósticas y terapéuticas que podían ser administradas a los derechohabientes y beneficiarios del SGSSS, a través de una normatización, regulación y auditoría de la actividad del clínico. Se propuso la generación de “pautas de manejo” que restringieran el espectro de las opciones de manejo clínicas, uniformaran la actividad clínica y contuvieran el gasto, a través de un sistema fundamentalmente de penalización (por ejemplo económica) al clínico que en el libre ejercicio de su autonomía profesional e intentando ofrecer la mejor alternativa de manejo a su paciente, se saliera de la “pauta”.

La propuesta generó un amplio debate que llevó a la emergencia de un consenso: controlar el gasto en salud a expensas de la calidad de la atención no es una opción aceptable para la sociedad colombiana. El problema de contención de costos entonces debe enmarcarse dentro de la necesidad y la exigencia de asegurar la calidad de la atención en salud.

Pero entonces, ¿Cuáles son las alternativas para enfrentar el problema de racionalizar el gasto, mantener o mejorar la cobertura y no comprometer y por el contrario mantener y mejorar la calidad de los procesos de atención en salud?

Hay que abordar al menos dos frentes con opciones que no son mutuamente excluyentes sino complementarias: definir las intervenciones y alternativas disponibles en el plan de beneficios del SGSSS (*evaluación de tecnología*) y hacer aseguramiento de la calidad de los procesos asistenciales (*aseguramiento de calidad – Guías de Práctica Clínica*).

Definición y actualización del plan de beneficios:

Evaluación de tecnología.

No todas las intervenciones y tecnologías disponibles pueden y deben ser puestas a disposición de profesionales de la salud y pacientes. Sus indicaciones, condiciones de uso y control de calidad deben estar cuidadosamente evaluadas, descritas y reguladas. Un plan de beneficios (inventario de intervenciones y tecnologías disponibles, utilizables y financiables por un sistema de salud) debe tener criterios claros y explícitos para definir que se incluye, cuando, cómo, bajo que circunstancias y con que

indicaciones y limitaciones. También debe tener criterios para no incluir o proceder a excluir tecnologías obsoletas, ineficientes o peligrosas. La evaluación de tecnologías sanitarias es una herramienta que permite estudiar, describir y comprender las características, efectos, implicaciones y consumo de recursos asociados con el empleo de intervenciones o tecnologías específicas.

Un aspecto importante, no solo de la racionalización del gasto en salud sino del alcance y efectividad de la atención sanitaria es la definición, actualización y mantenimiento de un plan de beneficios. Son al menos, dos los tipos de consideraciones que deberían regular la definición y actualización de las intervenciones incluidas o excluidas de los procesos de atención en salud del SGSSS: eficiencia productiva y eficiencia distributiva.

Eficiencia Productiva: El SGSSS debería incluir en su plan de beneficios solamente intervenciones con probada eficacia y seguridad, sin importar si se trata de los componentes del Plan Obligatorio en Salud (POS) o de intervenciones no incluidas en el POS, que eventualmente son dispensadas en casos especiales y financiadas por el Fondo de Solidaridad y Garantía del sistema general de seguridad en salud (FOSYGA). En el caso de la existencia de más de una alternativa para el manejo de un problema determinado, se debe privilegiar la opción más costo-efectiva (eficiencia productiva).

Eficiencia distributiva: Los diferentes problemas de salud contribuyen de manera diferencial a la carga de enfermedad global, y la vulnerabilidad, y las necesidades de diferentes grupos etarios o subpoblaciones definidas por características sociodemográficas o perfiles de riesgo, son distintas. Esto obliga a priorizar y elegir entre problemas de salud a la hora de asignar recursos específicos (eficiencia distributiva).

En conclusión, la información adecuada para toma de decisiones sobre inclusiones en el plan de beneficios, con criterios de eficiencia tanto productiva (la mejor manera de dispensar un cuidado de salud específico) como distributiva (la asignación racional de recursos a problemas de salud que compiten entre sí, que maximice el impacto sobre la salud por unidad de recurso invertido) debe venir primariamente de evaluaciones formales de tecnología, que además de estimar la eficacia, efectividad, seguridad, factibilidad y sostenibilidad de una intervención o tecnología sanitaria hagan una evaluación económica completa de costos y consecuencias.

Las evaluaciones de tecnología permiten comprender y comparar la indicación y conveniencia del uso de intervenciones o tecnologías específicas, pero no modelan la práctica clínica ni permiten asegurar su calidad y eficiencia. En contraste y como se describe más adelante, el ejercicio de desarrollo e implementación de Guías de Atención Integral (GAI), basadas en evidencia sí puede modelar la práctica clínica. Las GAI son herramientas de mejoramiento de calidad de atención, pero no informan al tomador

de decisiones sobre la conveniencia de incluir intervenciones en un plan de beneficios. Es muy importante no confundir las GAI con los procesos de evaluación de tecnología. Las GAI no evalúan tecnologías ni deben usarse como sustitutos de evaluaciones tecnológicas y económicas, para por ejemplo, definir inclusiones de diferentes alternativas en los planes de beneficios del SGSSS.

Aseguramiento de la calidad Basado en evidencia:

Guías de atención Integral (GAI).

La propuesta de controlar el gasto en salud restringiendo la actividad clínica mediante la promulgación de “pautas de manejo” rígidas y la coartación de la autonomía clínica no es particular de Colombia. En la segunda mitad del siglo 20, en el período posterior a la segunda guerra mundial, en Europa occidental, Norteamérica (EUA y Canadá) y en alguna medida Japón se experimentó un incremento exponencial del gasto en salud, con la percepción de que los resultados no mejoraban proporcionalmente. La primera reacción en la mayoría de estas naciones fue la contención de costos, a cualquier precio. Rápidamente se cayó en cuenta de que una contención indiscriminada de costos usualmente afectaba la calidad de los procesos asistenciales y aumentaba el riesgo de desenlaces desfavorables. Eventualmente el supuesto ahorro se perdía al tener que gastar para manejar las complicaciones o secuelas no evitadas.

Dado que la simple restricción del gasto no parecía funcionar y más bien avalaba el aforismo popular de que “lo barato sale caro”, la actividad se centró en mejorar la calidad de los procesos asistenciales, para que los buenos desenlaces justificaran el ya incrementado gasto en salud. Esta etapa del aseguramiento de calidad y mejoría de la eficiencia se centró en “hacer bien las cosas”, es decir protocolizar y describir cuidadosamente los procesos asistenciales y procurar que los profesionales de la salud siguieran dichos protocolos y procesos estandarizados.

“Hacer bien las cosas” probó no ser suficiente. De poco servía que los procesos asistenciales se apegaran rigurosamente a normas y directrices, si esto no se traducía en mejores desenlaces en salud. La reacción, que llegó a su máximo en la década de 1980 se centró en “hacer las cosas beneficiosas”. Sin importar el rigor del proceso, cualquier método que se asocie a buenos resultados, debe ser utilizado.

Juzgar la calidad con base en los desenlaces en salud puede producir comparaciones inadecuadas y de hecho, disminuir la calidad asistencial. Si por ejemplo, el hospital A tiene mortalidad mas baja en manejo de revascularización miocárdica que el hospital B, su calidad asistencial no necesariamente es mejor. Otras explicaciones (por ejemplo, el perfil de riesgo de la población servida por el hospital B es peor), pueden ser correctas. La forma de evaluar no sesgadamente la efectividad comparativa de diferentes intervenciones es la experimentación científica empírica. Los resultados de experimentos

aleatorios controlados adecuadamente diseñados y conducidos permiten estimar de forma no sesgada que cosas “son más beneficiosas”.

La propuesta contemporánea de evaluación y aseguramiento de calidad se centra entonces en “hacer bien” (respetar cuidadosamente los procesos y procedimientos) las cosas que “hacen bien” (intervenciones con evidencia científica de que hacen más beneficio que daño). Esta aproximación se describe como “aseguramiento de calidad basado en evidencia” y una de sus principales herramientas es la generación e implementación de guías de práctica clínica basadas en evidencia. Las presentes GAI pertenecen a esta categoría de herramientas poderosas de aseguramiento de calidad asistencial y autoregulación profesional del personal sanitario. En la medida que reducen la variabilidad indeseada en el manejo de condiciones clínicas específicas y promueven la utilización de estrategias asistenciales e intervenciones con evidencia científica sobre su efectividad y seguridad, no solamente mejoran la calidad de atención y eventualmente los desenlaces en salud, sino que deben contribuir significativamente, sino a la reducción del gasto en salud, a la mejoría significativa de la eficiencia productiva del sistema.

La presente guía y los otros procesos y productos relacionados que ahora presentamos, requirieron del trabajo conjunto de la Pontificia Universidad Javeriana, la Universidad Nacional de Colombia y la Universidad de Antioquia que constituyeron la Alianza CINETS (Centro Nacional de Investigación en Evaluación de Tecnologías en Salud). También se contó con la participación activa, dedicada y generosa de expertos temáticos designados como representantes de las dos principales y más influyentes asociaciones médicas profesionales relacionadas con el manejo de los recién nacidos en Colombia: la Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP) y la Asociación Colombiana de Neonatología (ACN). Este trabajo representa entonces el fruto del mejor esfuerzo de los estamentos académicos (Universidades de la Alianza CINETS) y profesionales (SCP y ACN), con la financiación y apoyo del estado colombiano (Ministerio de Salud y Colciencias) para ofrecer un producto de que permita hacer un aseguramiento de la calidad de la atención en salud de las principales situaciones y patologías por las cuales los recién nacidos colombianos requieren y demandan atención clínica.

Juan Gabriel Ruiz P.

Director General de las 6 GAI de Recién Nacidos
Pontificia Universidad Javeriana

Carlos Gómez-Restrepo Director Proyecto GAI Pontificia Universidad Javeriana	Rodrigo Pardo Turriago Director Proyecto GAI Universidad Nacional de Colombia	Luz Helena Lugo Directora Proyecto GAI Universidad de Antioquia
---	---	--



Sección 1.

Guía de Práctica Clínica

1. Resumen Ejecutivo

1.1 Introducción

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por un conjunto de signos y síntomas de infección, asociados o no a enfermedad sistémica (bacteriemia) que ocurre en el primer mes de vida.

La sepsis neonatal se clasifica en dos tipos dependiendo del tiempo de aparición del cuadro clínico. La sepsis neonatal temprana ocurre dentro de las primeras 72 horas de vida, se adquiere por transmisión vertical y los gérmenes involucrados más frecuentes son los que colonizan las áreas genital y perineal de la madre. La presentación clínica más común es la neumonía, usualmente es más grave y tiene mayor morbimortalidad. La sepsis neonatal tardía ocurre entre las 72 horas de vida y el final del periodo neonatal. Usualmente se adquiere en la comunidad o dentro de un hospital (transmisión horizontal). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son bacteriemia y meningitis.

La infección neonatal representa un grave problema de salud; corresponde a la principal causa de complicaciones y fallecimientos en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

El diagnóstico de sepsis neonatal en sus estadios iniciales es difícil y desafiante. Se fundamenta en que el clínico sospeche su presencia ante la existencia de factores de riesgo o manifestaciones inespecíficas. El problema fundamental es que las manifestaciones de enfermedad neonatal iniciales se limitan a un repertorio muy inespecífico que incluye: irritabilidad, letargia, apneas, mioclonías y convulsiones, pausas respiratorias, distermias, vómito, distensión abdominal y cambios sutiles del estado general (“no luce bien”). Cualquiera de las manifestaciones de este listado de hallazgos puede estar asociado a infección o a otras causas de origen metabólico, congénito, asfíctico, medioambiental (p. ej. hipotermia). Las manifestaciones específicas de infección suelen indicar estadios avanzados de enfermedad con empeoramiento del pronóstico.

La habilidad de las pruebas paraclínicas y las reglas de predicción para identificar sepsis fluctúa entre pobre y moderada, y su utilización sin tener en cuenta sus limitaciones, lleva a sobre-diagnosticar y sobre-tratar, o a dejar de detectar oportunamente la sepsis neonatal e iniciar manejos tardíos con efectividad reducida.

Por este motivo es necesario estandarizar procesos, evaluar juiciosa y críticamente la evidencia científica y hacer recomendaciones precisas, respaldadas por la mejor evidencia disponible, para guiar la toma de decisiones en el enfoque y manejo de la sospecha de sepsis neonatal, y del proceso confirmado.

1.2. Alcance y objetivos de la guía

1.2.1. Tipo de Guía y Alcance:

Se trata de una guía de manejo (diagnóstico y terapéutico) del recién nacido con sospecha o confirmación de sepsis neonatal temprana. Las condiciones de interés para la presente guía se enumeran en el aparte de objetivos específicos (tópicos). Las recomendaciones cubren aspectos involucrados en la atención clínica (prestación de servicios individuales de salud) de recién nacidos con sospecha o confirmación de sepsis neonatal temprana que demandan atención clínica en unidades de recién nacidos de nivel I, II y III de complejidad de atención. No cubre aspectos de promoción de salud, prevención primaria o rehabilitación ni atención de la madre gestante ni el proceso de atención del parto, excepto en algunas recomendaciones específicas en las que se menciona que su alcance incluye actividades anteparto. Se consideran aspectos del manejo inicial, el proceso diagnóstico, la decisión acerca de manejo ambulatorio u hospitalario, tratamiento, evaluación de resultados del tratamiento y terminación de las intervenciones terapéuticas (alta ambulatoria u hospitalaria).

La intención de los desarrolladores es que las afirmaciones y conceptos enunciados en las guías sean considerados no solamente como recomendaciones para el manejo adecuado de casos sino como estándares de calidad de procesos de atención específica, que puedan ser utilizados para evaluar la calidad de procesos de atención de recién nacidos (condición específica) y generar indicadores de calidad de procesos. La presente guía tiene carácter prescriptivo (recomienda) y no debe interpretarse como una norma de obligatorio cumplimiento.

1.2.2. Propósitos:

- Mejorar la calidad de la atención en salud y la utilización racional de recursos en el cuidado clínico de los recién nacidos con sospecha o confirmación de sepsis neonatal temprana.
- Disminuir la variabilidad injustificada en el manejo diagnóstico y terapéutico del recién nacido con sospecha o confirmación de sepsis neonatal temprana.
- Ayudar a consolidar una cultura de formulación de políticas en salud y de práctica clínica racional, basada en evidencia, susceptible de ser auditada, evaluada y mejorada.
- Generar modelos de evaluación de resultados de investigación (investigación integrativa: guías de práctica clínica) que permitan de manera pragmática medir e interpretar indicadores de impacto sencillos, válidos y útiles, que sirvan como base para el aseguramiento de la calidad de atención del recién nacido basada en evidencia.

1.2.3. Objetivos:

Desarrollar de manera sistemática guías de atención integral y parámetros de práctica de atención en salud para el recién nacido con sospecha o diagnóstico de sepsis temprana, con énfasis en la atención hospitalaria en unidades de recién nacidos. La guía está basada en la mejor y más actualizada evidencia disponible, con recomendaciones jerarquizadas según nivel de evidencia y fuerza de la recomendación, que no solo sirven como bases para orientar la práctica clínica sino que pueden ser utilizadas para diseñar, desarrollar y llevar a cabo actividades de aseguramiento de la calidad de atención.

Adoptar, adaptar y/o desarrollar recomendaciones basadas en evidencia (Guías de Práctica Clínica) acerca de los siguientes tópicos relacionados con la atención integral del recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana o con diagnóstico de la misma:

- Tópico 1. Prevención primaria de la sepsis neonatal
- Tópico 2. Diagnóstico oportuno
- Tópico 3. Pruebas diagnósticas confirmatorias
- Tópico 4. Tratamiento para sepsis neonatal temprana

1.2.4. Población:

Las recomendaciones van dirigidas al manejo del recién nacido (RN) séptico o con sospecha de sepsis neonatal y en principio van dirigidas a todo tipo de recién nacido, prematuro o a término.

1.2.5. Usuarios:

Personal clínico asistencial que brinde cuidados al recién nacido atendido u hospitalizado en todos los niveles de complejidad de atención. Esto incluye primordialmente pediatras generales y neonatólogos, sin embargo ciertas recomendaciones están dirigidas a médicos generales que ofrecen los primeros cuidados a RN y a obstetras que ofrecen cuidados antenatales. Las recomendaciones no van dirigidas a sub-especialistas pediatras, pero sí deben modelar las políticas de manejo de infección no nosocomial por parte de infectólogos que trabajen en unidades neonatales. Los manejos de condiciones determinadas por parte de subespecialistas (p. ej. infectólogos), ameritan recomendaciones específicas que exceden el alcance de la presente guía.

1.2.6. Ámbito asistencial:

La Guía hace recomendaciones para el manejo del recién nacido potencialmente infectado o séptico en instituciones hospitalarias de todos los niveles de complejidad de atención. En los casos en que el

recién nacido nazca en una institución de nivel I y desarrolle complicaciones, debe ser remitido de forma apropiada a un nivel de complejidad superior. La complejidad de la estabilización y transporte adecuado al nivel de atención apropiado es lo suficientemente elevada como para ameritar la realización de guías específicas e independientes.

1.3. Metodología

La presente guía es el resultado de un proceso de investigación integradora realizada para generar recomendaciones basadas en evidencia. En su desarrollo se siguieron los pasos propuestos en el documento “Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia, de evaluaciones económicas y de evaluación del impacto de la implementación de las guías en el POS y en la Unidad de Pago por Capitación del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano”(1), y se hicieron modificaciones y adaptaciones que se explican en el reporte extenso.

En esencia, cada recomendación es la respuesta a una pregunta científica relacionada con el proceso de cuidado de la salud de interés de la Guía. Las preguntas se plantean a propósito de cada punto en el proceso de atención en salud en el que el usuario de la guía y su paciente (o su familia) tienen que tomar decisiones con respecto a intervenciones específicas. Para responder cada pregunta, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica que incluye búsqueda, selección, recuperación, extracción de información, apreciación crítica y elaboración de tablas de evidencia. El producto de la revisión se usó para formular recomendaciones específicas por un panel de expertos, siguiendo fundamentalmente la metodología propuesta por el grupo GRADE(2).

Para mantener la coherencia del texto de cada guía, también se incluyeron afirmaciones sobre manejos específicos, que son ampliamente aceptadas por la comunidad científica y que no requerían de búsqueda de evidencia empírica y soporte de la recomendación. Estas afirmaciones se identificaron como “Puntos de Buena Práctica”. Los desarrolladores decidían si una afirmación aparentemente autoevidente era un Punto de Buena Práctica o era una recomendación que requería del soporte de evidencia empírica, ayudados por una prueba lógica sencilla. Se hacía el ejercicio de plantear como recomendación lo contrario de la afirmación propuesta como punto de buena práctica, y si era evidente que era no sostenible o absurda, esa apreciación ayudaba a confirmar que se trataba de un punto de buena práctica.

Por ejemplo, la vigilancia de los signos vitales y de la temperatura durante la transición mediata del prematuro estable se consideró que era un punto de buena práctica que no requería ser respaldado por evidencia empírica de su conveniencia. La afirmación “No se debe vigilar la temperatura o los signos

vitales de un prematuro estable, durante la fase de transición mediata a la vida extrauterina” resulta claramente absurda e inapropiada, lo que ayudó a los desarrolladores a confirmar que prescribir la vigilancia de la temperatura es un punto de buena práctica y no una recomendación que deba fundamentarse en evidencia empírica o en consenso de expertos.

El equipo desarrollador de la guía es un grupo multidisciplinario integrado por 4 subgrupos: a) expertos metodológicos, b) expertos de contenido (académicos de las universidades participantes y especialistas miembros de las sociedades científicas pertinentes -Pediatría y Neonatología-), c) representantes de los usuarios y d) representantes de los pacientes. Cada subgrupo desarrolló tareas específicas de acuerdo con su área de conocimiento o experiencia. Los integrantes del equipo recibieron capacitación básica en la elaboración de guías, y estandarización de definiciones, conceptos y métodos de generación de recomendaciones, por parte de los expertos metodológicos vinculados al proyecto.

A continuación se procedió a refinar y validar las preguntas clínicas objeto de la guía. El núcleo de expertos metodológicos hizo revisiones sistemáticas de la evidencia disponible. Para cada pregunta se seguía un proceso jerarquizado de búsqueda de evidencia. En primer lugar se buscaban Guías basadas en evidencia que contestaran adecuadamente la pregunta de interés. Si no había guías directamente relevantes o si no satisfacían los requisitos mínimos de calidad, se procedía a buscar revisiones sistemáticas. En caso de ser insatisfactorias, se pasaba a estudios individuales con el mejor diseño posible de acuerdo a cada tipo de pregunta. En ausencia de investigación primaria se recurría a raciocinio fisiopatológico y opiniones de expertos.

En el caso de identificarse guías potencialmente útiles, se contemplaba realizar una adaptación estandarizada (metodología ADAPTE(3) modificada de acuerdo con la propuesta del grupo de Nueva Zelanda(4)). De lo contrario, se procedía a generar recomendaciones de novo. Para cada recomendación de novo se realizó una síntesis de la evidencia, se elaboraron perfiles y resúmenes de evidencia según la metodología GRADE(5;6) y se formularon las recomendaciones basadas en evidencia.

Los resultados de cada etapa (formulación de preguntas y generación de recomendaciones), se sometieron a procesos de socialización y legitimación por pares y la comunidad.

En la etapa de formulación de preguntas, el resultado del trabajo del grupo desarrollador fue debatido en un foro público al que asistieron representantes del ente gestor (Ministerio de Salud y Protección Social y Colciencias), de la Academia (programas de formación de pregrado y posgrado de Medicina y otras ciencias de la salud), de las asociaciones profesionales, y de agremiaciones y grupos de soporte de

pacientes. Previo al debate se publicó el texto de las preguntas en la página web del Ministerio de Salud y se recibieron preguntas y sugerencias.

En paralelo se desarrollaron grupos focales integrados por los miembros del equipo desarrollador que actuaban en representación de usuarios (médicos, enfermeras y otras profesiones de la salud) y por pacientes (padres de recién nacidos hospitalizados, asociaciones de pacientes pediátricos con problemas específicos). Se les pidió su opinión acerca de la relevancia y claridad de las preguntas y se exploró hasta donde coincidían con las expectativas y valores de usuarios y pacientes. El proceso se documentó (videograbaciones, grabaciones de voz, apuntes de campo) y se transcribió rigurosamente y las actas finales fueron aprobadas por los participantes. Además se les solicitó que, utilizando la metodología de GRADE para priorización de los desenlaces, realizaran un ordenamiento y priorización en tres categorías: desenlaces críticos, importantes y no críticos no importantes. Se utilizó una técnica formal de consenso llamada grupos nominales que reduce el riesgo de sesgos.

En la etapa de generación de recomendaciones se cumplieron tres pasos para asegurar la participación apropiada de todos los actores: a) generación de recomendación basada en evidencia, formulada por los expertos metodológicos y de contenidos, b) debate amplio en foro abierto (participaron todas las partes interesadas, aún con conflictos de interés), precedida por una publicación en la página web del Ministerio de Salud y usando los lineamientos metodológicos de las Conferencias de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA; y c) Talleres de validación de las versiones finales de las recomendaciones, adelantados con grupos extensos de usuarios (más de 30 participantes), agremiaciones profesionales y grupos asistenciales de la salud no médicos, padres de pacientes, agremiaciones y grupos de soporte de pacientes y público en general.

Todos los integrantes formales del grupo desarrollador hicieron una declaración explícita de potenciales conflictos de interés, que fue utilizada para decidir el alcance de su participación: plena en todas las recomendaciones, o restringida según el conflicto específico. En conflictos parciales o indirectos, el participante podía opinar pero no contribuir al consenso y en conflictos directos se abstenía de participar en cualquier aspecto de la generación de la recomendación afectada.

1.4. Recomendaciones

1.4.1. Tópico 1. Prevención primaria de la sepsis neonatal temprana

1.4.1.1. Preguntas 1 a 8

1.4.1.1.1. Pregunta 1

¿En recién nacidos (RN), hijos de madres con Ruptura Prematura de Membranas (RPM) >18 horas, el uso de tratamiento antibiótico disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad comparado con aquellos que no recibieron tratamiento antibiótico?

1.4.1.1.2. Respuesta basada en la evidencia

No hay evidencia de que el uso sistemático de antibióticos en RN, hijos de madre con RPM >18 como único factor de riesgo modifique la probabilidad de infección y mortalidad del recién nacido.

Calidad de la evidencia (recomendación 1-A, 1-B): Alta

Calidad de la evidencia (recomendación 1-C, 1-D): Baja

1.4.1.1.3. Recomendaciones

1-A. En RN a término con historia materna de RPM >18 h como único factor de riesgo y sin hallazgos sospechosos de infección al examen físico, se recomienda observación clínica del recién nacido¹ sin administración sistemática de antibióticos.

Recomendación fuerte a favor de la intervención (observación SIN iniciación de antibióticos).

¹ **Definición de observación clínica al lado de la madre:** observación clínica incluye evaluación cercana por personal entrenado por un periodo de 12 a 24 horas en el hospital evaluando FC, FR, saturación, temperatura, tolerancia a la alimentación (evaluar presencia de vómito o distensión abdominal), patrón respiratorio, estado de conciencia. Esta evaluación debe realizarse a la hora, a las 2 horas y luego cada 2 horas durante las primeras 12 horas y cada 4 horas entre las 12 y 24 horas de vida del recién nacido.

1-B. En RN a término con historia materna de RPM >18 h y otro factor de riesgo asociado (corioamnionitis clínica, fiebre materna) o hallazgos en el examen físico de sospecha clínica de infección², se recomienda tomar cultivos de sangre y empezar tratamiento antibiótico profiláctico.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1-C. En RN prematuros (<37 semanas) con historia de RPM >18 h, se interpreta la prematuridad como un factor de riesgo adicional, por lo cual se hace la misma recomendación que en el caso anterior (1-B): toma de cultivos de sangre e iniciación de tratamiento antibiótico profiláctico.

Recomendación débil a favor de la intervención.

1-D. En RN a término con Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU), con historia materna de RPM >18hr, sin ningún otro factor de riesgo, y sin hallazgos sospechosos de infección al examen físico, se recomienda observación clínica del recién nacido sin administración sistemática de antibióticos.

Recomendación débil a favor de la intervención (observación sin iniciar antibióticos).

1-E. En RN prematuros (<37 semanas) con RCIU, con historia materna de RPM >18hr, se recomienda tomar cultivos de sangre e iniciar antibiótico profiláctico.

Recomendación débil a favor de la intervención.

1.4.1.1.4. Pregunta 2

¿En RN, hijos de madres que presentan corioamnionitis (definida solamente con criterios clínicos) el inicio de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y morbilidad?

² Sospecha clínica de infección: definida como deterioro de variables clínicas: inestabilidad térmica, frecuencia cardíaca mayor de 180 o menor de 100 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor de 60 por minuto más quejido, retracción o desaturación, intolerancia digestiva, compromiso del estado neurológico o alteración en las variables hemodinámicas; tensión arterial 2 DS por debajo de lo normal para la edad, presión sistólica menor de 50 mmHg en el primer día de vida o menor de 65 mmHg hasta el mes de vida. Variables de perfusión tisular: llenado capilar mayor de 3 segundos.

1.4.1.1.5. Respuesta basada en la evidencia

La evidencia indica que el riesgo de infección neonatal es elevado en los RN hijos de madres que cumplen los criterios estrictos de corioamnionitis (fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, dolor a la palpación y evidencia paraclínica de respuesta inflamatoria) y el uso de antibiótico profiláctico está justificado.

Calidad de la evidencia (recomendación 2-A, 2-B): Baja

Calidad de la evidencia (recomendación 2-C:) Alta

1.4.1.1.6. Recomendaciones

2-A. En RN a término e hijos de madre con diagnóstico clínico de corioamnionitis (con al menos 3 criterios), se debe hospitalizar, tomar cultivos de sangre e iniciar antibióticos en las primeras horas de vida.

Recomendación débil a favor de la intervención

2-B. En RN a término, aparentemente sano y cuando la madre no cumple todos los criterios de corioamnionitis clínica, se recomienda observación clínica al lado de la madre sin iniciación de antibióticos o toma de laboratorios.

Recomendación débil a favor de la intervención

2-C. En RN pretérmino, hijos de madre con diagnóstico clínico de corioamnionitis, independientemente de si cumple al menos 3 criterios, se recomienda hospitalizar, tomar cultivos de sangre e iniciar antibióticos.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.1.1.7. Pregunta 3

¿En RN, hijos de madres con fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ (no relacionada con corioamnionitis), la iniciación de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad?

1.4.1.1.8. Respuesta basada en la evidencia

No hay evidencia de que el uso sistemático de antibióticos en RN, hijos de madres con fiebre materna como único factor de riesgo modifique la probabilidad de infección y la mortalidad del recién nacido.

Calidad de la evidencia (a favor del uso de antibióticos): Muy baja

1.4.1.1.9. Recomendaciones

3-A. En RN a término, hijos de madre con fiebre (temperatura mayor de 38°C, no asociada a otros signos de corioamnionitis) y sin hallazgos clínicos sugestivos de infección se recomienda observación clínica al lado de la madre mínimo durante 12 h, sin iniciación de antibiótico o toma de paraclínicos.

Recomendación fuerte a favor de la intervención (observación al lado de la madre).

3-B. En RN prematuros (< 37 semanas) hijos de madre con fiebre (temperatura mayor de 38°C, no asociada a otros signos de corioamnionitis) se recomienda tomar cultivos de sangre y empezar tratamiento antibiótico profiláctico.

Recomendación débil a favor de la intervención.

1.4.1.1.10. Pregunta 4

¿En RN a término hijos de madres que presentaron ruptura de membranas de 12 a 18 h, sin evidencia clínica de infección, la iniciación de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad?

1.4.1.1.11. Respuesta basada en la evidencia

No hay evidencia de que el uso sistemático de antibióticos en RN, hijos de madres con RPM de 12 a 18 h como único factor de riesgo modifique la probabilidad de infección y la mortalidad del recién nacido.

Calidad de la evidencia (a favor del uso de antibióticos): Muy baja

1.4.1.1.12. Recomendaciones

4-A. En RN aparentemente sanos, hijos de madre con RPM de 12 a 18 h se recomienda observación clínica al lado de la madre mínimo durante 12 h, sin iniciación de antibiótico o toma de paraclínicos.

Recomendación fuerte a favor de la intervención (observación al lado de la madre).

4-B. En RN, hijos de madre con RPM de 12 a 18 h y signos clínicos de infección se recomienda tomar cultivos de sangre y empezar tratamiento antibiótico profiláctico.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.1.1.13. Pregunta 5

¿En RN, hijos de madres aparentemente sanas, el uso de ampicilina o penicilina durante el trabajo de parto independientemente del reporte de *Estreptococo del Grupo B* (EGB) materno disminuye el riesgo de infección neonatal y muerte?

1.4.1.1.14. Respuesta basada en la evidencia

Existe evidencia de que el uso de antibiótico intraparto en mujeres con tamizaje positivo para *Estreptococo del Grupo B* disminuye el riesgo de infección neonatal. No hay evidencia empírica acerca del riesgo de infección neonatal y muerte en el caso de que no haya información sobre tamización o búsqueda de factores de riesgo.

Calidad de la evidencia : Muy baja

1.4.1.1.15. Recomendaciones

5-A. En mujeres gestantes, donde el tamizaje para *Estreptococo del Grupo B* se encuentre disponible, se recomienda tamizar a partir de la semana 35 de gestación.

- Si el reporte del tamizaje es positivo, se debe iniciar el uso de antibiótico intraparto (ampicilina o penicilina).
- Si al menos un factor de riesgo está presente (historia de recién nacido previo con enfermedad invasiva por EGB, infección urinaria confirmada por EGB en embarazo actual, parto prematuro y ruptura prolongada de membrana >18 h) se recomienda el uso de antibiótico intraparto (ampicilina o penicilina).
- En mujeres sin factores de riesgo conocidos y con reporte de tamizaje negativo, se recomienda no iniciar el uso de antibióticos intraparto.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

5-B. En madres con antecedente de un hijo previo con enfermedad neonatal invasiva por EGB (sepsis neonatal por EGB, neumonía o meningitis confirmada para EGB), se recomienda el uso de antibiótico intraparto (ampicilina o penicilina), independiente del reporte del tamizaje para EGB.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

5-C. En mujeres gestantes que asisten a centros de salud donde no se tiene acceso al tamizaje para EGB:

- Evaluar factores de riesgo (historia de RN con enfermedad invasiva por EGB, infección urinaria confirmada por EGB en embarazo actual, parto prematuro y RPM >18 h), si existe la presencia de al menos un factor de riesgo, se recomienda el uso de antibiótico intraparto.
- Se recomienda administrar antibiótico intraparto a la madre en los siguientes casos:
 - a. No se realizó tamización a la madre para EGB durante el último trimestre del embarazo.
 - b. No hay información sobre el resultado de tamización.
 - c. Presencia de factores de riesgo para EGB independiente del resultado de tamización.

Recomendación débil a favor de la intervención.

1.4.1.1.16. Pregunta 6

¿La tamización para EGB con frotis recto-vaginal, seguido de tratamiento antibiótico intraparto de las madres portadoras, disminuye la incidencia de infección neonatal y muerte comparado con no hacerlo?

1.4.1.1.17. Respuesta basada en la evidencia

Existe evidencia que el uso de antibiótico intraparto en mujeres con tamizaje positivo para *Streptococo* del Grupo B disminuye el riesgo de infección neonatal.

Calidad de la evidencia : Muy baja

1.4.1.1.18. Recomendación

6-A. Se recomienda tamizar a la madre y si el resultado de la tamización es positivo, administrar antibiótico intraparto a la madre con el fin de disminuir la incidencia de infección y muerte neonatales.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

En los casos en que no es posible tamizar, se siguen las recomendaciones de la pregunta 5.

1.4.1.1.19. Pregunta 7

¿En RN prematuros sanos con factores de riesgo para sepsis neonatal el uso de probióticos como medida profiláctica disminuye la aparición de sepsis neonatal, enterocolitis necrosante y muerte?

1.4.1.1.20. Respuesta basada en la evidencia

Hay evidencia de que el uso de probióticos como medida profiláctica disminuye la mortalidad neonatal y presencia de enterocolitis necrosante. Sin embargo no existe claridad sobre el tipo de probióticos, dosis y frecuencia recomendables, por este motivo no existe una respuesta definitiva frente al uso sistemático de los mismos.

1.4.1.1.21. Punto de buena práctica clínica

7-A. El uso de probióticos, como medida profiláctica para la prevención de sepsis neonatal y mortalidad en RN prematuros parece ser prometedor, sin embargo no es posible elaborar una recomendación sobre el uso debido a la falta de consenso sobre dosis, frecuencia de administración y tipo de probiótico en este grupo de pacientes de alto riesgo.

1.4.1.1.22. Pregunta 8

¿En RN prematuros (<37 semanas) sin factores adicionales de riesgo para infección, se recomienda el uso profiláctico de inmunoglobulina hiperinmune para disminuir el riesgo de aparición de sepsis y mortalidad?

1.4.1.1.23. Respuesta basada en la evidencia

No hay evidencia que el uso profiláctico de inmunoglobulina hiperinmune modifique el riesgo de aparición de sepsis neonatal y muerte en RN prematuros.

Calidad de la evidencia: Baja

1.4.1.1.24. Recomendación

8-A. En RN prematuros, se recomienda NO administrar profilácticamente inmunoglobulina hiperinmune para disminuir la aparición de sepsis y mortalidad.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

1.4.2. Tópico 2. Diagnóstico oportuno

1.4.2.1. Preguntas 9 a 14

1.4.2.1.1. Pregunta 9

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

1.4.2.1.2. Respuesta basada en la evidencia

Existe evidencia de baja calidad que sugiere que la presencia de 3 o más signos clínicos tienen una utilidad moderada para la predicción de sepsis neonatal.

Calidad de la evidencia: Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos.

1.4.2.1.3. Recomendación

9-A. Se recomienda considerar como indicador de sepsis neonatal que justifica la toma de cultivos de sangre e iniciación de antibiótico a la presencia de 3 o más signos clínicos en un recién nacido con sospecha de infección debido a que en opinión de los expertos, si bien no están claramente cuantificados, el riesgo de sepsis y la severidad de sus consecuencias son lo suficientemente serios como para justificar el uso de antibióticos y el estudio paraclínico.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.2.1.4. Pregunta 10

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

1.4.2.1.5. Respuesta basada en la evidencia

No se recomienda utilizar estimadores de sensibilidad y especificidad sino razones de posibilidades (LR por sus siglas en inglés). Los LR asociados con diferentes niveles de recuento total de células blancas, de

recuento absoluto de neutrófilos y de la razón de formas inmaduras a neutrófilos totales tiene una muy elevada capacidad de discriminación (ver tabla adjunta)

Calidad de la evidencia: Moderada

LR (Likelihood Ratio) de diversos parámetros del CH tomado después de 4 horas de vida, para el diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana

Recuento Leucocitos Totales ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	
0 – 4.99	80.5
5 – 9.99	6.4
10 – 14.99	1.0
15 – 19.99	0.41
≥ 20	0.16
Recuento de neutrófilos absoluto ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	
0 – 0.99	115
1 – 1.99	51.7
2 – 4.99	6.9
5 – 9.99	0.64
≥ 10	0.31
Razón Inmaduros/totales (I/T)	
0 – 0.1499	0.25
0.15 – 0.299	1.2
0.3 – 0.4499	3.1
0.45 – 0.599	8.8
≥ 0.6	10.7

Fuente: Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Dra.per D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. Pediatrics. 2010 Nov;126(5):903-9. Epub 2010 Oct 25.

1.4.2.1.6. Recomendaciones

10-A. Si se decide tomar un cuadro hemático para estudio de sepsis neonatal (ver indicaciones más adelante) se debe diferir la toma hasta al menos 4 horas de vida ya que la habilidad discriminativa de las diferentes mediciones en el hemograma es significativamente mayor cuando la muestra se toma al menos 4 h después del nacimiento.

Recomendación fuerte a favor de la intervención (diferir la toma de CH hasta la edad de 4 horas).

10-B. En los recién nacidos a término con bajo riesgo o sin factores de riesgo para presentar sepsis neonatal temprana (en quienes el riesgo de sepsis es menor del 2%) se recomienda NO tomar un CH para tamización o estudio de sepsis neonatal.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Nota: En el caso de que por cualquier otra indicación se tenga información de un CH obtenido después de las 4 h del nacimiento, un conteo de leucocitos < 5000 indica un riesgo muy elevado de sepsis y necesidad de tratamiento. Valores entre 5000 y 15000 no cambian el estimativo de probabilidad de presencia de sepsis y no ayudan a confirmar o descartar. En estos pacientes sin riesgo o con riesgo mínimo, los leucocitos >15000 prácticamente descartan el diagnóstico de sepsis (valores predictivos positivos muy inferiores a 1%).

10-C. Si se estima que el riesgo de sepsis (incidencia esperada) es moderado o bajo (inferior a 5% pero >2%) y el paciente está estable (a término y sin comorbilidades), se debe realizar un CH idealmente después de las 4 h de vida.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

10-D. Punto de buena práctica: En caso de que el recién nacido se esté deteriorando o los factores de riesgo sugieran una alta probabilidad de sepsis, se debe iniciar tratamiento antibiótico sin esperar los resultados del CH.

10-E. En caso de discrepancia entre los resultados del recuento total de leucocitos, el recuento absoluto de neutrófilos y la razón I/T, se recomienda actuar de acuerdo con el parámetro con el resultado más desfavorable. Por ejemplo, si la razón I/T es 0.30 (no alarmante), el recuento total de neutrófilos es 1200 por ml (sugiere que no hay sepsis) pero el recuento total de leucocitos es inferior a 5000 (altamente sugestivo de sepsis), se recomienda asumir que el niño tiene sepsis e iniciar manejo.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.2.1.7. Pregunta 11

¿En RN con sospecha de sepsis neonatal temprana, la proteína C reactiva (PCR) tiene alta sensibilidad para detectar infección neonatal?

1.4.2.1.8. Respuesta basada en la evidencia

Existe evidencia de que la proteína C reactiva (PCR) tiene una baja sensibilidad para el diagnóstico inicial de sepsis neonatal temprana.

Calidad de la evidencia (a favor de la utilidad de la PCR): Muy baja

1.4.2.1.9. Recomendaciones

11-A. Debido a la baja sensibilidad de la PCR se recomienda NO emplearla como prueba inicial para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Nota

Esta recomendación no afecta el uso eventual de la PCR para monitorización de recién nacidos con tratamiento antibiótico según criterio clínico experto.

1.4.2.1.10. Pregunta 12

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

1.4.2.1.11. Respuesta basada en la evidencia

Existe evidencia de que la procalcitonina tiene adecuada sensibilidad diagnóstica para la detección de sepsis neonatal temprana pero la información es heterogénea y es imposible identificar puntos de corte útiles.

Calidad de la evidencia: Moderada

1.4.2.1.12. Recomendaciones

12-A. Se recomienda NO utilizar rutinariamente la medición de PCT para la evaluación inicial del recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana. Aunque los resultados de investigación sugieren que puede tener una buena habilidad discriminativa, no hay suficiente información sobre puntos de corte y sus razones de posibilidades (LR por sus siglas en inglés).

Recomendación débil en contra de la intervención.

1.4.2.1.13. Pregunta 13

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

1.4.2.1.14. Respuesta basada en evidencia

No hay evidencia que permita estimar la validez, confiabilidad, utilidad y extrapolabilidad de las escalas sumativas.

Calidad de la evidencia: Muy baja

1.4.2.1.15. Recomendación

13-A. Se recomienda NO utilizar ninguna de las escalas sumativas actualmente reportadas en la literatura. Adicionalmente y de acuerdo con los mismos principios lógicos, se recomienda fuertemente no utilizar escalas no publicadas (locales) y no validadas, de cualquier otro origen.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

1.4.2.1.16. Pregunta 14

¿En RN, hijos de madres con ruptura de membranas entre 12 y 18 h, los resultados del CH o de la PCR son útiles como parte del proceso de descarte de sepsis neonatal temprana?

1.4.2.1.17. Respuesta basada en la evidencia

No hay evidencia acerca la utilidad del hemograma y PCR en RN, hijos de madres con ruptura de membranas entre 12 y 18 h para descartar la sepsis neonatal temprana.

Calidad de la evidencia: Muy baja , recomendación basada en opinión de expertos.

1.4.2.1.18. Recomendaciones

14-A. No hay evidencia suficiente para recomendar el uso del hemograma y PCR en RN con antecedente de ruptura prematura de membranas de 12 a 18 h, dado que los estudios clínicos evaluados incluyen únicamente ruptura de membranas mayor de 18 h.

14-B. Se recomienda observación clínica al lado de la madre en RN a término con antecedente de RPM de 12 a 18 h y quienes no tienen signos clínicos sugestivos de infección durante el examen físico.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

14-C. En RN prematuros se recomienda hospitalizar y observar.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

14-D. En estos casos y antes de realizarse la observación clínica, no se recomienda la iniciación de antibióticos o la toma de exámenes de laboratorio.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

1.4.3. Tópico 3. Pruebas diagnósticas confirmatorias

1.4.3.1. Preguntas 15 a 17

1.4.3.1.1. Pregunta 15

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

1.4.3.1.2. Respuesta basada en la evidencia

No existe evidencia directa sobre cuáles son los factores asociados a un mayor riesgo de meningitis en sepsis neonatal temprana.

Calidad de la evidencia: Muy baja , recomendación basada en opinión de expertos.

1.4.3.1.3. Recomendaciones

15-A. En RN a término o prematuros con sospecha de infección neonatal temprana (sólo dada por factores de riesgo) y quienes lucen aparentemente sanos no se debe realizar punción lumbar.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

15-B. En RN con clínica de sepsis o hemocultivos positivos, se recomienda practicar una punción lumbar para descartar meningitis.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

15-C. En RN con clínica de sepsis e inestabilidad hemodinámica, se recomienda que la punción lumbar se difiera hasta que el estado clínico lo permita; sin embargo se debe iniciar tempranamente cubrimiento antibiótico que incluya al sistema nervioso.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.3.1.4. **Pregunta 16**

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

1.4.3.1.5. **Respuesta basada en la evidencia**

No existe evidencia directa sobre cuáles son los factores asociados a un mayor riesgo de neumonía en sepsis neonatal temprana.

Calidad de la evidencia: Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos.

1.4.3.1.6. **Recomendaciones**

16-A. Se recomienda no tomar radiografías de tórax de manera rutinaria en RN con sospecha de sepsis neonatal temprana si no presentan síntomas respiratorios.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

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

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.3.1.7. **Pregunta 17**

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

1.4.3.1.8. **Respuesta basada en la evidencia**

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

Calidad de la evidencia: Baja

1.4.3.1.9. Recomendación

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

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

1.4.4. Tópico 4. Tratamiento para sepsis neonatal temprana

1.4.4.1. Preguntas 18 a 20

1.4.4.1.1. Pregunta 18

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

1.4.4.1.2. Respuesta basada en la evidencia

Hay evidencia que el uso del esquema de ampicilina más aminoglucósido como primera línea tiene un perfil de efectividad y seguridad adecuado y no es diferente del uso de penicilina y aminoglicósido.

Nivel de evidencia: Muy baja

1.4.4.1.3. Recomendación

18-A. En RN pretermino y a término, se recomienda como esquema antibiótico inicial para infección neonatal temprana: ampicilina y gentamicina. Se sugiere monitorizar las tasas de fracaso terapéutico y los perfiles de sensibilidad a los antibióticos en los gérmenes identificados en cada institución, para guiar de forma más precisa la escogencia de esquemas antibióticos de primera línea.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.4.1.4. Pregunta 19

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

1.4.4.1.5. Respuesta basada en la evidencia

No existe evidencia directa que apoye la decisión sobre la duración óptima del tratamiento antibiótico en RN con sospecha de sepsis neonatal temprana y resultado de hemocultivos negativos. Una guía

generada por una entidad de elevada credibilidad (NICE) propone, a partir de un consenso de expertos, que para el Reino Unido la duración del tratamiento debe ser de 5 a 7 días.

Calidad de la evidencia: Muy baja , recomendación basada en opinión de expertos.

1.4.4.1.6. Recomendaciones

19-A. En RN con sospecha de infección, con hemocultivos negativos y con evolución clínica favorable, se recomienda suspender el tratamiento antibiótico entre las 48 y 72 h.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

19-B. En RN con sospecha de infección, con hemocultivos negativos y clínica sospechosa de infección (o sin evolución clínica favorable), se recomienda continuar el tratamiento antibiótico por 5 a 7 días.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

19-C. En caso de pobre respuesta o fracaso terapéutico, debe pasar a segunda línea de antibiótico, consideración que debe ser consultada con un experto local (servicio de infectología) y que escapa del alcance de la presente guía.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.4.1.7. Pregunta 20

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

1.4.4.1.8. Respuesta basada en la evidencia

No existe evidencia directa que apoye la decisión sobre la duración óptima del tratamiento antibiótico en RN con sospecha de sepsis neonatal temprana y resultado de hemocultivos positivos. Una guía generada por una entidad de elevada credibilidad (NICE) propone, a partir de un consenso de expertos que, para el Reino Unido la duración del tratamiento debe ser de 7 días.

Calidad de la evidencia: Muy baja , recomendación basada en opinión de expertos.

1.4.4.1.9. Recomendaciones

20-A. En RN con hemocultivos positivos y con evolución clínica favorable, se recomienda completar 7 días de tratamiento antibiótico.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

20-B. En caso de pobre respuesta o fracaso terapéutico, debe pasar a segunda línea de antibiótico, consideración que debe ser consultada con un experto local (servicio de infectología) y que escapa del alcance de la presente guía.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.5 Referencias Bibliográficas

- (1) Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia, de evaluaciones económicas y de evaluación del impacto de la implementación de las guías en el POS y en la Unidad de Pago por Capitación del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Ministerio de la Protección Social de Colombia 2009 November 23;Available from: URL: www.pos.gov.co/Documents/GUIA%20METODOLÓGICA%2023%2011%2009-1.pdf
- (2) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011 April;64(4):383-94.
- (3) The ADAPTE Collaboration. Resource toolkit for guideline adaptation . 1 ed. 2007.
- (4) New Zealand Guidelines Group. Notes on the adaptation / Synthesis of guidelines. www.nzgg.org.nz 2007;Available from: URL: www.nzgg.org.nz
- (5) Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P et al. GRADE guidelines 11- making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. J Clin Epidemiol 2012 April 27.
- (6) Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R et al. GRADE guidelines 12. Preparing Summary of Findings tables-binary outcomes. J Clin Epidemiol 2012 May 18.

2. Introducción

2.1 Conceptualización

La sepsis neonatal representa un grave problema de salud; corresponde a la principal causa de complicaciones y fallecimientos en las unidades de cuidados intensivos neonatales.(1,2)

La sepsis es un síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección asociados o no a enfermedad sistémica (bacteriemia). La definición incluye la presencia de infecciones sistémicas como neumonía, meningitis, artritis, osteomielitis e infección urinaria. La sepsis neonatal se clasifica en dos tipos dependiendo del tiempo de aparición del cuadro clínico.

La sepsis neonatal temprana ocurre dentro de las primeras 72 horas de vida, se adquiere por transmisión vertical, los gérmenes más frecuentemente involucrados son los que colonizan las áreas genital y perineal de la madre. La presentación clínica más común es neumonía y usualmente es más grave y tiene mayor morbilidad. La sepsis neonatal tardía aparece después de las 72 horas de vida y hasta el final del periodo neonatal. Usualmente se adquiere en la comunidad o en el hospital. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son bacteriemia y meningitis.

Además del impacto en mortalidad, la presencia de sepsis neonatal se asocia con complicaciones severas a largo plazo como problemas del neurodesarrollo, especialmente en recién nacidos(RN) prematuros. Así mismo, se presentan complicaciones asociadas a meningitis como hidrocefalia que puede requerir de una derivación ventrículo peritoneal, además de complicaciones asociadas con el uso de antibióticos potencialmente tóxicos que producen ototoxicidad o nefrotoxicidad en el corto y largo plazo. (3)

En los países desarrollados el *Streptococcus agalactiae* es la bacteria más comúnmente asociada con meningitis y sepsis neonatal, con una alta morbilidad. En los países en vía de desarrollo son los entéricos gram negativos como *Klebsiella* y *E. Coli* y el *S. Aureus*, las principales causas de infección en la primera semana de vida. Otros organismos que debemos de tener presentes son *L. monocytogenes* y *H. influenza*. En cuanto a la sepsis tardía, el estafilococo coagulasa negativo, principalmente en neonatos hospitalizados y con accesos venosos, el estafilococo áureo, Estreptococo del grupo B (EGB), enterococos y otros gram negativos. Cada vez hay más reportes de diferentes virus y hongos como causa de sepsis neonatal. (4)

La prevalencia de EGB oscila entre 15 y 40% de acuerdo a la región geográfica. En los Estados Unidos es bien conocido que la prevalencia oscila entre 15 y 30%, (5,6) mientras que en países en vías de desarrollo esta ha sido reportada entre 4 y 20%. En Latinoamérica; Brasil, México, Argentina, Chile y

Venezuela han reportado una prevalencia de: 18,4%, 10,3%, 9,39%, 14% y 32,7%, respectivamente. (7,10) En Colombia se cuenta con algunos reportes aislados de prevalencia de EGB. El trabajo de Restrepo (11) reportó colonización materna de 8.6% (en madres con factores de riesgo). El grupo de Abril (12) reportó colonización de 17% en una muestra pequeña de mujeres gestantes. El estudio realizado por González (13) reportó una prevalencia de 13% (en madres con factores de riesgo). Sin embargo, no existen estadísticas nacionales, que incluyan una muestra de la población de mujeres gestantes con y sin factores de riesgo. La ausencia de información es debido a la falta de programas que aseguren la vigilancia de este patógeno.

2.2 Justificación: Porqué hacer guías de atención integral basadas en evidencia para el manejo del recién nacido con sepsis neonatal.

La infección neonatal representa un grave problema de salud. Es la causa primordial o la complicación coadyuvante en la mayoría de los fallecimientos en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

El diagnóstico de sepsis neonatal en sus estadios iniciales es difícil y desafiante. Se fundamenta en que el clínico sospeche su presencia ante la existencia de factores de riesgo o manifestaciones inespecíficas. El problema fundamental es que las manifestaciones de enfermedad neonatal iniciales se limitan a un repertorio estereotipado muy inespecífico que incluye: irritabilidad, letargia, apneas, mioclonías y convulsiones, pausas respiratorias, distermias, vómito, distensión abdominal y cambios sutiles del estado general (“no luce bien”). Cualquiera de las manifestaciones de este listado de hallazgos puede estar asociada a infección o a otras causas de origen metabólico, congénito, asfíctico, medioambiental (p. ej. hipotermia).

Las manifestaciones específicas de infección suelen indicar estadios avanzados de enfermedad con empeoramiento del pronóstico.

La habilidad de pruebas paraclínicas y reglas de predicción para identificar sepsis es entre pobre y moderada, y su utilización acrítica lleva a sobre-diagnosticar y sobre-tratar o a dejar de detectar oportunamente iniciar manejos tardíos con menor efectividad.

Por este motivo es necesario estandarizar procesos, evaluar juiciosa y críticamente la evidencia disponible y hacer recomendaciones precisas, respaldadas por la mejor evidencia disponible, para guiar la toma de decisiones en el enfoque y manejo de la sospecha de sepsis neonatal, y del proceso confirmado.

2.3 Referencias Bibliográficas

- (1) Lawn JE, Cousens S, Darmstadt GL, Paul V, Martines J. Why are 4 million newborn babies dying every year? *Lancet* 2004 Dec 4;364(9450):2020.
- (2) Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005 Mar 5;365(9462):891-900.
- (3) Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the newborn. *Indian J Pediatr* 2008 Mar;75(3):261-6.
- (4) Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Reichman B, Lerner-Geva L. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. Jul 2009;201(1):38.e1-6.
- (5) van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Macielek MA, Fleer A, Krediet TG. Long-Term Trends in the Epidemiology of Neonatal Sepsis and Antibiotic Susceptibility of Causative Agents. *Neonatology*. Jul 2009;97(1):22-28.
- (6) Lin FY, Weisman LE, Azimi P, et al. Assessment of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Early-onset Group B Streptococcal Disease. *Pediatr Infect Dis J*. Sep 2011;30(9):759-763.
- (7) Valdés E, Pastene C y cols. Prevalencia de colonización por *Streptococcus agalactiae* (grupo B) durante el embarazo pesquisando en medio de cultivo selectivo. *Revista Chilena de Ginecología y Obstetricia*. 2004, Vol. 69. No2: pp. 132 – 135.
- (8) Tamariz J, Obregón M y cols. Colonización vaginal y anorectal por *Streptococcus agalactiae* en gestantes de los Hospitales Nacionales Cayetano de Heredia y Arsobispo Loayza. *Revista de Medicina Heredia*. 2004, Vol. 15. No3: pp. 144 – 150.
- (9) Díaz de R, T, Nieves, B y Vegas, L. Colonización vaginoanorrectal por *Streptococcus* del grupo B en mujeres embarazadas con complicaciones ginecoobstétricas. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*. 2002, Enero, Vol. 22, No1: pp. 1 – 13.
- (10) Dibartolomeo, S., Gentile, M. *Streptococcus agalactiae* en embarazadas. Prevalencia en el Hospital Nacional Alejan Dr.o Posadas. *Revista Argentina de Microbiología*. 2005, Vol. 37: pp. 142 – 144.
- (11) Restrepo A, Serna L, Vanegas C, et al. Prevalencia del *Streptococcus Agalactiae* en gestantes con factores de riesgo y sus RN. *Hospital Universitario San Vicente de Paúl*. 2002. *Infectio*, vol. 7, 2002.
- (12) Abril I, Fama M, Ospina B. Reevaluación del estado de colonización por *Estreptococo* del grupo B en madres e hijos al momento del parto. *Rev Ces Medicina* 1999; vol. 13 No 2:44 – 46.
- (13) González CP, Gonzalez JE. Prevalencia de *Esreptococo B* hemolítico en mujeres embarazadas de alto riesgo en el Hospital Simón Bolívar de Bogotá. *UCIN* 2001; VOL 2.

3. Alcance y objetivos

3.1. Tipo de Guía y Alcance

Se trata de una guía de manejo (diagnóstico y terapéutico) del recién nacido con sospecha o confirmación de sepsis neonatal temprana. Las condiciones de interés para la presente guía se enumeran en el aparte de objetivos específicos (tópicos). Las recomendaciones cubren aspectos involucrados en la atención clínica (prestación de servicios individuales de salud) de recién nacidos con sospecha o confirmación de sepsis neonatal temprana que demandan atención clínica en unidades de recién nacidos de nivel I, II y III de complejidad de atención. No cubre aspectos de promoción de salud, prevención primaria o rehabilitación ni atención de la madre gestante ni el proceso de atención del parto, excepto en algunas recomendaciones específicas en las que se menciona que su alcance incluye actividades anteparto. Se consideran aspectos del manejo inicial, el proceso diagnóstico, la decisión acerca de manejo ambulatorio u hospitalario, tratamiento, evaluación de resultados del tratamiento y terminación de las intervenciones terapéuticas (alta ambulatoria u hospitalaria).

La intención de los desarrolladores es que las afirmaciones y conceptos enunciados en las guías sean considerados no solamente como recomendaciones para el manejo adecuado de casos sino como estándares de calidad de procesos de atención específica, que puedan ser utilizados para evaluar la calidad de procesos de atención de recién nacidos (condición específica) y generar indicadores de calidad de procesos. La presente guía tiene carácter prescriptivo (recomienda) y no debe interpretarse como una norma de obligatorio cumplimiento.

3.2. Propósitos

- Mejorar la calidad de la atención en salud y la utilización racional de recursos en el cuidado clínico de los recién nacidos.
- Disminuir la variabilidad injustificada en el manejo diagnóstico y terapéutico del recién nacido.
- Ayudar a consolidar una cultura de formulación de políticas en salud y de práctica clínica racional, basada en evidencia, susceptible de ser auditada, evaluada y mejorada.
- Generar modelos de evaluación de resultados de investigación (investigación integrativa: guías de práctica clínica) que permitan de manera pragmática medir e interpretar indicadores de impacto sencillos, válidos y útiles, que sirvan como base para el aseguramiento de la calidad de atención basada en evidencia, del recién nacido.

3.3. Objetivo General:

Desarrollar de manera sistemática guías de atención integral y parámetros de práctica de atención en salud para el recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana o diagnóstico de la misma con énfasis en la atención hospitalaria en unidades de recién nacidos y aspectos relacionados con el alta hospitalaria adecuada y oportuna. La guía está basada en la mejor y más actualizada evidencia disponible, con recomendaciones jerarquizadas según nivel de evidencia y grado de recomendación, que no solo sirvan como bases para orientar la práctica clínica sino que puedan ser utilizadas para diseñar, desarrollar y llevar a cabo actividades de aseguramiento de la calidad de atención.

3.4. Objetivos específicos:

- 3.4.1. Realizar un diagnóstico metodológico y de contenidos de las principales guías de manejo de sepsis neonatal temprana.
- 3.4.2. Ensamblar una fuerza de tarea integrada por expertos metodológicos y de contenido, usuarios (clínicos –médicos y no médicos- a quienes van dirigidas las recomendaciones), representantes de la población blanco (padres de niños prematuros), academia (a través de la vinculación de expertos metodológicos y temáticos vinculados a las universidades del consorcio) y sociedades científicas relevantes como las de Pediatría y Neonatología (expertos metodológicos y de contenido), para el desarrollo de la guía.
- 3.4.3. Adoptar, adaptar y/o desarrollar grupos de recomendaciones basadas en evidencia (Guías de Práctica Clínica) acerca de los siguientes tópicos relacionados con la atención integral del recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana o con diagnóstico de la misma:
 - 3.4.3.1. Tópico 1. Prevención primaria
 - 3.4.3.2. Tópico 2. Diagnóstico oportuno
 - 3.4.3.3. Tópico 3. Pruebas confirmatorias
 - 3.4.3.4. Tópico 4. Tratamiento

3.5. Población Blanco

Las recomendaciones van dirigidas al manejo del recién nacido (RN) séptico o con sospecha de sepsis neonatal y en principio van dirigidas a todo tipo de recién nacido, prematuro o a término.

3.6. Usuarios

Personal clínico asistencial que brinde cuidados al recién nacido atendido u hospitalizado en todos los niveles de complejidad de atención. Esto incluye primordialmente pediatras generales y neonatólogos,

sin embargo ciertas recomendaciones están dirigidas a médicos generales que ofrecen los primeros cuidados a RN y a obstetras que ofrecen cuidados antenatales. Las recomendaciones no van dirigidas a sub-especialistas pediatras, pero sí deben modelar las políticas de manejo de infección no nosocomial por parte de infectólogos que trabajen en unidades neonatales. Los manejos de condiciones determinadas por parte de subespecialistas (p. ej. infectólogos), ameritan recomendaciones específicas que exceden el alcance de la presente guía.

3.7. Ámbito Asistencial

La Guía hace recomendaciones para el manejo del recién nacido potencialmente infectado o séptico en instituciones hospitalarias de todos los niveles de complejidad de atención. En los casos en que el recién nacido nazca en una institución de nivel I y desarrolle complicaciones, debe ser remitido de forma apropiada a un nivel de complejidad superior. La complejidad de la estabilización y transporte adecuado al nivel de atención apropiado es lo suficientemente elevada como para ameritar la realización de guías específicas e independientes.

4. Metodología

4.1. Marco conceptual

Las guías para la práctica clínica (GPC) basadas en la evidencia han sido definidas como: “recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para asistir a los profesionales de la salud y a los pacientes en la toma de decisiones respecto al cuidado de salud más apropiado, en circunstancias clínicas específicas”(1). Representan la síntesis de grandes volúmenes de conocimiento en un formato apto para ser usado por quienes participan en la toma de decisiones sobre la salud. Esto incluye a médicos y a otros profesionales de la salud que prestan directamente el servicio, administradores, hacedores de políticas, actores de sistemas de aseguramiento, pacientes y sus familias. Cuando las GPC se desarrollan siguiendo métodos rigurosos son consideradas como una forma de investigación original integradora(2;3).

Las GPC están dirigidas a problemas específicos del sector salud y pueden referirse a diagnósticos clínicos, síndromes o a condiciones clínicas generales. La hipótesis subyacente a las GPC es considerar que una actuación adecuada en el momento oportuno de cada fase de la historia natural de la enfermedad, supone evitar el inicio de muchas patologías, produce una mejora en su pronóstico y en su calidad de vida, reduce las complicaciones y disminuye los costos asociados a las fases más avanzadas. Las GPC proponen todas las actividades que hay que realizar por parte del personal de salud en todos los niveles de atención, a lo largo de la historia natural de la enfermedad, precisando la relación entre los profesionales y definiendo el sistema de evaluación(4).

Las GPC basadas en evidencia, desarrolladas rigurosamente y con independencia editorial son potentes herramientas de mejoramiento de la calidad de los servicios de salud.

La elaboración de GPC exige la conformación de grupos expertos, asesores metodológicos y otros actores involucrados o afectados por los procesos asistenciales. Se requiere de una participación amplia de numerosos actores del proceso en momentos definidos del mismo. Adicionalmente se debe contar con revisores externos al proceso y árbitros locales e internacionales que den fe de su calidad y pertinencia.

4.2. Aspectos generales

De acuerdo con los términos de referencia de la convocatoria, la entidad contratante se comprometió a entregar 5 productos: a) Documento que describa la guía de práctica clínica, en versión larga y corta dirigido a profesionales de la salud (usuarios); b) Documento que describa la guía de práctica clínica

dirigido a pacientes (población blanco) c) Documento que reporte la conducción y resultados de las evaluaciones económicas realizadas; d) Documento que describa las estrategias de difusión propuestas y los indicadores propuestos para el seguimiento; y e) Documento con retroalimentación sobre la Guía Metodológica y análisis crítico de la metodología propuesta, con sugerencias para mejoramiento y documentación del proceso de socialización y legitimación de la guía.

En la siguiente descripción de la metodología se describen los procesos y estrategias relacionadas con el producto a.

4.2.1. Diseño

Se trata de una investigación integradora realizada para desarrollar recomendaciones basadas en evidencia. Cada recomendación es la respuesta a una pregunta científica relacionada con el proceso de cuidado en salud específico dentro de los tópicos clínicos abordados por la guía. Las preguntas se plantean a propósito de cada punto en el proceso de atención en salud en el que el usuario de la guía y su paciente (en el caso del recién nacido, sus padres) tienen que tomar decisiones con respecto a intervenciones específicas. Para la respuesta a cada pregunta se lleva a cabo una revisión sistemática de la literatura científica (búsqueda, selección, recuperación, extracción de información, apreciación crítica y elaboración de tablas de evidencia). Según las especificidades de cada pregunta, puede ser necesario también llevar a cabo estimaciones de utilidad esperada (análisis de decisiones).

Para la descripción de la metodología se utiliza la estructura propuesta en la Guía Metodológica(5) que contempla 2 fases: preparatoria y desarrollo de recomendaciones, con etapas sucesivas en cada fase. Adicionalmente se describe el proceso de cierre, con la validación, evaluación por pares y socialización. Luego se describen en detalle los aspectos metodológicos de la generación de recomendaciones. Los aspectos relacionados con evaluación económica, se abordan en el documento que informa el proceso y los resultados de las evaluaciones económicas llevadas a cabo en puntos seleccionados dentro de los tópicos abordados por cada guía, en la segunda sección del presente documento.

4.2.2. Fase preparatoria

4.2.2.1. Estructura funcional del grupo desarrollador

Para la realización del proyecto se utiliza la siguiente estructura funcional:

4.2.2.1.1. Coordinación general del proyecto

Desarrollada por tres co-directores designados por las universidades que establecieron la Alianza Universitaria. Coordinan el ensamblaje de los grupos y equipos que dan apoyo al desarrollo de cada una de las guías abordadas por la Alianza Universitaria.

4.2.2.1.2. Unidades de apoyo

Se configuran tres unidades de apoyo que dependen de los coordinadores de la Alianza Universitaria. Cada unidad está conformada por el agregado del recurso humano disponible en cada una de las universidades participantes. El recurso humano de cada universidad se utiliza primariamente para el desarrollo de las guías que cada universidad coordina y lidera, pero los miembros de las otras universidades pueden prestar apoyos específicos y sirven como pares y proveen control de calidad cruzado. Las unidades prestan apoyo y proveen personal de su área para integrar o asesorar a cada grupo desarrollador de guías.

Adicionalmente la alianza universitaria cuenta con apoyos internacionales tales como el National Institute for Clinical Excellence (NICE) de la Gran Bretaña que ofrecen soporte para tareas específicas que incluyen capacitación en modelado y evaluación económica

Las unidades de apoyo son:

4.2.2.1.2.1. Apoyo metodológico

Está integrado por todos los epidemiólogos clínicos, epidemiólogos generales, salubristas, expertos en informática, asesores bioestadísticos y asistentes de investigación. Estandariza aspectos metodológicos y hace control de calidad de productos. Provee foro de discusión de aspectos metodológicos para los expertos metodológicos asignados a cada fuerza de tarea y canaliza asesorías externas. Brinda apoyo para búsquedas sistemáticas, apreciación crítica y elaboración de tablas de evidencia.

4.2.2.1.2.2. Apoyo en evaluación económica

Está integrado por todos los economistas clínicos, economistas de la salud, expertos en informática, expertos en análisis de decisiones y modelado, asesores bioestadísticos, asistentes de investigación en economía, disponibles en la Alianza Universitaria. Estandariza aspectos metodológicos de análisis económico, incluyendo priorización de preguntas económicas en cada fuerza de tarea y hace control de calidad de productos. Brinda apoyo a las fuerzas de tarea asignando expertos en evaluación económica.

Brinda apoyo para desarrollo de todos los aspectos de una evaluación económica. Provee foro de discusión sobre evaluaciones económicas y canaliza asesoría de expertos internacionales.

4.2.2.1.2.3. Apoyo administrativo

Está integrado por los gerentes de proyecto en cada universidad, asistentes y acceso a instancias administrativas necesarias. Brinda apoyo administrativo específico a las otras unidades de apoyo y a las fuerzas de tarea. Tiene aspectos generales en los que asesora y administra recursos de la Alianza Universitaria y aspectos específicos para cada Universidad participante.

4.2.2.1.3. Fuerzas de tarea

Son los grupos desarrolladores de las guía. Se ensambla una fuerza de tarea para cada guía (se identifica como guía, en el caso del grupo temático de Recién Nacidos, a cada uno de los 6 subgrupos enumerados en la convocatoria). Una fuerza de tarea está conformada por 2 equipos:

4.2.2.1.3.1. Equipo técnico

Un experto de contenido (que coordina la fuerza de tarea y puede ser simultáneamente experto de contenido y metodológico –deseable–), un experto metodológico (epidemiólogo clínico o disciplina afín, miembro del grupo de apoyo metodológico) y al menos un asistente de investigación (en principio estudiante de maestría en epidemiología clínica). Son personal académico de planta de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana y dependiendo de la guía, de alguna de las Universidades aliadas (Universidad Nacional de Colombia y Universidad de Antioquia). Recibe apoyo del grupo de apoyo económico a través de un experto asignado tiempo parcial. Puede recibir más apoyo de los grupos metodológico y económico para tareas específicas, de acuerdo con los coordinadores de cada grupo de apoyo.

4.2.2.1.3.2. Equipo de trabajo

Constituido por representantes de los actores involucrados, convocados por el líder de cada fuerza de tarea, con el aval de la Alianza Universitaria, y con el apoyo y aval del Ministerio de Salud. Los actores involucrados pertenecen a las categorías que se definen a continuación:

4.2.2.1.3.2.1. “Clientes” (gestores)

Son organizaciones involucradas en la toma de decisiones o regulación destinada a la provisión de servicios de salud (ya sea a nivel individual o colectivo) en diferentes niveles: generadores de políticas (Ministerio de la Protección Social), autoridades de salud departamental o municipal. Lo que caracteriza a un “cliente” es que tiene la habilidad de modelar y/o regular el proceso de toma de decisiones de interés para un área de salud específico. Para el caso de este proyecto el principal cliente es la entidad gestora, es decir el Ministerio de Salud de la República de Colombia. Los representantes del Ministerio son puntos de contacto con la entidad gestora, pero no participan activamente en la formulación de recomendaciones.

4.2.2.1.3.2.2. Usuarios

Son quienes van a llevar a cabo las recomendaciones, lo que a un nivel operativo implica usar las recomendaciones específicas como ayuda para tomar decisiones. Se escogen clínicos de las áreas de neonatología (al menos un pediatra o neonatólogo y al menos un enfermero licenciado que trabaje en neonatología) a los que se tenga acceso a través de las entidades de salud asociadas a las universidades de la Alianza Universitaria. Los usuarios funcionan como expertos sobre los aspectos prácticos de la intervención y a través suyo se puede tener acceso a la opinión de otros usuarios no involucrados en el desarrollo de la guía.

4.2.2.1.3.2.3. Población blanco

Son representados por padres de prematuros o de recién nacidos hospitalizados que estén recibiendo atención al ser convocados y también padres de familia.

4.2.2.1.3.2.4. Estamento académico

Profesionales expertos de contenido y/o metodológicos, con actividad académica (profesores universitarios, investigadores). Esta categoría incluye a los expertos que conforman el Equipo Técnico, pero no se limita a ellos, se convoca a otros miembros de estamentos académicos que representen otras disciplinas involucradas y a los Miembros de las asociaciones profesionales relevantes, que en este caso corresponden a la Sociedad Colombiana de Pediatría y la Asociación Colombiana de Neonatología.

4.2.2.1.3.2.5. Otros actores

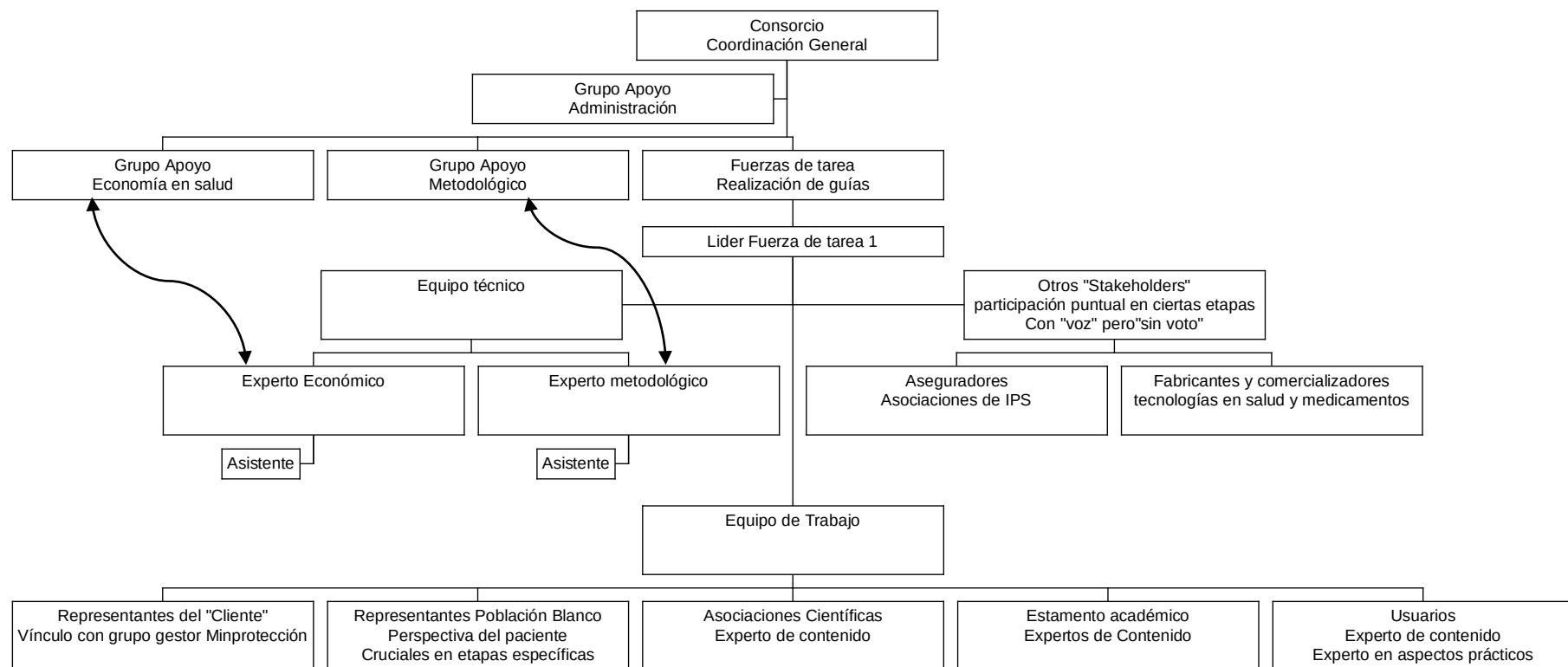
Voceros de los aseguradores (EPS) y de proveedores de tecnología médica e insumos. En la estrategia que se planteó, no se les incorporaba a la fuerza de tarea (conflictos de interés, preservación de la

independencia de los desarrolladores) pero sí se recogía su contribución en diferentes fases tales como la formulación de las preguntas y la validación externa. Su participación en estas instancias es de la modalidad “con voz pero sin voto”.

4.2.2.1.3.2.6. *Grupo de soporte*

La Unidad Académica responsable del desarrollo del proyecto de guías de atención integral del Recién Nacido en la Pontificia Universidad Javeriana es el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística (DECB) de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana. El DECB cuenta con el recurso humano, técnico y físico necesario para servir como fuente de recursos específicos para las actividades del Proyecto, y se constituye así en el grupo primario de apoyo general. Los integrantes de los grupos de apoyo proveen soporte puntual para el desarrollo de tareas específicas. Ejemplos de dichas tareas son los procesos de capacitación en fundamentos de medicina basada en evidencia para los integrantes de las fuerzas de tarea, o la realización de búsquedas sistemáticas de la evidencia para preguntas específicas.

4.2.2.2. Organigrama



4.2.2.3. Declaración de conflictos de interés

Para la declaración de potenciales conflictos de interés y la decisión sobre si tales potenciales conflictos inhiben de forma parcial o total a un miembro de la fuerza de tarea para participar en aspectos específicos del proceso o incluso para imposibilitar cualquier tipo de participación, se intentó utilizar el proceso descrito en la Guía Metodológica(5) (pág. 92). El sistema no funcionó, las declaraciones fueron incompletas y genéricas. Candidatos a participar, con obvios conflictos de interés aparecían en las declaraciones como libres de conflicto. El proceso se rediseñó y aplicó, luego de una prueba piloto y de común acuerdo con los representantes de las entidades gestoras (Ministerio de salud y Colciencias). Las modificaciones al proceso de declaración de conflictos de interés se reportan en otro documento.

Como consecuencia de la modificación de la metodología de identificación y manejo de conflictos de interés, el proceso final fue el siguiente: todos los integrantes formales del grupo desarrollador hicieron una declaración explícita de potenciales conflictos de interés, que fue utilizada para decidir el alcance de su participación: plena en todas las recomendaciones, o restringida según el conflicto específico. En conflictos parciales o indirectos, el participante podía opinar pero no contribuir al consenso y en conflictos directos se abstenía de participar en cualquier aspecto de la generación de la recomendación afectada.

4.2.2.4. Desarrollo de actividades en la fase preparatoria

4.2.2.4.1. Conformar los grupos de desarrolladores (Fuerzas de tarea) a partir de los recursos de los Grupos de Apoyo de la Alianza Universitaria

Los núcleos de las Fuerzas de tarea están conformados se conformaron de acuerdo con la descripción previa.

4.2.2.4.2. Capacitación

La fase de capacitación de las fuerzas de tarea se centró en dos aspectos fundamentales:

4.2.2.4.2.1. Estandarización

Para asegurar que todos los miembros de la fuerza de tarea manejen un lenguaje común tanto en conceptos básicos de medicina basada en la evidencia como en elaboración y uso de guías de práctica clínica. La fase de estandarización fue llevada a cabo por miembros del grupo de soporte metodológico,

y por parte de invitados internacionales (National Institute of Clinical Excellence del Reino Unido, – NICE-, Universidad de McMaster –Canadá-, New Zealand Guidelines Development Group, the Cochrane Collaboration), mediante la realización de cinco talleres:

1. Lenguaje y conceptos básicos de medicina basada en la evidencia (Dpto. de Epidemiología Clínica y Bioestadística -DECB-, PUJ), Curso virtual en la plataforma Blackboard de la Pontificia Universidad Javeriana.
2. Introducción a la elaboración y uso de guías de práctica clínica basadas en la evidencia, incluida adaptación (DECB y New Zealand Guidelines Development Group).
3. Técnicas de evaluación de niveles de evidencia y graduación de recomendaciones (GRADE). (McMaster, Grupo GRADE y DECB)
4. Técnicas de síntesis de evidencia (meta-análisis –Cochrane-) y de análisis de decisiones (NICE)
5. Estrategias de implementación de recomendaciones (NICE).

4.2.2.4.2.2. Capacitación en evaluación económica

Adicionalmente y con la participación de grupos de soporte internacional (NICE) se llevó a cabo un taller avanzado sobre evaluación económica de intervenciones (que incluye modelos y análisis de sensibilidad probabilístico).

4.2.3. Fase de desarrollo de la GAI

En la fase de desarrollo se llevaron a cabo 3 pasos:

4.2.3.1. Fase de conceptualización

Participó la totalidad de la fuerza de tarea (equipo técnico y de trabajo). Involucraba dos actividades: a) Generar el modelo de historia natural-curso clínico e identificación de puntos de toma de decisiones; b) Planteamiento de las preguntas claves de la guía e identificación de desenlaces. Esta fase fue desarrollada durante la preparación de las propuestas para la convocatoria y formó parte del cuerpo de contenidos que fueron aprobados antes de la iniciación del desarrollo de las guías. Se hizo un ejercicio de validación después del ensamblaje de las fuerzas de tarea, a través de una reunión convocada por el Ministerio, Las universidades de la Alianza y las asociaciones profesionales participantes.

4.2.3.2. Fase de revisión sistemática de evidencia

Primordialmente a cargo del equipo técnico con la colaboración para tareas específicas de miembros del Grupo de soporte y de expertos de contenido de la fuerza de tarea con entrenamiento en apreciación crítica.

Implicaba generar estrategias de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión, realizar la búsqueda, tamizado y recuperación de evidencia, apreciación crítica para asignación de niveles de evidencia y extracción de información para generar los perfiles de evidencia y los resúmenes de hallazgos, que se emplearon en la generación de recomendaciones específicas, usando primordialmente la metodología GRADE.

4.2.3.3. Fase de generación y graduación preliminares de recomendaciones

Participó toda la fuerza de tarea. En esta fase se le daba la forma final a las recomendaciones teniendo en cuenta los aspectos que se describen más adelante.

Las recomendaciones además incluyen una explicación de su lógica, las alternativas que se consideraron y para la graduación se tienen en cuenta los aspectos de eficacia, efectividad y eficiencia además de aplicabilidad local y equidad. También se identifican eventuales indicadores de cumplimiento y se enumeran vacíos de información y necesidades de investigación.

4.2.4. Fase de Evaluación y validación

Esta fase comprende 2 procesos independientes que se llevan a cabo en paralelo.

4.2.4.1. Revisión y evaluación por pares externos

Se somete el documento final a revisión por pares designados por las entidades gestoras.

4.2.4.2. Reunión promovida por las asociaciones profesionales participantes en la Fuerza de tarea

Participan expertos temáticos y representantes de las organizaciones interesadas, tales como: los entes reguladores de salud a nivel nacional y local, las aseguradoras, las instituciones prestadoras de servicios, los pacientes, las casas de innovación tecnológica y la industria farmacéutica. Se trata en síntesis de una versión ampliada de la fuerza de tarea.

Los líderes metodológico y temático evalúan la retroalimentación obtenida y realizan las modificaciones que consideren pertinentes a cada una de las recomendaciones, que son compartidas

con los miembros de la Fuerza de tarea. La versión final de las recomendaciones y su graduación se conciliará por técnicas informales de generación de consenso. En caso de discrepancias insalvables, se utilizarán técnicas formales de consenso (Delphi, grupos nominales).

4.2.4.3. Preparación de documentos finales

La realiza el Equipo Técnico, con colaboración de los miembros del Equipo de Trabajo y apoyos específicos prestados por el Grupo de Soporte, según sea necesario.

4.2.5. *Proceso de socialización (no es una fase, es continuo)*

Durante el desarrollo de las guías los diferentes productos (preguntas clínicas, recomendaciones preliminares, resultados de la evaluación económica) fueron socializados y legitimados en 3 grupos de reuniones abiertas al público a lo largo del proceso de generación de las guías.

Los documentos finales van a ser presentados en reuniones académicas abiertas al público, convocadas por el Ministerio de Salud y el texto completo de cada guía estará disponible en Internet.

Los representantes de las asociaciones científicas, en conjunto con los demás miembros de la fuerza de tarea harán la difusión de la guía no solo en las reuniones científicas regulares de cada asociación (congresos de las especialidades) sino en eventos específicos de difusión, en diferentes ciudades del país. Cada guía será publicada en la página web de cada asociación y un resumen del texto será publicado en su revista científica.

4.3. Aspectos específicos: Generación de las Guías de práctica clínica basadas en evidencia

4.3.1. *Primera etapa: evaluación adaptación y desarrollo de guías de práctica clínica:* ***Procedimiento general del desarrollo de recomendaciones basadas en evidencia***

4.3.1.1. Primera etapa: determinación del tópico, alcances y objetivos.

La Guía Metodológica(5) describe en la primera etapa los pasos 3 a 8 que se refieren a la determinación del tema general de la guía, la identificación de objetivos, alcances y preguntas generales que

responderá la guía. La Guía Metodológica propone un sistema de concertación con el grupo gestor (Ministerio de Salud) que define, de común acuerdo con la entidad contratada para el desarrollo de la guía, todos estos elementos. Este proceso propuesto no fue factible, debido a que la escogencia de los tópicos sobre los que se realizarían guías fue llevada a cabo previamente, por el grupo gestor. Una vez determinados los tópicos, la entidad gestora lanzó una convocatoria para el desarrollo de guías. En los términos de referencia de la convocatoria, el grupo gestor exigió que el proponente hubiese desarrollado ya los aspectos referentes a objetivos, alcances y preguntas como parte de la propuesta. De hecho, los resultados de estos pasos ya han sido descritos y específicamente las preguntas y los desenlaces de interés fueron sometidos a un proceso de socialización y validación, tal como se describió en la sección precedente. Los proponentes, en la propuesta incluimos y desarrollamos los siguientes puntos, previstos en la Guía metodológica:

4.3.1.1.1. Evaluación explícita acerca de la pertinencia de los temas específicos sobre los que se elaborarán las guías

- Importancia del tema escogido (por el grupo gestor, no por los proponentes)
- Carga de enfermedad (global y según regiones). Se destacaban diferencias regionales.
- Impacto diferencial: se evaluaba y describía si la mortalidad, la morbilidad severa y otros desenlaces de importancia eran más frecuentes en algunos grupos poblacionales específicos, en particular comunidades y grupos económicamente desfavorecidos o vulnerables por cualquier otra causa.
- Variación amplia y/o inesperada en la toma de decisiones relacionada con las intervenciones en salud que dificultara entender si las prácticas sobre las que se hacen recomendaciones son en el momento presente racionales, efectivas, costo-efectivas y llegan equitativamente a todos los grupos poblacionales incluyendo los más vulnerables.
- Variación amplia o inesperada en los desenlaces de salud, quizás ligada a variabilidad indeseada en las prácticas clínicas.
- Decisiones y prácticas clínicas prevalentes no basadas en evidencia sino en otros factores que pudiesen comprometer la efectividad de las intervenciones actualmente recomendadas.
- Potencial de mejoría de la calidad de atención con la formulación de recomendaciones específicas basadas en evidencia
- Posibilidad de mejorar los desenlaces en salud
- Posibilidad de mejorar las decisiones clínicas
- Evidencia de intervenciones eficaces: intervenciones efectivas y financieramente factibles están disponibles pero no son ampliamente utilizadas
- Posibilidad de racionalizar el uso de recursos

- Énfasis especial en enfermedades causadas o empeoradas por prácticas clínicas inapropiadas: enfermedades iatrogénicas, efectos adversos, etc.

Estos aspectos quedaron reflejados en la introducción, la justificación y el marco teórico de los textos de las propuestas que fueron seleccionadas y aprobadas.

4.3.1.1.2. Identificación del propósito

Debido a que los términos de referencia no son explícitos con respecto al tipo de propósito, éste deberá ser determinado por el Ministerio de Salud. El propósito puede ser:

- Normativo (estándares de calidad de atención y/o parámetros de práctica), y en ese caso determinar estándares mínimos (calidad de conformidad, requisitos mínimos), estándares deseables (calidad por requisitos) o estándares de excelencia (calidad excelsa)
- Prescriptivo (recomendaciones). La opinión de la Alianza Universitaria, desarrolladora de las GPC es que el propósito sea prescriptivo y no normativo.

4.3.1.1.3. Objetivos

La formulación de objetivos ya se realizó en la propuesta y fue refinada y validada por cada fuerza de tarea siguiendo los siguientes lineamientos:

4.3.1.1.3.1. Contenido

Tema de salud principal: atención integral del RN (guías específicas dentro del grupo de recién nacidos: RN prematuro, RN sano, asfixia perinatal, Sepsis neonatal temprana, dificultad respiratoria del RN y detección neonatal de anomalías congénitas y errores innatos del metabolismo. Se hace énfasis en el manejo hospitalario y se abordan aspectos de prevención, manejo y prevención de secuelas. Aun cuando se tocan temas de manejo subespecializado y rehabilitación, estos son materia de guías específicas diferentes.

4.3.1.1.3.2. Población

En principio se dirige a todos los recién nacidos vivos. El grupo desarrollador identificó subpoblaciones específicas para quienes estas recomendaciones no sean apropiadas, como por ejemplo prematuros con malformaciones mayores severas o incompatibles con la vida, prematuros gemelos siameses, etc.

4.3.1.1.3.3. Usuarios

Primariamente médicos generales, pediatras y neonatólogos que manejan recién nacidos. Algunas recomendaciones específicas van dirigidas a obstetras o a personal de enfermería (se aclara en cada recomendación cuando es pertinente)

4.3.1.1.3.4. Alcance

Nacional, todos los regímenes de salud vigentes en el país y todos los niveles de complejidad de atención. Hay recomendaciones específicas cuyo alcance y usuarios puede ser diferente, en ese caso se especifica en el texto mismo de la recomendación.

4.3.1.1.4. Contextualización del problema

El ejercicio de contextualización se realizó durante la propuesta para la elaboración de la presente guía. La información fue actualizada y ampliada por la fuerza de tarea y comprendió los siguientes aspectos:

4.3.1.1.4.1. Información básica

Carga de enfermedad, problemas en los que se toma decisiones, controversias, etc.

4.3.1.1.4.2. Construcción de un modelo

Se realizaron modelos que representaran un escenario clínico genérico, que podía incluir diagramas o gráficos (flujogramas, algoritmos, diagramas de influencia, árboles de decisiones, etc.). En principio se utilizaron representaciones de la historia natural-curso clínico del padecimiento de tipo lineal explicativo (modelo de la historia natural de la enfermedad de Leavell y Clark y los niveles de prevención contemplados en el mismo(6)), que permitía identificar la cadena de eventos en el desarrollo del padecimiento desde los factores causales remotos hasta los desenlaces, y que también permitía identificar las decisiones sobre intervenciones destinadas a alterar favorablemente los estados de salud del paciente en los dominios de la promoción y mantenimiento de la salud (actuar sobre factores de riesgo y causales remotos, generales y específicos), prevención primaria (impedir que se complete el complejo causal o impedir que se cruce el umbral patogénico), prevención secundaria (manejo diagnóstico y terapéutico, acción sobre umbral clínico y período de estado, actuar sobre factores pronósticos), prevención terciaria (prevención de terminación prematura de la vida y de secuelas) y rehabilitación. Este modelo sirvió también para evaluar la pertinencia y adaptabilidad de recomendaciones provenientes de otras guías, como se describe más adelante.

4.3.1.1.4.3. Preguntas clínicas

El proceso de formulación de preguntas se realizó preliminarmente para la convocatoria. Una vez se inició el trabajo, las preguntas fueron revisadas y validadas por las fuerzas de tarea. Para cada uno de los temas que abordó cada una de las guías (identificados en los objetivos específicos) se realizaron preguntas específicas que guiaron la revisión sistemática de la evidencia y cuyas respuestas fueron la base de las recomendaciones específicas.

En cada tema y siguiendo el modelo que representa el escenario clínico específico se formulaban tres interrogantes: a) qué sujetos o pacientes de la población blanco de la guía presentan la condición de interés o el problema sobre el que se pretende hacer una recomendación, b) cuáles alternativas hay disponibles para enfrentar el problema y c) cuáles son los desenlaces sobre los que se quiere influir.

Por ejemplo, en el tema Maduración pulmonar anteparto, los interrogantes de interés son:

- a) en el caso de amenaza de parto prematuro ¿cuál es el riesgo de problemas de dificultad respiratoria y mala adaptación pulmonar según la edad gestacional del embarazo? (¿cuál es el riesgo de inmadurez pulmonar si el parto ocurre a la semana 32, a la 33, a la 34, a la 35 etc.?)
- b) ¿Cuáles son las medidas profilácticas para maduración pulmonar anteparto que han sido propuestas o que están siendo utilizadas (dexametasona, betametasona, dosis, a partir de qué edad gestacional, repetición de administración, etc.)?
- c) Efectividad: ¿cuales son los desenlaces de importancia que en los que se busca influir: (mortalidad, frecuencia de enfermedad de membrana hialina, cambios en la severidad; seguridad: trastornos neurológicos, etc.; recursos consumidos)?

Posteriormente se procedía a la elaboración de un mapa de preguntas que constituía la estructura conceptual y funcional de cada guía. El mapa de preguntas era exhaustivo y completo en todos los aspectos clínicos que se decidió tratar en el alcance de la guía.

A partir de las preguntas aprobadas, se procedió a su re-formulación con la estrategia PICOT (Patient, intervention, control outcome, time) A la estrategia se añade además la identificación del dominio de la pregunta (D-PICOT-R):

- Dominio: historia natural y curso clínico, examen físico, tamizado, examen diagnóstico, intervenciones preventivas, terapéuticas, paliativas o de rehabilitación, pronóstico, calidad de vida y consecuencias económicas de la enfermedad y su manejo.
- Población (criterios de inclusión y exclusión)
- Exposición (factor de riesgo o pronóstico, intervención diagnóstica o terapéutica, etc.)

- Exposición de control
- Desenlace:
 - o Centrado en enfermedad (morbilidad, mortalidad, marcadores biológicos, etc.)
 - Próximos
 - Remotos
 - o Centrados en el paciente (próximos y/o remotos)
 - Calidad de vida
 - Satisfacción
 - Funcionalidad y discapacidad (física, psicológica, social)
 - o Recursos y costos (el R suplementario de PICOT-R)
- Tiempo (horizonte temporal del desenlace, tiempo hasta evento).

La estrategia PICOT fue diseñada fundamentalmente para ayudar en la evaluación de intervenciones (profilaxis, tratamiento, rehabilitación) y resultó insuficiente para preguntas de historia natural y curso clínico y particularmente para preguntas sobre utilidad de estrategias clasificatorias (tamización, diagnóstico). En esos casos, la búsqueda de la literatura se fundamentó en preguntas de formato abierto.

En las preguntas sobre intervenciones se usó el siguiente formato: cuál es la evidencia de que en sujetos... (población de interés, criterios de inclusión y exclusión) expuestos a... (exposición de interés) cambia... (desenlace de interés) por comparación con sujetos similares expuestos a... (exposición de control).

4.3.1.1.4. Definición y graduación de los desenlaces

Inicialmente se generó un listado tentativo de desenlaces relevantes teniendo en cuenta tres criterios: 1) factores del paciente, 2) los factores del clínico y 3) los factores del medio (contexto y económicos).

De acuerdo con la Guía Metodológica(5) se identificaron desenlaces relevantes. Elaborando y refinando más el tratamiento de desenlaces que hace la Guía Metodológica, se identificaron desenlaces en los siguientes dominios: centrados en enfermedad (desenlaces clínicos como morbilidad, recaída, etc.), centrados en salud (crecimiento, desarrollo, lactancia, funcionalidad, etc.) y centrados en el paciente (satisfacción, calidad de vida, discapacidad), próximos, intermedios y remotos, y críticos y no-críticos. Se utilizó el instrumento propuesto por la Guía Metodológica para documentar el proceso de valoración explícita de los desenlaces (herramienta 5, página 135(5)). Se tuvo particular cuidado en identificar y evitar el uso de desenlaces sustitutos (blancos terapéuticos clínicos o paraclínicos, que no necesariamente se reflejan en cambios en el estado de salud).

Posteriormente el listado de desenlaces fue priorizado teniendo en cuenta: la importancia relativa asignada por los clínicos, la importancia relativa asignada por los pacientes/cuidadores y la cantidad de evidencia científica lo cual asegura la viabilidad de la inclusión del desenlace.

Los desenlaces que fueron considerados para la formulación de las recomendaciones fueron definidos antes de la realización de la revisión de la literatura por medio de un proceso de consenso informal basado en la clasificación de desenlaces propuesto por el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), desarrollado por el GRADE *working group* internacional(7;8) (<http://www.gradeworkinggroup.org>), tal como se describe a continuación:

La calificación de la importancia relativa de los desenlaces fue asignada por el grupo desarrollador de la GPC (que incluye pacientes) utilizando una escala ordinal tipo Likert entre 1 y 9 para clasificar los desenlaces con mayor relevancia de la siguiente manera: desenlaces con calificación entre 1 y 3 son poco importantes, entre 4-6 son desenlaces importantes pero no críticos y aquellos con puntuaciones entre 7 y 9 fueron considerados críticos (metodología GRADE). Este ejercicio debió ser repetido después de generar la búsqueda de la literatura, de acuerdo con las recomendaciones del grupo GRADE(9).

Además de las consideraciones ya mencionadas, para la identificación de desenlaces relevantes y apropiados se tuvieron en cuenta, de forma explícita los siguientes requisitos: a) Los desenlaces considerados deben ser importantes para los pacientes; b) los desenlaces sustitutos no deben ser considerados desenlaces críticos y c) en caso de que los desenlaces no sean del todo importantes desde el punto de vista de los pacientes, deben ser importantes desde otras perspectivas como, pagadores de salud, personal clínico o de impacto en la salud pública.

La calificación y definición final de los desenlaces críticos para la formulación de las recomendaciones se realizó mediante un proceso de consenso informal donde participaron los miembros de la Fuerza de tarea y representantes de pacientes y usuarios (personal clínico).

El listado definitivo de los desenlaces críticos considerados fue sometido a un proceso de socialización abierta presencial y electrónica, de donde se obtuvo retroalimentación de diferentes implicados y grupos de interés.

4.3.1.2. Segunda etapa: desarrollo o adaptación de una Guía de práctica clínica basada en evidencia

4.3.1.2.1. Evaluación y diagnóstico metodológico y de contenidos de las guías de práctica clínica relevantes.

Se hizo una búsqueda sistemática de GPC basadas en evidencia, consultando bases de datos específicas, que incluyen (pero no se limitan a) las mencionadas en la Guía Metodológica (tabla 23, página 141)(5). Para la enumeración e identificación de guías en uso en Colombia se revisó la documentación pertinente del Ministerio de Salud y Protección Social(10) y de las asociaciones científicas. Además, los expertos de contenido participantes contribuían con información sobre documentos y guías que conocían y que fueron tamizadas para decidir sobre su utilidad.

La evaluación de las guías identificadas la realizó primariamente el grupo de expertos metodológicos que constituyen el equipo técnico de la fuerza de tarea de cada guía, con contribuciones específicas de los expertos de contenido. Para la evaluación no se utilizó el instrumento propuestos por la Guía Metodológica (instrumento DELBI), ya que no está adecuadamente validado. En reunión con el Ministerio de Salud, Colciencias y representantes de otros grupos desarrolladores de guías se decidió utilizar el instrumento AGREE II, que está validado y es universalmente empleado. La descripción de esta modificación se describe en otro documento.

Con los resultados de la evaluación se realizaba una matriz que mostraba la correspondencia entre los objetivos de la guía propuesta y las preguntas y objetivos de la guía candidata para adaptación.

El proceso de búsqueda de guías se llevó acabo inicialmente de forma general. En los casos en los que no se identificaron guías apropiadas para adaptación, y durante el proceso de generación de recomendaciones *de novo*, se hacía una nueva búsqueda de guías en relación con cada pregunta específica considerada independientemente, junto con las búsquedas de revisiones sistemáticas y de estudios individuales.

La búsqueda sistemática de guías de práctica clínica basadas en evidencia incluyó las siguientes bases de datos o metabuscadores:

- National Guidelines Clearinghouse (NGCH)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group
- NHS
- PubMed

- EMBASE
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Trip database
- SumSearch 2
- Catálogo de GPC en el Sistema Nacional de Salud de España
- Fistera
- GIN International Guideline Library

Fueron identificadas guías de práctica clínica adicionales a partir de referencias de expertos, investigadores y búsquedas manuales.

Tanto si se decidía adaptar la mayoría de los contenidos de una Guía, como si se decidía hacer adaptación solamente de una recomendación en particular, se utilizaba la metodología propuesta por la colaboración ADAPTE(11) modificada de acuerdo con la propuesta del New Zealand Guidelines Group(12). Los equipos metodológicos tuvieron entrenamiento y asesoría directa de los autores.

El proceso de adaptación incluía los siguientes pasos:

4.3.1.2.1.1. Búsqueda de guías de práctica clínica basadas en evidencia

Se condujo una búsqueda amplia para la identificación de GPC basadas en evidencia con el fin de identificar las fueran relevantes para los tópicos, el alcance y objetivos de la guía propuesta.

4.3.1.2.1.2. Tamización y reducción del número de guías obtenidas

A partir del número total de guías obtenidas se realizó un tamizaje de los títulos y resúmenes evaluando la pertinencia para el tema de la guía en desarrollo y relevancia por el tipo de documento (guías de práctica clínica basadas en evidencia). En caso de duda, se obtuvo documento en texto completo para verificar su relevancia. Para las guías seleccionadas también se obtuvo el texto completo.

4.3.1.2.1.3. Preselección de guías de práctica clínica

Para escoger el grupo final de GPC que fueron objeto evaluación detallada por parte del GDG. Para esta selección se utilizó la herramienta para preselección de guías de práctica clínica diseñada específicamente para este fin por el GDG. Para que una guía identificada fuera preseleccionada para evaluación posterior debía cumplir los siguientes criterios:

- Ser una guía de práctica clínica basada en evidencia
- Contar con un proceso de desarrollo explícito, un grupo desarrollador y un grupo de expertos.
- Establecer recomendaciones
- Haber sido publicada en una fecha posterior al año 2000
- Incluir dentro de su contenido los alcances y objetivos de la guía en desarrollo
- Tener independencia editorial

4.3.1.2.1.4. Evaluación de calidad y proceso de las guías de práctica clínica

Esta evaluación fue realizada mediante el instrumento AGREE II(7). El instrumento fue aplicado a cada una de las guías por dos evaluadores de manera independiente (ver resultados en anexo de búsqueda y evaluación de GPC). El GDG consideró que para el proceso de adaptación los puntajes obtenidos en los dominios de “Rigor en la elaboración” e “Independencia editorial” son de particular importancia en la decisión sobre la inclusión o exclusión de una guía al proceso de adaptación. A pesar de que el instrumento no permite establecer umbrales de calidad de una guía para ser considerada de buena o mala calidad, el GDG tomó como punto de corte un puntaje mayor a 60% del máximo posible en los dominios “Rigor en la elaboración” e “Independencia editorial” para que una GPC fuera considerada aceptable para ser adaptada.

A partir de esta evaluación se seleccionaron la(s) mejor(es) guía(s) o recomendación(es) para adaptación. Las razones para la inclusión o exclusión de cada uno de los documentos se encuentran registradas en el anexo de búsqueda y evaluación de GPC.

4.3.1.2.1.5. Análisis del contenido de alcances y aplicabilidad

Para identificar si los escenarios, grupos de profesionales, pacientes, consumidores, intervenciones y desenlaces de las guías seleccionadas son similares a los de la guía en desarrollo. También permitió la identificación de vacíos en los tópicos o las preguntas clínicas cubiertas por las guías seleccionadas.

Cuando una pregunta clínica encontraba respuesta en más de una GPC, se llevó a cabo un análisis que comparó las recomendaciones de las diferentes guías, la evidencia de base de cada recomendación y las interpretaciones de la misma para tomar la decisión sobre cual de las recomendaciones sería adaptada o que evidencia sería considerada para la formulación de la recomendación.

A partir de este análisis se tomó la decisión sobre el desarrollo de Novo o adaptación para cada una de las preguntas formuladas en la primera fase de desarrollo de la guía.

4.3.1.2.2. Desarrollo de recomendaciones

Cuando la revisión de guías existentes no permita identificar recomendaciones adecuadas para adopción o adaptación, o cuando se requería generar recomendaciones específicas adicionales, se realizaron los siguientes pasos:

4.3.1.2.2.1. Búsqueda sistemática de la evidencia

De las palabras identificadas durante el proceso de estructuración de preguntas en el formato D-PICOT-R (para intervenciones) o de la pregunta abierta, se definían los términos clave para una búsqueda adecuada de la literatura. Se incluyeron las siguientes bases de datos:

- Cochrane Library
- PubMed
- Embase
- Bireme (Lilacs, Scielo)

Posteriormente se buscaban tanto los términos de materia médica (MeSH en el caso del Index Medicus on line –MEDLINE- y bases de datos relacionadas como Cochrane Central, Sumsearch, Trip, LILACS) como los “preferred terms” (equivalentes a MeSH en la Excerpta Medica on-line –EMBASE) correspondientes a estas palabras. Se emplearon también búsquedas de texto de sinónimos en todos los campos textuales relevantes. Se incorporaron los filtros validados para identificar revisiones de estudios primarios de acuerdo a los tipos de diseño pertinentes para responder a las preguntas formuladas, generados y validados por SIGN y actualizados para funcionar con la versión mas reciente de EMBASE. En el caso de Medline, se utilizó el motor de búsqueda de la Biblioteca Nacional de Medicina de los EUA, llamado PUBMED, y se utilizaron los filtros diseñados para medicina basada en evidencia generados por el grupo de McMaster e incorporados en PUBMED (Clinical Queries, & other filters).

El proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura y satisfizo los requisitos y estrategias enumerados en la Guía Metodológica. Las búsquedas fueron llevadas a cabo por el equipo técnico de las Fuerza de tarea con la colaboración de funcionarios de la Biblioteca Central de la Pontificia Universidad Javeriana. Se trabajó preferentemente con publicaciones en inglés y español, pero en casos especiales se podía recuperar y traducir documentos en otros idiomas.

Adicionalmente se hicieron búsquedas manuales en listas de referencias de documentos encontrados mediante la búsqueda sistemática y consultas a expertos internos y externos al GDG. Los detalles acerca de las búsquedas para cada una de las preguntas se encuentran en el anexo de protocolos de revisión para preguntas clínicas. Se privilegió la búsqueda de revisiones sistemáticas y meta-análisis sobre estudios primarios porque evitan la duplicación del esfuerzo de revisión para responder a la misma pregunta de investigación.

4.3.1.2.2.2. Síntesis de la evidencia

Una vez efectuada la búsqueda definitiva en las fuentes de datos elegidas, se procedía a realizar la selección de la literatura relevante en el tema, el listado de referencias se consolidaba en formato RIS en una base de datos EndNote® Web o Reference Manager® 12 (según sistema operativo).

Se definían los criterios de inclusión y exclusión de estudios para cada pregunta formulada y se procedía a la revisión de títulos y resúmenes por parte de los evaluadores. Al menos 2 evaluadores revisaban los listados de títulos y resúmenes para decidir inclusión. En caso de duda o discrepancia, se recuperaba el artículo en texto completo para su evaluación definitiva.

Posteriormente se hacía la consecución del artículo completo, y se evaluaba su calidad. Se hacía extracción de los datos relevantes de los artículos preseleccionados. Para la evaluación de calidad y extracción de datos se usaron los formatos propuestos por SIGN traducidos al español, de acuerdo con la recomendación de la Guía Metodológica(5) (herramienta 18, página 163).

En aquellos casos en los que fue adecuado para cada pregunta, se consideró la aplicación de la técnica de meta-análisis con el fin de combinar los resultados de los estudios que fueran susceptibles de ser combinado utilizando *RevMan 5* de la Colaboración Cochrane (<http://ims.cochrane.org>).

Finalmente se procedía a realizar la presentación de la síntesis de la evidencia científica mediante la construcción de perfiles de evidencia y resúmenes de hallazgos, listos para ser utilizados en la formulación de recomendaciones utilizando la metodología GRADE. En el caso de pruebas diagnósticas, se utilizó parcialmente la propuesta GRADE y se suplementó con estrategias de análisis formal de decisiones (balancear los pesos relativos de los errores de mala clasificación y utilidad de la prueba para el paciente).

4.3.1.2.2.3. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia para las preguntas sobre intervenciones fue evaluada utilizando el sistema GRADE aplicado a las revisiones sistemáticas, experimentos clínicos aleatorizados o estudios observacionales encontrados. En el sistema GRADE la calidad de la evidencia encontrada para cada desenlace definido como crítico es evaluada para posteriormente obtener una calificación global de la evidencia para cada comparación en estudio. Para cada uno de los desenlaces la calidad de la evidencia depende de los siguientes factores: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia directa o indirecta, imprecisión y riesgo de publicación selectiva de desenlaces.

Para la presentación de la evaluación de la evidencia y resumen de los hallazgos se utilizaron perfiles de evidencia GRADE que fueron producidos utilizando el programa GRADEpro (<http://www.gradeworkinggroup.org>).

Las posibles calificaciones de la evidencia con su significado e interpretación gráfica se presentan en la tabla

Tabla. Significado y representación gráfica de los niveles de evidencia (GRADE)

Nivel de evidencia	Definición	Representación gráfica
Alta	Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca al estimativo del efecto.	⊕⊕⊕
Moderada	Se tiene una confianza moderada en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto este cercano al estimativo del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.	⊕⊕⊖
Baja	La confianza que se tiene en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto.	⊕⊖⊖
Muy baja	Se tiene muy poca confianza en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimativo del efecto.	⊖⊖⊖

Fuente: Traducido del manual de GRADE Profiler. (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

En algunos casos, la evidencia no pudo ser calificada mediante el sistema GRADE; este fue el caso de los estudios sobre desempeño de pruebas diagnósticas y estudios sobre pronóstico pues el sistema no fue desarrollado para este tipo de evaluaciones y su aplicación en estos casos presenta dificultades que generan incertidumbre en las evaluaciones.

En estos casos, la calidad de la evidencia encontrada fue reportada utilizando el sistema SIGN, obteniendo la calificación de cada uno de los estudios a partir de la utilización de las plantillas de evaluación y extracción de datos donde se identifican y califican los criterios metodológicos más importantes según el diseño del estudio en evaluación. La descripción de las posibles calificaciones y su significado en la tabla.

Tabla. Grados de calificación y su significado para el sistema SIGN

Calificación	Significado
++	Todos, o la mayoría de los criterios, fueron cumplidos. Se considera muy poco probable que los que no fueron cumplidos hayan alterado las conclusiones del estudio.
+	Algunos criterios fueron cumplidos. Se considera poco probable que los criterios que no fueron cumplidos o fueron descritos inadecuadamente alteren las conclusiones del estudio.
-	Muy pocos o ningún criterio fue cumplido. Se piensa que es probable o muy probable que las conclusiones del estudio se encuentren alteradas.

Fuente: traducido de Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50, A guideline developer's handbook. Edinburgh; 2008.

4.3.1.2.2.4. Generación preliminar de las recomendaciones

Una vez realizadas las evaluaciones de la calidad de la evidencia y los juicios de valores sobre méritos, balance riesgo beneficio factibilidad y conveniencia, se procedía a la redacción de las recomendaciones teniendo en cuenta los siguientes criterios: cada recomendación corresponde a un aspecto esencial o punto clave del proceso de decisión clínica. La acción recomendada se enuncia claramente, haciendo explícito en que tipo de paciente se realiza y quien la lleva a cabo. Se pueden recomendar segundas opciones, de acuerdo con disponibilidad local y preferencias y valores de los pacientes.

Cada recomendación lleva asociado un grado específico de recomendación (fuerte, débil) y una direccionalidad de la recomendación (en favor de hacer una intervención o en contra de hacerla), y la evidencia en la que se apoya se califica como elevada, moderada, baja o muy baja, de acuerdo con el sistema de graduación propuesto por GRADE. La fuerza de la recomendación se basa no solo en el nivel de evidencia para cada uno de los desenlaces seleccionados y considerados como críticos o importantes, sino también en el juicio de los expertos acerca de el balance entre riesgos y beneficios, la coherencia con los valores y preferencias de los pacientes y la disponibilidad local y el uso de recursos y costos.

En el caso de estrategias diagnósticas, el uso del proceso propuesto por GRADE tiene limitaciones, por lo cual se exploró el uso de análisis formal de decisiones con estipulación explícita de probabilidades y utilidades, en el desarrollo de las recomendaciones específicamente en el caso de tamización de asfixia perinatal.

La fuerza de cada recomendación para el sistema GRADE depende de 4 factores: magnitud de la diferencia entre las consecuencias deseables e indeseables, la calidad de la evidencia disponible, la certeza sobre los valores y preferencias de los pacientes y el uso de recursos asociado a las diferentes estrategias consideradas, como se describe en la tabla.

Tabla. Implicaciones de los dos grados de la fuerza de recomendación para el sistema GRADE

Grupo de usuarios	Recomendación fuerte	Recomendación débil
Pacientes	La gran mayoría de las personas en su situación querrán el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no querrá utilizarla.	Una parte importante de las personas en su situación querrán utilizar el curso de acción recomendado, pero muchas no querrán utilizarla.
Clínicos	La mayoría de los pacientes deberían recibir el curso de acción recomendado.	Reconozca que diferentes opciones pueden ser apropiadas para diferentes pacientes y debe hacer un esfuerzo adicional para ayudar al paciente a tomar decisiones de manejo consistentes con sus propios valores y preferencias; las ayudas para la toma de decisiones y la toma de decisiones compartidas pueden ser particularmente útiles.
Trazadores de políticas	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.	La formulación de políticas requiere de debate y participación de varios grupos de interés.

Fuente: Traducido del manual de GRADE Profiler. (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

En los casos en que no existía evidencia suficiente o ésta era equívoca, se generaron recomendaciones por consenso de los expertos participantes en la fuerza de tarea.

Para mantener la coherencia del texto de cada guía, también se incluyeron afirmaciones sobre manejos específicos, que son ampliamente aceptadas por la comunidad científica y que no requerían de búsqueda de evidencia empírica y soporte de la recomendación. Estas afirmaciones se identificaron como “Puntos de Buena Práctica”. Los desarrolladores decidían si una afirmación aparentemente autoevidente era un Punto de Buena Práctica o era una recomendación que requería del soporte de evidencia empírica, ayudados por una prueba lógica sencilla. Se hacía el ejercicio de plantear como recomendación lo contrario de la afirmación propuesta como punto de buena práctica, y si era evidente que era no sostenible o absurda, esa apreciación ayudaba a confirmar que se trataba de un punto de buena práctica.

Por ejemplo, la vigilancia de los signos vitales y de la temperatura durante la transición mediata del prematuro estable se consideró que era un punto de buena práctica que no requería ser respaldado por evidencia empírica de su conveniencia. La afirmación “No se debe vigilar la temperatura o los signos vitales de un prematuro estable, durante la fase de transición mediata a la vida extrauterina” resulta claramente absurda e inapropiada, lo que ayudó a los desarrolladores a confirmar que prescribir la

vigilancia de la temperatura es un punto de buena práctica y no una recomendación que deba fundamentarse en evidencia empírica o en consenso de expertos.

4.3.1.2.2.5. Preparación de la versión preliminar de la Guía

La fuerza de tarea de la GAI preparó el documento preliminar para posteriormente pasar a la etapa de socialización y revisión por pares.

4.3.1.2.2.6. Armonización de las recomendaciones y evaluación por pares externos

Las recomendaciones generadas preliminarmente están firmemente fundamentadas en evidencia y en la percepción, por parte de la fuerza de tarea de que hacen más beneficio que daño, pero requieren de una validación por pares externos y de una legitimación, es decir de armonización con los intereses legítimos de la población blanco y de los usuarios, y se benefician de las observaciones que sobre factibilidad y aceptabilidad hagan los diferentes implicados.

Por estos motivos esta primera versión de las recomendaciones se somete a un proceso de evaluación de sus contenidos y de su validez aparente, por parte de personas externas al proceso de formulación de las recomendaciones. La primera etapa se surtió en la forma de presentación de las guías en un evento abierto, donde se realizaron comentarios y observaciones. La etapa complementaria consiste en la revisión por pares externos, designados por el grupo gestor (Minsalud y Colciencias).

La labor de armonización y consenso se centra primariamente en suplementar las consideraciones hechas para hacer las recomendaciones basadas en evidencia con aspectos semi-cuantitativos y cualitativos que incluyen:

- Pertinencia local:
 - o Aplicabilidad local (generalizabilidad)
 - Aspectos relacionados con los pacientes
 - Aspectos relacionados con usuarios y/o IPS
 - Aspectos culturales
 - o Factibilidad: tener los recursos necesarios para llevar a cabo las recomendaciones con adecuados niveles de desempeño:
 - Suficientes recursos humanos debidamente calificados
 - Recursos técnicos (equipos, instalaciones, etc.)
 - Recursos financieros (incluyendo sostenibilidad)

- Recursos administrativos (asignación apropiada y eficiente de recursos, control de gestión, etc.)
 - Factibilidad de control de calidad, monitorización, evaluación y ajuste.
- o Aceptabilidad por parte de todos los actores:
 - Gestores: apoyo político
 - Usuarios:
 - Validez aparente de las recomendaciones
 - Motivación y voluntad de cambiar prácticas
 - Conflictos de interés
 - Barreras para incorporar las recomendaciones
 - o Carga de trabajo adicional
 - o Soporte administrativo percibido
 - o Entrenamiento y capacitación
 - Población blanco
 - Satisfacción de expectativas (necesidades percibidas)
 - Recomendaciones culturalmente apropiadas
 - Costeabilidad (costos directos no-médicos, costos indirectos)
 - Preferencias por desenlaces (valores sociales, calidad de vida)
- Equidad:
 - o Perspectiva del gestor:
 - Mandato
 - Eficiencia
 - Costo de oportunidad de desarrollar las recomendaciones
 - Disparidades geográficas y poblacionales en la distribución y la carga de enfermedad
 - Disparidades geográficas y poblacionales en la disponibilidad de recursos
 - o Perspectiva del usuario
 - Carga de trabajo y remuneración
 - Reconocimiento
 - Riesgos profesionales, incluyendo responsabilidad civil y penal
 - Distribución geográfica de recursos humanos
 - o Población blanco
 - Aplicabilidad a grupos especiales, minorías y grupos vulnerables
 - Problemáticas culturales específicas en grupos especiales
 - Equidad en la oportunidad de acceso a las intervenciones
 - Soporte social

4.3.1.2.2.7. Participación de los implicados

Las estrategias diseñadas para entablar comunicación entre los grupos de interés y un grupo ampliado de implicados fueron los procesos de socialización realizados durante el proceso de desarrollo de la guía. Las socializaciones consistieron en espacios de opinión abiertos en los que fueron presentados los avances de la GPC en diferentes puntos del proceso: alcances y objetivos, preguntas clínicas y desenlaces y recomendaciones preliminares. Estos espacios fueron creados por el GDG por medio de reuniones presenciales y publicación de los documentos en la página Web del Ministerio de Salud y Protección Social (<http://www.minproteccionsocial.gov.co>); los actores implicados participaron o fueron convocados a participar en dichas socializaciones por medio de invitaciones directas (cartas, llamadas y/o correo electrónico) y a través de las páginas Web del Ministerio de Salud y Protección Social y de la Alianza CINETS-www.alianzacinets.org-(representantes de el ente gestor, grupos de interés, usuarios, población blanco, y del estamento académico).

Además de los procesos abiertos de socialización, la participación de los implicados de manera directa en el desarrollo de la guía se logró convocando tanto a usuarios como representantes de los estamentos académicos a ser parte del grupo de fuerza de tarea ampliada del GDG, que estuvo involucrado en todos los procesos de desarrollo. La población blanco estuvo directamente involucrada en el desarrollo de la guía por medio de la participación de representantes de los pacientes y sus asociaciones.

En resumen, el equipo desarrollador de la guía es un grupo multidisciplinario integrado por 4 subgrupos: a) expertos metodológicos, b) expertos de contenido (académicos de las universidades participantes y especialistas miembros de las sociedades científicas pertinentes -Pediatría y Neonatología-), c) representantes de los usuarios y d) representantes de los pacientes. Cada subgrupo desarrolló tareas específicas de acuerdo con su área de conocimiento o experiencia. Los integrantes del equipo recibieron capacitación básica en la elaboración de guías, y estandarización de definiciones, conceptos y métodos de generación de recomendaciones, por parte de los expertos metodológicos vinculados al proyecto.

Los resultados de cada etapa (formulación de preguntas y generación de recomendaciones), se sometieron a procesos de socialización y legitimación por pares y la comunidad.

En la etapa de formulación de preguntas, el resultado del trabajo del grupo desarrollador fue debatido en un foro público al que asistieron representantes del ente gestor (Ministerio de Salud y Protección Social y Colciencias), de la Academia (programas de formación de pregrado y posgrado de Medicina y otras ciencias de la salud), de las asociaciones profesionales, y de agremiaciones y grupos de soporte de pacientes. Previo al debate se publicó el texto de las preguntas en la página web del Ministerio de Salud y se recibieron preguntas y sugerencias.

En paralelo se desarrollaron grupos focales integrados por los miembros del equipo desarrollador que actuaban en representación de usuarios (médicos, enfermeras y otras profesiones de la salud) y por pacientes (padres de recién nacidos hospitalizados, asociaciones de pacientes pediátricos con problemas específicos). Se les pidió su opinión acerca de la relevancia y claridad de las preguntas y se exploró hasta donde coincidían con las expectativas y valores de usuarios y pacientes. El proceso se documentó (videgrabaciones, grabaciones de voz, apuntes de campo) y se transcribió rigurosamente y las actas finales fueron aprobadas por los participantes. Además se les solicitó que, utilizando la metodología de GRADE para priorización de los desenlaces, realizaran un ordenamiento y priorización en tres categorías: desenlaces críticos, importantes y no críticos no importantes. Se utilizó una técnica formal de consenso llamada grupos nominales que reduce el riesgo de sesgos.

En la etapa de generación de recomendaciones se cumplieron tres pasos para asegurar la participación apropiada de todos los actores: a) generación de recomendación basada en evidencia, formulada por los expertos metodológicos y de contenidos, b) debate amplio en foro abierto (participaron todas las partes interesadas, aún con conflictos de interés), precedida por una publicación en la página web del Ministerio de Salud y usando los lineamientos metodológicos de las Conferencias de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA; y c) Talleres de validación de las versiones finales de las recomendaciones, adelantados con grupos extensos de usuarios (más de 30 participantes), agremiaciones profesionales y grupos asistenciales de la salud no médicos, padres de pacientes, agremiaciones y grupos de soporte de pacientes y público en general.

4.4. Referencias Bibliográficas

- (1) Field MJ. Criteria for Topic Selection. In: Field MJ, editor. Committee on Methods for Setting Priorities for Guidelines Development, Institute of Medicine. Setting Priorities for Clinical Practice Guidelines. 1 ed. Washington: National Academy of Sciences; 1995. p. 27-43.
- (2) Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1995 August 16;274(7):570-4.
- (3) Lozano JM, Cuervo LG. Desarrollo de guías de práctica clínica. In: Ruiz AJ, Morillo LE, editors. Epidemiología Clínica. Investigación Clínica Aplicada. 1 ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 373-94.
- (4) Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, Latreille J, Mlika-Cabanne N, Paquet L et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. Int J Qual Health Care 2006 June;18(3):167-76.
- (5) Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia, de evaluaciones económicas y de evaluación del impacto de la implementación de las guías en el POS y

en la Unidad de Pago por Capitación del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Ministerio de la Protección Social de Colombia 2009 November 23;Available from: URL: www.pos.gov.co/Documents/GUIA%20METODOLÓGICA%2023%2011%2009-1.pdf

- (6) Clark EG, Leavell HR. Preventive Medicine for the Doctor in His Community. 3 ed. New York: McGraw-Hill; 1965.
- (7) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008 April 26;336(7650):924-6.
- (8) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011 April;64(4):383-94.
- (9) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol 2011 April;64(4):395-400.
- (10) Guías de Promoción de la Salud y prevención de enfermedades en la Salud Pública. www.minproteccionsocial.gov.co 2010;Available from: URL: www.minproteccionsocial.gov.co/VBeContent/NewsDetail.asp?ID=16159&IDCompany=3
- (11) The ADAPTE Collaboration. Resource toolkit for guideline adaptation . 1 ed. 2007.
- (12) New Zealand Guidelines Group. Notes on the adaptation / Synthesis of guidelines. www.nzgg.org.nz 2007;Available from: URL: www.nzgg.org.nz

5. Recomendaciones

5.1. Tópico 1. Prevención primaria de la sepsis neonatal temprana

5.1.1. Pregunta 1

¿En recién nacidos (RN), hijos de madres con Ruptura Prematura de Membranas (RPM) >18 horas, el uso de tratamiento antibiótico disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad comparado con aquellos que no recibieron tratamiento antibiótico?

5.1.1.1. Respuesta basada en la evidencia

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

5.1.1.2. Recomendaciones

1-A. En RN a término con historia materna de RPM >18 h como único factor de riesgo y sin hallazgos sospechosos de infección al examen físico, se recomienda hacer observación clínica del recién nacido³ sin administración sistemática de antibióticos.

Recomendación fuerte a favor de la intervención (observación SIN iniciación de antibióticos).

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕

³ Definición de observación clínica al lado de la madre: observación clínica incluye evaluación cercana por personal entrenado por un periodo de 12 a 24 horas en el hospital evaluando FC, FR, saturación, temperatura, tolerancia a la alimentación (sospecha si evidencia de vómito, distensión abdominal), patrón respiratorio, estado de conciencia. Esta evaluación debe realizarse a la hora, a las 2 horas y luego cada 2 horas durante las primeras 12 horas y cada 4 horas entre las 12 y 24 horas.

1-B. En RN a término con historia materna de RPM >18 h y otro factor de riesgo asociado (corioamnionitis clínica, fiebre materna) o hallazgos en el examen físico de sospecha clínica de infección⁴, se recomienda tomar cultivos de sangre y empezar tratamiento antibiótico profiláctico.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕

1-C. En RN prematuros (<37 semanas) con historia de RPM >18 h, se interpreta la prematuridad como un factor de riesgo adicional, por lo cual se hace la misma recomendación que en el caso anterior (1-B): toma de cultivos e iniciación de tratamiento antibiótico profiláctico.

Recomendación débil a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

1-D. En RN a término con RCIU, con historia materna de RPM >18hr, sin ningún otro factor de riesgo, y sin hallazgos sospechosos de infección al examen físico, se recomienda hacer observación clínica del recién nacido sin administración sistemática de antibióticos.

Recomendación débil a favor de la intervención (observación sin iniciar antibióticos).

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

1-E. En RN prematuros (<37 semanas) con RCIU, con historia materna de RPM >18hr, se recomienda tomar cultivos de sangre e iniciar antibiótico profiláctico.

Recomendación débil a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

5.1.1.3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los profesionales de la salud (médico general, pediatras, neonatólogos) involucrados en el cuidado directo de recién nacidos, en la decisión sobre el uso de antibióticos en recién nacidos hijos de madres con ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas.

⁴ Sospecha clínica de infección: definida como deterioro de variables clínicas: inestabilidad térmica, frecuencia cardíaca mayor de 180 o menor de 100, frecuencia respiratoria mayor de 60 más quejido, retracción o desaturación, intolerancia digestiva o compromiso del estado neurológico; o alteración en las variables hemodinámicas: tensión arterial 2 DS por debajo de lo normal para la edad, presión sistólica menor de 50 mmHg en el primer día de vida o menor de 65 hasta el mes de vida. Variables de perfusión tisular: llenado capilar mayor de 3 segundos.

5.1.1.4. **Fundamentación**

Existen factores maternos que incrementan el riesgo de infecciones bacterianas en el RN. Dentro de los factores identificados se encuentra la fiebre materna, corioamnionitis y ruptura prematura de membranas. Se estima que el riesgo de infección neonatal es de 1% en RN cuyas madres fueron colonizadas durante el tercer trimestre de gestación y se presentan al momento del parto sin ningún otro factor de riesgo. Ante la presencia de múltiples factores de riesgo, se incrementa en forma exponencial la posibilidad de infección; por ejemplo la incidencia de sepsis en las primeras 72 h de vida ha sido estimada en 8,7% en RN, hijos de madres con ruptura prolongada de membranas (RPM) y corioamnionitis.

En países desarrollados, el riesgo de infección neonatal secundario a RPM en RN a término y pre-término ha sido documentado. Un metanálisis demuestra que la presencia de RPM >18 h en la madre, previo al nacimiento del recién nacido incrementa sustancialmente el riesgo de infección neonatal por estreptococo del grupo B (EGB).

La ruptura de membranas que transcurre antes del inicio del trabajo de parto se denomina ruptura prematura de membranas y se estima que ocurre en un 20 a 25% de embarazos. Si existe ruptura prematura de membranas (antes del inicio del trabajo de parto) y el recién nacido es pre-término (<37 semanas) se denomina ruptura prematura de membranas pre-término. La evidencia en países desarrollados reporta una frecuencia de 1 a 2% de todos los embarazos y es un factor de riesgo significativo para neumonía neonatal o sepsis de inicio temprano (que ocurre <72 h después del nacimiento). Si además de la ruptura prematura de membranas pre-término la madre está colonizada por EGB, el riesgo de infección es extremadamente alto y ha sido reportado entre el 33 y 50%.

La importancia de la ruptura de membranas como factor de riesgo radica no sólo en el riesgo de sepsis neonatal, adicionalmente se evidencia un aumento en la mortalidad. La muerte por sepsis es mayor en el grupo de RN con peso al nacer <2.500 gramos comparado con el grupo de >2.500 gramos (11 y 0%) hijos de madres con infección intraamniótica.

En las últimas décadas se han realizado grandes esfuerzos para disminuir la mortalidad neonatal, estas maniobras incluyen el tratamiento profiláctico con antibióticos en RN, hijos de madres con ruptura de membranas. Sin embargo, el uso profiláctico de antibióticos tiene impacto económico y en las tasas de resistencia bacteriana. El impacto social del tratamiento profiláctico se ve reflejado en la separación madre-hijo y en la imposibilidad de establecer una lactancia materna temprana en los RN sanos que son apartados de sus madres durante las 48 h de tratamiento antibiótico.

El objetivo de esta pregunta es evaluar la evidencia existente sobre el uso de antibióticos profilácticos en RN, hijos de madres con RPM sin otro factor de riesgo e identificar alternativas de prevención o tratamiento profiláctico.

5.1.1.5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

Se identificaron dos guías de práctica clínica. La guía de NICE del año 2012 titulada antibióticos para la sepsis neonatal temprana (NICE, 2012), reporta que la evidencia que responde a la pregunta de investigación es la misma que se usó para la guía anterior sobre los cuidados intraparto publicada en el año 2007. (NICE, 2007). Reportan que durante el proceso de actualización de la misma no encontraron artículos adicionales de relevancia para responder a la pregunta de investigación en RN a término. Identificaron un estudio que de forma indirecta responde la pregunta en RN pretérmino extremos.

La guía NICE emplea como evidencia una revisión sistemática de la literatura que evalúa la administración de antibiótico profiláctico en RN con factores de riesgo (Ungerer, 2006). De los dos estudios incluidos en esta revisión (Wolf, 1976, Gerard, 1979), se seleccionó uno como relevante a nuestra pregunta: Wolf 1976; el otro, Gerard 1979 se excluyó porque evalúa factores de riesgo diferentes a RPM.

El estudio de Wolf 1976 fue llevado a cabo en un hospital en Johannesburgo, Sudáfrica, evaluando el efecto de la administración de antibióticos parenterales inmediatamente después del nacimiento en los RN de madres con ruptura de membranas de más de 24 h previas al nacimiento. Cuarenta y nueve RN fueron asignados al grupo de tratamiento (n = 24) y veinte y cinco (25) RN fueron asignados a grupo control. Los RN en el grupo de tratamiento recibieron 50.000 U/kg/día de penicilina G y 10 mg/kg/día de kanamicina por vía intramuscular, durante siete días. Los RN en el grupo control no recibieron antibióticos profilácticos, pero recibían antibióticos selectivos si había evidencia clínica de sepsis. La población de este estudio incluyó RN a término y preterminos (40% menores de 37 semanas de gestación, edad gestacional promedio de 37,4 semanas en el grupo de tratamiento y 37,7 semanas en el grupo control). Los resultados del estudio son los siguientes:

- Ninguno de los RN que participó en el ensayo murió en el período neonatal: riesgo relativo no estimable, diferencia de riesgo 0,00 (intervalo de confianza del 95%: -0,08; 0,08).
- Cuatro RN en el grupo de tratamiento selectivo en comparación con cero RN en el grupo de tratamiento profiláctico desarrollaron signos consistentes con sepsis neonatal: riesgo relativo 0,12 (intervalo de confianza del 95%: 0,01; 2,04), diferencia de riesgo -0,16 (intervalo de confianza del 95%: -0,32; 0,00).

- No se reportaron efectos adversos del tratamiento.

Este estudio tiene como problemas principales que el ocultamiento de la asignación fue incierto y es poco probable que los cuidadores o los asesores hayan sido cegados a la intervención, debido a que el ensayo no incluyó un brazo de placebo. En este caso estos sesgos son importantes pues el desenlace de interés es sepsis temprana definida por clínica.

5.1.1.6. [Resumen de hallazgos de actualización de evidencia](#)

Se llevó a cabo una actualización de la evidencia proveniente de la guía de práctica clínica. Posteriormente de la búsqueda se seleccionaron 8 estudios observacionales además del estudio observacional ya incluido en la guía de NICE. De los 9 estudios se excluyeron 2 (ver anexo tablas de evidencia).

Los 7 artículos restantes fueron analizados por 2 evaluadores, encontrando 4 estudios de causalidad (3 estudios de casos y controles, 1 estudio de cohorte) que evalúan la frecuencia de sepsis o muerte en RN hijos de madres con y sin RPM (ver anexo tablas de evidencia) (Escobar, 2009; Heath, 2009; Ogunlesi, 2011; Ronnestad, 2005). Adicionalmente se identificaron 3 artículos que no nos permiten evaluar causalidad, son estudios de una única cohorte que nos brindan datos de prevalencia de sepsis neonatal en RN, hijos de madres con RPM (ver anexo tablas de evidencia) (Álvarez, 2007; Fuhr, 2006; Makhoul, 2009). Ninguno de los estudios proporciona datos referentes a riesgo de mortalidad.

En los 3 estudios de casos y controles se incluyen RN a término y pretérmino, siendo estos últimos menos del 32% de la población total. Los estudios muestran frecuencias de sepsis neonatal significativamente más altas entre hijos de madres con RPM que entre hijos de madres sin esta condición (OR entre 2 y 5,75).

En el estudio de cohortes (Ronnestad 2005) se incluyen únicamente RN pretérmino extremos, mostrando que en este grupo poblacional la frecuencia de sepsis neonatal en hijos de madres con RPM es más alta que en niños sin esta condición (OR 6,9 IC 95% 2,3-20,5).

Los otros 3 estudios (estudios de prevalencia), evalúan la probabilidad de presentar sepsis neonatal en hijos de madres con RPM. Encontramos frecuencias de sepsis neonatal en hijos de madres con RPM que varían entre 5,7 a 10,9%. Los estudios con mayor incidencia de sepsis únicamente incluían RN pretérmino.

5.1.1.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

La evidencia disponible es de muy baja calidad metodológica, no existen datos en relación al impacto de sepsis como consecuencia de RPM en recién nacidos a término. La evidencia, sin embargo, sí es clara para los RN prematuros hijos de madres con RPM. En estos pacientes, se describe mayor riesgo de infección durante el periodo neonatal temprano, sugiriendo que en este grupo de pacientes prematuros, cuando se asocia un factor de riesgo para infección, se deben considerar medidas preventivas tempranas (antibiótico profiláctico) para la aparición de sepsis neonatal.

El GDG así mismo tuvo en cuenta la prevalencia de sepsis neonatal temprana en RN a término al considerar tratamiento profiláctico en este grupo. Teniendo en cuenta que la prevalencia de sepsis temprana asociada con RPM es <1% (en las series consultadas entre 0,5 a 1 × 1000), la cual es muy baja, es prudente preguntarse si existen otras estrategias de tratamiento que no impliquen el uso masivo de antibióticos (en RN de bajo riesgo) en RN que probablemente no sería necesario exponerlos a tratamiento no-inocuo que a su vez tiene una carga de efectos adversos. Los expertos llegaron a la conclusión de que no sería prudente exponer a RN sanos si la prevalencia de sepsis neonatal temprana era menor de 2%. Con esta premisa y teniendo en cuenta que la prevalencia de infección temprana en RN a término reportada en la literatura es tan baja, se consideró prudente usar la estrategia de observación cercana sin inicio de antibióticos. Así mismo el GDG desea enfatizar que ante la presencia de un signo clínico de sepsis en un recién nacido a término, se debe empezar tratamiento profiláctico.

5.1.1.8. Requisitos estructurales

Las recomendaciones sobre observación clínica y hospitalización se pueden llevar a cabo en cualquier institución que atienda recién nacidos sin importar su nivel de complejidad. En caso que se requiera hospitalización solo se puede hacer en instituciones que tengan unidad de recién nacidos, niveles II y III. Estas instituciones satisfacen los requisitos estructurales de esta recomendación.

5.1.1.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios del uso de antibióticos profilácticos en el grupo de alto riesgo (RPM más prematuridad, o RPM más signos clínicos de sepsis al nacer) están asociados con la disminución de episodios de sepsis en el RN.

Dentro de los riesgos se deben considerar el uso masivo de antibióticos que está asociado con la resistencia bacteriana y la interrupción de la colonización normal especialmente en los grupos de bajo riesgo (RN a término en buen estado con un factor de riesgo; RPM).

5.1.1.10. [Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes](#)

Los representantes de los pacientes que participaron durante el proceso de socialización estuvieron de acuerdo con el balance riesgo-beneficio que presentaron los expertos y no se identificó ninguna opinión que pudiese entrar en conflicto con la recomendación. Los representantes de los pacientes consideraron que el riesgo de infección en este grupo de RN es bajo y prefieren que el RN permanezca a lado de la madre en casa, sin embargo durante el proceso de egreso del RN, el médico tratante debe incluir una lista de signos de alarma sobre cuando consultar.

5.1.1.11. [Vigencia de la recomendación](#)

Se deben revisar estas recomendaciones en un tiempo menor de tres años o en el momento en que nuevas evidencias refuten o mejoren las recomendaciones hechas para esta pregunta clínica.

5.1.1.12. [Recomendaciones para investigación](#)

El GDG considera recomendable realizar estudios locales en donde se evalúe el impacto de tratamiento antibiótico en RPM sobre la aparición de sepsis neonatal temprana.

5.1.1.13. [Indicadores de adherencia sugeridos](#)

Proporción de egreso de RN a término con antecedente de RPM, sin hallazgos clínicos sugestivos de infección en quienes no se efectuó tratamiento antibiótico ni laboratorios (ideal 100%).

5.1.1.14. [Referencias Bibliograficas](#)

- (1) [Alvarez JR](#), [Williams SE](#), [Ganesh VL](#), [Apuzzio JJ](#). Duration of antimicrobial prophylaxis for group B streptococcus in patients with preterm premature rupture of membranes who are not in labor. Am J Obstet Gynecol. 2007 Oct;197(4):390.e1-4.
- (2) 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):256-63. [Heath PT](#), [Balfour GE](#), [Tighe H](#), [Verlander NO](#), [Lamagni TL](#), [Efstratiou A](#). B streptococcal disease in infants: a case control study. Arch Dis Child. 2009 Sep;94(9):674-80. Epub 2009 May 19.
- (3) Falk SJ, Campbell LJ, Lee-Parritz A, Cohen AP, Ecker J, Wilkins-Haug L, Lieberman E. Expectant Management in Spontaneous Preterm Premature Rupture of Membranes between 14 and 24 Weeks' Gestation. J Perinatol. 2004 Oct;24(10):611-6.
- (4) Fuhr AN, Becker C, van Baalen A, Bauer K, Hopp H. Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes – results of a multicenter study. J Perinat Med. 2006;34(3):203-6.
- (5) Gerard P, Verghote-D'Hulst, Bachy A, Duhaut G. Group B Streptococcal colonization of pregnant women and their neonates. Acta Paediatrica Scandinavica 1979;68:819-23.

- (6) [Heath PT](#), [Balfour GE](#), [Tighe H](#), [Verlander NQ](#), [Lamagni TL](#), [Efstratiou A](#). B streptococcal disease in infants: a case control study. Arch Dis Child. 2009 Sep;94(9):674-80. Epub 2009 May 19.
- (7) Makhoul IR, Sprecher H, Sawaid R, Jakobi P, Smolkin T, Sujov P, Kassis I, Blazer S. Early-onset group B Streptococcus sepsis in high risk neonates born after prolonged rupture of membranes. Isr Med Assoc J. 2009 Jan;11(1):34-8.
- (8) [Mifsud AJ](#), [Efstratiou A](#), [Charlett A](#), [McCartney AC](#). Early-onset neonatal group B streptococcal infection in London: 1990–1999. BJOG. 2004 Sep;111(9):1006-11.
- (9) National Collaborating Centre for Women's and Child Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. London: RCOG Press; 2012 Jan.
- (10) National collaborating centre for women's and child health. Intrapartum care. (NICE), National Institute for Health and Clinical Excellence. 2007, National Guideline Clearinghouse, pp. 205-207.
- (11) [Ogunlesi TA](#), [Ogunfowora OB](#), [Osinupebi O](#), [Olanrewaju DM](#). Changing trends in newborn sepsis in Sagamu, Nigeria: bacterial aetiology, risk factors and antibiotic susceptibility. J Paediatr Child Health. 2011 Jan;47(1-2):5-11.
- (12) Ronnestad A, Abrahamsen T.G., Medbo S., Reigstad H., Lossius K., Kaarensen P.I., Englund I.E., Irgens L.M., Markestad T. Septicemia in the first week of life in a Norwegian national cohort of extremely premature infants. Pediatrics. 2005 Mar; 115 (3), 262-268.
- (13) Ungerer RLS, Lincetto O, McGuire W, Saloojee H, Gulmezoglu AM. Prophylactic versus selective antibiotics for term newborn infants of mothers with risk factors for neonatal infection. (Cochrane Review). In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
- (14) Wolf RL, Olinsky A. Prolonged rupture of fetal membranes and neonatal infections. South African Medical Journal 1976;50:574–6.

5.1.2. *Pregunta 2*

¿En RN, hijos de madres que presentan corioamnionitis (definida solamente con criterios clínicos) el inicio de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y morbilidad?

5.1.2.1. *Respuesta basada en la evidencia*

La evidencia indica que el riesgo de infección neonatal es elevado en los RN hijos de madres que cumplen los criterios estrictos de corioamnionitis (fiebre >38°C, dolor a la palpación y evidencia paraclínica de respuesta inflamatoria) y el uso de antibiótico profiláctico está justificado.

5.1.2.2. Recomendaciones

2-A. En RN a término e hijos de madre con diagnóstico clínico de corioamnionitis (con al menos 3 criterios), se debe hospitalizar, tomar cultivos de sangre e iniciar antibióticos en las primeras horas de vida.

Recomendación débil a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

2-B. En RN a término, aparentemente sano y cuando la madre no cumple todos los criterios de corioamnionitis clínica, se recomienda observación clínica al lado de la madre sin iniciación de antibióticos o toma de laboratorios.

Recomendación débil a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

2-C. En RN pretérmino, hijos de madre con diagnóstico clínico de corioamnionitis, independientemente de si cumple al menos 3 criterios, se recomienda hospitalizar, tomar cultivos de sangre e iniciar antibióticos.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕

5.1.2.3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los profesionales de la salud (médico general, pediatras, neonatólogos) involucrados en el cuidado directo de recién nacidos, en la decisión sobre el uso de antibióticos en recién nacidos hijos de madres con diagnóstico de corioamnionitis.

5.1.2.4. Fundamentación

La corioamnionitis corresponde a la infección del líquido amniótico y membranas ovulares que puede ir acompañada de ruptura prematura de membranas o puede presentarse con el saco amniótico íntegro. El término “corioamnionitis” típicamente tiene una connotación clínica (fiebre intraparto, sensibilidad uterina, leucocitosis y/o taquicardia fetal) aunque en algunos estudios el criterio histológico, microbiológico o los parámetros bioquímicos también hacen parte del diagnóstico. Actualmente se recomienda que en mujeres gestantes con diagnóstico de corioamnionitis durante el trabajo de parto, se inicie manejo antibiótico con el que se busca disminuir la sepsis neonatal temprana; así mismo, el tratamiento antibiótico postnatal en estos RN puede estar indicado.

En el 2002 las guías del CDC de Atlanta recomendaron que los RN hijos de madres con diagnóstico de corioamnionitis, deben ser estudiados e iniciar antibiótico sin tener en cuenta la condición clínica del RN o el tiempo que la madre recibiera antibióticos durante el trabajo de parto. En Colombia, se han adoptado las recomendaciones del CDC para el manejo de RN hijos de madres con diagnóstico corioamnionitis debido a la falta de estudios locales. Sin embargo, existen dudas respecto a si todos los RN a término que estén asintomáticos al nacer se beneficiarían de recibir antibióticos en el periodo neonatal inmediato.

El objetivo de esta pregunta es evaluar la evidencia existente sobre el uso de antibióticos en RN, hijos de madres con diagnóstico de corioamnionitis e identificar si cambia el riesgo de morbilidad neonatal.

5.1.2.5. Resumen de hallazgos

No se identificaron guías de práctica clínica. Se procedió por tanto a buscar experimentos clínicos aleatorizados que comparen directamente las opciones planteadas, es decir el uso de antibiótico en el periodo neonatal inmediato versus no usarlo en RN hijos de madres con diagnóstico de corioamnionitis. Considerando que no existe evidencia directa para contestar la pregunta se decidió realizar una búsqueda de estudios de causalidad (estudios de cohorte) que reporten las frecuencias de sepsis neonatal temprana o muerte en hijos de madre con y sin corioamnionitis clínica. Buscando conocer si la incidencia de sepsis neonatal en este grupo sobrepasaría el umbral terapéutico, y por tanto indicaría manejo antibiótico independiente de otras consideraciones.

Se incluyeron finalmente para nuestra revisión 9 estudios (Botet F 2010, Dutta S 2010, Soraisham AS 2009; Gonzalez Luis 2002; Alexander JM 1999; Dexter SC 1999; Morales WJ 1987; Rouse DJ 2004; Alexander JM 1998), 1 estudio corresponde a un estudio de casos y controles anidado en una cohorte y 8 estudios corresponden a estudios de cohortes (ver tabla de extracción de datos).

Los estudios incluidos (ver anexo tablas de evidencia) mostraron variabilidad con respecto a la definición operativa de corioamnionitis clínica, siendo en algunos estudios definida sólo como la presencia de fiebre no explicada por otro foco infeccioso y en otros la suma de múltiples condiciones como la aparición simultánea de fiebre, dolor uterino, líquido amniótico fétido, taquicardia fetal y/o materna, y hallazgos paraclínicos alterados en la madre como leucocitosis o PCR elevada. Esta variabilidad en la definición operativa de corioamnionitis puede generar heterogeneidad clínica entre los estudios ya que el grado de certeza de presentar el diagnóstico es distinto y por tanto, los desenlaces son secundarios a la misma. Así mismo la definición operativa de sepsis neonatal varió entre los diferentes estudios incluyendo en algunos sólo sepsis confirmada (documentada con cultivos positivos) y en otros también sepsis probable (diagnosticada por signos clínicos compatibles).

Dos estudios evaluaron la probabilidad de presentar sepsis neonatal en hijos de madres con corioamnionitis clínica, producto de gestaciones a término (Rouse DJ, 2004; Smulian J.C, 1999), con pesos superiores a 2.500 gr. Ambos estudios encontraron que la sepsis neonatal fue más frecuente entre hijos de madres con corioamnionitis que entre hijos de madres sin esta condición con una diferencia estadísticamente significativa (OR entre 1,9 y 2,7), sin embargo la incidencia absoluta fue relativamente baja situándose en ambos estudios en 1,3%. Por el contrario, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de mortalidad en pacientes hijos de madres con y sin corioamnionitis con incidencias menores a 0,2% en ambos estudios.

Los estudios tuvieron un adecuado tamaño de muestra y número de eventos de sepsis neonatal temprana, así como un bajo potencial de sesgos por lo que tienen un nivel de evidencia moderado a alto.

Los otros 7 estudios evaluaron la probabilidad de presentar sepsis neonatal temprana en hijos de madres con diagnóstico de corioamnionitis clínica, producto de gestaciones pretérmino, todos ellos con pesos inferiores a 1.500 gr. Los estudios evidenciaron incidencias de sepsis neonatal significativamente más altas entre hijos de madres con corioamnionitis que entre hijos de madres sin esta condición (OR entre 2,7 y 9,6). En aquellos en que se definió corioamnionitis clínica como: la presencia simultánea de fiebre y por lo menos 2 criterios adicionales como dolor uterino, líquido amniótico fétido, taquicardia fetal o materna y alteraciones paraclínicas de la madre (leucocitosis y/o PCR elevada), la incidencia de sepsis neonatal estuvo por encima del 10%, alcanzando niveles tan altos como el 40%. Entre aquellos con definiciones operativas de corioamnionitis dadas por la presencia de fiebre únicamente, o sólo 2 criterios clínicos, sin incluir necesariamente fiebre, la incidencia de sepsis fue menor en rangos entre el 4 y el 6%. Nuevamente no se encontró una diferencia significativa en la tasa de mortalidad en pacientes hijos de madres con y sin corioamnionitis.

Nota

Posterior a la realización de la revisión sistemática de la literatura tuvimos disponible la guía NICE: *Antibiotics for Early-Onset Neonatal Infection: Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection* (NICE 2012). Publicada en su versión preliminar el 3 de enero de 2012. Esta guía fue evaluada utilizando el Instrumento AGREE II por 3 evaluadores competentes. Los resultados concluyeron una adecuada calidad metodológica de la misma. Específicamente se obtuvieron muy buenas calificaciones en los dominios “Rigor en la elaboración” (calificación 88%) e “Independencia editorial” (calificación 100%). Así mismo la evaluación global de la guía fue considerada por el grupo evaluador como muy buena por lo que puede ser considerada como base de las recomendaciones con modificaciones para optimizar la aplicabilidad local.

El GDG, al igual que lo encontrado en nuestra revisión, reporta que no hay evidencia procedente de experimentos clínicos que evalúe la efectividad del manejo antibiótico profiláctico de rutina en hijos de madres con corioamnionitis clínica claramente documentada. Sólo se referencia el artículo de Auriti (Auriti C, 2005), quien evaluó el uso de un esquema antibiótico profiláctico durante 72 h con ampicilina más netilmicina, vs. una dosis única en RN pretérmino (menores de 32 semanas), hijos de madres con al menos un factor de riesgo, entre ellos sospecha de corioamnionitis clínica (definida como RPM mayor de 24 h, líquido amniótico fétido o turbio, fiebre materna o leucocitosis). Dicho estudio reportó que no había diferencia en las tasas de mortalidad entre los dos grupos (RR 1,14 IC 95% 0,27 – 4,78). Sin embargo, el estudio no permite individualizar los resultados de los RN hijos de madres con sospecha de corioamnionitis con los RN hijos de madres con otros factores de riesgo y fue evaluado como de baja calidad, dado el pequeño tamaño de muestra, con un estimativo muy impreciso. Por este motivo no se considera apto para generar recomendaciones.

La recomendación en cuanto a dar o no manejo antibiótico deberá por tanto basarse en un consenso de expertos, según la decisión que se tome en cuanto a cuál es el umbral terapéutico recomendado para esta entidad y considerando que se fundamenta en evidencia indirecta.

5.1.2.6. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Basados en la evidencia encontrada, de tipo indirecto, y considerando la gran variabilidad tanto en la definición operativa de corioamnionitis, como en la definición de infección neonatal temprana y los grupos etéreos estudiados, el grupo de expertos que participaron en esta guía tuvieron en cuenta condiciones particulares para cada grupo gestacional (pretérminos y a término) para generar las recomendaciones. Debido a que la morbilidad en prematuros (< 37 semanas) hijos de madres con diagnóstico de corioamnionitis puede llegar entre 60% y 70%, se optó por una conducta agresiva de hospitalización e inicio de antibióticos. En los RN a término hijos de madres sin criterios clínicos claros la conducta será menos agresiva. Se definió como umbral terapéutico 2% (para el inicio del tratamiento antibiótico en pacientes a término).

Así mismo, los desenlaces en RN pretérmino se consideran críticos, no existe una definición operativa clara en prematuros sobre cuándo empezar tratamiento ante la presencia de fiebre materna o algún signo de corioamnionitis. En el caso de RN a término, la definición operativa de fiebre y corioamnionitis es más laxa. Sin embargo, es claro que en RN a término, hijos de madres que cumplen con todos los criterios que incluye la definición de corioamnionitis clínica, la conducta a seguir es hospitalizar e iniciar tratamiento antibiótico después de la toma de cultivos.

5.1.2.7. Requisitos estructurales

Las recomendaciones sobre observación clínica y hospitalización se pueden llevar a cabo en cualquier institución que atienda recién nacidos sin importar su nivel de complejidad. En caso que se requiera hospitalización solo se puede hacer en instituciones que tengan unidad de recién nacidos, niveles II y III. Estas instituciones satisfacen los requisitos estructurales de esta recomendación.

5.1.2.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

En RN a término hijos de madres que no cumplen con los criterios de corioamnionitis clínica se considera que el beneficio de iniciar antibióticos es *incierto*, si se tiene en cuenta que la incidencia absoluta de sepsis neonatal temprana es muy baja (1,3%) y la mortalidad es del 0,2%; se aceptan los riesgos de no iniciar antibióticos al nacer. El no iniciar antibióticos confiere además beneficios como iniciación temprana de la lactancia materna, permitir la formación del vínculo madre e hijo, y disminución del riesgo de infecciones nosocomiales. Los expertos desean dejar claro que si el RN es hijo de una madre con corioamnionitis clínica se debe iniciar tratamiento antibiótico en las primeras horas de vida después de la toma apropiada de cultivos en sangre.

Los expertos también consideraron que en RN prematuros con historia materna de corioamnionitis clínica, la iniciación de antibióticos es beneficiosa y aceptan los riesgos de la conducta (separación de la madre, riesgo de infección intrahospitalaria, interferencia con la lactancia materna, costo de la hospitalización entre otros) ya que la incidencia de sepsis neonatal temprana en este grupo puede ser tan alta como del 40%.

5.1.2.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los representantes de los pacientes estuvieron de acuerdo con el balance riesgo-beneficio que presentaron los expertos y no se identificó ninguna opinión que pudiese entrar en conflicto con la recomendación. Los representantes de los pacientes prefieren evitar el uso de antibióticos en aquellos RN, hijos de madres en quienes no se cumplen los criterios de corioamnionitis, su uso debe ser justificado ya que debe sopesar los posibles efectos adversos.

5.1.2.10. Vigencia de la recomendación

Se deben revisar estas recomendaciones en un tiempo menor de tres años o en el momento en que nuevas evidencias refuten o mejoren las recomendaciones hechas para esta pregunta clínica.

5.1.2.11. Recomendaciones para investigación

Es necesario contar con más información proveniente de estudios en la población colombiana para lograr establecer una mejor definición de corioamnionitis. Así mismo, se recomienda realizar estudios en RN hijos de madres con corioamnionitis clasificando la población en RN a término, prematuros leves, moderados y severos.

5.1.2.12. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de RN prematuros y a término, hijos de madres con diagnóstico de corioamnionitis clínica, quienes recibieron antibióticos en el periodo inmediato al nacimiento.

5.1.2.13. Referencias Bibliográficas

- (1) Alexander J.M. Gilstrap L.C. Cox S.M. McIntire D.M. Leveno K.J. Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight Infants Obstetrics and Gynecology (1998) 91:5 I (725-729).
- (2) Alexander JM, McIntire DM, Leveno KJ. Chorioamnionitis and the prognosis for term infants. Obstet Gynecol. 1999 Aug;94(2):274-8.
- (3) Auriti,C., Rava,L., Di,Ciommo,V, Ronchetti,M.P., Orzalesi,M., Short antibiotic prophylaxis for bacterial infections in a neonatal intensive care unit: a randomized controlled trial, Journal of Hospital Infection, 59, 292-298, 2005
- (4) Aziz N, Cheng YW, Caughey AB. Neonatal outcomes in the setting of preterm premature rupture of membranes complicated by chorioamnionitis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009 Sep;22(9):780-4.
- (5) Botet F, Figueras J, Carbonell-Estrany X, Arca G .Effect of maternal clinical chorioamnionitis on neonatal morbidity in very-low birthweight infants: a case-control study. J Perinat Med. 2010 May;38(3):269-73.
- (6) Dexter SC, Malee MP, Pinar H, Hogan JW, Carpenter MW, Vohr BR. Influence of chorioamnionitis on developmental outcome in very low birth weight infants. Obstet Gynecol. 1999 Aug;94(2):267-73.
- (7) Dutta S, Reddy R, Sheikh S, Kalra J, Ray P, Narang A. Intrapartum antibiotics and risk factors for early onset sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010 Mar;95(2):F99-103.
- (8) González-Luis G, Jordán García I, Rodríguez-Miguélez J, Botet Mussons F, Figueras Aloy J. Neonatal morbidity and mortality in very low birth weight infants according to exposure to chorioamnionitis. An Esp Pediatr. 2002 Jun;56(6):551-5.
- (9) Morales WJ. The effect of chorioamnionitis on the developmental outcome of preterm infants at one year. Obstet Gynecol. 1987 Aug;70(2):183-6.
- (10) National Collaborating Centre for Women's and Child Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. London: RCOG Press; 2012 Jan.

- (11) Rouse D.J. Landon M. Leveno K.J. Leindecker S. Varner M.W. Caritis S.N. O'Sullivan M.J. Wapner R.J. Meis P.J. Miodovnik M. Sorokin Y. Moawad A.H. Mabie W. Conway D. Gabbe S.G. Spong C.Y. The maternal-fetal medicine units cesarean registry: Chorioamnionitis at term and its duration - Relationship to outcomes. American Journal of Obstetrics and Gynecology (2004) 191:1 (211-216).
- (12) Salem S.Y. Sheiner E. Zmora E. Vardi H. Shoham-Vardi I. Mazor M. Risk factors for early neonatal sepsis. Archives of Gynecology and Obstetrics (2006) 274:4 (198-202).
- (13) Smulian J.C. Shen-Schwarz S. Vintzileos A.M. Lake M.F. Ananth C.V. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation. Obstetrics and Gynecology (1999) 94:6 (1000-1005).
- (14) Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Lee SK; Canadian Neonatal Network. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. Am J Obstet Gynecol. 2009 Apr;200(4):372.e1-6.

5.1.3. **Pregunta 3**

¿En RN, hijos de madres con fiebre > 38°C (no relacionada con corioamnionitis), la iniciación de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad?

5.1.3.1. **Respuesta basada en la evidencia**

No hay evidencia de que el uso sistemático de antibióticos en RN, hijos de madres con fiebre materna como único factor de riesgo modifique la probabilidad de infección y la mortalidad del recién nacido.

5.1.3.2. **Recomendaciones**

3-A. En RN a término, hijos de madre con fiebre (temperatura mayor a 38°C, no asociada a otros signos de corioamnionitis) y sin hallazgos clínicos sugestivos de infección se recomienda observación clínica al lado de la madre mínimo durante 12 h, sin iniciación de antibiótico o toma de paraclínicos.

Recomendación fuerte a favor de la intervención (observación al lado de la madre).

Calidad de la evidencia (a favor del uso de antibióticos): Muy Baja ⊕⊕⊕

3-B. En RN prematuros (< 37 semanas) hijos de madre con fiebre (temperatura mayor a 38°C, no asociada a otros signos de corioamnionitis) se recomienda tomar cultivos de sangre y empezar tratamiento antibiótico profiláctico.

Recomendación débil a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy Baja ⊕⊕⊕

5.1.3.3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los profesionales de la salud (médico general, pediatras, neonatólogos) involucrados en el cuidado directo de recién nacidos, en la decisión sobre el uso de antibióticos en recién nacidos hijos de madres con fiebre > 38°C (no relacionada con corioamnionitis).

5.1.3.4. Fundamentación

Se define la fiebre como el aumento de la temperatura corporal que sobrepasa los 38°C, en fases tardías de la gestación y durante el periodo del parto la fiebre se asocia principalmente con procesos infecciosos como infección de vías urinarias, corioamnionitis, toxoplasmosis e infecciones virales. Igualmente se asocia con causas no infecciosas como la administración de anestesia epidural.

Una práctica común es la iniciación de antibióticos en el RN al momento de nacer cuando se documenta que la madre presentó fiebre durante el trabajo de parto. No es claro, sin embargo, si esta práctica debería ser rutinaria, debido a los diferentes protocolos existentes.

El objetivo de esta pregunta es evaluar la evidencia disponible sobre el uso de antibióticos en el periodo neonatal inmediato para la prevención de sepsis neonatal en RN cuyas madres presentaron fiebre durante el trabajo de parto.

5.1.3.5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

La guía Intrapartum Care; Care of Healthy Women and Their Babies during Childbirth del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica de Inglaterra (NICE 2006), con evaluación global de buena calidad, responde a la pregunta basado en dos artículos (Escobar JG, 2000, Linn FY, 2001) de casos y controles de calidad intermedia (ver anexo tablas de evidencia). El estudio de Escobar (Escobar JG, 2000) se llevó a cabo entre 1995 y 1996 e incluyó RN con peso al nacer mayor a 2.000 gr. El estudio reportó que un 75,8% de los RN con sepsis neonatal presentaron sospecha de sepsis antes o durante el momento del parto y el 91,2% fueron identificados antes de las 12 h de vida.

El artículo de Linn (Linn FY, 2001) investigó casos de sepsis neonatal temprana por EGB, la población incluía un total de 37% de RN pretérmino. El estudio reportó la mediana de edad al inicio del cuadro clínico de 20 minutos, con rangos de 0 a 77 h. 63% de los RN mostraron signos clínicos dentro de la primera hora de vida y 90% eran sintomáticos dentro las primeras 12 h.

Existe evidencia de baja calidad que más del 90% de las sepsis neonatales se presentan dentro de las primeras 12 h de vida. La mayoría de los RN fueron identificados en riesgo de presentar sepsis antes o durante el momento del parto.

5.1.3.6. Resumen de hallazgos de actualización de evidencia

Debido a que la información encontrada en las guías de NICE correspondía a evidencia indirecta, se procedió a realizar una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales que permitan evaluar el impacto de tratamiento antibiótico en RN, hijos de madres con fiebre durante el trabajo de parto.

La búsqueda de artículos en las bases de datos nos permitió detectar un total de 119 artículos, de los cuales seleccionamos 3 (Schuchat A, 2000; Chen KT, 2002; Javed, M, 2009;) para revisión de texto completo después de revisar los títulos y resúmenes. Adicionalmente, al realizar la búsqueda sistemática para la pregunta relacionada con corioamnionitis y ruptura de membranas identificamos tres artículos adicionales con información pertinente a esta pregunta (Escobar GJ, 2000; Heath PF, 2009; Dutta S, 2010), motivo por el cual fueron incluidos. Dos artículos fueron excluidos de acuerdo con lo siguiente: a) El artículo de Chen (Chen KT, 2002) no corresponde a un estudio de causalidad y no existe una comparación entre los pacientes que presentaron y no presentaron sepsis. b) El estudio de Javed (Javed M, 2009) no presenta información relacionada con fiebre materna durante el parto o datos sobre sepsis neonatal y mortalidad (ver anexo tablas de evidencia).

Se intentó buscar estudios de cohortes para determinar la prevalencia de sepsis neonatal en RN, hijos de madre con fiebre materna, pero no se identificaron. Por lo tanto se evaluó el peso de la fiebre materna como factor de riesgo en estudios de casos y controles para sepsis neonatal.

En el estudio de Schuchat (Schuchat A, 2000) el análisis multivariado no muestra una asociación entre fiebre materna y sepsis neonatal, este artículo corresponde a un estudio de baja calidad y por tanto no podemos concluir que el efecto global del mismo se deba al estudio. Dutta (Dutta 2010) reporta un bajo número de casos motivo por el cual la precisión del estimativo no nos permite concluir al respecto.

El estudio de Escobar (Escobar GJ, 2000) tiene mayor número de casos y mejor calidad metodológica por lo que proporciona un nivel de evidencia más alto. El estudio sugiere un aumento en la frecuencia de sepsis neonatal a medida que aumenta la temperatura en la madre. Con una temperatura registrada entre 38,1 y 38,5°C la prevalencia de sepsis es de 1,8% comparado a 5,5% cuando la temperatura se encuentra entre 38,6 y 38,8°C. Adicionalmente se reporta una frecuencia de 6,4% en RN, hijos de madres con temperatura mayor a 38,9°C. Sin embargo el número de pacientes sigue siendo muy bajo para tomar una decisión basada en este estudio. Escobar adicionalmente describe de manera independiente la relación entre fiebre materna y sepsis neonatal en madres, quienes recibieron tratamiento antibiótico intraparto (OR 3,50 IC 1,30-9,42) y las que no (OR 5,78 IC 1,57-21,29), sin embargo no existe una diferencia significativa entre ambos grupos.

El artículo de Heath (Heath PT, 2009) reporta un aumento en la frecuencia de fiebre materna en RN con sepsis neonatal, sin embargo, por su diseño de estudio no permite calcular la incidencia de sepsis neonatal entre hijos de madres con fiebre, lo que impide generar una conclusión al respecto.

Ninguno de los estudios evaluados presento datos respecto a mortalidad.

5.1.3.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Basados en la baja calidad de los estudios y el bajo número de eventos de sepsis en los estudios de casos y controles, la información revisada no nos permite concluir si la fiebre materna, independiente de los otros signos o síntomas de corioamnionitis clínica, es un indicador por sí solo para iniciar tratamiento antibiótico en el RN y evitar la aparición de sepsis neonatal o muerte. Por lo tanto, la recomendación se basó en el consenso de expertos. Éstos concluyeron que todo RN a término, hijo de madre con fiebre no relacionada con corioamnionitis y sin hallazgos clínicos sospechosos de infección, debe estar monitorizado durante al menos 12 h, sin iniciar tratamiento antibiótico. Para el RN prematuro, menor de 37 semanas, hijo de madre con fiebre no relacionada con corioamnionitis, se recomienda manejo antibiótico profiláctico previa toma de hemocultivos.

Adicionalmente los expertos consideraron que en el RN a término hijo de madre con fiebre no relacionada con corioamnionitis el hecho de no dar antibiótico evita infecciones nosocomiales, no rompe el vínculo madre-hijo, no altera la flora normal, trae menos costos de hospitalización y riesgo de efectos secundarios del uso de medicamentos.

5.1.3.8. Requisitos estructurales

Las recomendaciones sobre observación clínica y hospitalización se pueden llevar a cabo en cualquier institución que atienda recién nacidos sin importar su nivel de complejidad. En caso que se requiera hospitalización solo se puede hacer en instituciones que tengan unidad de recién nacidos, niveles II y III. Estas instituciones satisfacen los requisitos estructurales de esta recomendación.

5.1.3.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

El GDG consideró que es beneficioso iniciar terapia antibiótica profiláctica en RN pretérmino, hijos de madre con fiebre no relacionada con corioamnionitis, si se tiene en cuenta el alto riesgo de infección en este grupo gestacional y a su vez se aceptan los riesgos asociados con la terapia (complicaciones secundarias al uso de antibiótico en RN que terminan siendo de bajo riesgo).

En el grupo de RN a término sin hallazgos en el examen físico, se consideró más beneficioso no iniciar antibiótico profiláctico y observar clínicamente durante mínimo 12 h. Se aceptan por tanto los posibles

riesgos (inicio tardío del tratamiento antibiótico en RN potencialmente infectados) debido a la baja probabilidad de infección en este grupo.

5.1.3.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los representantes de los pacientes estuvieron de acuerdo con el balance riesgo beneficio que presentaron los expertos y no se identificó ninguna opinión que pudiera entrar en conflicto con la recomendación.

5.1.3.11. Vigencia de la recomendación

Se deben revisar estas recomendaciones en un tiempo menor de tres años o en el momento en que nuevas evidencias refuten o mejoren las recomendaciones hechas para esta pregunta clínica.

5.1.3.12. Recomendaciones para investigación

Realizar estudios locales en donde se evalúe el impacto de la observación clínica en RN con antecedente de fiebre materna y su relación con la presencia de sepsis neonatal.

5.1.3.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de egreso de RN a término con antecedente de fiebre materna en quienes no se les efectuó tratamiento ni laboratorios (ideal 100%).

5.1.3.14. Referencias Bibliográficas

- (1) Chen KT, Ringer S, Cohen AP, Lieberman E. The role of intrapartum fever in identifying asymptomatic term neonates with early-onset neonatal sepsis. J Perinatol. 2002 Dec; 22(8):653-7.
- (2) Dutta S, Reddy R, Sheikh S, Kalra J, Ray P, Narang A. Intrapartum antibiotics and risk factors for early onset sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010 Mar; 95(2):F99-103.
- (3) 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):256-63.
- (4) Heath PT, Balfour GF, Tighe H, Verlander NQ, Lamagni TL, Efstratiou A; HPA GBS Working Group. Group B streptococcal disease in infants: a case control study. Arch Dis Child. 2009 Sep; 94(9):674-80.
- (5) Javed M, Memon A.-M. Maternal risk factors in early neonatal sepsis at a tertiary care teaching hospital. Saudi Medical Journal (2009) 30:10 (1301-1304).

- (6) Lin FY, Brenner RA, Johnson YR, et al. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early onset neonatal group B streptococcal disease. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2001; 184(6):1204–10.
- (7) NICE 2006. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guidelines and Evidence Review for Postnatal Care: routine postnatal care of recently delivered women and their babies (July 2006). (NICE Postnatal Care Guidelines CG37)
- (8) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. London: RCOG Press; 2012 Jan.
- (9) Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, Patel D, Peters MT, Stoll B, Levine OS. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. Pediatrics. 2000 Jan; 105(1 Pt 1):21-6.

5.1.4. Pregunta 4

¿En RN a término hijos de madres que presentaron ruptura de membranas de 12 a 18 h, sin evidencia clínica de infección, la iniciación de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad?

5.1.4.1. Respuesta basada en la evidencia

No hay evidencia de que el uso sistemático de antibióticos en RN, hijos de madres con RPM de 12 a 18 h como único factor de riesgo modifique la probabilidad de infección y la mortalidad del recién nacido.

5.1.4.2. Recomendaciones

4-A. En RN aparentemente sanos, hijos de madre con RPM de 12 a 18 h se recomienda observación clínica al lado de la madre mínimo durante 12 h, sin iniciación de antibiótico o toma de paraclínicos.

Recomendación fuerte a favor de la intervención (observación al lado de la madre).

Calidad de la evidencia (a favor de antibióticos): Muy Baja ⊖⊖⊖

4-B. En RN, hijos de madre con RPM de 12 a 18 h y signos clínicos de infección se recomienda tomar cultivos de sangre y empezar tratamiento antibiótico profiláctico.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy Baja ⊖⊖⊖

5.1.4.3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los profesionales de la salud (médico general, pediatras, neonatólogos) involucrados en el cuidado directo de recién nacidos, en la decisión sobre el uso de antibióticos en recién nacidos hijos de madres con ruptura de membranas de 12 a 18 horas.

5.1.4.4. Fundamentación

La ruptura de membranas ovulares es un problema común pero poco entendido. Hay poco conocimiento sobre su etiología por esto el manejo por parte de obstetricia ha sido principalmente empírico. El problema es de gran complejidad debido a que la edad gestacional y factores demográficos influyen sobre los resultados. No hay una definición unánime sobre la ruptura de membranas ovulares, la mayoría de los autores la definen como una ruptura sin especificar el tiempo previo al inicio del trabajo de parto. Para evitar confusión en cuanto a los términos empleados, la mayoría de los autores en la actualidad prefieren el término “pretérmino” para referirse a la ruptura de membranas que ocurre antes de las 37 semanas de gestación. Ciertos autores utilizan la expresión “ruptura prologada de membranas” empleando el mismo acrónimo que identifica a la ruptura prematura de membranas ovulares (RPMO). Aunque las causas de esta ruptura son muchas veces multifactoriales, se considera a la infección materna (infección de vías urinarias, infección del tracto genital bajo, enfermedades de transmisión sexual, infección intrauterina) como un factor importante que puede llevar a desencadenar la inflamación del amnios con suficiente producción de prostaglandinas como para provocar actividad uterina.

En gestaciones pretérmino antes de la semana 37 de gestación, la complicación más común de la RPMO es el síndrome de dificultad respiratoria del RN que se presenta entre un 10 y 40%. La sepsis neonatal ha sido documentada en menos del 10%, mientras la amnionitis (basada en criterios clínicos únicamente) ocurre de 4 a 60%. Existen estudios que demuestran que el uso de antibióticos intraparto disminuye el tiempo de la hospitalización de la madre, adicionalmente mencionan beneficios para RN como la disminución en frecuencia de sepsis neonatal.

Cuando la RPMO se presenta en gestaciones a término, las contracciones espontáneas del trabajo de parto se inician en un 80 a 90% en las siguientes 24 h. Después de un lapso mayor a 24 h de ruptura de membranas, la incidencia de infección neonatal es de aproximadamente 1%, pero el riesgo asciende de 3 a 5% cuando se diagnostica corioamnionitis clínica. Los estudios indican que el riesgo de infección neonatal cambia según el intervalo de tiempo entre la ruptura de membranas y el inicio del trabajo de parto, también se afecta por el peso al nacer, la edad gestacional, la primiparidad y el género del recién nacido.

Sin embargo, no es claro el curso de acción cuando la ruptura de membranas es entre 12 a 18 h y si esta tiene algún efecto durante el periodo neonatal y si a su vez se justifica iniciar manejo antibiótico en el RN. El objetivo de esta pregunta es evaluar la evidencia sobre uso de antibióticos en RN, hijos de madres con ruptura prematura de membranas entre 12 y 18 h sin otro factor de riesgo e identificar alternativas de prevención o tratamiento.

5.1.4.5. [Resumen de hallazgos](#)

Para responder a la pregunta de cuánto es el tiempo recomendado de observación clínica en los niños con factores de riesgo para sepsis neonatal, se buscó evidencia sobre cuánto es el tiempo de inicio de los síntomas para sepsis temprana en estos pacientes. La guía Intrapartum Care; Care of Healthy Women and Their Babies during Childbirth del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica de Inglaterra (NICE 2006), con evaluación global de buena calidad, responde a la pregunta basado en dos artículos (Escobar JG, 2000, Linn FY, 2001) de casos y controles de calidad intermedia (ver anexo tablas de evidencia).

El estudio de Escobar se llevó a cabo entre 1995 y 1996 e incluyó RN con peso al nacer mayor a 2.000 gramos. Reportan que un 75,8% de los RN con sepsis neonatal temprana presentaron sospecha de sepsis antes o durante el momento del parto y el 91,2% fueron identificados en las primeras 12 h de vida.

El artículo de Lin investigó casos de sepsis neonatal temprana específicamente por EGB, la población incluía un total de 37% de RN pre-término. El estudio reportó que la mediana de edad al inicio del cuadro clínico es de 20 minutos, con rangos de 0 a 77 h. El 63% de los RN mostraron signos clínicos dentro de la primera hora de vida y el 90% eran sintomáticos dentro las primeras 12 h.

Considerando que no existe evidencia relevante para responder a la pregunta en guías basadas en la evidencia ni en revisiones sistemáticas, procedimos a buscar experimentos clínicos que evaluaran directamente el tema propuesto. Se identificó un estudio que responde a la pregunta sobre el tratamiento antibiótico profiláctico comparado con antibióticos selectivos pero únicamente en hijos de madres con ruptura de membranas de más de 24 h por lo cual quedó excluido de nuestra revisión (Wolf RL, 1976).

Dado que no encontramos ninguna información relevante para responder a esta pregunta de forma directa, procedimos a realizar una búsqueda de estudios de causalidad (cohortes) que reporten las frecuencias de sepsis neonatal temprana o muerte en hijos de madre con y sin ruptura de membranas entre 12 y 18 h.

Al realizar la búsqueda obtuvimos un total de 218 estudios y luego de la revisión pareada de los resúmenes y títulos de la búsqueda de ruptura prolongada de membranas como factor de riesgo para sepsis neonatal o muerte obtuvimos 7 artículos (1 ensayo clínico y 6 artículos de causalidad) para revisión completa, 6 estudios fueron excluidos porque no evaluaban sepsis en hijos de madres con ruptura de membranas entre 12 y 18 h (Wolf RL, 1976; Heath PT, 2009; Ogunlesi TA, 2011; Alvarez JR, 2007; Fuhr AN, 2006; Makhoul IR, 2009) (ver anexo tablas de evidencia).

El estudio de Escobar 2000 (Escobar GJ, 2000) fue el único estudio relevante para contestar a la pregunta porque reporta la frecuencia de sepsis neonatal en RN hijos de madres con ruptura de membranas entre 12 y 18 h. Esto nos permite conocer si la incidencia de sepsis neonatal en este grupo sobrepasa el umbral terapéutico, dato que indicaría un manejo antibiótico independiente de otras consideraciones.

Como datos relevantes para responder a esta pregunta en el artículo de Escobar encontramos que la frecuencia de sepsis en los RN hijos de madres con ruptura de membranas entre 12 y 18 h es de 4.1%. También reporta que el riesgo de un RN hijo de madre con ruptura de membranas ≥ 12 h es 2 veces mayor, comparado con un RN hijo de madre sin esta condición (OR: 2.05 IC 95%: 1.06–3.96).

5.1.4.6. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Considerando que la evidencia sobre el uso de antibióticos en RN con historia de RPM entre 12 y 18 h es de muy baja calidad, el GDG consideró que no parecen existir suficientes razones o beneficios que justifiquen su uso. Por otro lado, el uso de antibióticos profilácticos en RN con este antecedente, en quienes el riesgo de infección es muy bajo, tiene riesgos asociados como la separación madre-hijo, interrupción de la lactancia materna, aumento en el riesgo de infección nosocomial.

5.1.4.7. Requisitos estructurales

Las recomendaciones sobre observación clínica y hospitalización se pueden llevar a cabo en cualquier institución que atienda recién nacidos sin importar su nivel de complejidad. En caso que se requiera hospitalización solo se puede hacer en instituciones que tengan unidad de recién nacidos, niveles II y III. Estas instituciones satisfacen los requisitos estructurales de esta recomendación.

5.1.4.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

Al comparar los riesgos y los beneficios de la terapia antibiótica en este grupo de pacientes de bajo riesgo no se justifica su uso y se recomienda observación clínica al lado de la madre.

5.1.4.9. [Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes](#)

Los representantes de los pacientes estuvieron de acuerdo con el balance riesgo beneficio que presentaron los expertos y no se identificó ninguna opinión que pudiese entrar en conflicto con la recomendación.

5.1.4.10. [Vigencia de la recomendación](#)

Se deben revisar estas recomendaciones en un tiempo menor de tres años o en el momento en que nuevas evidencias refuten o mejoren las recomendaciones hechas para esta pregunta clínica.

5.1.4.11. [Recomendaciones para investigación](#)

Realizar estudios locales en donde se evalúe el impacto de la observación clínica en RN con antecedente de RPM de 12 a 18 h y su relación con la presencia de sepsis neonatal.

5.1.4.12. [Indicadores de adherencia sugeridos](#)

Proporción de egreso de RN a término con antecedente de RPM de 12 a 18 h a quienes no se les efectuó tratamiento ni laboratorios (ideal 100%).

5.1.4.13. [Referencias Bibliográficas](#)

- (1) [Alvarez JR](#), [Williams SE](#), [Ganesh VL](#), [Apuzzio JJ](#). Duration of antimicrobial prophylaxis for group B streptococcus in patients with preterm premature rupture of membranes who are not in labor. Am J Obstet Gynecol. 2007 Oct;197(4):390.e1-4.
- (2) Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, et al. Neonatal sepsis workups in infants ≥ 2000 grams at birth: A population-based study. Pediatrics 2000;106(2 Pt 1):256–63.
- (3) Fuhr AN, Becker C, van Baalen A, Bauer K, Hopp H. Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes – results of a multicenter study. J Perinat Med. 2006;34(3):203-6.
- (4) [Heath PT](#), [Balfour GE](#), [Tighe H](#), [Verlander NO](#), [Lamagni TL](#), [Efstratiou A](#). B streptococcal disease in infants: a case control study. Arch Dis Child. 2009 Sep;94(9):674-80. Epub 2009 May 19.
- (5) Lin FY, Brenner RA, Johnson YR, et al. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2001;184(6):1204–10.
- (6) Makhoul IR, Sprecher H, Sawaid R, Jakobi P, Smolkin T, Sujov P, Kassis I, Blazer S. Early-onset group B Streptococcus sepsis in high risk neonates born after prolonged rupture of membranes. Isr Med Assoc J. 2009 Jan;11(1):34-8.

- (7) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. London: RCOG Press; 2012 Jan.
- (8) National collaborating centre for women's and children's health. Intrapartum care. (NICE), National Institute for Health and Clinical Excellence. 2007, National Guideline Clearinghouse, pp. 205-207.
- (9) [Ogunlesi TA](#), [Ogunfowora OB](#), [Osinupebi O](#), [Olanrewaju DM](#). Changing trends in newborn sepsis in Sagamu, Nigeria: bacterial aetiology, risk factors and antibiotic susceptibility. J Paediatr Child Health. 2011 Jan;47(1-2):5-11.
- (10) Wolf RL, Olinsky A. Prolonged rupture of fetal membranes and neonatal infections. South African Medical Journal 1976;50:574-6.

5.1.5. **Pregunta 5**

¿En RN, hijos de madres aparentemente sanas, el uso de ampicilina o penicilina durante el trabajo de parto independiente del reporte de Estreptococo del Grupo B (EGB) materno disminuye el riesgo de infección neonatal y muerte?

5.1.5.1. **Respuesta basada en la evidencia**

Existe evidencia de que el uso de antibiótico intraparto en mujeres con tamizaje positivo para Estreptococo del Grupo B disminuye el riesgo de infección neonatal. No hay evidencia empírica acerca de riesgo de infección neonatal y muerte en el caso de que no haya información sobre tamización o búsqueda de factores de riesgo.

5.1.5.2. **Recomendaciones**

5-A. En mujeres gestantes, donde el tamizaje para Estreptococo del Grupo B se encuentre disponible, se recomienda tamizar a partir de la semana 35 de gestación.

- Si el reporte del tamizaje es positivo, se debe iniciar el uso de antibiótico intraparto (ampicilina o penicilina).
- Si al menos un factor de riesgo está presente (historia de recién nacido con enfermedad invasiva por EGB, infección urinaria confirmada por EGB en embarazo actual, parto prematuro y ruptura prolongada de membrana >18 h) se recomienda el uso de antibiótico intraparto (ampicilina o penicilina).

- En mujeres sin factores de riesgo conocidos y con reporte de tamizaje negativo, se recomienda no iniciar el uso de antibióticos intraparto.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia : Muy Baja ⊖⊖⊖

5-B. En madres con antecedente de un hijo previo con enfermedad neonatal invasiva por EGB (sepsis neonatal por EGB, neumonía o meningitis confirmada para EGB), se recomienda el uso de antibiótico intraparto (ampicilina o penicilina), independiente del reporte del tamizaje para EGB.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia : Muy Baja ⊖⊖⊖

5-C. En mujeres gestantes que asisten a centros de salud donde no se tiene acceso al tamizaje para EGB:

- Evaluar factores de riesgo (historia de RN con enfermedad invasiva por EGB, infección urinaria confirmada por EGB en embarazo actual, parto prematuro y RPM >18 h), si existe la presencia de al menos un factor de riesgo, se recomienda el uso de antibiótico intraparto.
- Se recomienda administrar antibiótico intraparto a la madre en los siguientes casos:
 - a. No se realizó tamización a la madre para EGB durante el último trimestre del embarazo.
 - b. No hay información sobre el resultado de tamización.
 - c. Presencia de factores de riesgo para EGB independiente del resultado de tamización.

Recomendación débil a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy Baja ⊖⊖⊖

5.1.6. Pregunta 6

¿La tamización para EGB con frotis recto-vaginal, seguido de tratamiento antibiótico intraparto de las madres portadoras, disminuye la incidencia de infección neonatal y muerte comparado con no hacerlo?

5.1.6.1. Respuesta basada en la evidencia

Existe evidencia que el uso de antibiótico intraparto en mujeres con tamizaje positivo para *Estreptococo del Grupo B* disminuye el riesgo de infección neonatal.

5.1.6.2. Recomendación

6-A. Se recomienda tamizar a la madre y si el resultado de la tamización es positivo, administrar antibiótico intraparto a la madre con el fin de disminuir la incidencia de infección y muerte neonatales.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy Baja ⊖⊖⊖

En los casos en que no es posible tamizar, se siguen las recomendaciones de la pregunta 5.

5.1.6.3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al equipo de salud, en particular al obstetra, en conjunto con el médico general, pediatra, neonatólogo o perinatólogo involucrados en el cuidado antenatal en la toma de decisiones sobre el tamizaje para EGB con frotis recto-vaginal en mujeres gestantes seguido del uso de antibióticos intraparto.

5.1.6.4. Fundamentación preguntas 5 y 6

El *Streptococcus agalactiae* o estreptococo del grupo B (EGB) es un microorganismo saprófito habitual de los tractos genitourinario y gastrointestinal del ser humano. Las embarazadas colonizadas pueden transmitir de manera vertical esta bacteria a sus hijos, favoreciendo el desarrollo de infección neonatal temprana. La prevalencia de colonización materna es variable, entre 5 y 30% dependiendo del país, la raza, edad y técnica de recolección de la muestra. Se presenta colonización entre el 40 al 70% de los bebés nacidos de madres portadoras y de éstos entre el 1 y 2% desarrollarán la enfermedad invasora (sepsis, meningitis y/o neumonía). En Estados Unidos (EU) aunque ha habido un incremento en la incidencia de sepsis por *E. coli* en RN de muy bajo peso al nacer, el EGB permanece como la primera causa de infección bacteriana neonatal temprana y tardía.

En opinión de los expertos participantes en el desarrollo de la presente guía, muchos obstetras en Colombia han adoptado las recomendaciones publicadas por el CDC de los EU inicialmente publicada en 1996 y revisada en 2002 y más recientemente en 2010, que recomiendan realizar tamización universal y tratamiento intraparto a las mujeres con evidencia de colonización o con factores de riesgo (antecedente de sepsis neonatal por EGB, infección urinaria por EGB en el presente embarazo, ruptura de membranas > 18 h, trabajo de parto prematuro). Asociado a esta estrategia en los EU se ha documentado una disminución en la infección de inicio temprano a 0,34 casos por 1.000 nacidos vivos.

En Colombia existen pocos estudios sobre este germen y se desconoce el impacto en el ámbito nacional que puede estar causando esta patología. Hasta el momento en Colombia no se han implementado estrategias de salud pública para su prevención y no hay claridad acerca de la conveniencia y eficiencia de adoptar las recomendaciones del CDC, básicamente por dos motivos: 1) hay expertos que han expresado reparos sobre la calidad de la evidencia que apoya estas recomendaciones y 2) no hay información que permita anticipar la utilidad e impacto de dichas recomendaciones en hijos de mujeres embarazadas colombianas: frecuencia absoluta y relativa de colonización por EGB, riesgo de sepsis y letalidad.

El objetivo de esta pregunta es evaluar la evidencia disponible sobre el uso de antibióticos antenatales para la prevención de sepsis y muerte neonatal por EGB ya que en Colombia no se han implementado estrategias en salud pública para la prevención de sepsis neonatal temprana.

5.1.6.5. [Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente](#)

Considerando que no encontramos guías de práctica clínica que contestaran la pregunta sobre el uso de antibióticos intraparto para disminuir el riesgo de infección por EGB, se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura (ver anexo tablas de evidencia) que compararan específicamente al menos 2 de las opciones incluidas en nuestra pregunta de investigación: tratamiento antibiótico intraparto independiente del reporte de EBG materno, comparado con solamente tratar a las madres con resultado de tamizaje positivo, versus tratar a las madres con factores de riesgo para EGB, versus no tamizar y no tratar a nadie.

Se identificó una RSL publicada por la colaboración Cochrane (Olsson 2009) que comparó específicamente la estrategia de dar tratamiento antibiótico profiláctico a las madres gestantes con el resultado del tamizaje para EGB positivo comparado con ningún tratamiento.

Dado que no encontramos guías o revisiones sistemáticas que evaluaran las otras opciones terapéuticas (tratamiento antibiótico intraparto basado en la presencia de factores de riesgo y la opción de tratamiento universal) o que compararan dichas opciones entre sí, se procedió a buscar experimentos clínicos aleatorizados o estudios observacionales que compararan directamente las opciones presentadas (ver anexo tablas de evidencia).

Se incluyeron finalmente para nuestra revisión 9 estudios, incluyendo un experimento clínico cuasi aleatorizado (Renner 2006) y 8 estudios basados en cohortes históricas (Chen 2005, Sutkin 2005, Lukacs 2004, Edwards 2003, Vergani 2002, Chen 2001, Scrag 2000, Jeffery 1998) (estudios de antes y

después). En ninguno de estos estudios se consideró como opción el uso profiláctico de antibiótico a todas las madres durante el trabajo de parto. Las opciones estudiadas fueron:

- Ningún tipo de profilaxis antibiótica (estrategia utilizada antes de la primera recomendación del CDC en 1990).
- Profilaxis antibiótica en madres con factores de riesgo para infección neonatal por estreptococo del grupo B (estrategia utilizada antes de 1997).
- Profilaxis antibiótica en madres con factores de riesgo o prueba de tamizaje positiva para EGB en las semanas 35 a 37 de gestación (estrategia recomendada en las guías del CDC en 1997). El estudio de Jeffery evaluó la profilaxis antibiótica basada en el reporte de la prueba de tamizaje tomada en la semana 28 de gestación.

El único estudio experimental que fue identificado fue el ensayo de Yucesoy 2004. Este estudio no encontró diferencias significativas entre la incidencia de sepsis neonatal entre hijos de madres a las que se les administró profilaxis antibiótica basada en factores de riesgo, o basada en la prueba de tamizaje tomada en las semanas 35 a 37 (ver anexo tablas de evidencia). La evaluación de calidad demostró un altísimo potencial de sesgos por tratarse de un experimento clínico no aleatorizado, sin ningún tipo de cegamiento y sin un análisis claro del seguimiento de los pacientes. Adicionalmente, presentaba muy baja tasa de eventos (solo 4 casos de sepsis neonatal temprana), por lo que se consideró de muy baja calidad e inadecuado para generar una recomendación.

Se decidió por tanto evaluar los estudios observacionales que compararon dos o más de las opciones terapéuticas planteadas. Se incluyeron para el análisis 8 estudios correspondientes a cohortes históricas (Chen 2005, Sutkin 2005, Lukacs 2004, Edwards 2003, Vergani 2002, Chen 2001, Scrag 2000, Jeffery 1998). Estos estudios evaluaron la incidencia global de sepsis neonatal o muerte en diferentes momentos del tiempo, en los que se utilizaron las diferentes estrategias de profilaxis antibiótica. Este diseño conocido como estudio de antes y después tiene limitaciones metodológicas dadas por la incapacidad del mismo para garantizar que la población evaluada sea igual en todas sus características a excepción de la estrategia de intervención. Los resultados de los estudios se presentan en el anexo tablas de evidencia.

Los ensayos incluidos tuvieron variabilidad con respecto a la definición operativa de sepsis neonatal temprana, siendo en algunos estudios sepsis confirmada (documentada con cultivos positivos) o sepsis probable (diagnosticada por signos clínicos compatibles). También hubo variabilidad en el tiempo dentro del cual se consideraba el diagnóstico (48 o 72 h) lo que puede explicar las diferencias en la incidencia entre las diversas poblaciones. Así mismo se encontró variabilidad en el esquema antibiótico

utilizado, que podía ser penicilina, ampicilina, una combinación de los mismos o incluso ocasionalmente otros esquemas antibióticos.

Independientemente de la definición utilizada o el esquema antibiótico propuesto se evidenciaron diferencias clínicamente significativas en las tasas de incidencia de sepsis neonatal temprana, disminuyendo en promedio entre 40 y 60%. Esto aplica al comparar la ausencia de esquema de profilaxis con la profilaxis antibiótica basada en factores de riesgo, así como al comparar el esquema de profilaxis antibiótica basada en factores de riesgo con el esquema basado en el resultado de la prueba de tamizaje entre las semanas 35 a 37. Algunos de los estudios no encontraron que esta diferencia fuera estadísticamente significativa, lo cual puede ser explicado por el número de eventos relativamente pequeño documentado en cada estudio.

Un resultado similar se evidencia en las tasas de mortalidad en los diferentes estudios, comparando no-profilaxis antibiótica con cualquiera de las estrategias de profilaxis antibiótica (basadas en factores de riesgo o según resultado de prueba de tamizaje), sin embargo no hay datos suficientes que permitan comparar estos dos esquemas entre sí.

Por último, 2 estudios (Puopolo 2010, Edwards 2003) evaluaron la incidencia de sepsis en RN pretérmino. El estudio de Popuolo sugiere una disminución de la incidencia de sepsis al comparar no administrar profilaxis antibiótica con cualquiera de las estrategias de profilaxis antibiótica (basadas en factores de riesgo o según resultado de prueba de tamizaje), sin embargo no parece existir diferencias al comparar estos dos esquemas entre sí.

En cuanto a la pregunta sobre tamizaje para EGB identificamos una revisión sistemática de la literatura de la colaboración Cochrane (Cochrane 2009). Esta revisión incluye cuatro ensayos clínicos que evalúa un total de 852 mujeres gestantes con tamizaje positivo para EGB.

De los cuatro ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática, tres compararon penicilina o ampicilina con administrar ningún tratamiento, no encontraron diferencias claras en mortalidad neonatal, aunque si una disminución en la frecuencia de sepsis neonatal temprana (Boyer, KM, 1986; Tuppurainen N, 1989; Mattoras R, 1990). Adicionalmente un ensayo que comparó ampicilina con penicilina, no se identificó diferencia entre los 2 antibióticos (Edwards RK, 2002).

Los resultados encontrados en esta revisión son los siguientes:

- No hubo efecto estadísticamente significativo del uso de antibiótico intraparto comparado con ningún tratamiento para mortalidad neonatal por todas las causas: RR 0,19 (IC 95% 0,01 a 3,82).

- No hubo efecto estadísticamente significativo del uso de antibiótico intraparto comparado con ningún tratamiento para mortalidad neonatal por infección por EGB: RR 0,31, (IC 95% 0,01 a 7,50).
- No hubo efecto estadísticamente significativo del uso de antibiótico intraparto comparado con ningún tratamiento para mortalidad neonatal por infecciones causadas por bacterias distintas a EGB: RR 0,31 (IC 95% 0,01 a 7,50).
- Hubo una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de infección por EGB en neonatos después de la administración de antibiótico intraparto comparado con ningún tratamiento: RR 0,17 (IC 95% 0,04 a 0,74).
- No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sepsis neonatal, meningitis, infección del tracto urinario o neumonía debidos a bacterias diferentes a EGB después de la administración de antibiótico intraparto comparado con ningún tratamiento: RR 1,00 (IC 95% 0,15 a 6,79).
- No hubo efecto estadísticamente significativo para mortalidad neonatal por todas las causas comparando la administración de ampicilina con penicilina intraparto: RR 3,03 (IC 95% 0,12 a 73,98).

5.1.6.6. Resumen de hallazgos de actualización de evidencia

Para la pregunta sobre tamización de EGB se realizó una búsqueda para actualizar la revisión sistemática sin identificar ningún estudio relevante.

5.1.6.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

La evidencia identificada es de baja calidad metodológica, se evidenció que independientemente de la definición operativa de sepsis neonatal o el esquema de antibiótico propuesto se encontraron diferencias clínicamente significativas en las tasas de incidencia de sepsis neonatal temprana (disminuyendo en promedio entre 40 y 60%).

La evidencia sobre tamizaje para EGB, calificada usando la herramienta GRADE como de muy baja calidad, se basa en 4 ensayos clínicos en donde se usó tamizaje para EGB y se comparó el uso de penicilina o ampicilina versus ningún tratamiento. Estos ensayos no encontraron diferencias claras en cuanto a la mortalidad neonatal, sin embargo, sí se evidenció una clara disminución en la frecuencia de la sepsis neonatal temprana.

Teniendo en cuenta la evidencia disponible, además de considerar el gran impacto en morbilidad y mortalidad asociada con sepsis neonatal temprana y la falta de estudios que evalúen el impacto de EGB en nuestro país, el GDG consideró que la tamización y el uso de antibióticos intraparto ante la presencia

de posibles riesgos debe ser considerada como parte de las políticas universales de cuidados de la madre gestante y del RN. Por tanto se generaron recomendaciones encaminadas a asegurar estas políticas.

5.1.6.8. Requisitos estructurales

No aplica.

5.1.6.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios del uso de antibióticos intraparto están relacionados con el impacto en la prevención de sepsis neonatal temprana y por consiguiente la disminución en morbilidad y mortalidad neonatal. Los riesgos de esta conducta se asocian a un posible cambio en la flora del RN y como se ha demostrado, en algunos estudios, el surgimiento de otros patógenos causantes de infección temprana (como E. coli). El GDG teniendo en cuenta los beneficios y riesgos del uso de antibióticos intraparto para prevenir sepsis temprana por EGB, considera que se obtienen beneficios netos con esta práctica y por tanto es mejor empezar profilaxis a la población de maternas con tamizaje positivo para EGB o factores de riesgo.

5.1.6.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los representantes de los pacientes estuvieron de acuerdo con el balance riesgo-beneficio que presentaron los expertos y no se identificó ninguna opinión que pudiese entrar en conflicto con la recomendación. Los representantes de los pacientes exigen que la tamización para EGB esté disponible y sea accesible en la mayor parte del territorio nacional, los médicos tratantes deben familiarizarse con el procedimiento y solicitarlo durante los controles prenatales.

5.1.6.11. Vigencia de la recomendación

Se deben revisar estas recomendaciones en un tiempo menor de tres años o en el momento en que nuevas evidencias refuten o mejoren las recomendaciones hechas para esta pregunta clínica.

5.1.6.12. Recomendaciones para investigación

Realizar estudios locales en donde se evalúe el impacto de tratamiento antibiótico intraparto en la flora del RN.

5.1.6.13. [Indicadores de adherencia sugeridos](#)

Proporción de madres gestantes con tamizaje positivo en quienes se realizó profilaxis antibiótica intraparto.

5.1.6.14. [Referencias Bibliográficas](#)

- (1) Chen KT, Tuomala RE, Cohen AP, Eichenwald EC, Lieberman E. No increase in rates of early-onset neonatal sepsis by non-group B Streptococcus or ampicillin-resistant organisms. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Oct;185(4):854-8.
- (2) Chen KT, Puopolo KM, Eichenwald EC, Onderdonk AB, Lieberman E. No increase in rates of early-onset neonatal sepsis by antibiotic-resistant group B Streptococcus in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Apr;192(4):1167-71.
- (3) Edwards RK, Jamie WE, Sterner D, Gentry S, Counts K, Duff P. Intrapartum antibiotic prophylaxis and early-onset neonatal sepsis patterns. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2003;11(4):221-6.
- (4) Elvedi-Gasparović V, Peter B. Maternal group B streptococcus infection, neonatal outcome and the role of preventive strategies. *Coll Antropol*. 2008 Mar;32(1):147-51.
- (5) Jeffery HE, Moses Lahra M. Eight-year outcome of universal screening and intrapartum antibiotics for maternal group B streptococcal carriers. *Pediatrics*. 1998 Jan;101(1):E2.
- (6) Lukacs SL, Schoendorf KC, Schuchat A. Trends in sepsis-related neonatal mortality in the United States, 1985-1998. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Jul;23(7):599-603.
- (7) Puopolo KM, Eichenwald EC. No change in the incidence of ampicillin-resistant, neonatal, early-onset sepsis over 18 years. *Pediatrics*. 2010 May;125(5):e1031-8.
- (8) Renner RM, Renner A, Schmid S, Hoesli I, Nars P, Holzgreve W, Surbek DV. Efficacy of a strategy to prevent neonatal early-onset group B streptococcal (GBS) sepsis. *J Perinat Med*. 2006;34(1):32-8.
- (9) Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, Hadler JL, Danila R, Cieslak PR, Schuchat A. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med*. 2000 Jan 6;342(1):15-20.
- (10) Sutkin G, Krohn MA, Heine RP, Sweet RL. Antibiotic prophylaxis and non-group B streptococcal neonatal sepsis. *Obstet Gynecol*. 2005 Mar;105(3):581-6.
- (11) Towers CV, Carr MH, Padilla G, Asrat T. Potential consequences of widespread antepartal use of ampicillin. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Oct;179(4):879-83.
- (12) Trijbels-Smeulders M, de Jonge GA, Pasker-de Jong PC, Gerards LJ, A Dr.iaanse AH, van Lingen RA, Kollée LA. Epidemiology of neonatal group B streptococcal disease in the Netherlands before and after introduction of guidelines for prevention. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007 Jul;92(4):F271-6.
- (13) Vergani P, Patanè L, Colombo C, Borroni C, Giltri G, Ghidini A. Impact of different prevention strategies on neonatal group B streptococcal disease. *Am J Perinatol*. 2002 Aug;19(6):341-8.

- (14) Yücesoy G, Calışkan E, Karadenizli A, Corakçı A, Yücesoy I, Hüseyinoğlu N, Babaoğlu K. Maternal colonisation with group B streptococcus and effectiveness of a culture-based protocol to prevent early-onset neonatal sepsis. *Int J Clin Pract*. 2004 Aug;58(8):735-9.
- (15) Referencias para tamizaje:
- (16) Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *New England Journal of Medicine* 1986;314:1665-9
- (17) Edwards RK, Clark P, Siström CL, Duff P. Intrapartum antibiotic prophylaxis 1: relative effects of recommended antibiotics on Gram- negative pathogens. *Obstetrics & Gynecology* 2002;100:534-9.
- (18) Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. Olsson A, Shah VS. CD007467, Jul 8, 2009, *Cochrane Database Syst Rev*, Vol. 3.
- (19) Mattoras R, Garcia-Perea A, Madero R, Usandizaga JA. Maternal colonization by group B streptococci and puerperal infection; analysis of intrapartum chemoprophylaxis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1990;38(3):203-7.
- (20) Mony DM, Dobson S. The Prevention Of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26(9):826-32.
- (21) National collaborating centre for women's and children's health. Intrapartum care. (NICE), National Institute for Health and Clinical Excellence. 2007, National Guideline Clearinghouse, pp. 202-209.
- (22) Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010. Verani JR, McGee L, Schrag SJ and Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). RR-10, Nov 19, 2010, *MMWR Recomm Rep*, Vol. 59, pp. 1-36.
- (23) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of Early Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease. Green-top Guideline No. 36. London: RCOG; 2003.
- (24) Tuppurainen N, Hallman M. Prevention of neonatal group B streptococcal disease: intrapartum detection and chemoprophylaxis of heavily colonized parturients. *Obstetrics & Gynecology* 1989;75: 583-7.

5.1.7. Pregunta 7

¿En RN prematuros sanos con factores de riesgo para sepsis neonatal el uso de probióticos como medida profiláctica disminuye la aparición de sepsis neonatal, enterocolitis necrosante y muerte?

5.1.7.1. Respuesta basada en la evidencia

Hay evidencia de que el uso de probióticos como medida profiláctica disminuye la mortalidad neonatal y presencia de enterocolitis necrosante. Sin embargo no existe claridad sobre el tipo de probióticos, dosis y frecuencia recomendables, por este motivo no existe una respuesta definitiva frente al uso sistemático de los mismos.

5.1.7.2. Punto de buena práctica clínica

7-A. El uso de probióticos, como medida profiláctica para la prevención de sepsis neonatal y mortalidad en RN prematuros parece ser prometedor, sin embargo no es posible elaborar una recomendación sobre el uso debido a la falta de consenso sobre dosis, frecuencia de administración y tipo de probiótico en este grupo de pacientes de alto riesgo.

5.1.7.3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los profesionales de la salud (pediatras, neonatólogos) involucrados en el cuidado directo de recién nacidos prematuros, en la decisión sobre el uso profiláctico de probióticos para la prevención de sepsis neonatal temprana, enterocolitis necrosante y muerte.

5.1.7.4. Fundamentación

La sepsis es la causa más frecuente de mortalidad neonatal y es responsable hasta de un 50% de todas las muertes neonatales en países desarrollados. La incidencia de sepsis en países subdesarrollados es aproximadamente de 3 a 10 por cada mil nacidos vivos. La literatura coincide en que 20% de RN desarrolla infección generalizada y aproximadamente 1% muere de causas asociadas, entre ellas la enterocolitis necrosante (ECN).

En el periodo postnatal la colonización bacteriana genera un microambiente anaeróbico que permite el crecimiento de este tipo de gérmenes. Este proceso se ve afectado por el medio ambiente en que se encuentre el niño, la flora vaginal materna, el inicio y la administración o no de leche humana, la interacción de la flora bacteriana intestinal, etc. Se ha descrito la presencia de *bifidobacterias*, *lactobacilos* y sus componentes de ácidos nucleicos en la placenta, el meconio, cordón umbilical y la leche humana, lo que influye en la programación y desarrollo del sistema inmune.

El uso temprano de antibióticos y el retraso en la alimentación enteral, los cuales representan prácticas comunes en las unidades de cuidado neonatal, retrasan este proceso de colonización y producen a su

vez un microambiente neutro, óptimo para el crecimiento de bacterias patógenas como *klebsiella*, *enterobacter*, *citrobacter* y *pseudomonas* entre otras.

En los RN prematuros la incidencia de sepsis aumenta debido a que se encuentran inmunológicamente comprometidos por su propia inmadurez tanto del sistema inmune como humoral. El antecedente de hospitalización prolongada, así como la morbilidad y mortalidad neonatal (aproximadamente 20 a 25%) están relacionadas con ECN fase II o mayor. En cuanto a la supervivencia de pacientes que sufren secuelas de la ECN como el síndrome de intestino corto y el déficit neurológico a largo plazo sigue siendo elevados, especialmente en el prematuro menor de 34 semanas y en el RN de muy bajo peso al nacer (peso al nacimiento < 1.000 gr y menor de 30 semanas de edad gestacional).

Es bien conocido que la leche humana tiene factores de protección. En el RN que la recibe, la leche humana evita tanto infecciones generalizadas como enterocolitis, ya que en su contenido existen factores antibacterianos y antivirales como las inmunoglobulinas, lactobacilos y bifidobacterias (probióticos).

Los probióticos son sustancias que contribuyen a mantener el equilibrio microbiano intestinal, se definen como una preparación de microorganismos definidos, viables y en suficiente número, que alteran la microflora (por implantación o colonización) del huésped y que ejercen efectos favorables sobre la salud del mismo. Los probióticos parecen disminuir la cantidad de bacterias que se translocan desde el intestino, permiten el inicio de la reacción inflamatoria mediada por citoquinas, ayudan como moduladores de la producción de Ig A secretoria intestinal y por tanto, se ha considerado que su uso en pacientes prematuros puede disminuir la presencia de ECN.

El objetivo de esta pregunta es revisar la evidencia existente sobre el uso de probióticos en RN prematuros para disminuir morbilidad (por sepsis y ECN) y su efecto sobre la mortalidad.

5.1.7.5. [Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente](#)

Se identificaron dos revisiones sistemáticas de la literatura. La revisión de Alfaleh (Alfaleh K, 2011), publicada por la Colaboración Cochrane, es la más actualizada de las dos revisadas, incluyendo tres artículos adicionales, por lo que se presenta como base fundamental de la evidencia. Esta revisión incluyó 16 ensayos (Reuman PD 1986; Millar MR, 1993; Kitajima H 1997; Dani C 2002; Costalos C 2003; Li Y 2004; Bin-Nun A, 2005; Lin HC, 2005; Manzoni P 2006; Mohan R, 2006; Stratiki Z, 2007; Lin HC 2008; Manzoni P, 2009; Rougé C, 2009; Samanta M, 2009; Sari FN, 2011,) con 2.842 lactantes.

Los ensayos incluidos tuvieron gran variabilidad con respecto a los criterios de reclutamiento (peso al nacer y edad gestacional), riesgo inicial de ECN en los grupos control, momento, dosis, formulación de los probióticos y regímenes de alimentación.

En un metanálisis de los datos de los ensayos, la administración de suplementos de probióticos enterales redujo significativamente la incidencia de ECN grave (estadio II o más) (RR típico 0,35; IC del 95%: 0,24 a 0,52) y la mortalidad (RR típico 0,40; IC del 95%: 0,27 A 0,60). No hubo diferencia significativa en la reducción de la sepsis nosocomial (RR típico 0,90; IC del 95%: 0,76 a 1,07). Los ensayos incluidos no informaron infecciones sistémicas con los microorganismos presentes en el suplemento de probióticos.

5.1.7.6. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

La evidencia sugiere beneficios para dos de los desenlaces críticos (mortalidad y ECN) y no demuestra beneficio en cuanto a la sepsis neonatal. Es importante mencionar que en los estudios incluidos no se reportaron infecciones sistémicas en los pacientes, secundarias a la administración de los probióticos o sus productos. Los expertos decidieron que, a pesar que la calidad de evidencia es baja, igualmente es altamente improbable que estudios de mejor calidad hubiesen mostrado un aumento significativo de riesgos para el RN prematuro asociados a la administración de probióticos.

Existe gran incertidumbre en el grupo de expertos sobre el uso de probióticos ya que la evidencia no permite distinguir aspectos claves para su administración como: tipo de microorganismos, dosis y esquema de administración. Debido a la variabilidad en los criterios de inclusión de lo pacientes en los estudios (peso al nacer, edad gestacional), así como diferencias en las dosis y tipo de probióticos (multicepa o unicepa) no es posible efectuar una recomendación con un determinado tipo de probióticos.

Adicionalmente existe duda sobre el uso de probióticos en RN con alimentación trófica con leche humana no modificada. No hay información sobre patrones de alimentación (porcentajes de LM y fórmula, progresión de alimentación) ni sobre diferencias en los patrones de alimentación en los grupos experimentales. Esta evidencia no puede extenderse más allá de la recomendación.

5.1.7.7. Requisitos estructurales

No aplica.

5.1.7.8. [Consideraciones de beneficios y riesgos](#)

Los beneficios del uso de probióticos están asociados con la disminución de enterocolitis y mortalidad neonatal. Sin embargo, debido a la falta de claridad en el tipo de probióticos a usar, las dosis y frecuencias recomendables de acuerdo al grupo gestacional, las indicaciones en la duración del tratamiento y las especificaciones para grupos con morbilidades asociadas limitan su uso además de poder constituir posibles riesgos.

5.1.7.9. [Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes](#)

Los representantes de los pacientes estuvieron de acuerdo con el balance riesgo-beneficio que presentaron los expertos y no se identificó ninguna opinión que pudiese entrar en conflicto con la recomendación. Los representantes de los pacientes enfatizaron su preocupación por el impacto de la suspensión de la lactancia materna sobre el vínculo madre-hijo. Por este motivo expresaron que si no existe evidencia fuerte contra el uso de probióticos, éstos no se deben administrar y se debe garantizar la lactancia materna exclusiva.

5.1.7.10. [Vigencia de la recomendación](#)

Se deben revisar estas recomendaciones en un tiempo menor de tres años o en el momento en que nuevas evidencias refuten o mejoren las recomendaciones hechas para esta pregunta clínica.

5.1.7.11. [Recomendaciones para investigación](#)

Realizar estudios aleatorizados en poblaciones de prematuros en Colombia en donde se evalúe el uso de probióticos disponibles localmente y su impacto en la morbi-mortalidad. Se deben realizar estudios que permitan evaluar la administración conjunta de la lactancia humana y probióticos. Realización de estudios homogéneos de acuerdo a edad gestacional, peso, así como el tipo y las dosis de probióticos a utilizar.

5.1.7.12. [Indicadores de adherencia sugeridos](#)

No aplica.

5.1.7.13. [Referencias Bibliográficas](#)

- (1) AlFaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD005496. DOI:10.1002/14651858.CD005496.pub3.

- (2) Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, Hammerman C. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *Journal of Pediatrics* 2005;**147**:192–6.
- (3) Braga TD, Alves G, Cabral P, Carvalho M. Efficacy of Bifidobacterium breve and Lactobacillus casei oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;**93**:81–6.
- (4) Costalos C, Skouteri V, Gounaris A, Sevastiadou S, Triandafilidou A, Ekonomidou C, et al. Enteral feeding of premature infants with Saccharomyces boulardii. *Early Human Development* 2003;**74**:89–96.
- (5) Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli F. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective doubleblind study. *Biology of the Neonate* 2002;**82**:103–8.
- (6) Deshpande G, Rao S, Patole D, Bulsara M. Updated Meta-analysis of Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates. *Pediatrics* 2010; **125**:5 921-930.
- (7) Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, Yuki, Takayama H, Fujimura M. Early administration of Bifidobacterium breve to preterm infants: randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood Fetal Neonatal Ed* 1997;**76**:F101–7.
- (8) Li Y, Shimizu T, Hosaka A, Kaneko N, Ohtsuka Y, Yamashiro Y. Effects of bifidobacterium breve supplementation on intestinal flora of low birth weight infants. *Pediatrics International* 2004;**46**:509–5.
- (9) Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;**122**(4):693-700.
- (10) Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, Oh W. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005;**115**:1–4.
- (11) Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, Priolo C, Farina D, Monetti C, et al. Oral supplementation with Lactobacillus casei subspecies rhamnosus prevents enteric colonization by Candida species in preterm neonates: a randomized study. *Clinical Infectious Disease* 2006;**42**(12):1735–42.
- (12) Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pagni L, Romeo MG, Messner H, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA* 2009;**302**(13):1421–8. [DOI: 10.1001/jama.2009.1403]
- (13) Millar MR, Bacon C, Smith SL, Walker V, Hall MA. Enteral feeding of premature infants with Lactobacillus GG. *Archives of Disease in Childhood* 1993;**69**:483–7.
- (14) Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Schmidt S, Mueller M, Possner M, et al. Effects of Bifidobacterium lactis Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Journal of Clinical Microbiology* 2006;**44**(11):4025-31. [DOI: 10.1128/JCM.00767-06]

- (15) Reuman PD, Duckworth DH, Smith KL, Kagan R, Bucciarelli RL, Ayoub EM. Lack of effect of Lactobacillus on gastrointestinal bacterial colonization in premature infants. *Pediatric Infectious Disease* 1986;**5**:663–8.
- (16) Rougé C, Piloquet H, Butel MJ, Berger B, Rochat F, Ferraris L, et al. Oral supplementation with probiotics in very low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 2009;**89**(6):1828–35.
- (17) Samanta M, Sarkar M, Ghosh P, Ghosh J, Sinha M, Chatterjee S. Prophylactic probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight newborns. *Journal of Tropical Pediatrics* 2009;**55**(2):128–31.
- (18) Sari FN, Dizdar EA, Oguz S, Erdeve O, Uras N, Dilmen U. Oral probiotics: Lactobacillus sporogenes for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: a randomized, controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition* 2011;**Jan 19**:Epub ahead of print.
- (19) Stratiki Z, Costalos C, Sevastiadou S, Kastanidou O, Skouroliahou M, Giakoumatou A, et al. The effect of a bifidobacter supplemented bovine milk on intestinal permeability of preterm infants. *Early Human Development* 2007;**83**(9):575–9.

5.1.8. Pregunta 8

¿En RN prematuros (<37 semanas) sin factores adicionales de riesgo para infección, se recomienda el uso profiláctico de inmunoglobulina hiperinmune para disminuir el riesgo de aparición de sepsis y mortalidad?

5.1.8.1. Respuesta basada en la evidencia

No hay evidencia que el uso profiláctico de inmunoglobulina hiperinmune modifique el riesgo de aparición de sepsis neonatal y muerte en RN prematuros.

5.1.8.2. Recomendación

8-A. En RN prematuros, se recomienda NO administrar profilácticamente inmunoglobulina hiperinmune para disminuir la aparición de sepsis y mortalidad.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖⊖

5.1.8.3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los profesionales de la salud (pediatras, neonatólogos) involucrados en el cuidado directo de recién nacidos prematuros, en la decisión sobre el uso profiláctico de inmunoglobulina hiperinmune para la prevención de sepsis neonatal temprana y muerte.

5.1.8.4. Fundamentación

A pesar del tratamiento con antibióticos de amplio espectro, la infección severa asociada a sepsis neonatal continúa siendo la causa más importante de complicaciones, secuelas a corto y largo plazo, así como de muerte en el período neonatal. Se ha sugerido que además de los antibióticos se utilicen tratamientos complementarios puesto que los RN prematuros se encuentran inmunocomprometidos.

Durante la gestación, el feto se encuentra protegido por barreras de tipo mecánico y además recibe un aporte transplacentario de anticuerpos maternos, del tipo inmunoglobulina G (IgG) que inicia entre las semanas 28 a 32. Las infecciones bacterianas intrauterinas son ocasionales y por lo tanto su frecuencia es baja, pero al momento de nacer, el aporte de IgG materno se suspende de manera abrupta y se inicia además el proceso de colonización bacteriana. Este es agravado en muchas ocasiones, con un nacimiento pretérmino, la exposición al medio ambiente hospitalario y la invasión constante por diferentes procedimientos como la aplicación de venoclisis, múltiples venopunciones, accesos frecuentes de la vía aérea, uso de catéteres y sondas, etc.

Durante varios años se ha discutido sobre el uso de inmunoglobulinas intravenosas tanto en forma profiláctica o como un complemento del tratamiento antibiótico en la sepsis neonatal, debido a los potenciales beneficios derivados de sus propiedades: favorecen la opsonización, ya que se unen a los receptores de membrana de las células, principalmente a macrófagos; son capaces de activar otros mecanismos de defensa como el complemento; promueven la citotoxicidad mediada por anticuerpos, estimulan la quimioluminiscencia de los neutrófilos.

Con las consideraciones descritas, el objetivo de esta pregunta es revisar la evidencia disponible sobre el uso de inmunoglobulinas en RN prematuros como terapia profiláctica para disminuir morbilidad (por sepsis) y mortalidad. Además se pretende evaluar si es viable y seguro su uso en prematuros considerando riesgos y beneficios.

Se pretende con esta revisión ofrecer información al personal médico sobre la utilidad del uso de inmunoglobulinas como una medida para prevenir infección neonatal en RN prematuros.

5.1.8.5. [Resumen de hallazgos](#)

Al realizar la búsqueda se identificó una revisión sistemática de la literatura de la colaboración Cochrane (Ohlsson, 2004). Esta revisión incluye diecinueve estudios (Haque KN, 1986; Chirico G, 1987; Stabile A, 1988; ; Didato MA, 1988; Christensen RD, 1989; Clapp DW, 1989; Conway SP, 1990; Magny J-F, 1991; Ratrisawadi V, 1991; Baer CJ, 1992; Overmeire B, 1993; Fanaroff A, 1994, Fanaroff-1, 1994; Spady DW, 1994; Van Weisman LE, 1994; Atici A, 1996; Tanzer F, 1997; Chou Y-H, 1998; Sandberg K, 2000) que evalúan la administración de IgIV para la prevención de infección bacteriana o por hongos en aproximadamente 5.000 RN prematuros y de bajo peso al nacer.

Los resultados de la revisión son los siguientes:

- Se presentó una reducción estadística significativa en sepsis neonatal con un RR 0,85 (IC 95%: 0,74 a 0,98).
- Se encontró una reducción estadística significativa para cualquier infección grave con un RR 0,82 (IC 95%: 0,74 a 0,92).
- No hubo diferencias estadísticas significativas para mortalidad por todas las causas, mortalidad por infección, incidencia de ECN, DBP e HIV o duración de estancia hospitalaria.
- No se informaron efectos adversos importantes de la IgIV en los estudios.

5.1.8.6. [Resumen de hallazgos de actualización de evidencia](#)

Se actualizó la RSL sin encontrar estudios adicionales relevantes.

5.1.8.7. [Relación entre la evidencia y las recomendaciones](#)

La evidencia es de baja calidad con alto riesgo de sesgo y adicionalmente no sugiere beneficios para el desenlace crítico mortalidad. Aunque la evidencia sugiere que para sepsis neonatal sí parece haber una disminución en la frecuencia que es estadísticamente significativa, la evidencia es de baja calidad, y el intervalo de confianza es cercano a 1, sugiriendo que puede o no haber diferencia. Es importante mencionar que en los estudios incluidos no se informaron riesgos de intolerancia o seguridad ni efectos adversos con la administración de inmunoglobulinas.

5.1.8.8. [Requisitos estructurales](#)

No aplica.

5.1.8.9. [Consideraciones de beneficios y riesgos](#)

Administrar inmunoglobulinas a RN prematuros con riesgo de infección no parece conferir ningún beneficio a la luz de los hallazgos descritos. No se han descritos riesgos asociados con esta terapia.

5.1.8.10. [Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes](#)

Los representantes de los pacientes estuvieron de acuerdo con el balance riesgo-beneficio que presentaron los expertos y no se identificó ninguna opinión que pudiese entrar en conflicto con la recomendación. Los representantes de los pacientes consideraron que los costos de la intervención superan el beneficio, adicionalmente consideraron que los riesgos que implica canalizar a un recién nacido son altos si en realidad no existe la justificación para hacerlo.

5.1.8.11. [Vigencia de la recomendación](#)

Se deben revisar estas recomendaciones en un tiempo menor de tres años o en el momento en que nuevas evidencias refuten o mejoren las recomendaciones hechas para esta pregunta clínica.

5.1.8.12. [Recomendaciones para investigación](#)

Realizar estudios aleatorizados con poblaciones de RN prematuros en Colombia en donde se evalúe el uso de inmunoglobulinas disponibles localmente y su impacto en morbi-mortalidad.

5.1.8.13. [Indicadores de adherencia sugeridos](#)

Proporción de RN prematuros a quienes se les administra inmunoglobulina hiperinmune profiláctica para la prevención de sepsis neonatal temprana. (ideal 0%)

5.1.8.14. [Referencias Bibliográficas](#)

- (1) Atici A, Satar M, Karabay A, Yilimaz M. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of nosocomial sepsis. Indian J Pediatr 1996;63:517-521.
- (2) Baker CJ, Melish ME, Hall RT, et al. Intravenous immune globulin for the prevention of nosocomial infection in low-birth-weight neonates. N Engl J Med 1992;327:213-9.
- (3) Chirico G, Rondini G, Plebani A, Chiara A, Massa M, Ugazio AG. Intravenous gammaglobulin therapy for prophylaxis of infection in high-risk neonates. J Pediatr 1987;110:437-42.

- (4) Chou Y-H, Yau K-I T. The use of prophylactic intravenous immunoglobulin therapy in very low birthweight infants. *Chang Gung Med J* 1998;21:371-376.
- (5) Christensen RD, Hardman T, Thornton J, Hill HR. A randomized, double-blind, placebo-controlled investigation of the safety of intravenous immune globulin administration to preterm neonates. *J Perinatol* 1989;9:126-30.
- (6) Clapp DW, Kliegman RM, Baley JE, et al. Use of intravenously administered immune globulin to prevent nosocomial sepsis in low birth weight infants: report of a pilot study. *J Pediatr* 1989;115:973-8.
- (7) Conway SP, Ng PC, Howel D, Maclain B, Gooi HC. Prophylactic intravenous immunoglobulin in pre-term infants: a controlled trial. *Vox Sang* 1990;59:6-11.
- (8) Didato MA, Gioeli R, Priolisi A. The use of intravenous gamma-globulin for prevention of sepsis in pre-term infants. *Helv Paediatr Acta* 1988;43:283-94.
- (9) Fanaroff 1994 {published data only} Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1994;330:1107-13.
- (10) Fanaroff-1. Phase 1 of Fanaroff 1994, placebo-controlled. 1994.
- (11) Haque KN, Zaidi MH, Haque SK, Bahakim H, El-Hazmi M, El-Swailam M. Intravenous immunoglobulin for prevention of sepsis in preterm and low birth weight infants. *Pediatr Inf Dis* 1986;5:622-5.
- (12) Magny J-F, Bremard-Oury C, Brauit D, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for prevention of infection in high-risk premature infants: report of a multicentre, double-blind study. *Pediatrics* 1991;88:437-43.
- (13) [Ohlsson A](#), [Lacy JB](#). Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. [Ohlsson A, Lacy JB. Cochrane Database Syst Rev. 2004;\(1\):CD000361.](#)
- (14) Ratrisawadi V, Srisuwanporn T, Puapondh Y. Intravenous immunoglobulin prophylaxis for infection in very low birth-weight infants. *J Med Assoc Thai* 1991;74:14-8.
- (15) Sandberg K, Fasth A, Berger A, Eibl M, Isacson K, Lisebka A, Pollak A, Tessin I, Thiringer K. Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. *J Pediatr* 2000;137:623-628.
- (16) Spady DW, Pabst HF, Byrnes P. Intravenous immunoglobulin (IVIG) shortens stay for low birth weight infants [abstract]. *Pediatr Res* 1994;35:304^a.
- (17) Stabile A, Sopo SM, Romanelli V, Pastore M, Pesaresi MA. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of neonatal sepsis in premature infants. *Arch Dis Child* 1988;63:441-3.
- (18) Tanzer F, Yazar N, Hakgudener Y, Kafali G. Intravenous immunoglobulin for sepsis prevention in preterm infants. *Turk J Pediatr* 1997;39:341-345.

- (19) Van Overmeire B, Bleyaert S, van Reempts PJ, van Acker KJ. The use of intravenously administered immunoglobulins in the prevention of severe infection in very low birth weight neonates. Biol Neonate 1993;64:110-5.
- (20) Weisman LE, Stoll BJ, Kueser TJ, et al. Intravenous immune globulin prophylaxis of late-onset sepsis in premature neonates. J Pediatr 1994;125:922-30.

Tópico 2. Diagnóstico oportuno

5.1.9. Pregunta 9

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

5.1.9.1. Respuesta basada en la evidencia

Existe evidencia de baja calidad que sugiere que la presencia de 3 o más signos clínicos tienen una utilidad moderada para la predicción de sepsis neonatal.

5.1.9.2. Recomendación

9-A. Se recomienda considerar como indicador de sepsis neonatal que justifica la toma de cultivos de sangre e iniciación de antibiótico a la presencia de 3 o más signos clínicos en un recién nacido con sospecha de infección debido a que en opinión de los expertos, si bien no están claramente cuantificados, el riesgo de sepsis y la severidad de sus consecuencias son lo suficientemente serios como para justificar el uso de antibióticos y el estudio paraclínico.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja $\Theta\Theta\Theta$, recomendación basada en opinión de expertos.

A continuación se establecen las definiciones operacionales de los signos y síntomas que aplican a esta recomendación y que fueron definidas en consenso por el grupo de expertos de esta guía.

Necesidad de aumento de la FiO_2 : requerimiento de oxígeno suplementario para mantener saturación mayor a 86%.

Apnea: ausencia de la respiración por más de 20 segundos o menos si hay bradicardia o desaturación.

Taquipnea: aumento de la frecuencia respiratoria por encima de los valores normales, habitualmente > 60 respiraciones por minuto.

Bradicardia: disminución de la frecuencia cardíaca a menos de 100 latidos por minuto.

Hipotensión arterial: tensión arterial 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad: presión sistólica < 50 en 1er. día o < 65 hasta el mes de vida.

Alteración en la perfusión: llenado capilar > 3 segundos.

Letargia: estado de sueño profundo y continuo.

Irritabilidad: propiedad del sistema nervioso central que se caracteriza por una reacción frente a los efectos de una excitación.

Convulsión neonatal: evento súbito paroxístico durante el primer mes de vida, secundario a la despolarización repetitiva de un grupo de neuronas, que ocasiona una alteración transitoria del estado neurológico, involucrando actividades anormales motoras, sensoriales o autonómicas, con o sin compromiso del estado de conciencia.

Temperatura normal en el RN: 36 a 37,5°C

Intolerancia a la alimentación: presencia de vómitos en diferentes ocasiones o de residuo gástrico >10% de la capacidad gástrica neonatal.

Abdomen distendido: aumento del perímetro abdominal > 3cms.

Ictericia: color amarillo de piel y mucosas debido a un aumento progresivo de las cifras de bilirrubinas.

Intolerancia a la glucosa: cifras de glucosa que superen los 120mg/dl de sangre.

Disminución del gasto urinario: producción de orina a cifras menores a 1ml/kg/h.

Acidosis metabólica: es un trastorno ácido/base caracterizado por depleción del bicarbonato plasmático, en muchas de las ocasiones, acompañado o no de desviación del pH sérico por debajo de 7,35.

5.1.9.3. Alcance y objetivo de la recomendación

Informar a los profesionales de la salud (médicos generales, pediatras, neonatólogos) involucrados en el cuidado directo de recién nacidos, sobre cuáles hallazgos al examen físico tienen buena sensibilidad y especificidad para detectar sepsis neonatal temprana.

5.1.9.4. Fundamentación

En los países en vías de desarrollo, la sepsis neonatal es una de las principales causas de morbilidad en el período neonatal. De ahí la importancia de detectar a tiempo en los pacientes los signos y síntomas que puedan orientar a descubrir una infección.

Los hallazgos físicos, aunados a los antecedentes y la realización de paraclínicos orientan a un diagnóstico adecuado de sepsis neonatal temprana, con el fin de instaurar un tratamiento oportuno en este grupo de pacientes de alto riesgo.

El objetivo de esta pregunta es revisar la literatura existente donde se evalúen los datos clínicos de infección más sensibles y específicos en el examen físico, que puedan servir como determinantes en el diagnóstico de sepsis temprana en los RN.

5.1.9.5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

Para responder esta pregunta se identificó una guía de práctica clínica que contesta directamente la pregunta planteada. La guía NICE: Antibiotics for Early-Onset Neonatal Infection: Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection (NICE, 2012).

La guía incluye dos estudios (Modi N, 2009; Ohlin A, 2010), ambos estudios se enfocaron en listas de signos clínicos predefinidos para la predicción de sepsis neonatal e incluyen información para RN con edades de hasta 28 días, no existen reportes que diferencien sepsis neonatal temprana de tardía.

Los estudios fueron evaluados como de baja y muy baja calidad según los estándares del sistema GRADE (ver anexo tablas de evidencia). El estudio de Modi (Modi N, 2009) fue calificado como de muy baja calidad, por partir de un estudio observacional (cohorte retrospectiva), los datos presentados no eran específicos para sepsis temprana y los autores no reportaron los intervalos de confianza. El estudio de Ohlin (Ohlin A, 2010) obtuvo una calificación baja, por partir de un estudio observacional (cohorte prospectiva) y al igual que el estudio anterior no reportaban datos para sepsis temprana, la población de estudio fue RN con sospecha de infección neonatal.

El estudio de Modi empleó información de RN pretérmino (<31 semanas), desde su presentación aguda, en los primeros 28 días de vida. Desarrolló un modelo de predicción de sepsis neonatal bacteriana confirmada (con cultivos positivos en sangre) con 12 signos clínicos, con y sin la medición de PCR.

Los signos considerados fueron los siguientes:

- Aumento en los requerimientos de oxígeno o apoyo en el ventilador.
- Aumento en el número de episodios de apnea o bradicardia.
- Hipotensión.
- Alteración en la perfusión distal (tiempo de llenado capilar <3 segundos, palidez, aspecto moteado, diferencia entre la temperatura central y periférica > 2°C).
- Intolerancia a la glucosa.
- Letargia, irritabilidad.
- Inestabilidad térmica.
- Intolerancia al inicio de la alimentación o íleo.
- Ictericia (aumento en niveles séricos de bilirrubina).
- Disminución en el gasto urinario.
- Acidosis metabólica o déficit de base > -10 mmol/l
- Terapia anticonvulsiva.

Nota: el artículo no incluye las definiciones operativas de los términos.

La presencia de signos individuales y el número total de signos presentes, con o sin respuesta aguda (PCR), fueron considerados como pruebas para predecir sepsis neonatal confirmada (cultivos positivos como prueba de referencia). La presencia de ictericia o terapia anticonvulsiva, no fue considerada dentro del análisis basado en el número total de signos, ya que no corresponde a predictores útiles cuando son considerados individualmente. Al identificar el número de signos que mejor predicen un cultivo positivo (≥ 2 signos o ≥ 3 signos), se condujeron análisis por separado de cultivos positivos para estreptococo coagulosa negativo, crecimiento bacteriano mixto y cultivos específicos para otros patógenos. Así mismo se realizó análisis entre RN a término y pretérmino.

Se concluyó que el mejor modelo corresponde a un modelo basado en ≥ 3 signos (excluyendo ictericia y terapia anticonvulsiva), con y sin respuesta aguda (PCR). La presencia de PCR positivo no mejoró la precisión del modelo de predicción, por esto la guía no consideró la prueba dentro del índice.

El segundo estudio (Ohlin) utilizó datos de RN con sospecha de sepsis neonatal (<28 días de vida) y examinó las asociaciones entre 9 signos clínicos, la medición de PCR y la presencia de sepsis neonatal con cultivo positivo.

Los signos considerados y definidos por los autores fueron los siguientes:

- Aumento en las necesidades de oxígeno: aumento en las necesidades de oxígeno para mantener una saturación entre 88 a 92% persistente por >60 minutos. Las fluctuaciones rápidas en oxígeno con una base estable no son consideradas como un aumento en los requerimientos de oxígeno.
- Apnea: presentación de eventos repetitivos de apnea (ausencia de movimientos respiratorios >20 segundos) que lleva a una intervención activa.
- Taquipnea: frecuencia respiratoria >60 respiraciones por minuto, no responde a procedimientos estandarizados por enfermería (como alteración en la temperatura de la incubadora y terapia analgésica intensiva).
- Bradicardia: frecuencia cardíaca <100 latidos por minuto registrado sobre un mínimo de 20 segundos por lo menos en tres ocasiones en un periodo de 3 h que lleve a una intervención activa.
- Hipotensión o alteración en la perfusión distal: presión arterial media en mmHg menor que edad gestacional en semanas o una disminución significativa en la presión arterial del paciente (definido como una disminución reportada al médico tratante que puede resultar en alteraciones a la terapia) o uso de medicamentos inotrópicos.
- Irritabilidad o convulsiones: clínico o por medio de EEG, se verifica que las convulsiones o irritabilidad no sean causadas por dolor.
- Intolerancia a la alimentación: dificultad para aceptar nutrición enteral, presentado como episodios de vómito repetitivos o aumento en la retención gástrica, que lleva a disminución en la frecuencia de alimentación.
- Abdomen distendido: abdomen visiblemente distendido, con o sin piel brillante, con o sin movimientos intestinales aumentados o aumento la circunferencia del abdomen.
- Ductus arterioso persistente: presencia clínica de ductus arterioso con un cortocircuito de izquierda a derecha, verificado por ecocardiograma y juicio clínico.

Este estudio fue conducido utilizando análisis de regresión para identificar factores independientes de predicción de sepsis neonatal, pero la certeza en la predicción no fue evaluada en el modelo final en términos de prueba diagnóstica. El análisis incluyó la comparación entre RN pretérmino y a término, sin embargo, los resultados reportados por los autores fueron insuficientes para permitir el cálculo de la precisión de la prueba diagnóstica por subgrupos de acuerdo a la edad gestacional.

5.1.9.6. Resumen de hallazgos de actualización de evidencia

Se realizó una actualización de la guía para el período de tiempo entre septiembre del 2011 y enero del 2012 sin identificar información adicional relevante.

5.1.9.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Basados en la evidencia presentada podemos concluir que no hay evidencia específica para sepsis neonatal temprana. Igualmente, ningún síntoma o signo clínico tiene utilidad como indicador individual para predecir sepsis temprana. El modelo de riesgo demostró que 3 o más signos clínicos tienen una utilidad moderada para la predicción de sepsis. Finalmente la evidencia no permite distinguir entre RN pretérmino y a término.

Los estudios evaluados corresponden a ensayos clínicos de muy baja calidad, no obstante, el grupo de expertos consideró que a pesar de la calidad de la evidencia, la exploración física continúa siendo una herramienta útil para efectuar el diagnóstico de sepsis neonatal, especialmente cuando es evidente la presencia de 3 o más de los signos y síntomas relacionados anteriormente.

5.1.9.8. Requisitos estructurales

Las recomendaciones sobre observación clínica y hospitalización se pueden llevar a cabo en cualquier institución que atienda recién nacidos sin importar su nivel de complejidad. En caso que se requiera hospitalización solo se puede hacer en instituciones que tengan unidad de recién nacidos, niveles II y III. Estas instituciones satisfacen los requisitos estructurales de esta recomendación.

5.1.9.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

No existe duda de los beneficios que tiene el examen físico del RN, en busca de signos clínicos de infección para la detección de sepsis temprana. No parecen existir riesgos asociados a la realización de la exploración física.

5.1.9.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los representantes de los pacientes estuvieron de acuerdo con el balance riesgo-beneficio que presentaron los expertos y no se identificó ninguna opinión que pudiera entrar en conflicto con la recomendación.

5.1.9.11. Vigencia de la recomendación

Se deben revisar estas recomendaciones en un tiempo menor de tres años o en el momento en que nuevas evidencias refuten o mejoren las recomendaciones hechas para esta pregunta clínica.

5.1.9.12. Recomendaciones para investigación

Considerar estudios con poblaciones de RN en Colombia en donde se evalúe la utilidad de signos y síntomas clínicos para realizar el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

5.1.9.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de RN con sospecha de infección en quienes se toman cultivos de sangre y se inicia manejo antibiótico ante la presencia de 3 o más signos clínicos.

5.1.9.14. Referencias Bibliográficas

- (1) Modi, N., Dore, C.J., Saraswatula, A., Richards, M., Bamford, K.B., Coello, R., Holmes, A., A case definition for national and international neonatal bloodstream infection surveillance, Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition, 94, F8-F12, 2009.
- (2) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. London: RCOG Press; 2012 Jan.
- (3) Ohlin, A., Björkqvist, M., Montgomery, S.M., Schollin, J., Clinical signs and CRP values associated with blood culture results in neonates evaluated for suspected sepsis, Acta Paediatrica, 99, 1635-1640, 2010.

5.1.10. Pregunta 10

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

5.1.10.1. Respuesta basada en la evidencia

No se recomienda utilizar estimadores de sensibilidad y especificidad sino razones de posibilidades (LR por sus siglas en inglés). Los LR asociados con diferentes niveles de recuento total de células blancas, de recuento absoluto de neutrófilos y de la razón de formas inmaduras a neutrófilos totales tiene una muy elevada capacidad de discriminación (ver tabla adjunta)

LR (Likelihood Ratio) de diversos parámetros del CH tomado después de 4 horas de vida, para el diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana

Recuento Leucocitos Totales ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	LR
0 – 4.99	80.5
5 – 9.99	6.4
10 – 14.99	1.0
15 – 19.99	0.41
≥ 20	0.16
Recuento de neutrófilos absoluto ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	
0 – 0.99	115
1 – 1.99	51.7
2 – 4.99	6.9
5 – 9.99	0.64
≥ 10	0.31
Razón Inmaduros/totales (I/T)	
0 – 0.1499	0.25
0.15 – 0.299	1.2
0.3 – 0.4499	3.1
0.45 – 0.599	8.8
≥ 0.6	10.7

Fuente: Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Dra.per D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. Pediatrics. 2010 Nov;126(5):903-9. Epub 2010 Oct 25.

5.1.10.2. **Recomendaciones**

10-A. Si se decide tomar un cuadro hemático para estudio de sepsis neonatal (ver indicaciones más adelante) se debe diferir la toma hasta al menos 4 horas de vida ya que la habilidad discriminativa de las diferentes mediciones en el hemograma es significativamente mayor cuando la muestra se toma al menos 4 h después del nacimiento.

Recomendación fuerte a favor de la intervención (diferir la toma de CH hasta la edad de 4 horas).

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

10-B. En los recién nacidos a término con bajo riesgo o sin factores de riesgo para presentar sepsis neonatal temprana (en quienes el riesgo de sepsis es menor del 2%) se recomienda NO tomar un CH para tamización o estudio de sepsis neonatal.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

Nota: En el caso de que por cualquier otra indicación se tenga información de un CH obtenido después de las 4 h del nacimiento, un conteo de leucocitos < 5000 indica un riesgo muy elevado de sepsis y

necesidad de tratamiento. Valores entre 5000 y 15000 no cambian el estimativo de probabilidad de presencia de sepsis y no ayudan a confirmar o descartar. En estos pacientes sin riesgo o con riesgo mínimo, los leucocitos >15000 prácticamente descartan el diagnóstico de sepsis (valores predictivos positivos muy inferiores a 1%).

10-C. Si se estima que el riesgo de sepsis (incidencia esperada) es moderado o bajo (inferior a 5% pero >2%) y el paciente está estable (a término y sin comorbilidades), se debe realizar un CH idealmente después de las 4 h de vida.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊖

10-D. Punto de buena práctica: En caso de que el recién nacido se esté deteriorando o los factores de riesgo sugieran una alta probabilidad de sepsis, se debe iniciar tratamiento antibiótico sin esperar los resultados del CH.

10-E. En caso de discrepancia entre los resultados del recuento total de leucocitos, el recuento absoluto de neutrófilos y la razón I/T, se recomienda actuar de acuerdo con el parámetro con el resultado más desfavorable. Por ejemplo, si la razón I/T es 0.30 (no alarmante), el recuento total de neutrófilos es 1200 por ml (sugiere que no hay sepsis) pero el recuento total de leucocitos es inferior a 5000 (altamente sugestivo de sepsis), se recomienda asumir que el niño tiene sepsis e iniciar manejo.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊖

5.1.10.3. Alcance y objetivo de la recomendación

Informar a los profesionales de la salud (médicos generales, pediatras, neonatólogos) involucrados en el cuidado directo de recién nacidos, sobre la utilidad del cuadro hemático y las medidas derivadas del mismo para la detección de sepsis neonatal temprana.

5.1.10.4. Fundamentación

El diagnóstico de sepsis en el RN puede ser una tarea difícil debido a lo inespecífico de la presentación clínica y las pocas herramientas diagnósticas disponibles, las que a su vez tienen diferentes valores predictivos para infección. Dentro de los estudios de laboratorio más comunes y fácilmente disponibles está el cuadro hemático, con el cual se busca evaluar la probabilidad de infección en un bebé con factores de riesgo.

Sin embargo, la interpretación de los datos en el cuadro hemático no es clara si se considera la falta de datos locales sobre los valores normales en el RN, además de la proliferación de estudios en donde se publican diferentes rangos para cada componente del cuadro hemático (eosinófilos, neutrófilos, plaquetas, células inmaduras). Así mismo, al momento de considerar el uso del hemograma, deben tenerse en cuenta factores que pueden alterar sus resultados como la edad del RN y si existen condiciones maternas que puedan alterar sus valores, como hipertensión.

El objetivo de esta pregunta es evaluar la evidencia disponible sobre las características operativas del cuadro hemático para el diagnóstico de infección neonatal y de acuerdo a estas generar recomendaciones para su interpretación.

5.1.10.5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

No se encontraron guías de práctica clínica o revisiones sistemáticas que sirvieran como fuente de evidencia. Después de realizar una búsqueda de la literatura, se identificaron 4 estudios (Da Silva 1995, Manucha 2002, Mahale 2010, Newman 2010) que incluían información sobre las características operativas del cuadro hemático para el diagnóstico de sepsis neonatal.

Al evaluar los estudios identificados se hace evidente que de estos 4 estudios sólo uno tiene información de RN a término o muy cercanos a término, en quienes la biología del CH es relativamente uniforme (Newman 2010). Adicionalmente, el estudio de Newman tiene información de más de 67.000 neonatos, lo que corresponde a 150 veces más sujetos que los otros tres estudios combinados. Esto hace que la información de este estudio sea la base fundamental de la evidencia presentada. Una ventaja adicional es que el estudio proporciona información muy precisa y detallada de múltiples puntos de corte para los 3 índices de interés (leucocitos, neutrófilos absolutos y razón de inmaduros a n totales), proporcionando LR estratificados que nos permiten hacer estimaciones muy precisas de probabilidades futuras (valores predictivos altos).

Los datos de este estudio recalcan que las características operativas de las diferentes mediciones en el hemograma mejoran cuando la muestra se toma después de las 4 h.

A continuación, se presenta la forma en que se interpretaría el resultado de uno de los índices:

Ejemplo:

1. Se asume un neonato que por sus características clínicas tiene una incidencia esperada (probabilidad pre-test o riesgo cuantitativo) de sepsis temprana, entre menos del 1 y el 5%. Para este caso el LR obtenido del WBC <5.000 es 80,5.

Si la frecuencia esperada de sepsis es 5%, los momios de sepsis serían 5/95 o simplificando 1/19. Si el WBC es < 5.000, los momios (ODDS) serían $1/19 \times 80,5$ u $80,5/19$, lo que al convertirlo en probabilidad daría 80,5/99,5, resultando una probabilidad post-test aproximadamente de 80%.

Este resultado se interpreta como que un neonato con una probabilidad pre-test de 5% de sepsis temprana, en quien el reporte del hemograma evidencie un recuento de leucocitos menor a 5.000, tendría una probabilidad post-test de sepsis de 80%, por lo que debería ser manejado como si tuviese sepsis probada

Por el contrario resultados entre 10 mil y 20 mil WBC tienen LR cercanos a 1 que no cambian la probabilidad y por tanto no ayudan a tomar decisiones.

Operaciones similares pueden hacerse con el recuento absoluto de N y con el índice de inmaduros/totales.

Nota

Después de finalizar la anterior revisión y la realización de las recomendaciones de acuerdo a la metodología GRADE, tuvimos disponible una guía de práctica clínica que abordó esta misma pregunta. La guía NICE: Antibiotics for Early-Onset Neonatal Infection: Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection⁶.

Esta guía fue evaluada utilizando el Instrumento AGREE II por 3 evaluadores competentes. Los resultados concluyeron una adecuada calidad metodológica de la misma. Específicamente se obtuvieron muy buenas calificaciones en los dominios “Rigor en la elaboración” (calificación 88%) e “Independencia editorial” (calificación 100%). Así mismo la evaluación global de la guía fue considerada por el grupo evaluador como muy buena por lo que puede ser considerada como base de las recomendaciones con modificaciones para optimizar la aplicabilidad local.

Los desarrolladores de la guía NICE consideraron evaluar de forma independiente la utilidad del hemograma en dos contextos diferentes. La primera en pacientes asintomáticos con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana, como herramienta para definir en quienes iniciar manejo antibiótico, y la segunda en pacientes con clínica de sepsis, y en quienes se consideraba inicio de manejo antibiótico para confirmar o descartar el diagnóstico.

Las conclusiones del grupo NICE fueron:

No recomendar la realización de hemograma en pacientes asintomáticos para definir a quiénes iniciar manejo antibiótico. Esto considerando la gran cantidad de bebés a quienes finalmente se les realizaría

al test, y el número de bebés que tendría un resultado falso positivo y por consiguiente recibirían manejo antibiótico de forma innecesaria. Anotan, sin embargo, que de considerar usarse debería tomarse al menos 4 h después del nacimiento, dado que en esos casos las características operativas de la prueba (incluyendo razón de verosimilitud positiva) serían mejores.

Adicionalmente concluyen que la evidencia encontrada para evaluar las características operativas del hemograma no fue lo suficientemente fuerte para generar recomendaciones para su uso en pacientes con manifestaciones clínicas de sepsis que están a punto de iniciar manejo antibiótico.

Con base en esta evidencia debe por tanto basarse la recomendación en consenso de expertos como se realizó en nuestro GDG.

5.1.10.6. [Resumen de hallazgos de actualización de evidencia](#)

No aplica.

5.1.10.7. [Relación entre la evidencia y las recomendaciones](#)

El grupo de expertos, a la luz de la evidencia disponible, consideró que el cuadro hemático es una prueba de tamizaje que debe ser usada en todos los RN con sospecha de infección. Con el fin de mejorar sus características operativas, éste debe ser realizado después de las primeras 4 h de vida. El marcador más útil y con mejores características operativas es el recuento de leucocitos y por tanto las recomendaciones se basan principalmente en el uso de este componente del hemograma. Sin embargo, el GDG hace claridad que cuando existen signos clínicos de sepsis, el inicio de la terapia antibiótica no debe depender del resultado del mismo.

No existe evidencia suficiente para recomendar el recuento plaquetas como marcador de infección de acuerdo a la evidencia.

5.1.10.8. [Requisitos estructurales](#)

Las recomendaciones sobre observación clínica y hospitalización se pueden llevar a cabo en cualquier institución que atienda recién nacidos sin importar su nivel de complejidad. En caso que se requiera hospitalización solo se puede hacer en instituciones que tengan unidad de recién nacidos, niveles II y III. Estas instituciones satisfacen los requisitos estructurales de esta recomendación.

5.1.10.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios del cuadro hemático y específicamente el recuento de leucocitos, se asocian con su uso como herramienta predictiva de sepsis y ayudan en la certeza del diagnóstico oportuno. Existen riesgos en el RN a quien se diagnostique erróneamente debido a los falsos positivos con el uso de antibióticos y hospitalización en un RN que probablemente no lo requiera.

5.1.10.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los representantes de los pacientes estuvieron de acuerdo con el balance riesgo beneficio que presentaron los expertos y no se identificó ninguna opinión que pudiese entrar en conflicto con la recomendación.

5.1.10.11. Vigencia de la recomendación

Se deben revisar estas recomendaciones en un tiempo menor de tres años o en el momento en que nuevas evidencias refuten o mejoren las recomendaciones hechas para esta pregunta clínica.

5.1.10.12. Recomendaciones para investigación

Considerar estudios con poblaciones de RN en Colombia en donde se evalúen la aplicabilidad de los valores sugeridos en esta recomendación para el diagnóstico de sepsis neonatal.

5.1.10.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de CH realizados en RN con riesgo de sepsis neonatal pero estables después de las 4 h de vida.

5.1.10.14. Referencias Bibliográficas

- (1) Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C reactive protein for Diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14;326-6.
- (2) Manucha V, Rusia U, Sikka M, Faridi MM, Madan N. Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. *J Paediatr Child Health*. 2002 Oct;38(5):459-64.
- (3) Mahale R, Dutta S, Ahluwalia J, Kishore SS, Narang A. Baseline illness severity does not alter accuracy of neonatal sepsis screen. *Am J Perinatol*. 2010 Apr;27(4):327-32.
- (4) Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Dra.per D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*. 2010 Nov;126(5):903-9. Epub 2010 Oct 25.

5.1.11. **Pregunta 11**

¿En RN con sospecha de sepsis neonatal temprana, la proteína C reactiva (PCR) tiene alta sensibilidad para detectar infección neonatal?

5.1.11.1. **Respuesta basada en la evidencia**

Existe evidencia de que la proteína C reactiva (PCR) tiene una baja sensibilidad para el diagnóstico inicial de sepsis neonatal temprana.

5.1.11.2. **Recomendaciones**

11-A. Debido a la baja sensibilidad de la PCR se recomienda NO emplearla como prueba inicial para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Calidad de la evidencia (en favor de la utilidad de la PCR): Muy Baja ⊖⊖⊖

Nota

Esta recomendación no afecta el uso eventual de la PCR para monitorización de recién nacidos con tratamiento antibiótico según criterio clínico experto.

5.1.11.3. **Alcance y objetivo de la recomendación**

Informar a los profesionales de la salud (médicos generales, pediatras, neonatólogos) involucrados en el cuidado directo de recién nacidos, sobre la utilidad de la PCR para la detección de sepsis neonatal temprana.

5.1.11.4. **Fundamentación**

La proteína C reactiva (PCR) es un péptido de cinco subunidades idénticas con un peso molecular de 125.000, producida en el hígado gracias al estímulo ejercido por la IL-6 liberada por los granulocitos activados. La PCR toma su nombre al observarse que forma un complejo insoluble con el C – polisacárido de *Streptococo pneumoniae*. Los niveles séricos pueden aumentar 100 a 1.000 veces como respuesta a la infección bacteriana u otras condiciones inflamatorias como infección viral, lesiones traumáticas o isquémicas, hemólisis, aspiración de meconio, entre otros.

Se ha establecido que en RN con infecciones tratadas, los niveles séricos de PCR comienzan a aumentar 6 a 8 h después del inicio de la infección y el pico se da después de 2 a 3 días. Estudios en RN sugieren que aproximadamente el 35% de los RN con cultivo positivo y el 39% de los pacientes con sepsis de inicio temprano presentan elevación de la PCR. Con estos datos algunos autores consideran que los niveles séricos de PCR no son útiles en la evaluación inicial del RN con sospecha de sepsis temprana. Sin embargo, la medición seriada de los niveles de PCR en los primeros 2 a 3 días de la enfermedad parece ser muy útil para intentar determinar la duración del tratamiento antibiótico empírico. Ensayos publicados sugieren que al menos uno de tres niveles de PCR obtenidos al momento de la evaluación inicial del RN con sospecha de sepsis y repetida 12 a 24 h más tarde fueron elevados en el 92% de los pacientes con bacteremia por gram negativos; en 64% de los pacientes con bacteremia por gram positivos y en el 79% de pacientes infectados con otros microorganismos. Valores de PCR normales en ausencia de signos clínicos sugestivos de infección, podrían indicar que el manejo antibiótico puede ser suspendido. Esta estrategia podría ayudar a reducir la duración del tratamiento empírico de los niños con hallazgos clínicos inespecíficos o en RN asintomáticos.

Se pretende realizar una revisión de la evidencia con el fin de evaluar la utilidad de la PCR para el diagnóstico temprano de sepsis neonatal de aparición temprana y generar recomendaciones sobre su uso.

5.1.11.5. [Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente](#)

No se encontraron guías de práctica clínica o revisiones sistemáticas que sirvieran como fuente de evidencia. Después de realizar una búsqueda de la literatura, se incluyeron finalmente 8 estudios (Hofer, N, 2011; Arnon S, 2007; Mathai E, 2004; Manucha, V, 2002; Resch B, 2003; Ng PC, 2004; Mahale R, 2010, Benitz WE 1998), incluyendo a 2.569 RN.

Los ensayos incluidos tuvieron gran variabilidad con respecto a los criterios de reclutamiento. En especial hubo gran heterogeneidad en cuanto al peso al nacer y edad gestacional, siendo imposible individualizar el comportamiento de la proteína C reactiva entre los subgrupos de prematuros o bajo peso al nacer. También encontramos diferencias importantes en el punto de corte para considerar las pruebas positivas, y en la técnica utilizada para cuantificarla. Así mismo los estudios resultaron heterogéneos en cuanto al patrón de referencia contra el cual se comparaban las pruebas, siendo en algunos el cultivo en sangre positivo exclusivamente y en otros el cultivo positivo o el diagnóstico clínico de sepsis probable (definido como manifestaciones clínicas, más hallazgos de laboratorios alterados pero con cultivo negativo).

Se evidencian valores de sensibilidad bajos, entre 25 y 76%. Los estimativos de valor predictivo negativo son también disímiles con valores entre 80 y 100%. La gran heterogeneidad entre los valores puede ser debida a la gran heterogeneidad clínica antes mencionada. Por lo tanto, no es adecuado metanalizar los datos para generar estimativos de resumen.

Se procedió a analizar la heterogeneidad evaluando las características operativas de la PCR cuando el estándar de referencia es cultivos positivos, o cultivos más clínica compatible (ver anexo tablas de evidencia). Se evidencia que en estos últimos casos la sensibilidad es incluso más baja, lo que puede corresponder de forma más cercana a la práctica clínica habitual. No se evidencian diferencias significativas al tener en cuenta el punto de corte utilizado.

Se concluye que la sensibilidad de la prueba es baja, por lo que no se debe utilizar la PCR como prueba única de tamizaje para sepsis neonatal temprana. El valor predictivo negativo es mejor, pero no suficiente para descartar el diagnóstico.

Finalmente, vale la pena destacar el estudio de Bomela (Bomela, H, 2000) que evaluó la PCR negativa (definida como valores menores a 10 mg/L en 2 ocasiones, la primera tomada en las 24 h y la segunda entre las 24 y 48 h) como criterio para definir el retiro de manejo antibiótico de forma temprana, en pacientes con sospecha de sepsis neonatal definido por factores de riesgo. El autor reporta que entre 100 pacientes sólo se presentó 1 caso de sepsis (1%). Lo que es compatible con alto valor predictivo negativo (99%, IC 95,6 a 99,97%) sugiriendo que la prueba puede ser de utilidad para definir retiro de manejo antibiótico dentro de las primeras 48 h de vida.

Nota

Después de revisar la evidencia con relación a las características operativas de la PCR para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana y la realización de las recomendaciones de acuerdo a la metodología GRADE, tuvimos disponible una GPC que abordó la misma pregunta, publicada en su versión preliminar en enero de 2012. Esta corresponde a la guía NICE: Antibiotics for Early-Onset Neonatal Infection: Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection.

Esta guía fue evaluada utilizando el instrumento AGREE II por tres evaluadores competentes. Los resultados concluyeron una adecuada calidad metodológica de la misma. Específicamente se obtuvieron muy buenas calificaciones en los dominios “Rigor en la elaboración” (calificación 88%) e “Independencia editorial” (calificación 100%). Así mismo la evaluación global de la guía fue considerada por el grupo evaluador muy buena, por lo que puede ser considerada como base de las recomendaciones con modificaciones para optimizar la aplicabilidad local.

Los desarrolladores de la guía consideraron evaluar de forma independiente la utilidad de la PCR en dos indicaciones clínicas diferentes. La primera en pacientes asintomáticos con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana, como herramienta para definir en quienes iniciar manejo antibiótico, y la segunda en pacientes con manifestaciones clínicas compatibles con sepsis y en quienes se decidió inicio de manejo antibiótico, en este caso se buscaba evaluar las características operativas de la prueba para definir la suspensión del mismo, si se confirmaba o descartaba el diagnóstico.

Las conclusiones del grupo NICE fueron:

- No existe suficiente evidencia que permita evaluar las características operativas de la PCR en pacientes asintomáticos para definir a quienes iniciar manejo antibiótico.
- Concluyen que la evidencia encontrada para evaluar las características operativas de la PCR no fue lo suficientemente fuerte para generar recomendaciones para su uso en pacientes con manifestaciones clínicas de sepsis que están a punto de iniciar manejo antibiótico. Aclaran sin embargo, que de considerar usarse el test no debería usarse durante las primeras 8 h de vida, dado que en este contexto no tiene utilidad clínica.
- Adicionalmente aclaran que la PCR puede ser de utilidad para definir el momento del retiro de manejo antibiótico (evaluando mediciones seriadas durante las primeras 72 h de vida).
- Con base en esta evidencia debe por tanto basarse la recomendación en consenso de expertos como se realizó en nuestro GDG.

5.1.11.6. [Relación entre la evidencia y las recomendaciones](#)

La evidencia identificada es de baja calidad metodológica, ante la sospecha de sepsis neonatal temprana en un RN a término, un resultado de PCR negativa no descarta el diagnóstico y por lo tanto no debe ser tenido en cuenta como única prueba de tamizaje.

Adicionalmente se estableció que en RN con sospecha de sepsis neonatal de inicio temprano, en quienes se ha iniciado tratamiento antibiótico empírico y sin evidencia de deterioro clínico, la toma seriada de PCR puede ser útil como marcador para definir culminación de tratamiento antibiótico.

5.1.11.7. [Requisitos estructurales](#)

Las Unidades de Recién Nacidos de niveles II y III de complejidad de atención satisfacen lo requisitos estructurales de esta recomendación.

5.1.11.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

No parecen existir beneficios con el uso de PCR como prueba inicial o de tamizaje para el diagnóstico de sepsis neonatal debido a su baja sensibilidad.

5.1.11.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los representantes de los pacientes estuvieron de acuerdo con el balance riesgo-beneficio que presentaron los expertos y no se identificó ninguna opinión que pudiera entrar en conflicto con la recomendación.

5.1.11.10. Vigencia de la recomendación

Se deben revisar estas recomendaciones en un tiempo menor de tres años o en el momento en que nuevas evidencias refuten o mejoren las recomendaciones hechas para esta pregunta clínica.

5.1.11.11. Recomendaciones para investigación

Realizar un estudio local en RN con sepsis temprana confirmada con hemocultivos y definir el comportamiento y tendencia de la PCR.

5.1.11.12. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de RN a quienes se le toma la PCR como prueba inicial para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana. (ideal 0%)

5.1.11.13. Referencias Bibliográficas

- (1) Arnon S, Litmanovitz I, Regev RH, Bauer S, Shainkin-Kestenbaum R, Dolfin T. Serum amyloid A: an early and accurate marker of neonatal early-onset sepsis. J Perinatol. 2007 May;27(5):297-302
- (2) Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachan Dra. P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. Pediatrics. 1998 Oct;102(4):E41
- (3) Bomela HN, Ballot DE, Cory BJ, Cooper PA. Use of C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. Pediatr Infect Dis J. 2000 Jun;19(6):531-5.
- (4) Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C reactive protein for Diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. Pediatr Infect Dis J. 1995;14:326-6.

- (5) Hofer N, Müller W, Resch B. Non-infectious conditions and gestational age influence C-reactive protein values in newborns during the first 3 days of life. Clin Chem Lab Med. 2011 Feb;49(2):297-302.
- (6) Mahale R, Dutta S, Ahluwalia J, Kishore SS, Narang A. Baseline illness severity does not alter accuracy of neonatal sepsis screen. Am J Perinatol. 2010 Apr;27(4):327-32.
- (7) Manucha V, Rusia U, Sikka M, Faridi MM, Madan N. Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. J Paediatr Child Health. 2002 Oct;38(5):459-64.
- (8) Mathai E, Christopher U, Mathai M, Jana AK, Rose D, Bergstrom S. Is C-reactive protein level useful in differentiating infected from uninfected neonates among those at risk of infection?. Indian Pediatr. 2004 Sep;41(9):895-900.
- (9) National Collaborating Centre for Women's and Child Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. London: RCOG Press; 2012 Jan.
- (10) Ng PC, Li G, Chui KM, Chu WC, Li K, Wong RP, Chik KW, Wong E, Fok TF. Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early-onset neonatal infection. Pediatr Res. 2004 Nov;56(5):796-803.
- (11) Resch B, Gusenleitner W, Müller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. Acta Paediatr. 2003;92(2):243-5.

5.1.12. *Pregunta 12*

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

5.1.12.1. Respuesta basada en la evidencia

Existe evidencia de que la procalcitonina tiene adecuada sensibilidad diagnóstica para la detección de sepsis neonatal temprana pero la información es heterogénea y es imposible identificar puntos de corte útiles.

5.1.12.2. Recomendaciones

12-A. Se recomienda NO utilizar rutinariamente la medición de PCT para la evaluación inicial del recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana. Aunque los resultados de investigación sugieren que puede tener una buena habilidad discriminativa, no hay suficiente información sobre puntos de corte y sus razones de posibilidades (LR por sus siglas en inglés).

Recomendación débil en contra de la intervención.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

5.1.12.3. Alcance y objetivo de la recomendación

Informar a los profesionales de la salud (médicos generales, pediatras, neonatólogos) involucrados en el cuidado directo de recién nacidos, sobre la utilidad de la procalcitonina para la detección de sepsis neonatal temprana.

5.1.12.4. Fundamentación

Para efectuar el diagnóstico de infección neonatal, actualmente se usa una metodología que incluye el interrogatorio de los antecedentes perinatales del RN, un examen físico completo y detallado y la realización de pruebas de laboratorio microbiológicas y no microbiológicas, entre los que se incluyen los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR). Últimamente, la procalcitonina (PCT) se ha considerado como un buen marcador de sepsis neonatal debido a la respuesta precoz en las infecciones sistémicas de tipo bacteriano durante el periodo neonatal, mostrando en ciertas series una alta sensibilidad y especificidad sobre todo en el primer día de vida. Se ha postulado además, que la PCT precede al aumento de la proteína C reactiva, y sus valores parecen estar relacionados con la severidad de la infección. Con estos argumentos se piensa que la PCT puede utilizarse como marcador precoz de infección bacteriana neonatal, tanto en sepsis de origen temprano, como en infecciones asociadas al cuidado de la salud (infección de origen nosocomial o también llamada sepsis neonatal tardía).

La procalcitonina se produce en las células C de la glándula tiroides, pero en situaciones de infección o sepsis se sintetiza en tejidos y órganos como el bazo, hígado, testículos, grasa o cerebro y es la hormona que precede a la calcitonina. Este péptido actúa como mediador de la respuesta inflamatoria sistémica y se eleva en presencia de productos bacterianos. El mecanismo por el cual se une a los procesos inflamatorios es desconocido. Está descrito, sin embargo, que en dichos procesos y sobre todo en las infecciones de tipo bacteriano PCT se eleva hasta 5 veces su valor normal, por lo cual se ha sugerido que pueda ser un marcador de confianza para el diagnóstico de sepsis originada por bacterias.

El objetivo de esta pregunta es revisar la evidencia existente sobre el uso de procalcitona como marcador en detección de la sepsis temprana en los RN.

5.1.12.5. [Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente](#)

La revisión de Vouloumanou publicada por la Colaboración Cochrane incluye 16 estudios clínicos y 1.959 RN para sepsis neonatal temprana y tardía. Nuestro interés se centra en los 6 artículos (Chiesa 1998; Resch 2003; Ballot 2004; Pastor Pei Dr.o JA 2007; Bender L 2008; Santuz P 2008) que analizan el uso de procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana definida como cultivo positivo en fluido corporal estéril o clínica de sepsis en las primeras 72 h de vida.

La sensibilidad de la procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana fue de 76% (IC 68-82%) y la especificidad fue de 76% (IC 60-87%). La razón de verosimilitud fue de 10 (5-22) mientras la razón de probabilidad positiva y negativa fue de 3.2 (1.8-5.7) y 0.32 (0.23-0.43) respectivamente.

A pesar de una alta heterogeneidad clínica en los estudios primarios, consideramos que no se pueden descartar los resultados de la misma ya que corresponden a la mejor evidencia disponible. La heterogeneidad se podría explicar por la inclusión de diferentes grupos poblacionales en particular la edad postnatal (a término, pretérmino) y el uso de diferentes definiciones operativas de sepsis entre los estudios incluidos.

Los diferentes puntos de corte incluidos en los estudios analizados no contribuyen de manera significativa a la heterogeneidad estadística observada. Los autores consideraron que existe suficiente homogeneidad entre los estudios para definir la consistencia en dirección del efecto pero no para evaluar el tamaño del efecto.

En conclusión, los hallazgos sugieren que la toma de PCT en el momento de presentación clínica parece tener una adecuada precisión diagnóstica y logra discriminar entre RN con sepsis neonatal y de los RN con otros diagnósticos. Sin embargo, considerando la heterogeneidad de los estudios analizados y en ausencia de una definición estandarizada para sepsis neonatal no se puede dar una recomendación definitiva. Se requieren estudios con una metodología adecuada para validar el uso rutinario de PCT como marcador para sepsis neonatal.

Como recientemente se han publicado artículos evaluando el uso de procalcitonina dentro de un algoritmo para la toma de decisiones respecto a la duración del tratamiento antibiótico, realizamos una búsqueda, identificando tres artículos (Stocker, M, 2010; Kopterides P, 2010; Stocker M, 2010) que no

cumplen con criterios de selección y no ayudan a contestar la pregunta clínica. Este tema corresponde a la agenda de investigación y se estudiará cuando otros estudios clínicos estén disponibles.

Nota

Al finalizar la revisión de la evidencia con relación a las características operativas de la procalcitonina para la detección de sepsis neonatal y la realización de las recomendaciones de acuerdo a la metodología GRADE, tuvimos disponible una guía de práctica clínica que abordó esta misma pregunta. Esta corresponde a la guía de NICE: *Antibiotics for Early-Onset Neonatal Infection: Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection* (NICE 2012).

El GDG consideró evaluar de forma independiente la utilidad de la procalcitonina en dos contextos diferentes. La primera en pacientes asintomáticos con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana, como herramienta para definir en qué casos se podía dar un manejo con antibióticos para confirmar o descartar el diagnóstico.

Las conclusiones del grupo NICE fueron:

- No se identificó evidencia respecto al uso de la procalcitonina en RN asintomáticos con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana.

En RN con clínica de sepsis, el uso de la procalcitonina durante la presentación de signos clínicos es una prueba con utilidad moderada para confirmar sepsis neonatal temprana, sin embargo no es útil para descartar sepsis neonatal temprana (evidencia de calidad baja a moderada, según calificación por sistema GRADE).

Con base en esta evidencia, la recomendación debe soportarse en el consenso de expertos, como se realizó en nuestro GDG.

5.1.12.6. Resumen de hallazgos de actualización de evidencia

No aplica.

5.1.12.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

El uso de procalcitonina como marcador de infección neonatal temprana ha sido demostrado en estudios clínicos de moderada calidad. Los hallazgos sugieren que la toma de PCT en el momento de presentación clínica tiene una adecuada precisión diagnóstica y logra discriminar RN con sepsis

neonatal. Dichas razones han llevado a sugerir que esta prueba pudiera ser útil en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal. Sin embargo, como los estudios analizados son heterogéneos en cuanto a grupos de RN, criterios de inclusión y dada la ausencia de un punto de corte estandarizado para los niveles de PCR en sepsis neonatal, no es posible dar una recomendación definitiva.

El grupo de expertos después de considerar las diferentes opiniones, además de no sugerir una recomendación específica, estuvo de acuerdo en que si la PCT está disponible, se puede utilizar como herramienta diagnóstica opcional y que las decisiones sobre el punto de corte a usar deben ser consultadas con el grupo de expertos de cada institución basado en la tecnología que se use localmente.

5.1.12.8. Requisitos estructurales

No aplica.

5.1.12.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios del uso de procalcitonina se relacionan con el diagnóstico adecuado de RN potencialmente infectados. Las desventajas se asocian con la falta de estandarización en los puntos de corte.

5.1.12.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los representantes de los pacientes estuvieron de acuerdo con el balance riesgo beneficio que presentaron los expertos y no se identificó ninguna opinión que pudiera entrar en conflicto con la recomendación.

5.1.12.11. Vigencia de la recomendación

Se deben revisar estas recomendaciones en un tiempo menor de tres años o en el momento en que nuevas evidencias refuten o mejoren las recomendaciones hechas para esta pregunta clínica.

5.1.12.12. Recomendaciones para investigación

Considerar la realización de estudios aleatorizados con poblaciones en Colombia en donde se evalúe el uso de procalcitonina como marcador de sepsis neonatal.

5.1.12.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de RN con sospecha de sepsis neonatal temprana a quienes se le tomo procalcitonina.

5.1.12.14. Referencias Bibliográficas

- (1) Ballot DE, Perovic O, Galpin J, Cooper PA. Serum procalcitonin as an early marker of neonatal sepsis. *S Afr Med J* 2004 94:851–854.
- (2) Baruti-Gafurri Z, Pacarizi H, Zhubi B, Begollp L, Topciu V. The importance of determining procalcitonin and C-reactive protein in different stages of sepsis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010 Feb;10(1):60-4.
- (3) Bender L, Thaarup J, Varming K, Krarup H, Ellermann Eriksen S, Ebbesen F. Early and late markers for the detection of early-onset neonatal sepsis. *Dan Med Bull* 2008 55:219–223.
- (4) Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, Pacifico L. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998 26:664–672.
- (5) Groselj-Grenc M, Ihan A, Pavcnik-Arnol M, Kopitar AN, Gmeiner-Stopar T, Derganc M. Neutrophil and monocyte CD64 indexes, lipopolysaccharide-binding protein, procalcitonin and C-reactive protein in sepsis of critically ill neonates and chil Dr.en Intensive Care Med (2009) 35:1950–1958 DOI 10.1007/s00134-009-1637-7.
- (6) Kopterides Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2010 Nov;38(11):2229-41.
- (7) Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2010 Nov;38(11):2229-41.
- (8) National Collaborating Centre for Women's and Chil Dr.en's Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. London: RCOG Press; 2012 Jan.
- (9) Pastor Pei Dr.o JA, de Gonzalez Dios J, Uran Moreno MM, Garcia Aviles B, De la Campillo A, Moya Benavent M. Usefulness of procalcitonin as an early diagnostic test of neonatal sepsis in newborns with risk factors for infection. *An Pediatr (Barc)* 2007 67:530–535.
- (10) Resch B, Gusenleitner W, Muller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr* 2003 92:243–245.
- (11) Santuz P, Soffiati M, Dorizzi RM, Benedetti M, Zaglia F, Biban P. Procalcitonin for the diagnosis of earlyonset neonatal sepsis: a multilevel probabilistic approach. *Clin Biochem* 200841:1150–1155.

- (12) Stocker M, Fontana M, El Helou S, Wegscheider K, Berger TM. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology*. 2010;97(2):165-74. Epub 2009 Sep 24.
- (13) Stocker M, Hop WC, van Rossum AM. Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPInS): Effect of Procalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: A multi-centre randomized superiority and non-inferiority Intervention Study. *BMC Pediatr*. 2010 Dec 8; 10:89.
- (14) Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2011 May;37(5):747-62. Epub 2011 Mar 5.
- (15) Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2003 Nov 10;3:25.
- (16) Zeitoun A, Gad S, Attia F, Abu Maziad A, Bell E. Evaluation of neutrophilic CD64, interleukin 10 and procalcitonin as diagnostic markers of early- and late-onset neonatal sepsis *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2010; 42: 299–305.

5.1.13. **Pregunta 13**

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

5.1.13.1. **Respuesta basada en evidencia**

No hay evidencia que permita estimar la validez, confiabilidad, utilidad y extrapolabilidad de las escalas sumativas.

5.1.13.2. **Recomendación**

13-A. Se recomienda NO utilizar ninguna de las escalas sumativas actualmente reportadas en la literatura. Adicionalmente y de acuerdo con los mismos principios lógicos, se recomienda fuertemente no utilizar escalas no publicadas (locales) y no validadas, de cualquier otro origen.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊖⊖⊖

5.1.13.3. Alcance y objetivo de la recomendación

Informar a los profesionales de la salud (médicos generales, pediatras, neonatólogos) involucrados en el cuidado directo de recién nacidos, sobre la utilidad de las escalas sumativas para la detección de sepsis neonatal temprana.

5.1.13.4. Fundamentación

La sepsis neonatal es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en el periodo neonatal. Ésta acarrea además severas consecuencias a corto y largo plazo en los sobrevivientes, lo cual ha motivado la necesidad de realizar un diagnóstico temprano que permita mejorar los desenlaces. Sin embargo, el diagnóstico de sepsis en las fases iniciales de la enfermedad no es fácil, especialmente porque la respuesta que el RN exhibe ante la infección es inespecífica, debido a que los signos y síntomas son similares para diferentes afecciones. Así, cuando nos enfrentamos a un RN con sospecha de sepsis neonatal temprana nos damos cuenta de las dificultades en el diagnóstico y por este motivo los clínicos han recurrido a las ayudas diagnósticas.

Los índices compuestos son representaciones cuantitativas que buscan resumir el desempeño de diferentes variables y que puede ser utilizado como un punto de partida para un análisis futuro. Algunos autores han desarrollado índices compuestos para el diagnóstico de sepsis temprana, que combinan el uso de los resultados de los diferentes índices del hemograma con PCR. El uso de estos índices cuando son aplicados a la práctica clínica ha sido limitado. Nuevos autores sugieren el uso de nuevos marcadores de infección (como interleukinas y PCR) para mejorar el desempeño de los índices compuestos, especialmente su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infección en neonatos.

Debido a la falta de herramientas que permitan el diagnóstico temprano de sepsis y con el fin de evaluar la utilidad de las escalas sumatorias descritas en la literatura para el diagnóstico de sepsis, se realizará una evaluación de la información disponible en la literatura para generar una recomendación sobre su uso en la práctica clínica.

5.1.13.5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

La búsqueda nos permitió detectar un total de tres artículos; Selimovic 2010, Manucha 2002 y Yadav 2005, que hacen referencia al uso de escalas sumativas o índices compuestos por proteína C-reactiva y las medidas derivadas del cuadro hemático.

El estudio de Selimovic (Selimovic A, 2010) considera una escala de predicción basada en el recuento total de leucocitos, el índice de inmaduros/totales, índice de inmaduros/maduros y PCR. La fórmula

planteada en el estudio fue $(WBC \times 0,01) + (I: T \text{ ratio} \times 5,7) - (I: M \text{ ratio} \times 2,9) + (PCR \times 0,01)$ y se consideró positivo con un valor mayor a 0,5 con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 89%.

El estudio de Manucha (Manucha V, 2002) propone una escala basada en parámetros hematológicos tales como: recuento total de leucocitos y neutrófilos, índice de inmaduros/totales, índice de inmaduros/maduros, recuento de bandas y plaquetas. El estudio concluye que al cumplir con mínimo tres de estos parámetros hematológicos, se tiene una sensibilidad de 86% y un valor predictivo negativo de 96% para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana. Adicionalmente concluye que el uso de la escala sumado al uso de PCR disminuye la sensibilidad y valor predictivo negativo de la misma.

El estudio de Yadav (Yadav A, 2005) hace referencia a una escala basada en el recuento total de leucocitos y neutrófilos, índice inmaduros/totales y PCR con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 83,5%. Sin embargo, el estudio no presenta una forma adecuada para operativizar la escala y no realiza una descripción de la población que permita determinar si es extrapolable o no. Por lo tanto, esta escala no es recomendable.

Los primeros dos estudios son de buena calidad metodológica sin embargo no se ha realizado una validación externa de los mismos y no se puede dar una recomendación para ser utilizada de forma global.

Nota

Al finalizar la revisión de la evidencia en relación con las características operativas de los diferentes índices derivados o compuestos para la detección de sepsis neonatal temprana y la realización de las recomendaciones de acuerdo a la metodología GRADE, tuvimos disponible una GPC que abordó la misma pregunta, la guía NICE: Antibiotics for Early-Onset Neonatal Infection: Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection (NICE 2012).

Esta GPC fue evaluada utilizando el Instrumento AGREE II por tres evaluadores competentes. Los resultados concluyeron una adecuada calidad metodológica de la misma. Específicamente se obtuvieron muy buenas calificaciones en los dominios “Rigor en la elaboración” (calificación 88%) e “Independencia editorial” (calificación 100%). La evaluación global de la guía fue considerada muy buena por el grupo evaluador, por esto puede considerarse como base de las recomendaciones con modificaciones para optimizar la aplicabilidad local.

Las conclusiones del grupo NICE fueron:

En RN asintomáticos las medidas o índices compuestas por recuento anormal de leucocitos (definido como un conteo de leucocitos ≤ 5.000 o $\geq 30.000/\text{mm}^3$) o conteo absoluto de neutrófilos ($< 1.500/\text{mm}^3$) o índice de inmaduros/maduros ($> 0,2$) no son una prueba útil para la detección o descarte de sepsis neonatal temprana en RN asintomáticos (evidencia de baja calidad, según sistema de calificación GRADE).

En RN con clínica de sepsis, las medidas compuestas basadas en PCR y/o interleuquinas o índice inmaduros/totales no son una prueba útil para la detección o descarte de sepsis neonatal temprana (evidencia de moderada calidad, según sistema de calificación GRADE).

Adicionalmente las medidas compuestas basadas en procalcitonina, PCR, interleuquinas e índice inmaduros/totales no son útiles para la detección o descarte de sepsis neonatal temprana (evidencia de baja a moderada calidad, según sistema de calificación GRADE).

La guía de NICE tuvo en cuenta los mismos artículos que nosotros evaluamos y en los que basamos nuestras conclusiones, exceptuando aquellos que hacen referencia al uso de escalas con procalcitonina e interleuquinas que no aplican a nuestra pregunta clínica y por este motivo no se consideraron.

Con base en esta evidencia, la recomendación debe soportarse en el consenso de expertos, como se realizó al interior de nuestro GDG.

5.1.13.6. [Relación entre la evidencia y las recomendaciones](#)

La evidencia en la literatura acerca de los índices compuestos o escalas sumativas en el diagnóstico de sepsis, se basa en estudios de cohorte transversal de baja calidad. Una desventaja es que cada estudio contaba con sus propios índices y cuyos resultados no fueron validados en otras poblaciones.

5.1.13.7. [Requisitos estructurales](#)

No aplica.

5.1.13.8. [Consideraciones de beneficios y riesgos](#)

El uso de las escalas sumativas podría resultar beneficioso porque es tomar decisiones basadas en un conjunto de factores sumados (escalas sumativas) que la evaluación de cada examen por separado. Los riesgos del uso de estas escalas estarían asociados con el uso de escalas no validadas y por tanto obtención de información no exacta.

5.1.13.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los representantes de los pacientes estuvieron de acuerdo con el balance riesgo-beneficio que presentaron los expertos y no se identificó ninguna opinión que pudiese entrar en conflicto con la recomendación.

5.1.13.10. Vigencia de la recomendación

Se deben revisar estas recomendaciones en un tiempo menor de tres años o en el momento en que nuevas evidencias refuten o mejoren las recomendaciones hechas para esta pregunta clínica.

5.1.13.11. Recomendaciones para investigación

El GDG considera que se debería ejecutar un estudio local en el que se analicen RN con hemocultivos positivos, comparando los resultados de quienes se usaron índices compuestos sugestivos de sepsis y los que únicamente se les realizó hemograma para predecir infección.

5.1.13.12. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de RN en quienes se emplean las escalas sumativas para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana. (ideal 0%)

5.1.13.13. Referencias Bibliográficas

- (1) Manucha V, Rusia U, Sikka M, Faridi MMA, Madan N. Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. J. Paediatr. Child Health (2002) 38, 459-464.
- (2) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. London: RCOG Press; 2012 Jan.
- (3) Selimovic A, Skokic F, Bazardzanovic M, Selimovic Z. The predictive score for early-onset neonatal sepsis. The Turkish Journal of Pediatrics 2010; 52: 139-144.
- (4) Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2003 Nov 10;3:25.
- (5) Yadav A, Wilson C.G. Prasad P.L., Menon P.K. Polymerase Chain Reaction in Rapid Diagnosis of Neonatal Sepsis. Indian Pediatrics 68:1 Volume 42 July 17, 2005.

5.1.14. **Pregunta 14**

¿En RN, hijos de madres con ruptura de membranas entre 12 y 18 h, los resultados del CH o de la PCR son útiles como parte del proceso de descarte de sepsis neonatal temprana?

5.1.14.1. **Respuesta basada en la evidencia**

No hay evidencia acerca la utilidad del hemograma y PCR en RN, hijos de madres con ruptura de membranas entre 12 y 18 h para descartar la sepsis neonatal temprana.

5.1.14.2. **Recomendaciones**

14-A. No hay evidencia suficiente para recomendar el uso del hemograma y PCR en RN con antecedente de ruptura prematura de membranas de 12 a 18 h, dado que los estudios clínicos evaluados incluyen únicamente ruptura de membranas mayor de 18 h.

14-B. Se recomienda observación clínica al lado de la madre en RN a término con antecedente de RPM de 12 a 18 h y quienes no tienen signos clínicos sugestivos de infección durante el examen físico.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja $\ominus\ominus\ominus$, recomendación basada en opinión de expertos.

14-C. En RN prematuros se recomienda hospitalizar y observar.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja $\ominus\ominus\ominus$, recomendación basada en opinión de expertos.

14-D. En estos casos y antes de realizarse la observación clínica, no se recomienda la iniciación de antibióticos o la toma de exámenes de laboratorio.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja $\ominus\ominus\ominus$, recomendación basada en opinión de expertos.

5.1.14.3. **Alcance y objetivo de la recomendación**

Asistir a los profesionales de la salud (médico general, pediatras, neonatólogos) involucrados en el cuidado directo de recién nacidos, en la decisión sobre el uso del cuadro hemático o PCR en recién nacidos hijos de madres con ruptura de membranas de 12 a 18 horas.

5.1.14.4. **Fundamentación**

En la literatura se considera como factor de riesgo para infección neonatal la presencia de ruptura de membranas mayor o igual a 18 h y se ha descrito que el uso de antibióticos en la madre durante este periodo, ha disminuido la frecuencia de sepsis en el RN. Sin embargo no existe un consenso claro acerca si tratar o no a los RN hijos de madres con RPM menor de las 18 h.

La infección asociada a sepsis neonatal temprana continúa siendo la causa de mayor morbilidad y mortalidad en los RN en los países en desarrollo y es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso con respecto al nacimiento. Por esta razón se ha considerado que efectuar un diagnóstico oportuno de la sepsis neonatal temprana podría disminuir dicha morbilidad. Para tal fin, tradicionalmente se han tenido en cuenta diferentes pruebas de laboratorio que podrían ser de ayuda en el diagnóstico de la entidad. El cuadro hemático y sus componentes es uno de los análisis de laboratorio más solicitados para iniciar el estudio de sospecha de infección en los pacientes en general, su interpretación es variable y desde hace varios años se han establecido algunos parámetros del mismo, como serían la cuenta total de leucocitos, ya sea que se encuentran aumentados o disminuidos, la caracterización del recuento diferencial de los mismos, la presencia de formas jóvenes de neutrófilos y su relación con las formas maduras, además de la presencia de trombocitopenia. Las solas características operativas del hemograma efectuado durante las primeras 24 h de edad proporcionan poca información en la evaluación del RN asintomático, por lo que se ha considerado necesario efectuar estudios complementarios de laboratorio para tratar de establecer el diagnóstico, considerándose entonces realizar la cuantificación de algunos reactantes de fase aguda de infección dentro de los cuales la más utilizada es la cuantificación de la PCR.

El objetivo de esta pregunta es revisar la evidencia disponible sobre el uso del cuadro hemático y la PCR en el diagnóstico de RN con exposición a RPM entre 12 y 18 h.

5.1.14.5. **Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente**

La búsqueda de artículos en las bases de datos para proteína C-reactiva (PCR) y cuadro hemático nos permitió detectar un total 38 artículos (20 para hemograma y 18 para PCR) que potencialmente podrían responder a la pregunta de investigación, de los cuales únicamente se seleccionaron tres artículos que hacen referencia al uso de hemograma y/o PCR en RN asintomáticos hijos de madres con ruptura de membranas (Makhoul IR, 2009; Ottolini MC, 2003; Mathai E, 2004). Ninguno de los artículos especifica que la ruptura de membranas fuera entre 12 y 24 h.

El estudio de Makhoul (Makhoul IR, 2009) es un estudio prospectivo en el que se incluyeron RN a término o cercanos al término (35-42 semanas) inicialmente asintomáticos, hijos de madres con RPM

(entre 18 y 504 h), en las que se desconocía la colonización por SGB y a quienes no se les administró antibiótico intraparto profiláctico. En este estudio se tomaron muestras de sangre de RN inmediatamente después del parto para hemograma, cultivo y PCR. Se consideró sepsis en los niños con signos clínicos de sepsis o cultivo positivo. 212 niños cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales únicamente 12 (5,7%) presentaron signos clínicos de sepsis y 1 tuvo cultivo positivo para SGB (0,47%). La sensibilidad de PCR elevada y/o anormalidades en el cuadro hemático fue de 8,3-6,2%, la especificidad de 73,5-97%, VPP 10-14,3% y VPN mayor del 94%. El estudio concluye que las anomalías en el hemograma y elevación de la PCR tienen un valor limitado para predecir sepsis en estos RN a término.

El estudio de Ottolini (Ottolini MC, 2003) evalúa RN mayores de 35 semanas asintomáticos en riesgo (hijos de madre colonizadas por SGB, ruptura de membranas mayor de 18 h, madre con fiebre y que no recibieron profilaxis intraparto adecuada). Se realizó hemograma y cultivo a 1.665 niños de los cuales 17 (1%) desarrollaron sepsis temprana por clínica. El recuento de células blancas fue anormal en 7 de los 17 con sepsis (41%) y en 447 de los 1.648 (27%) sin sepsis. Ninguno tuvo cultivo positivo. La sensibilidad y especificidad para predecir cuáles neonatos desarrollan sepsis es del 41 y 73% respectivamente. El LR positivo fue de 1,52 y el LR negativo de 0,81. Concluyen que el cultivo no ayuda en el diagnóstico de sepsis en RN asintomáticos en riesgo, así como tampoco lo hace el hemograma por lo que recomiendan observación clínica estricta las primeras 24 h.

El estudio de Mathai (Mathai E, 2004) es un estudio prospectivo en el que se incluyeron 250 RN en riesgo de desarrollar sepsis temprana (RPM, más de tres tactos vaginales después de la ruptura de membranas, fiebre intraparto, loquios fétidos, IVU no tratada o parcialmente tratada) se midieron niveles de PCR en sangre de cordón y en sangre a las 24 h. 102 RN (40,8%) tuvieron PCR elevada (≥ 6 mg/L). 10 niños desarrollaron sepsis neonatal (4%). La sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo fueron de 80, 60, 7,7 y 98,6%.

5.1.14.6. [Resumen de hallazgos de actualización de evidencia](#)

No aplica.

5.1.14.7. [Relación entre la evidencia y las recomendaciones](#)

A pesar de que los 3 estudios clínicos evalúan tangencialmente nuestra pregunta de investigación, no es posible utilizarlos directamente ya que sólo consideran ruptura de membranas mayor a 18 h y no es posible individualizar los resultados para sólo RPM de 12 a 18 h, por lo cual no son útiles para

responder a la pregunta de interés. Por lo tanto la recomendación estará basada en consenso de expertos.

5.1.14.8. [Requisitos estructurales](#)

Las recomendaciones sobre observación clínica y hospitalización se pueden llevar a cabo en cualquier institución que atienda recién nacidos sin importar su nivel de complejidad. En caso que se requiera hospitalización solo se puede hacer en instituciones que tengan unidad de recién nacidos, niveles II y III. Estas instituciones satisfacen los requisitos estructurales de esta recomendación.

5.1.14.9. [Consideraciones de beneficios y riesgos](#)

El grupo de expertos considera que no parecen existir beneficios al realizar análisis de laboratorios e iniciar tratamiento con antibióticos en RN que probablemente no lo requieran. Esta falta de beneficio neto no parece ser suficiente para compensar los riesgos de separar al bebé de la madre, retrasar el inicio de lactancia materna y exponer al RN a intervenciones potenciales para la adquisición de infección nosocomial.

5.1.14.10. [Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes](#)

Los representantes de los pacientes estuvieron de acuerdo con el balance riesgo- beneficio que presentaron los expertos y no se identificó ninguna opinión que pudiese entrar en conflicto con la recomendación.

5.1.14.11. [Vigencia de la recomendación](#)

Se deben revisar estas recomendaciones en un tiempo menor de tres años o en el momento en que nuevas evidencias refuten o mejoren las recomendaciones hechas para esta pregunta clínica.

5.1.14.12. [Recomendaciones para investigación](#)

No aplica ya que no estamos recomendando el uso de CH y PCR en RN hijos de madres con antecedente de RPM de 12 a 18 h.

5.1.14.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de RN sin signos clínicos sospechosos de infección en quienes se realizó CH y PCR con antecedente de RPM <18 h (ideal 0%).

5.1.14.14. Referencias Bibliográficas

- (1) Makhoul IR, Sprecher H, Sawaid R, Jakobi P, Smolkin T, Sujov P, Kassis I, Blazer S. Early-onset group B Streptococcus sepsis in high risk neonates born after prolonged rupture of membranes. Isr Med Assoc J. 2009 Jan;11.
- (2) Mathai E, Christopher U, Mathai M, Jana AK, Rose D, Bergstrom S. Is C-reactive protein level useful in differentiating infected from uninfected neonates among those at risk of infection? Indian Pediatr. 2004 Sep;41(9):895-900.
- (3) Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, Cason S, Ottolini MG. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. Pediatr Infect Dis J. 2003 May;22(5):430-4.

Tópico 3. Pruebas diagnósticas confirmatorias

5.1.15. Pregunta 15

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

5.1.15.1. Respuesta basada en la evidencia

No existe evidencia directa sobre cuáles son los factores asociados a un mayor riesgo de meningitis en sepsis neonatal temprana.

5.1.15.2. Recomendaciones

15-A. En RN a término o prematuros con sospecha de infección neonatal temprana (sólo dada por factores de riesgo) y quienes lucen aparentemente sanos no se debe realizar punción lumbar.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja $\ominus\ominus\ominus$, recomendación basada en opinión de expertos.

15-B. En RN con clínica de sepsis o hemocultivos positivos, se recomienda practicar una punción lumbar para descartar meningitis.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja $\oplus\ominus\ominus\ominus$, recomendación basada en opinión de expertos.

15-C. En RN con clínica de sepsis e inestabilidad hemodinámica, se recomienda que la punción lumbar se difiera hasta que el estado clínico lo permita; sin embargo se debe iniciar tempranamente cubrimiento antibiótico que incluya al sistema nervioso.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja $\ominus\ominus\ominus$, recomendación basada en opinión de expertos.

5.1.15.3. Alcance y objetivo de la recomendación

Informar a los profesionales de la salud (médico general, pediatras, neonatólogos) involucrados en el cuidado directo de recién nacidos, sobre los factores de riesgo asociados a una probabilidad de meningitis lo suficiente alta que justifique una punción lumbar.

5.1.15.4. [Fundamentación](#)

La punción lumbar es la mejor herramienta para diagnosticar meningitis. En el periodo neonatal la bacteremia puede estar acompañada de meningitis y en estos pacientes es difícil hacer diferencia por la clínica.

Se estima que la incidencia de meningitis en infección neonatal es de 0,25 a 1 × 1.000 nacidos vivos en países desarrollados y la práctica de hacer punción lumbar difiere de una institución a otra. Datos publicados sugieren que la septicemia puede coexistir con meningitis hasta en un 30%, pero también es cierto que realizar el procedimiento puede aumentar el riesgo de hipoxemia, deterioro clínico y muchos otros riesgos incluyendo punción lumbar traumática y la toma de una muestra inadecuada que puede llevar a resultados difíciles de interpretar.

Muchos de los estudios de meningitis en infección neonatal temprana no hacen diferencia entre grupos con síntomas de sepsis o aquellos que sólo tiene factores de riesgo (sospecha de infección neonatal temprana). Aunque el estudio de Visser et al. observó una alta incidencia de meningitis en las primeras 72 h de vida (1,8%) con un 15% de casos que tenían hemocultivos negativos; estudios posteriores no demostraron una incidencia tan alta. Actualmente se considera que el máximo riesgo estimado de tener meningitis es sólo del 1,1%; y en los pacientes con sospecha de infección neonatal temprana quienes sólo tienen factores de riesgo perinatales o presentan síntomas leves podría ser más baja.

Se considera revisar la evidencia disponible para contestar la pregunta ya que es importante identificar a la población en riesgo de meningitis en quienes realizar la punción lumbar.

5.1.15.5. [Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente](#)

Para contestar esta pregunta se consideró necesario evaluar dos puntos: 1) ¿cuál es la prevalencia de meningitis bacteriana en RN con sospecha de sepsis neonatal temprana? y 2) ¿cuáles características del RN (factores de riesgo o manifestaciones clínicas) se asocian con un mayor riesgo de meningitis? Esto con la intención de determinar los casos en los que se sobrepasaría el umbral diagnóstico (probabilidad por encima de la cual debería realizarse la punción lumbar, a pesar de los riesgos que implica).

Para contestar la primera parte de la pregunta se realizó una búsqueda de la literatura identificando una guía de práctica clínica que contesta la pregunta planteada. La guía NICE: *Antibiotics for Early-Onset Neonatal Infection: Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection* (NICE 2012).

La evidencia identificada en la guía con relación a la prevalencia de meningitis bacteriana en RN con sospecha de sepsis neonatal temprana se presenta en anexos tablas de evidencia. Nueve estudios (Visser, V.E, 1979; Philip, AG, 1980; Schwersenski, J., 1991; Hachey; W.E 1992; Hall, R.T., 1995; Heimler, R, 1995; Prabhakar,B.R, 1999; ; Garges, H.P 2006; Ansong AK, 2009), todos realizados en Estados Unidos, reportan una prevalencia de meningitis bacteriana de 0 a 2,1%. De ellos, 4 estudios reportan la prevalencia de sepsis, específicamente en RN durante las primeras 72 h de vida (Amsong, Hall, Vissey y Heimler) con prevalencias entre 0,3 y 1,8%. Es importante destacar que todos estos estudios fueron calificados con muy baja calidad por los evaluadores de la guía.

Para determinar los casos especiales en los que se indicaría la realización de punción lumbar es necesario evaluar la segunda parte de nuestra pregunta: cuáles características del RN (factores de riesgo o manifestaciones clínicas) se asocian con un mayor riesgo de meningitis, tema que está cubierto por otra guía de NICE: *Bacterial Meningitis and Meningococcal Septicemia in Children* (NICE 2010). Esta guía sólo responde a la pregunta para RN con sepsis tardía y por tanto quedó excluida de nuestra revisión. En la guía de manejo antibiótico hay referencias a datos de factores de riesgo para meningitis pero no hay ningún estudio diferente a los reportados en la guía de meningitis bacteriana.

5.1.15.6. Resumen de hallazgos de actualización de evidencia

Al realizar la búsqueda de actualización de la guía tanto para prevalencia como para factores de riesgo, no se encontró ningún artículo relevante.

5.1.15.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Los datos presentados como evidencia para responder a la pregunta sobre cuál es la prevalencia de meningitis bacteriana en RN con sospecha de sepsis neonatal temprana se basó en los datos de la guía, no se obtuvo información adicional en el proceso de actualización de la búsqueda.

Para la pregunta sobre cuáles características del RN (factores de riesgo o manifestaciones clínicas) se asocian con un mayor riesgo de meningitis no se encontró evidencia directa, sólo se identificó información en RN con sepsis tardía, la cual no se tuvo en cuenta, la recomendación en este tema fue basada en consenso de expertos.

5.1.15.8. Requisitos estructurales

Las Unidades de Recién Nacidos de niveles II y III de complejidad de atención satisfacen lo requisitos estructurales de esta recomendación.

5.1.15.9. [Consideraciones de beneficios y riesgos](#)

Los beneficios de realizar la PL en RN están asociados con la necesidad de descartar el diagnóstico de meningitis, debido a que este grupo de RN están en mayor riesgo debido a su inmadurez. Además, el diagnóstico de meningitis en el RN dicta el tiempo que debe permanecer en tratamiento antibiótico. No diagnosticar a un RN con meningitis o realizar tratamiento inadecuado se asocia con consecuencias devastadoras a largo plazo. Sin embargo, el análisis del líquido cefalorraquídeo debe de ser interpretado con precaución y es importante que el procedimiento sea realizado por manos expertas minimizando las complicaciones.

El grupo de expertos consideró el balance de beneficios y riesgos de acuerdo a la presencia o no de clínica de sepsis.

- En RN (a término o prematuros) con clínica de sepsis: el GDG considera que hay beneficios con aceptación de los riesgos en la realización de PL.
- En RN (a término o prematuros) que **no** presenten clínica de sepsis: se considera que los riesgos superan los beneficios por lo cual no se debe realizar la PL. Para este grupo de RN a término o prematuros que NO presenten clínica de sepsis se considera que debido a la baja incidencia de meningitis en este grupo de pacientes y el riesgo de interpretaciones del líquido cefalorraquídeo no acertadas, se podría considerar no realizar una PL.

5.1.15.10. [Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes](#)

Los representantes de los pacientes estuvieron de acuerdo con el balance riesgo-beneficio que presentaron los expertos y no se identificó ninguna opinión que pudiese entrar en conflicto con la recomendación.

5.1.15.11. [Vigencia de la recomendación](#)

Se deben revisar estas recomendaciones en un tiempo menor de tres años o en el momento en que nuevas evidencias refuten o mejoren las recomendaciones hechas para esta pregunta clínica.

5.1.15.12. [Recomendaciones para investigación](#)

Ninguna en este tema.

5.1.15.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de RN con signos clínicos de sepsis en quienes se realizó el procedimiento (punción lumbar).

5.1.15.14. Referencias Bibliográficas

- (1) Ansong,A.K., Smith,P.B., Benjamin,D.K., Clark,R.H., Li,J.S., Cotten,C.M., Mangum,B., Garges,H.P., Benjamin,D.K.,Jr., Group B streptococcal meningitis: cerebrospinal fluid parameters in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis, *Early Human Development*, 85, S5-S7, 2009.
- (2) Garges,H.P, Moody,M.A, Cotten,C.M, Smith,P.B, Tiffany,K.F, Lenfestey,R, Li,J.S, Fowler,V.G.,Jr, Benjamin,D.K.,Jr. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters?, *Pediatrics*, 117, 1094-1100, 2006
- (3) Hachey,W.E., Wiswell,T.E., Limitations in the usefulness of urine latex particle agglutination tests and hematologic measurements in diagnosing neonatal sepsis during the first week of life, *Journal of Perinatology*, 12, 240-245, 1992
- (4) Hall,R.T., Kurth,C.G., Value of negative nose and ear cultures in identifying high-risk infants without early-onset group B streptococcal sepsis, *Journal of Perinatology*, 15, 356-358, 1995
- (5) Heimler,R., Nelin,L.D., Billman,D.O., Sasidharan,P., Identification of sepsis in neonates following maternal antibiotic therapy, *Clinical Pediatrics*, 34, 133-137, 1995
- (6) National Collaborating Centre for Women's and Chil Dr.en's Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. London: RCOG Press; 2012 Jan.
- (7) National Collaborating Centre for Women's and Chil Dr.en's Health (UK). Management of bacterial meningitis and meningococcal septicemia in chil Dr.en and young people younger than 16 years in primary and secondary care. London: RCOG Press; 2010 June.
- (8) Philip,A.G., Hewitt,J.R., Early diagnosis of neonatal sepsis, *Pediatrics*, 65, 1036-1041, 1980
- (9) Prabhakar,B.R., Campe,J., Prabhakar,K., Rahman,A., Lumbar puncture in suspected neonatal sepsis, *Chil Dr.en's Hospital Quarterly*, 11, 15-17, 1999
- (10) Schwersenski,J., McIntyre,L., Bauer,C.R., Lumbar puncture frequency and cerebrospinal fluid analysis in the neonate, *American Journal of Diseases of Chil Dr.en*, 145, 54-58, 1991
- (11) Visser,V.E., Hall,R.T., Urine culture in the evaluation of suspected neonatal sepsis, *Journal of Pediatrics*, 94, 635-638, 1979.

5.1.16. **Pregunta 16**

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

5.1.16.1. **Respuesta basada en la evidencia**

No existe evidencia directa sobre cuáles son los factores asociados a un mayor riesgo de neumonía en sepsis neonatal temprana.

5.1.16.2. **Recomendaciones**

16-A. Se recomienda no tomar radiografías de tórax de manera rutinaria en RN con sospecha de sepsis neonatal temprana si no presentan síntomas respiratorios.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja $\Theta\Theta\Theta$, recomendación basada en opinión de expertos.

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

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja $\Theta\Theta\Theta$, recomendación basada en opinión de expertos.

5.1.16.3. **Alcance y objetivo de la recomendación**

Informar a los profesionales de la salud (médico general, pediatras, neonatólogos) involucrados en el cuidado directo de recién nacidos, sobre los factores de riesgo asociados a una probabilidad de neumonía lo suficiente alta que justifique tomar una radiografía de tórax.

5.1.16.4. **Fundamentación**

Al analizar los desenlaces a corto y largo plazo asociados con la sepsis neonatal, se han propuesto diferentes métodos diagnósticos que permiten la identificación temprana de los RN afectados. Dentro de estos métodos de diagnóstico, la radiografía de tórax ha sido considerada por algunos clínicos como parte del arsenal diagnóstico para utilizar en el RN con sospecha de infección.

En algunas instituciones se ha instaurado la realización de radiografía de tórax de forma rutinaria en el RN posiblemente infectado. Existe evidencia que soporta el uso de radiografía de tórax en el RN con sospecha de asfixia y quien presenta signos respiratorios, sin embargo la mayoría de estos estudios han sido realizados en niños de 0 a 3 meses lo cual puede generar sesgos cuando se trata de generalizar los hallazgos a la población neonatal. Aunque no parece haber dudas sobre realizar una radiografía de tórax en el RN con síntomas respiratorios, no sucede lo mismo con el RN en quien se sospecha infección, pero no tiene síntomas de origen respiratorio. Varios autores están en contra del uso generalizado de rayos X en RN quienes no presenten síntomas al examen físico. Así mismo sugieren considerar los efectos adversos asociados con la exposición a radiación innecesaria en este grupo de pacientes.

Por la falta de información uniforme con relación al uso de radiografías de tórax en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana se realizó una búsqueda de la evidencia tratando de identificar factores de riesgo en los RN con sospecha de sepsis y en quienes se justifique la realización de una radiografía de tórax.

5.1.16.5. [Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente](#)

Para contestar esta pregunta se identificó una guía de práctica clínica que contesta directamente la pregunta planteada. La guía NICE: *Antibiotics for Early-Onset Neonatal Infection: Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection* (NICE 2012). La guía identificada no encontró evidencia respecto a la pregunta y basó su recomendación en consenso de expertos.

5.1.16.6. [Resumen de hallazgos de actualización de evidencia](#)

Se realizó una actualización de la guía de NICE 2012 (ver anexo tablas de evidencia), para el periodo de tiempo entre septiembre del 2011 y enero del 2012.

Seguida la búsqueda se identificaron dos títulos que parecían pertinentes: el estudio de Mussi-Pinhata 2004 y el estudio de Leonidas 1977. Sin embargo ninguno de estos dos estudios presentan los datos operativos de la radiografía de tórax, al igual que no mencionan los factores de riesgo que ameriten realizar una radiografía de tórax. Adicionalmente era imposible individualizar a los pacientes con sepsis temprana de aquellos con sepsis tardía. Por este motivo, los artículos fueron excluidos.

5.1.16.7. [Relación entre la evidencia y las recomendaciones](#)

Como no se encontró evidencia para responder la pregunta, la recomendación estará basada en el consenso de expertos.

5.1.16.8. Requisitos estructurales

Las Unidades de Recién Nacidos de niveles II y III de complejidad de atención satisfacen los requisitos estructurales de esta recomendación.

5.1.16.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

El GDG consideró como beneficios del NO uso de radiografías de tórax en RN con sospecha de sepsis, la menor exposición de estos RN a radiación y disminución de los costos asociados. Además, se tuvo en cuenta la dificultad en la valoración de los hallazgos en estos RN en los que usualmente los hallazgos anatómicos (timo) pueden producir confusión, haciendo difícil su interpretación y ocasionando un sobrediagnóstico y por ende, exceso en el uso de antibióticos.

Sin embargo, en pacientes con clínica respiratoria, la radiografía de tórax puede ser beneficiosa como ayuda que contribuya a establecer un diagnóstico diferencial con otras patologías respiratorias no infecciosas.

5.1.16.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los representantes de los pacientes estuvieron de acuerdo con el balance riesgo-beneficio que presentaron los expertos y no se identificó ninguna opinión que pudiese entrar en conflicto con la recomendación.

5.1.16.11. Vigencia de la recomendación

Se deben revisar estas recomendaciones en un tiempo menor de tres años o en el momento en que nuevas evidencias refuten o mejoren las recomendaciones hechas para esta pregunta clínica.

5.1.16.12. Recomendaciones para investigación

Ninguna en este tema.

5.1.16.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de RN a quienes se les efectuó una radiografía de tórax y quienes presentaban sintomatología respiratoria.

5.1.16.14. [Referencias Bibliográficas](#)

- (1) Leonidas J.C. Hall R.T. Beatty E.C. Fellows R.A. Radiographic findings in early onset neonatal group B streptococcal septicemia. Pediatrics (1977) 59:6 sup.II (1006-1011). Date of Publication: 1977.
- (2) Mussi-Pinhata M.M. Nobre R.A. Martinez F.E. Jorge S.M. Silveira Ferlin M.L. Lopes Goncalves A. Early-onset bacterial infection in Brazilian neonates with respiratory distress: A hospital-based study Journal of Tropical Pediatrics (2004) 50:1 (6-11). Date of Publication: February 2004.
- (3) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. London: RCOG Press; 2012 Jan

5.1.17. [Pregunta 17](#)

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

5.1.17.1. [Respuesta basada en la evidencia](#)

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

5.1.17.2. [Recomendación](#)

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

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖⊖

5.1.17.3. [Alcance y objetivo de la recomendación](#)

Informar a los profesionales de la salud (médico general, pediatras, neonatólogos) involucrados en el cuidado directo de recién nacidos, sobre la utilidad del urocultivo como prueba confirmatoria para sepsis neonatal temprana.

5.1.17.4. [Fundamentación](#)

Se conoce que la causa más frecuente de muerte en unidades de cuidados neonatales a nivel mundial es la sepsis neonatal. Para la detección de sepsis neonatal se han descrito como parte de la misma efectuar un adecuado interrogatorio con respecto a los antecedentes perinatales del paciente, la búsqueda de signos clínicos de infección durante la exploración física y la comprobación de tal infección mediante algunos exámenes de laboratorio, dentro de los cuales se incluye el urocultivo. Durante mucho tiempo, se ha efectuado la toma de este examen para identificar si la infección urinaria es el foco primario de la sepsis y si dicha infección es parte de la misma.

Con base en las consideraciones descritas, el objetivo de esta pregunta es revisar la evidencia existente en cuanto a la sensibilidad y especificidad del urocultivo como un componente más en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

5.1.17.5. [Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente](#)

De la búsqueda de guías se identificó una GPC (NICE 2012) que contesta directamente la pregunta planteada. La guía NICE: Antibiotics for Early-Onset Neonatal Infection: Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection. Se identificaron 1.146 estudios, de los cuales se revisaron en texto completo 115. De estos, 26 fueron incluidos en el análisis de las diferentes pruebas diagnósticas y sólo un estudio fue seleccionado específicamente para evaluar el urocultivo.

El estudio de Visser (Visser V.E, 1979) evaluó el urocultivo como prueba diagnóstica para predecir infección bacteriana dentro de las primeras 72 h de vida, utilizando el hemocultivo como patrón de referencia. Los datos de las características operativas de la prueba se presentan en el anexo tablas de evidencia. Se consideró que este estudio proporciona una calidad de evidencia baja para generar recomendaciones dada la imprecisión del estimativo por el bajo número de eventos.

Con esta información se considera que el urocultivo es una prueba muy útil para confirmar el diagnóstico de sepsis neonatal, pero no para descartarla.

La guía NICE (NICE 2012) adicionalmente tiene en cuenta la baja prevalencia de infección de vías urinarias en pacientes con sepsis neonatal temprana encontrada en diferentes poblaciones (Visser VE, 1979; Hachey W.E, 1992; Philip A.g, 1980; Tamim M.m, 2003) (entre 0% y 1.6%)

La recomendación formal de este grupo, considerando la baja prevalencia de la infección de vías urinarias con sospecha de infección neonatal temprana y la baja capacidad del examen para descartar el diagnóstico, es la de evitar el urocultivo como parte del estudio de sepsis neonatal temprana.

5.1.17.6. [Resumen de hallazgos de actualización de evidencia](#)

Se realizó una actualización de la guía para el periodo de tiempo entre septiembre 2011 y enero 2012, usando las bases de datos Medline y EMBASE con los mismos términos empleados por el GDG. Específicamente se usaron los términos: URINE [analysis, microbiology] AND neonatal sepsis, sin identificar estudios adicionales relevantes.

5.1.17.7. [Relación entre la evidencia y las recomendaciones](#)

La revisión de la evidencia es de baja calidad y no sugiere beneficios con el uso de urocultivo para el diagnóstico de sepsis en el RN.

5.1.17.8. [Requisitos estructurales](#)

No aplica.

5.1.17.9. [Consideraciones de beneficios y riesgos](#)

El grupo de expertos consideró que aun cuando sea posible afirmar que un urocultivo positivo confirma sepsis temprana, cuando el resultado del mismo es negativo, esto no descarta la presencia de sepsis. Al tener en cuenta los riesgos asociados (prueba dolorosa e incómoda, sentimientos de aprehensión de los padres hacia la prueba, falta de buenas características operativas, contaminación de la prueba lo que dificulta su interpretación) el balance entre riesgos y beneficios no recomienda su uso rutinario.

5.1.17.10. [Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes](#)

Los representantes de los pacientes estuvieron de acuerdo con el balance riesgo- beneficio que presentaron los expertos y no se identificó ninguna opinión que pudiera entrar en conflicto con la recomendación.

5.1.17.11. Vigencia de la recomendación

Se deben revisar estas recomendaciones en un tiempo menor de tres años o en el momento en que nuevas evidencias refuten o mejoren las recomendaciones hechas para esta pregunta clínica.

5.1.17.12. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de RN con signos clínicos de sepsis en quienes se realizó un urocultivo. (ideal 0%)

5.1.17.13. Referencias Bibliográficas

- (1) Hachey,W.E., Wiswell,T.E., Limitations in the usefulness of urine latex particle agglutination tests and hematologic measurements in diagnosing neonatal sepsis during the first week of life, Journal of Perinatology, 12, 240-245, 1992
- (2) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. London: RCOG Press; 2012 Jan.
- (3) Philip ,A.G., Hewitt,J.R., Early diagnosis of neonatal sepsis, Pediatrics, 65, 1036-1041, 1980.
- (4) Tamim,M.M., Alesseh,H., Aziz,H., Analysis of the efficacy of urine culture as part of sepsis evaluation in the premature infant, Pediatric Infectious Disease Journal, 22, 805-808, 2003
- (5) Visser,V.E., Hall,R.T., Urine culture in the evaluation of suspected neonatal sepsis, Journal of Pediatrics, 94, 635-638, 1979.

Tópico 4. Tratamiento para sepsis neonatal temprana

5.1.18. **Pregunta 18**

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

5.1.18.1. Respuesta basada en la evidencia

Hay evidencia que el uso del esquema de ampicilina más aminoglucósido como primera línea tiene un perfil de efectividad y seguridad adecuado y no es diferente del uso de penicilina y aminoglicósido.

5.1.18.2. Recomendación

18-A. En RN pretermino y a término, se recomienda como esquema antibiótico inicial para infección neonatal temprana: ampicilina y gentamicina. Se sugiere monitorizar las tasas de fracaso terapéutico y los perfiles de sensibilidad a los antibióticos en los gérmenes identificados en cada institución, para guiar de forma más precisa la escogencia de esquemas antibióticos de primera línea.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Nivel de evidencia: Muy baja ⊖⊖⊖

5.1.18.3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los profesionales de la salud (pediatras, neonatólogos) involucrados en el cuidado directo de recién nacidos, en la decisión sobre cual esquema antibiótico es adecuado en términos de efectividad y seguridad para el tratamiento de sepsis neonatal temprana.

5.1.18.4. Fundamentación

Para el tratamiento de la sepsis neonatal temprana se han escogido antimicrobianos empíricos que han demostrado ser efectivos y han contribuido a la disminución de la morbilidad y mortalidad neonatal. En la práctica, la toma de hemocultivos previo al inicio de antibióticos ha ayudado a conocer el porcentaje de pacientes que cursan con bacteremia, el tipo de germen y su sensibilidad antibiótica, justificando el uso de antibióticos cuando se comprueba la presencia de sepsis. Entre las muchas dificultades que se presentan para hacer el diagnóstico de sepsis en infección neonatal temprana está el uso de antibióticos utilizados en la madre durante el trabajo de parto ya que disminuye la positividad de los hemocultivos en el RN y sin este “patrón de oro”, el médico muchas veces debe decidir el esquema y tiempo de duración del antibiótico mediante la clínica, que es inespecífica debido a que, por la inmadurez del neonato, los signos y síntomas clínicos son similares en patologías infecciosas como en no-infecciosas.

Otra manera de evaluar la buena respuesta a la terapia antimicrobiana es mediante el control de hemocultivos negativos, posterior al cual se ha considerado dar adicionalmente varios días de antibióticos; aunque esta estrategia se considera adecuada y lógica, existen muy pocos estudios que permitan evaluar su utilidad.

Los ensayos clínicos reportados en la literatura para evaluar el mejor esquema antibiótico en sepsis neonatal temprana mezclan RN prematuros y a término para comparar antibióticos de bajo y amplio espectro con o sin gentamicina y miden como desenlace primario mortalidad a los 7 días o falla terapéutica que requiera cambio de antibiótico. Estos ensayos permiten evaluar cual esquema podría ser más eficaz.

Se considera revisar la evidencia de esta pregunta ya que es importante identificar cuál es el esquema antibiótico ideal para utilizar en sospecha de infección neonatal temprana.

5.1.18.5. [Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente](#)

Para contestar esta pregunta se identificó una guía de práctica clínica que contesta directamente la pregunta planteada. La guía NICE: Antibiotics for Early-Onset Neonatal Infection: Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection (NICE, 2012).

Se identificaron dos estudios clínicos aleatorizados que comparaban la efectividad de esquemas basados en uso de betalactámicos más aminoglucósido entre sí o con diferentes antibióticos. Un estudio reportó en dos artículos la evaluación de efectividad de penicilina G más gentamicina comparado con ampicilina y gentamicina (Hall, MA, 2012; Isaacs D, 2012). El otro estudio evaluó la efectividad de penicilina G más gentamicina comparado con ceftazidime, pero fue excluido ya que no considero la mortalidad neonatal como desenlace de interés. (Metsvaht T, 2010).

La recomendación de la guía se basa en un estudio realizado en una unidad de cuidado intensivo en Estonia (Metsvaht 2010). En este estudio no hubo diferencias en las tasas de falla terapéutica, mortalidad a 7 días, mortalidad en la UCIN o colonización con bacterias gram negativas resistentes a ampicilina entre RN tratados para sepsis neonatal temprana con penicilina G más gentamicina comparado con aquellos que recibieron tratamiento con ampicilina más gentamicina. Sin embargo, hubo una tasa más baja de mortalidad en la UCIN en RN menores a 26 semanas de edad gestacional quienes recibieron ampicilina más gentamicina comparado con aquellos que recibieron penicilina G más gentamicina. El tratamiento con ampicilina más gentamicina resultó en más RN colonizados con *Staphylococo haemolyticus* y *Staphylococo hominis* y una mayor duración de la colonización comparado con aquellos que recibieron tratamiento con penicilina G y gentamicina. El tratamiento con ampicilina más gentamicina no afectó el número de RN colonizados con *Klebsiella pneumoniae*, pero aquellos que sí estaban colonizados tuvieron una mayor duración de la colonización que los que recibieron Penicilina G más gentamicina. El tratamiento con ampicilina más gentamicina resultó en un menor número de RN colonizados con *Enterococcus species* y *Staphylococo aureus* y una menor duración de la colonización comparado con el tratamiento con penicilina G más gentamicina. El tratamiento con ampicilina más gentamicina no afectó el número de RN colonizados con especie *Acinetobacter* resistentes a ampicilina o *Enterobacter cloacae*, pero aquellos colonizados con especie *Acinetobacter* resistente a ampicilina tuvieron una menor duración de la colonización que aquellos que recibieron penicilina G mas gentamicina.

5.1.18.6. Resumen de hallazgos de actualización de evidencia

En la actualización de la búsqueda de la guía no se obtuvieron estudios relevantes para responder la pregunta de investigación.

5.1.18.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Comparando la evidencia disponible de la utilidad del esquema ampicilina más gentamicina y al no encontrarse evidencia de otros esquemas como la ampicilina mas amikacina; se recomienda el uso de ampicilina más gentamicina como antibióticos iniciales en RN con sospecha de sepsis o sepsis comprobada, por el espectro limitado de dicho esquema y los bajos costos del tratamiento.

5.1.18.8. Requisitos estructurales

Las Unidades de Recién Nacidos de niveles II y III de complejidad de atención satisfacen lo requisitos estructurales de esta recomendación.

5.1.18.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Consideramos que el beneficio de dar tratamiento antibiótico con ampicilina más gentamicina supera los riesgos de ototoxicidad y nefrotoxicidad por aminoglucósidos. Se asume el riesgo de colonización por *Staphylococo haemolyticus* y *Staphylococo hominis* ya que son gérmenes que tienen un comportamiento menos agresivo si se compara con la colonización por *Enterococcus species* y *Staphylococo aureus* que se presentan en los RN que reciben penicilina G más aminoglucósido.

5.1.18.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los representantes de los pacientes estuvieron de acuerdo con el balance riesgo-beneficio que presentaron los expertos y no se identificó ninguna opinión que pudiese entrar en conflicto con la recomendación.

5.1.18.11. Vigencia de la recomendación

Se deben revisar estas recomendaciones en un tiempo menor de tres años o en el momento en que nuevas evidencias refuten o mejoren las recomendaciones hechas para esta pregunta clínica.

5.1.18.12. Recomendaciones para investigación

Se sugiere realizar estudios en donde se compare el uso de amikacina versus gentamicina. Así mismo vale la pena evaluar la efectividad de cursos cortos de tratamiento (5) días vs. cursos largos (7-10 días).

5.1.18.13. **Indicadores de adherencia sugeridos**

Proporción de RN con sospecha de sepsis a quienes se les aplicó el esquema antibiótico recomendado.

5.1.18.14. **Referencias Bibliográficas**

- (1) Hall MA., Wain S., Pallett A., Faust SN. Empirical antibiotics for suspected early neonatal sepsis. Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition (2012) 97:1 (F75). Date of Publication: January 2012
- (2) Isaacs D. Empirical antibiotics for suspected neonatal sepsis. Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition (2012) 97:1 (F75-F76). Date of Publication: January 2012.
- (3) Metsvaht,T., Ilmoja,M.L., Parm,U., Maipuu,L., Merila,M., Lutsar,I., Comparison of ampicillin plus gentamicin vs. penicillin plus gentamicin in empiric treatment of neonates at risk of early onset sepsis. Acta Paediatrica: 99; 665-672, 2010
- (4) National Collaborating Centre for Women's and Child Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. London: RCOG Press; 2012 Jan.
- (5) Parm,U., Metsvaht,T., Sepp,E., Ilmoja,M.L., Pisarev,H., Pauskar,M., Lutsar,I., Impact of empiric antibiotic regimen on bowel colonization in neonates with suspected early onset sepsis, European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 29, 807-816, 2010.
- (6) Snelling,S., Hart,C.A., Cooke,R.W., Cefazidime or gentamicin plus benzylpenicillin in neonates less than forty-eight hours old, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 12 Suppl A, 353-356, 1983.

5.1.19. **Pregunta 19**

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

5.1.19.1. **Respuesta basada en la evidencia**

No existe evidencia directa que apoye la decisión sobre la duración óptima del tratamiento antibiótico en RN con sospecha de sepsis neonatal temprana y resultado de hemocultivos negativos. Una guía generada por una entidad de elevada credibilidad (NICE) propone, a partir de un consenso de expertos, que para el Reino Unido la duración del tratamiento debe ser de 5 a 7 días.

5.1.19.2. Recomendaciones

19-A. En RN con sospecha de infección, con hemocultivos negativos y con evolución clínica favorable, se recomienda suspender el tratamiento antibiótico entre las 48 y 72 h.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja $\ominus\ominus\ominus$, recomendación basada en opinión de expertos.

19-B. En RN con sospecha de infección, con hemocultivos negativos y clínica sospechosa de infección (o sin evolución clínica favorable), se recomienda continuar el tratamiento antibiótico por 5 a 7 días.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja $\ominus\ominus\ominus$, recomendación basada en opinión de expertos.

19-C. En caso de pobre respuesta o fracaso terapéutico, debe pasar a segunda línea de antibiótico, consideración que debe ser consultada con un experto local (servicio de infectología) y que escapa del alcance de la presente guía.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja $\ominus\ominus\ominus$, recomendación basada en opinión de expertos.

5.1.20. *Pregunta 20*

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

5.1.20.1. Respuesta basada en la evidencia

No existe evidencia directa que apoye la decisión sobre la duración óptima del tratamiento antibiótico en RN con sospecha de sepsis neonatal temprana y resultado de hemocultivos positivos. Una guía generada por una entidad de elevada credibilidad (NICE) propone, a partir de un consenso de expertos que, para el Reino Unido la duración del tratamiento debe ser de 7 días.

5.1.20.2. Recomendaciones

20-A. En RN con hemocultivos positivos y con evolución clínica favorable, se recomienda completar 7 días de tratamiento antibiótico.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja $\ominus\ominus\ominus$, recomendación basada en opinión de expertos.

20-B. En caso de pobre respuesta o fracaso terapéutico, debe pasar a segunda línea de antibiótico, consideración que debe ser consultada con un experto local (servicio de infectología) y que escapa del alcance de la presente guía.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja $\ominus\ominus\ominus$, recomendación basada en opinión de expertos.

5.1.20.3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los profesionales de la salud (pediatras, neonatólogos) involucrados en el cuidado directo de recién nacidos, en la decisión sobre la continuidad del tratamiento antibiótico según el resultado del hemocultivo.

5.1.20.4. Fundamentación preguntas 19 y 20

Se conoce que la causa más frecuente de muerte en unidades de cuidados neonatales a nivel mundial es la sepsis neonatal. Ante la sospecha de sepsis en el RN se determinan diferentes conductas que incluyen, la hospitalización en una unidad neonatal, la toma de exámenes paraclínicos (hemocultivos), además se inician de forma empírica antibióticos endovenosos que por lo general deben tener cubrimiento para atacar gérmenes tanto gram positivos como gram negativos. Debido a la incidencia de sepsis neonatal temprana por estreptococo del grupo B, habitualmente se inicia una penicilina y para los gérmenes gram negativos un aminoglucósido.

Aún no hay consenso que defina por cuánto tiempo se deben administrar dichos antibióticos de acuerdo con los resultados de los hemocultivos. La literatura tampoco es clara en este aspecto y en muchas de las ocasiones la práctica individualizada hace que se prolongue el uso de antibióticos, muchas de las veces en forma innecesaria, aumentando los costos de una hospitalización y también los riesgos para el RN.

Al tener en cuenta estas consideraciones, el objetivo de esta pregunta es revisar la literatura existente en busca de evidencia que ayude a determinar el tiempo de utilización de antibióticos cuando se sospecha una infección neonatal temprana, una vez obtenidos los resultados de los hemocultivos.

5.1.20.5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

Para contestar esta pregunta se realizó una búsqueda de la literatura identificando una guía (NICE 2012) de práctica clínica que contesta directamente la pregunta planteada. La guía NICE: Antibiotics for Early-Onset Neonatal Infection: Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection.

59 artículos fueron incluidos en el análisis de los diferentes temas sobre manejo antibiótico y tres estudios (Engle WD, 2000; Engle WD, 2003; Stocker M, 2010) fueron seleccionados específicamente para evaluar la duración de manejo antibiótico en pacientes con sospecha de infección, pero con reportes de hemocultivos negativos.

El primero de los tres estudios incluidos (Engle 2000) evaluó la efectividad de un ciclo de 4 días de ampicilina más gentamicina, contra un ciclo de 7 días de los mismos antibióticos, en neonatos con diagnóstico de neumonía que se había presentado dentro de las primeras 75 *h* de vida, y entre quienes los signos respiratorios se resolvieron dentro de las primeras 48 *h* del inicio del esquema antibiótico (es decir se realizó aleatorización después del inicio del esquema antibiótico). Todos los RN habían recibido penicilina benzatínica intramuscular dentro de la primera hora de vida como parte de una práctica de rutina para prevenir infección por EGB (*Streptococo del Grupo B*).

El segundo estudio (Engle 2003) evaluó la efectividad de un ciclo de 2 días de manejo antibiótico (al parecer ampicilina más gentamicina) contra un ciclo de 4 días de los mismos antibióticos, en RN con diagnóstico de neumonía que se había presentado dentro de las primeras 54 *h* de vida, y entre quienes los signos respiratorios resolvieron dentro de las primeras 36 *h* del inicio del esquema antibiótico (nuevamente se realizó aleatorización después del inicio del esquema antibiótico). Todos los RN habían recibido penicilina benzatínica intramuscular dentro de la primera hora de vida como parte de una práctica de rutina para prevenir infección por EGB.

El tercer estudio (Stocker 2010) evaluó la efectividad de una regla de decisión basada en los niveles de procalcitonina, para determinar la duración del tratamiento antibiótico empírico con ampicilina más gentamicina, en neonatos a término o cerca del término, con sospecha de sepsis dentro de los primeros tres días de vida. Esta regla de decisión se comparó con una derivada de los resultados de exámenes convencionales, específicamente niveles de PCR y relación de neutrófilos inmaduros/totales. Las tablas 3-5 muestran los resultados de estos estudios.

De esta información los autores concluyen que no hay diferencia en las tasas de curación de RN con diagnóstico de neumonía al administrar un ciclo de 4 días de manejo antibiótico vs. un ciclo de 7 días, pero que el tiempo de hospitalización es más corto en los primeros. Adicionalmente sugieren que al detener el tratamiento antibiótico en el segundo día podría aumentar la tasa de recaídas (sin embargo, la diferencia estadística no fue significativa).

La calidad de la evidencia se considera de muy baja calidad para contestar la pregunta planteada porque se trata de experimentos clínicos con alto riesgo de sesgo, debido a la ausencia de información sobre los métodos de aleatorización y cegamiento, en quienes la aleatorización se realizó después del

inicio del manejo antibiótico, con una baja tasa de eventos reportados lo que genera marcada imprecisión de los datos. Adicionalmente puede considerarse evidencia indirecta (RN con neumonía pero sin clínica de sepsis neonatal temprana). Adicionalmente el estudio de Stocker reporta como desenlaces sólo la duración del manejo antibiótico sin reportar los desenlaces clínicos considerados como relevantes (tasa de curación, recaída).

Cabe anotar que no hay evidencia alguna respecto a las tasas de mortalidad asociadas con la duración del manejo antibiótico.

Por todo lo anterior los desarrolladores de la guía NICE basaron sus recomendaciones en el consenso de expertos.

5.1.20.6. [Resumen de hallazgos de actualización de evidencia](#)

Se realizó una actualización de la guía para el periodo de tiempo entre septiembre de 2011 y enero de 2012 sin identificar información adicional relevante.

5.1.20.7. [Relación entre la evidencia y las recomendaciones](#)

La evidencia descrita proviene de estudios de muy baja calidad metodológica, además de corresponder a evidencia indirecta pues los estudios sobre el uso de antibióticos se realizaron en una población de RN con neumonía y no con sospecha de sepsis o sepsis comprobada. Por esto, el grupo de expertos desarrolló las recomendaciones combinando evidencia indirecta con la opinión de los expertos.

5.1.20.8. [Requisitos estructurales](#)

Las Unidades de Recién Nacidos de niveles II y III de complejidad de atención satisfacen lo requisitos estructurales de esta recomendación.

5.1.20.9. [Consideraciones de beneficios y riesgos](#)

El GDG consideró beneficioso el uso de antibióticos durante el menor número de días cuando los cultivos son negativos, ya que se disminuye el tiempo de exposición a antibióticos potencialmente ototóxico y nefrotóxico. Además se asocian otros beneficios como el recorte en la estancia hospitalaria con el subsecuente riesgo de infección nosocomial. Entre los riesgos asociados con la administración de un esquema antibiótico de corta duración se consideró la recaída en RN a quien se les suspende el antibiótico de manera temprana, lo cual constituye un bajo riesgo en RN con hemocultivo negativo y clínica negativa.

5.1.20.10. [Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes](#)

Los representantes de los pacientes estuvieron de acuerdo con el balance riesgo beneficio que presentaron los expertos y no se identificó ninguna opinión que pudiese entrar en conflicto con la recomendación.

5.1.20.11. [Vigencia de la recomendación](#)

Se deben revisar estas recomendaciones en un tiempo menor de tres años o en el momento en que nuevas evidencias refuten o mejoren las recomendaciones hechas para esta pregunta clínica.

5.1.20.12. [Recomendaciones para investigación](#)

Realizar estudios que evalúen la pertinencia de esquemas de 36 vs. 48 h de uso de antibióticos cuando los hemocultivos son negativos.

5.1.20.13. [Indicadores de adherencia sugeridos](#)

Proporción de RN con hemocultivos negativos en quienes se suspendieron los antibióticos de acuerdo a la recomendación de la guía.

Proporción de RN con hemocultivos positivos en quienes se continuaron los antibióticos de acuerdo a la recomendación de la guía.

5.1.20.14. [Referencias Bibliográficas](#)

- (1) Engle,W.D., Jackson,G.L., Sendelbach,D., Ford,D., Olesen,B., Burton,K.M., Pritchard,M.A., Frawley,W.H., Neonatal pneumonia: comparison of 4 vs 7 days of antibiotic therapy in term and near-term infants, Journal of Perinatology, 20, 421-426, 2000.
- (2) Engle,W.D., Jackson,G.L., Sendelbach,D.M., Stehel,E.K., Ford,D.M., McHugh,K.M., Norris,M.R., Ve Dr.o,D.A., Velaphi,S., Michelow,I.C., Olsen,K.D., Pneumonia in term neonates: laboratory studies and duration of antibiotic therapy, Journal of Perinatology, 23, 372-377, 2003.
- (3) National Collaborating Centre for Women's and Chil Dr.en's Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. London: RCOG Press; 2012 Jan.
- (4) Stocker,M., Fontana,M., El,Helou S., Wegscheider,K., Berger,T.M., Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial, Neonatology, 97, 165-174, 2010.

Sección 2.

Análisis Económico

Costo Efectividad del tamizaje con frotis rectovaginal para detectar streptococo a las 35-37 semanas de gestación y tratamiento antibiótico intraparto

Autores y participantes del estudio

Nombre	Institución	Contribución
Darío Londoño Trujillo Médico Internista. Neumólogo. Economista de la Salud. Profesor asociado Facultad de Medicina	Hospital Universitario San Ignacio Pontificia Universidad Javeriana	Coordinador
Alejandra Taborda Restrepo Administradora en Salud. Magister en Salud Pública. Especialista en economía.	Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana.	Grupo de apoyo económico
Gloria Bernal Nisperuza Economista y Magister en Economía. Profesora Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas.	Pontificia Universidad Javeriana	Grupo de apoyo económico
Ludy Alexandra Parada Magister en Economía.	Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana.	Grupo de apoyo económico

1. Resumen

Antecedentes: este análisis económico ha sido desarrollado como parte de la Guía de Atención Integral del Recién Nacido con Sepsis, que adelanta la Pontificia Universidad Javeriana.

Objetivo: realizar un análisis costo-efectividad del uso de la prueba de tamizaje con Frotis Recto Vaginal y tratamiento intraparto, comparado con tratamiento universal, estrategia de factores de riesgo y no hacer nada, en la semana 35-37 de gestación para prevenir incidencia de infección neonatal temprana y la muerte.

Material y métodos: aplicación de un árbol de decisiones con escenarios de desenlaces clínicos (prevenir la incidencia de infección neonatal temprana y muerte), en mujeres en las 35-37 semanas de gestación y tratamiento antibiótico intraparto comparado con no hacerlo, bajo la perspectiva del tercero pagador asumiendo un horizonte temporal de dos semanas. Para controlar la incertidumbre que se presentó en la mayoría de las variables, se realizó un análisis determinístico mediante un diagrama de tornado, por las características de la efectividad no se realizó análisis probabilístico. Así mismo se estimó el beneficio neto monetario que significa cuánto se ahorraría el sistema con la estrategia evaluada según la disposición a pagar o el umbral de costo efectividad.

Resultados: en el análisis realizado las opciones de tamizaje y tratamiento antibiótico intraparto fue la opción dominante al excluir tratamiento universal. En términos de costos, el tratamiento universal por paciente es la opción más económica, aproximadamente \$3.000, mientras que para el caso de tamizaje y tratamiento antibiótico se presenta un costo incremental de cerca de \$8.000. La estrategia de factores de riesgo se acerca a los \$10.000 y la opción de no hacer nada presentó un costo incremental de \$17.000. Las principales diferencias están dadas en términos de costos de hospitalización y medicamentos, ya que las diferencias en términos de efectividad, no parecen ser significativas, siendo las opciones más efectivas el tratamiento universal y el tamizaje con frotis rectovaginal.

Conclusiones: los diferentes escenarios planteados en el análisis económico demuestran que las opciones dominantes corresponden al tamizaje y al tratamiento antibiótico intraparto.

Palabras clave: sepsis, frotis, tratamiento antibiótico intraparto, costo-efectividad.

2. Pregunta económica

La revisión de las preguntas fue desarrollada en formato PECOT-R (Pacientes, exposición, comparador, desenlaces, tiempo y recursos). La pregunta definida para evaluación económica, surge de la consideración como de alta prioridad y de respuesta clínica de alta validez y consistencia en las guías de práctica clínica, revisadas por el GDG en sepsis neonatal.

Cuadro 1 Estructura de la pregunta económica en formato PECOT-R

Pregunta	Pacientes	Exposición	Comparación	Resultados	Tiempo
¿Es costo efectivo la tamización para streptococo con frotis rectovaginal a las 35-37 semanas de gestación y tratamiento antibiótico intraparto comparado con no hacerlo para prevenir la incidencia de infección neonatal temprana y muerte?	Mujeres en las 35-37 semanas de gestación	Frotis rectovaginal y tratamiento antibiótico intraparto	No hacerlo	Prevenir la incidencia de infección neonatal temprana y muerte	2 semanas

En la fase de definición de la evaluación económica según el paso 17 de la Guía metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral, el grupo desarrollador de guías (GDG) priorizó cada pregunta clínica y definió el grado de importancia que cada una de ellas podría tener para la evaluación económica. La existencia de estudios previos para el país, las diferencias entre los costos de las alternativas, la incertidumbre en la relación costo efectividad, el grado de variabilidad en la práctica clínica y el impacto esperado del cambio en la práctica sobre los costos y el estado de salud, fueron algunos criterios en el proceso de definición y priorización al igual que la socialización con expertos temáticos.

Esta priorización inicial se realizó de forma paralela al desarrollo de las recomendaciones clínicas. Una vez se finalizó el proceso de búsqueda de evidencia, se evaluaron estos resultados con el ejercicio inicial de priorización de preguntas económica para determinar las preguntas con mejor información para el desarrollo de una evaluación económica. Los resultados de la primera priorización por parte del GDG se presentan en la Herramienta 20.

Del total de preguntas clínicas, el GDG consideró que cuatro aplicaban para evaluación económica; una se clasificó como pregunta de baja prioridad, una como de prioridad moderada y dos como de alta prioridad para evaluación, enfocadas hacia la prevención de la sepsis y la mortalidad.

Cuadro 2 HERAMIENTA 20. Matriz para el GDG:
Priorización de preguntas para evaluaciones económicas

Recomendaciones	Calificación matriz de priorización			Observaciones
	A	M	B	
¿Cuál es la estrategia más costo-efectiva en sepsis del RN, iniciar tratamiento empírico de madres con corioamnionitis o ruptura prolongada de membranas vs la observación y tratamiento solo a RN que desarrollen sepsis clínica, para disminuir la mortalidad?		X		Aplica para evaluación económica pero presentó muchas variables, se sugirió redefinir
¿En RN con sepsis neonatal el uso de gammaglobulina hiperinmune disminuye la mortalidad asociada a sepsis?	X			Aplica para evaluación económica
¿La tamización con frotis rectovaginal a las 35-37 semanas de gestación con tratamiento antibiótico intraparto de las madres portadoras disminuye la incidencia de sepsis neonatal temprana y muerte comparado con no hacerlo?	X			Aplica para evaluación económica
¿En RN con sepsis neonatal temprana el uso de esquema antibiótico de 7 días comparado a 5 días disminuye la mortalidad?			X	No efectividad reportada

De acuerdo con la priorización inicial, el análisis en conjunto de las preguntas clínicas, con el posible impacto de las recomendaciones sobre el estado de salud de la población y al sistema desde una perspectiva económica, se acordaron una serie de preguntas para iniciar el desarrollo de las evaluaciones económicas.

Una vez obtenidas las recomendaciones preliminares, el GDG evaluó las preguntas sensibles a evaluación económica, de las cuales dos fueron clasificadas de alta prioridad para evaluación económica (Herramienta 23) y se eligió la opción de tamizaje y tratamiento antibiótico intraparto por su impacto en la salud pública del país de acuerdo con los desenlaces definidos.

Cuadro 3 Herramienta 23. Matriz de decisión de realización de evaluación económica

Recomendación	¿Requiere EE?	Comentarios y explicación
¿En RN con sepsis neonatal el uso de gammaglobulina hiperinmune disminuye la mortalidad asociada a sepsis?	2	Se excluyó según el criterio de priorización
¿La tamización con frotis rectovaginal a las 35-37 semanas de gestación con tratamiento antibiótico intraparto de las madres portadoras disminuye la incidencia de sepsis neonatal temprana y muerte comparado con no hacerlo?	3	Impacto en la salud pública y los costos para el país.

Nota: estas son las preguntas iniciales que posteriormente fueron refinadas.

1. No: ya existe publicada en la literatura, la opción más efectiva es la menos costosa.
2. No es posible: no hay información o ésta es de baja calidad.
3. Sí es posible.

3. Objetivos

Se desarrolló una evaluación económica de Novo para analizar la costo-efectividad del frotis rectovaginal como estrategia de tamizaje para la detección oportuna del estreptococo b (EGB) y el tratamiento antibiótico intraparto cuando sea positivo en la 35-37 semanas de gestación, pues mientras no exista una vacuna con licencia EGB, esta estrategia combinada es fundamental para la prevención de la enfermedad por EGB, y que ha logrado una reducción sustancial en la carga de la enfermedad de inicio precoz por EGB entre los RN (1). Después de varias reuniones y socializaciones con el grupo de expertos de la Guía de Atención Integral (GAI) de sepsis, el grupo de economía y el grupo de desarrolladores de GAI de la PUJ se desarrollaron diferentes versiones del formato PECOT-R en las que se fueron depurando las preguntas económicas definidas para refinar las búsquedas sistemáticas y los insumos para el desarrollo de los modelos económicos.

En la socialización abierta que se realizó entre los días 30 de mayo y 1 de junio de 2011 se hizo énfasis principalmente a la pregunta de tamizaje por su impacto en la salud pública y el significado de evitar una sola muerte materna o infantil: ¿Es costo efectivo la tamización para estreptococo con frotis rectovaginal a las 35-37 semanas de gestación y tratamiento antibiótico intraparto comparado con no hacerlo para prevenir la incidencia de infección neonatal temprana y muerte?

4. Revisión de la evidencia económica

Una vez definida y socializada la pregunta susceptible de evaluación económica, se creó una estrategia de búsqueda sensible con términos MESH y que fue replicada en los principales portales como PubMed, Ovid, NHS-EED, CEA de la Universidad de Tuffs, CADTH, DARE, entre otros. Posterior al desarrollo de la búsqueda se hizo una lectura crítica de los estudios seleccionados con información relacionada con la pregunta de interés a responder (ver apéndice 1 sección 2), y a su vez se desarrolló una breve reseña de los estudios de evaluaciones económicas identificados, presentando un resumen en la tabla 1.

4.1. Bases de datos utilizadas en la búsqueda.

Se realizó una búsqueda de la literatura en el portal de PUBMED en el que se crearon términos MESH para la búsqueda en la base de datos de MEDLINE sin límites; se replicó la búsqueda a través del metabuscador OVID y se consultaron las bases EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to February 2011. De igual forma se exploró en DARE, NHS_ EED, y HTA, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH (anteriormente EX-CCOHTA); y CEA de la Universidad de Tufts.

Se obtuvo un total de 54 resultados para estas búsquedas, al cual se le aplicó un límite de los últimos 10 años y por lo tanto se redujo a 23 el número de artículos. De estos, se consideraron siete estudios para ser revisados en detalle, la relevancia de los estudios se basó en los títulos y los resúmenes. Se incluyeron evaluaciones económicas completas sobre tamizaje o detección temprana y en total quedaron 5.

4.2. Estrategia de búsqueda

Se realizaron estrategias de búsqueda empleando términos MESH que fueron replicados en los portales mencionados anteriormente y combinados a partir de términos clínicos para: ("economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields]) AND (("population groups"[MeSH Terms] OR ("population"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "population groups"[All Fields] OR "group"[All Fields]) AND B[All Fields] AND ("streptococcus"[MeSH Terms] OR "streptococcus"[All Fields] OR "streptococcal"[All Fields])) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields]) también se usó el término group B streptococcal sepsis en el CRD de York (NHS).

4.3. Resumen y discusión de la evidencia económica

En general, la tasa de mortalidad neonatal en Colombia es inaceptable; para el 2010, según la OMS y el Unicef, era de 12 muertes/1.000 NV, con tasas de cobertura de atención prenatal por lo menos una vez (97%) y por lo menos cuatro veces (89%) entre el 2006-2010 (2). La sepsis severa y muerte neonatal por SGB de transmisión vertical continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial. En el contexto colombiano hay pocos estudios que den cuenta de la dimensión del problema (3) (4), sin embargo en un centro hospitalario en Bogotá, la incidencia estimada de infección neonatal temprana se sitúa en 1,8 casos/1.000 NV y la incidencia de colonización materna en 4,3 casos/1.000 maternas (4).

Proyectando los factores de riesgo para colonización materna, enfermedad y muerte neonatal establecidos en la literatura (5), nuestra población podría clasificarse de alto riesgo por los embarazos en edades extremas de la vida, la raza hispana o negra, y la falta de control prenatal que hacen favorables condiciones como la prematuridad, la ruptura prematura de membranas y la sepsis neonatal. En los ámbitos en que se han instaurado programas de prevención es posible reducir sensiblemente la incidencia de esta infección (6) (7) llegando hasta 0,26 por mil (8)

La mayor literatura encontrada sobre costo efectividad de tamizaje para la identificación de mujeres por estreptococo del grupo B ha sido desarrollada en Estados Unidos (4 de los 5 estudios seleccionados) y en escenarios de atención primaria en salud. En general los resultados están a favor de tratamiento universal y tamizaje con frotis recto vaginal.

Dos estudios determinaron que el tratamiento universal es más costo efectivo (en EE.UU. y Reino Unido), desde la perspectiva del pagador, sin embargo, la mayoría de las personas, sobre todo los profesionales especializados en infectología, consideran el uso indiscriminado de los antibióticos como una práctica clínica inadecuada (9) (10).

Por su parte, determinar los factores de riesgo y tomar medidas al respecto es una opción costo efectiva mientras no exista una vacuna para este problema, la profilaxis antibiótica en mujeres de alto riesgo sin tamizaje previene lo mismo que con tamizaje (3.330 casos), lo que en otras palabras equivale a un ahorro importante de recursos (66 millones de dólares para ese caso) (11).

El tamizaje resultó favorable en dos estudios: el primero concluyó que la estrategia basada en tamizaje durante el parto es costo-efectiva y ofrece ventajas para disminuir las muertes de los neonatos y las infecciones post-parto (12), y el segundo: la estrategia basada en tamizaje con cultivo a las 36 semanas de gestación o el uso de un método rápido, combinado con profilaxis intra-parto en algunas madres y niños, requiere de un menor número de niños tratados y se previenen más casos (78.4 vs 80.1%) y con un menor costo (13).

A la luz de contexto local, un estudio descriptivo de corte transversal realizado en la ciudad de Bogotá durante el período 2008 y 2009 (3), concluyó que el tamizaje debe realizarse a todas las mujeres gestantes en las semanas 35 a 37, mediante cultivos selectivos tomados de la vagina y región perianal, con el posterior tratamiento antibiótico profiláctico de las portadoras al ingreso en trabajo de parto. Por lo tanto, se evidencia la importancia de evaluar la costo efectividad de esta intervención para el caso colombiano.

5. Metodología

5.1. Tipo de evaluación económica

De acuerdo al tipo de intervenciones comparadas que suponen un corto período de tiempo (al identificar y dar tratamiento), se realizó un análisis costo efectividad, cuyos costos se basaron en las tarifas de prestación de servicios ISS 2001 +30%, y la efectividad se calculó con base en la evidencia de mayor calidad reportada en la literatura internacional.

5.2. Población objeto de estudio

Se consideraron mujeres con gestaciones entre las semanas 35 y 37. Teniendo en cuenta que la infección temprana por SGB tiene una alta mortalidad en países como Estados Unidos, el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomienda que a todas las mujeres embarazadas se les realice un cultivo por frotis vaginal y rectal entre las 35 y 37 semanas de edad gestacional con el fin de identificar las mujeres portadoras a las cuales se les dan altas dosis de antibióticos intraparto, usualmente penicilina cristalina o ampicilina (14) (15).

5.3. Comparadores

- a). Tratamiento universal:** esta estrategia corresponde a realizar manejo antibiótico a toda mujer que esté en trabajo de parto no importando su condición de factores de riesgo o de tamización, de acuerdo a las recomendaciones del grupo desarrollador de la GAI en especial los infectólogos, considera que esta estrategia es inaceptable y se describirá en los análisis pero no se tendrá en cuenta para la toma de decisiones.
- b). Tamizaje con frotis recto vaginal y tratamiento intraparto:** en esta estrategia se realiza el tamizaje con el frotis rectovaginal a la semana 35 a 37 de gestación y si éste es positivo recibirá manejo con antibióticos antes y el pos-parto inmediato.
- c). Factores de riesgo:** para esta estrategia se considera que solo las personas con factores de riesgo como ya se han descrito requieren de manejo antibiótico.
- d). No hacer nada:** práctica actual.

En algunos sitios del mundo, incluyendo una parte importante de la actividad clínica en Colombia, las personas no realizan nada, es por esto que se consideró como una opción de estrategia para la situación clínica descrita.

5.4. Desenlaces

Se incluyeron desenlaces relacionados infecciones generadas por estreptococo B. No se contemplaron secuelas derivadas, solamente una forma de prevenir sepsis y muerte neonatal, de acuerdo a cada una de las alternativas comparadas.

5.5. Perspectiva

Se consideró como perspectiva de análisis, siguiendo las recomendaciones de la guía de guías, la del tercero pagador que en Colombia es, en la mayoría de los casos, una Empresa Administradora de Planes de Beneficios (EAPB). La perspectiva del tercero pagador también puede extenderse a la atención de pacientes en los regímenes especiales de salud vigentes.

5.6. Horizonte de tiempo

De acuerdo con el alcance de la pregunta sólo se consideró 2 semanas, tiempo promedio en el que se presenta el parto, se detecta el estreptococo del grupo B, se da tratamiento.

5.7. Efectividad

La efectividad se consideró en unidades naturales de acuerdo a los desenlaces relevantes: sepsis neonatal, sobrevivir, y muerte. Se asumió 1 para sobrevivida (a la sepsis) y 0 para muerte.

5.8. Información sobre efectividad y seguridad

Con el apoyo del GDG, se obtuvo la información de efectividad, mediante una búsqueda sistemática de la literatura, donde incluyeron 9 ensayos, incluyendo un experimento clínico cuasi aleatorizado (16) y 8 estudios basados en cohortes históricas (estudios de antes y después) (17-24). En ninguno de estos estudios se consideró como opción el uso profiláctico de antibiótico a todas las madres durante el trabajo de parto (estrategia de tratamiento universal). Las opciones estudiadas fueron: ningún tipo de profilaxis antibiótica. (Estrategia utilizada antes de la primera recomendación del CDC en 1990); Profilaxis antibiótica en madres con factores de riesgo para infección neonatal por estreptococo del grupo B (Estrategia utilizada antes de 1997); y profilaxis antibiótica en madres con factores de riesgo o prueba de tamizaje positiva para estreptococo del grupo B (SBG) en las semanas 35 a 37 de gestación (estrategia recomendada en las guías del CDC en 1997). El estudio de Jeffery 13 evaluó la profilaxis antibiótica basada en el reporte de la prueba de tamizaje tomada en la semana 28 de gestación.

Los ensayos incluidos tuvieron variabilidad con respecto a la definición operativa de sepsis neonatal temprana, siendo en algunos estudios sepsis probada (documentada con cultivos positivos) o sepsis probable (diagnosticada por signos clínicos compatibles). También hubo variabilidad en el tiempo dentro del cual se consideraba el diagnóstico (48 o 72 horas) lo que puede explicar las diferencias en la incidencia entre las diversas poblaciones.

Así mismo se encontró variabilidad en el esquema antibiótico utilizado, que podía ser penicilina, ampicilina, una combinación de los mismos o incluso ocasionalmente otros esquemas antibióticos. En el análisis económico se consideraron ambos.

Independientemente de la definición utilizada o el esquema antibiótico propuesto se evidenciaron diferencias clínicamente significativas en las tasas de incidencia de sepsis neonatal temprana, disminuyendo en promedio entre 40 y 60%. Esto aplica al comparar la ausencia de esquema de profilaxis con la profilaxis antibiótica basada en factores de riesgo, así como al comparar el esquema de profilaxis antibiótica basada en factores de riesgo con el esquema basado en el resultado de la prueba de tamizaje entre las semanas 35 a 37.

Algunos de los estudios no encontraron que esta diferencia fuera significativa en términos estadísticos, lo cual puede ser explicado por el número de eventos relativamente pequeño documentado en cada estudio.

Un resultado similar se evidencia en las tasas de mortalidad en los diferentes estudios, comparando no-profilaxis antibiótica con cualquiera de las estrategias de profilaxis antibiótica (basadas en factores de riesgo o según resultado de prueba de tamizaje), sin embargo no hay datos suficientes que permitan comparar estos dos esquemas entre sí.

Por último dos estudios (17) (23) evaluaron la incidencia de sepsis en neonatos pre-término, el estudio de Popuolo (17) sugiere una disminución de la misma al comparar no-profilaxis antibiótica con cualquiera de las estrategias de profilaxis antibiótica (basadas en factores de riesgo o según resultado de prueba de tamizaje), sin embargo no parece existir diferencias al comparar estos dos esquemas entre sí.

En general, se tomaron los datos de estudios de mayor calidad para poblar las probabilidades del modelo, aunque la mayoría de estudios incluidos fueron de calidad intermedia con control parcial del potencial de sesgos y ninguno de los estudios fue calificado como de alta calidad metodológica.

5.9. Uso de recursos y costos

El análisis de costos de las intervenciones incluidas en esta evaluación económica implicó la identificación de los eventos generadores de costos según las alternativas a comparar. Para la

estimación y valoración de estos recursos, se recurrió a revisiones de la literatura (especialmente GPC o protocolos de atención), consenso de expertos (grupos clínicos y asesores temáticos de la guía) y registros de facturas relacionadas con la entidad de interés (reporte de varias entidades).

De acuerdo con la perspectiva de la evaluación, se incluyeron los costos directos del tratamiento y los potenciales ahorros según el control de los desenlaces principales en función del tiempo. Se calcularon los costos asociados a esas alternativas desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS). La unidad de medida corresponde a pesos colombianos de 2010. Se definió una tasa de descuento anual del 3,0% tanto para los costos, como para los beneficios en salud, siguiendo las recomendaciones de la Guía metodológica del Ministerio de Salud y Protección Social. La identificación de los recursos incluidos en el análisis se presenta en las Tablas 1-3.

a). Fuentes de consumo de recursos y costos

El análisis de costos requiere de tres procesos definidos (25) como *a)* Identificar los recursos: ¿qué uso de los recursos es probable en un programa o tratamiento?, este punto se refiere a listar los recursos a costear; *b)* medir: ¿qué volumen de recursos podrían ser usados en un programa o tratamiento?; y *c)* valorar: ¿cuál es el valor de los recursos utilizados?

Para los dos primeros pasos se utilizaron como fuentes de información protocolos clínicos, GPC identificadas por el GDG, y revisión de facturación e historias clínicas de algunos hospitales en el país. Los resultados de este ejercicio fueron validados por los expertos temáticos y el GDG.

Para la valoración de los *recursos*, se emplearon bases de datos nacionales para procedimientos - manuales tarifarios usados por las instituciones prestadoras de servicios de salud en sus contrataciones-, de las cuales, la más usual para contratar es la que corresponde a tarifas del Instituto de Seguros Sociales (ISS) del año 2001, que ajustado a la fecha corresponde a un 30% adicional al valor definido.

Para determinar el valor unitario de los procedimientos y servicios identificados por el GDG, se analizaron las diferentes opciones de tarifas empleadas en la contratación por regiones del país, tanto para el sector público como privado, a partir de la información suministrada por una muestra de aseguradores del Sistema. Para el régimen contributivo se empleó la técnica grupos nominales⁵, mientras que para el subsidiado se contó con una base de datos de tarifas usadas por las Empresas Promotoras de Salud del Régimen Subsidiado asociadas durante el período 2009-2010, suministrada por Gestarsalud.

Las instituciones que participaron en la definición de las tarifas (Tabla 3), cuentan con una importante participación en el mercado (según número de afiliados distribuidos en el país). Para el

⁵ Reunión de expertos enmarcada en la modalidad de entrevistas grupales.

régimen contributivo, estas EPS representan el 34,3% del total de afiliados al régimen contributivo en el país (23.861.469), mientras que para el subsidiado las ESS representan el 37,9% de afiliados de este régimen en el país (24.713.654).

Cuadro 4 Instituciones participantes en el análisis de tarifas, 2011

INSTITUCIONES CONSULTADAS		REPRESENTACIÓN NACIONAL*	
Régimen contributivo	Afiliados total	Participación en el total de RC	
SURA EPS	1.613.692	19,69%	
SALUD TOTAL EPS	2.200.234	26,85%	
COMPENSAR EPS	849.029	10,36%	
COOMEVA EPS	3.531.308	43,09%	
<i>TOTAL EPS ENCUESTADAS</i>	8.194.263	100%	
Régimen subsidiado	Afiliados total	Participación en el total de RS	
ECOOPSOS	635.454	6,8%	
ASMET SALUD	1.429.181	15,2%	
MUTUAL SER	1.022.190	10,9%	
AMBUQ	735.613	7,8%	
OTRAS EMPRESAS SOLIDARIAS	5.550.223	59,2%	
<i>TOTAL ESS</i>	9372661	38%	
<i>TOTAL AFILIADOS RS</i>	24713654	100%	

Fuente: Datos a Junio de 2011 según Supersalud

Las instituciones prestadoras de servicios de salud y las aseguradoras usan diferentes manuales tarifarios, de los cuales sobresalen el SOAT: decreto 2423 de 1996, usado principalmente para el sector público (régimen subsidiado), en el cual se fijan y establecen tarifas en SMLDV; y el ISS - Acuerdo 256 de 2001-, manual del Seguro Social Intervenciones y procedimientos médico-quirúrgicos, más usado en el sector privado (régimen contributivo).

Se pudo concluir a partir del ejercicio propuesto, que el porcentaje de negociación (% que se adiciona a las tarifas definidas en los manuales tarifarios) es determinado por factores como prestigio institucional, poder de negociación (direccionamiento de población), niveles de complejidad en la atención, tipos de contratación (capitación, evento, caso, conjunto integral de atenciones, paquete o GRD), ubicación geográfica y estructura de mercado.

Una vez conocida la distribución de este porcentaje de contratación (para el régimen contributivo y subsidiado), se seleccionaron 30 procedimientos o recursos afines a todas las guías de la Alianza de las tres Universidades que hacen parte del consorcio (UN, PUJ, UdeA), con el propósito de equiparar los valores del manual SOAT 2010 (pleno, -5, -10, -15 y -30%) en valores del manual ISS 2001, y poder conocer el porcentaje adicional que se usaría para el análisis en las evaluaciones económicas de las guías.

Haber convertido los valores de SOAT en ISS 2001+/- un porcentaje permitió encontrar la similitud de las tarifas entre el régimen contributivo y el subsidiado (para el año 2010), es decir, la variación de los porcentajes en la negociación del SOAT, equivalen al ISS 2001+30%, donde su porcentaje mínimo fue 25 y el máximo 48%.

Las bases de datos empleadas para *los medicamentos* corresponden a los reportes del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) y específicamente del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) del Ministerio de la Protección Social. Estos reportes de SISMED se efectúan trimestralmente, consolidando datos que permiten el análisis y monitoreo del comportamiento de los precios en Colombia, a través de información suministrada por los laboratorios, mayoristas, las EPS e IPS sobre sus operaciones de compra y venta de medicamentos.

Estas bases contienen el nombre del medicamento, su presentación, si es de fabricación nacional o no, el código Anatómico, Terapéutico y químico (ATC), OMS principio activo, si el medicamento es POS o no, el Código único de Medicamento (CUM), y el sistema de codificación desarrollado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), para facilitar el manejo de la información y la toma de decisiones. Así mismo, el reporte SISMED incluye el periodo durante el cual se reportaron los precios, el precio mínimo y el precio máximo al cual se vendió el medicamento durante un periodo dado, el número de unidades de presentación comercial vendidas durante el periodo considerado. De acuerdo a la perspectiva desde la cual se realiza el análisis, que para este caso corresponde al sistema de salud, no tiene importancia si el medicamento es genérico o de marca, pues el precio que se paga corresponde a un promedio ponderado de estos.

b). Fuentes de consumo de recursos y costos

Para la identificación de los recursos relacionados con sepsis, se describió el manejo estándar a partir del registro de atenciones en un hospital de Bogotá⁶, según los registros del código CIE-10 P3 (sepsis bacteriana del RN) y 36.0 (sepsis del RN debida a estreptococo del grupo B). Una vez conocida la estructura de recursos relacionada con los diagnósticos en un periodo de tres años (2009-2011), se construyó una referencia de caso teórico con valores medios incluyendo los siguientes componentes: procedimientos, banco de sangre, estancia, honorarios médicos, laboratorios clínico-básicos y especiales, oxígenos y gases, radiología, procedimientos quirúrgicos y medicamentos; así mismo con en el apoyo de protocolos disponibles en la literatura especialmente para los esquemas de dosis de medicamentos (benzodiazepinas). La distribución de recursos por procedimientos y medicamentos posteriormente se validó con el grupo de expertos temáticos y el GDG, los cuales corroboraron valores como días de estancia, cantidad de ayudas diagnósticas, y medicamentos.

⁶ Hospital Universitario San Ignacio.

5.10. Incertidumbre en costos

Se presentan algunas limitaciones propias de los análisis de costos, dado que se plantea desde el punto de vista del tercero pagador, sólo se tuvieron en cuenta aquellos costos directos derivados de la prestación del servicio y no se incluyeron los costos indirectos ni los intangibles. Sin embargo, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico de costos, mediante una simulación de Monte Carlo con 1.000 pacientes. Este método asigna rangos y distribuciones a las variables que presentan incertidumbre, y mediante modelación, asigna de forma aleatoria valores probables a las variables, con el fin de determinar el grado de confianza que puede ser atribuido a cada opción, mediante técnicas de decisión analítica. Se consideró una tarifa mínima del ISS 2001+25% y una tarifa máxima del ISS 2001+ 48%.

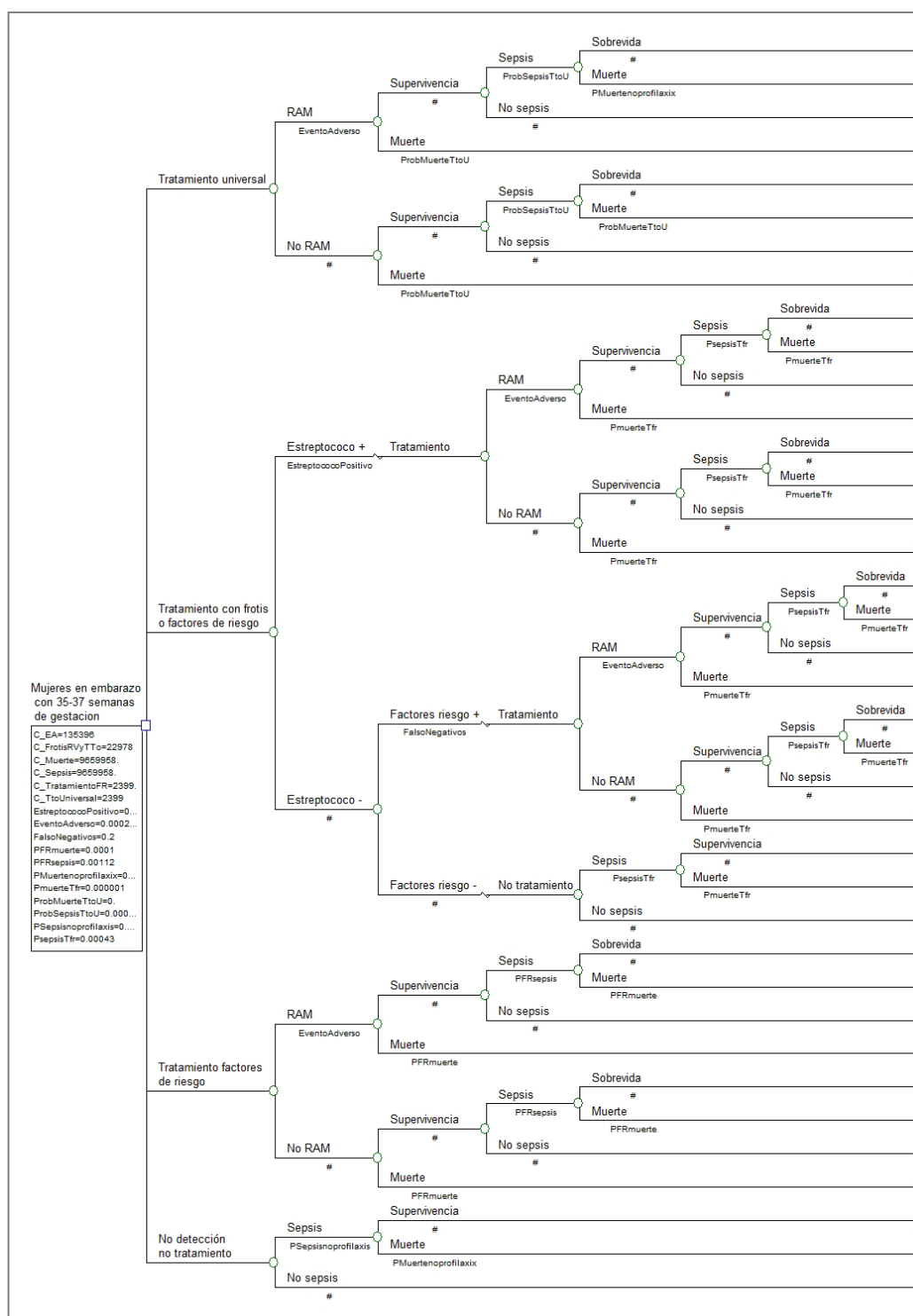
5.11. Tasa de descuento

La tasa de descuento se usa cuando el horizonte temporal supera el año, en este caso no aplica.

5.12. Modelamiento

A continuación se presentan los árboles de decisión usados para el análisis del tamizaje comparado con las cuatro estrategias descritas anteriormente.

Figura 1 Modelo Árbol de decisión para tamizaje de estreptococo b y profilaxis antibiótica



a). Consideraciones generales y supuestos del modelo: la efectividad de tratamiento universal no se reporta en ensayos clínicos, sin embargo en el modelo se asumió una efectividad mayor que el resto de estrategia, en tanto ha sido considerada como la mejor opción (el uso profiláctico de antibiótico a todas las madres durante el trabajo de parto) en análisis económicos.

Aunque la sensibilidad de la prueba de tamizaje no sea del 100%, un supuesto del modelo es que a la estrategia de tamizaje se le atribuye sensibilidad total, porque está acompañada de la opción de detección de casos por factores de riesgo. Adicionalmente, la utilidad reportada para los sobrevivientes a sepsis se tomó como 1, omitiendo posibles secuelas de la sepsis tratada y no tratada. Por otra parte, se asumió un costo para la muerte igual al tratamiento de sepsis, teniendo en cuenta que la perspectiva de análisis es la del tercero pagador. El riesgo de presentar Reacción Adversa al Medicamento (RAM) se asumió igual en las estrategias que implicaran tratamiento.

b). Variabilidad: el análisis se basó en las mujeres con factores de riesgo y sin factores de riesgo, aunque en puede haber mayor riesgo en edades extremas, el modelo no considero subgrupos por grupos etarios, así mismo con la edad gestacional, sólo se consideraron eventos en la semana 35-37, tiempo en el que se recomienda hacer tamizaje y tratamiento, tal como lo indica el CDC de Estados Unidos.

c). Incertidumbre: la mayor incertidumbre se presenta en la variabilidad de costos, el modelo incluyó un análisis determinístico con un diagrama de tornado para observar las variables más sensibles a los resultados de costo efectividad.

6. Resultados

La estrategia de tratamiento universal fue dominante en todos los casos, sin embargo, por generar controversia entre los expertos temáticos y no estar basada estrictamente en datos reportados en la literatura (no existen meta-análisis, u otro tipo de información reportada, razón por la cual se basó en supuestos de la práctica clínica), se procedió a realizar el análisis excluyéndola. Se consolidaron los costos basales y su respectivo rango de sensibilidad (mínimos y máximos), así como las probabilidades representadas en la efectividad de cada alternativa con sus desenlaces. A su vez, se presenta un análisis incremental de costo efectividad. A continuación se presentan los resultados del caso base con su respectivo análisis de sensibilidad.

6.1. Costos

Como se mencionó, se analizaron los costos asociados a cada alternativa: tratamiento universal, tamizaje con frotis recto vaginal y tratamiento antibiótico intraparto, factores de riesgo y no hacer nada.

En la tabla 1 puede observarse como el costo del tratamiento universal y factores de riesgo es muy bajo, incluso usando ampicilina (\$ 1,357). Por su parte la detección del estreptococo b está alrededor de los \$ 20,000, mientras que el manejo de la sepsis por día está en más o menos \$ 808,041. Los costos más representativos dentro del manejo de la sepsis (teniendo en cuenta la

perspectiva de análisis) están representados principalmente en estancia hospitalaria y medicamentos (tablas 2 y 3).

Tabla 1 Costos asociados a la detección del estreptococo B y tratamiento de la sepsis neonatal

Costos	Promedio	Mínimo	Máximo
Tratamiento universal (Ampicilina)	\$ 1,357.00	\$ 1,163.00	\$ 1,999.00
Frotis recto vaginal y tratamiento intraparto*	\$ 21,936.00	\$ 20,950.50	\$ 25,427.40
Tratamiento factores de riesgo	\$ 1,357.00	\$ 1,163.00	\$ 1,999.00
Evento adverso**	\$ 137,250.96	\$ 130,256.25	\$ 172,737.00
Muerte	\$ 9,696,497.60	\$ 7,584,612.81	\$ 13,582,960.03
Sepsis (12 días)	\$ 9,696,497.60	\$ 7,584,612.81	\$ 13,582,960.03

* Incluye: Streptococcus Beta Hemolítico Grupo A [Prueba Rapida O Directa]+, y tratamiento con ampicilina.

** Incluye: un día de estancia hospitalaria en unidad de cuidado básico, y dosis de hidrocortisona.

Tabla 2 Recursos costeados incluidos en el manejo de la sepsis neonatal

Procedimientos	Tarifa ISS2001	Costo total ISS + 30%	Costo total Mínimo ISS + 25%	Costo total Máximo ISS + 48%
Banco de sangre	\$ 555,630.00	\$ 943,098.00	\$ 801,633.30	\$1,112,855.64
Estancia	\$ 884,295.00	\$5,566,294.50	\$4,731,350.33	\$6,568,227.51
Honorarios médicos	\$ 99,965.00	\$ 229,625.68	\$ 195,181.83	\$ 270,958.30
Laboratorio clínico-básicos	\$ 216,675.00	\$ 626,098.45	\$ 532,183.69	\$ 738,796.18
Laboratorio clínico-especiales	\$ 78,800.00	\$ 218,387.00	\$ 185,628.95	\$ 257,696.66
Radiología	\$ 45,030.00	\$ 363,623.00	\$ 309,079.55	\$ 429,075.14
Procedimiento qx	\$ 50,800.00	\$ 66,040.00	\$ 56,134.00	\$ 77,927.20
TOTAL		\$ 8,013,166.63	\$6,811,191.64	\$9,455,536.63

Nota: promedio de días de estancia 12, los costos totales incluyen las cantidades validadas por expertos.

Tabla 3 Medicamentos incluidos en el manejo de la sepsis neonatal

Medicamentos	Cantidad	Precio promedio	Precio Mínimo	Precio Máximo	Precio total promedio	Precio mínimo promedio	Precio máximo promedio
Amikacina Sulfato Sol Iny 100 mg / 2 Ml	3	\$ 8,256.00	\$ 5,152.00	\$ 13,229.00	\$ 26,419.20	\$ 16,486.40	\$ 42,332.80
Amikacina Sulfato Sol Iny 500 mg / 2 Ml	12	\$ 832.00	\$ 832.00	\$ 832.00	\$ 10,284.94	\$ 10,284.94	\$ 10,284.94
Ampicilina Sodica Cap 500 mg	3	\$ 910.00	\$ 910.00	\$ 910.00	\$ 2,275.00	\$ 2,275.00	\$ 2,275.00
Ampicilina Sodica	1	\$ 1,357.00	\$ 1,163.00	\$ 1,999.00	\$ 1,357.00	\$ 1,163.00	\$ 1,999.00

Pol Rec 1 G Base								
Ampicilina Sodica Pol Rec 500 mg	5	\$ 2,399.00	\$ 2,400.00	\$ 2,400.00	\$ 10,795.50	\$ 10,800.00	\$ 10,800.00	
Dobutamina Sol Iny 250 mg / 20 MI	5	\$ 5,735.00	\$ 5,300.00	\$ 6,700.00	\$ 28,675.00	\$ 26,500.00	\$ 33,500.00	
Dopamina Clorhi Drato Sol Iny 200 mg	5	\$ 3,373.00	\$ 994.00	\$ 8,890.00	\$ 16,865.00	\$ 4,970.00	\$ 44,450.00	
DU Vancomicina Sol Iny 51-200 mg ()	33	\$ 35,682.00	\$ 12,000.00	\$ 101,700.00	\$ 1,159,665.00	\$ 390,000.00	\$ 3,305,250.00	
DU VANCOMICINA SOL INY HASTA 50MG	3	\$ 24,750.00	\$ 24,750.00	\$ 24,750.00	\$ 74,250.00	\$ 74,250.00	\$ 74,250.00	
Fitomenadiona Vitamina K1 Sol Iny 0.2 - 1 % -roche	3	\$ 1,250.00	\$ 715.00	\$ 51,400.00	\$ 3,541.67	\$ 2,025.83	\$ 145,633.33	
Fólico Acido TAB 1 mg Acido Fólico	2	\$ 8,287.00	\$ 1,752.00	\$ 11,000.00	\$ 13,811.67	\$ 2,920.00	\$ 18,333.33	
Heparina Sodica Sol Iny 5000 U.i. 1	32	\$ 10,271.00	\$ 7,100.00	\$ 13,400.00	\$ 328,672.00	\$ 227,200.00	\$ 428,800.00	
Morfina Sol Iny 10 mg / MI	4	\$ 1,549.00	\$ 1,054.00	\$ 2,200.00	\$ 6,196.00	\$ 4,216.00	\$ 8,800.00	
Sodio Bicarbonato Sol Iny 10 Meq / 10 MI	1	\$ 523.00	\$ 330.00	\$ 715.00	\$ 523.00	\$ 330.00	\$ 715.00	
TOTAL					\$1,683,330.97	\$ 773,421.17	\$4,127,423.40	

Según los resultados en costos, dar tratamiento universal por paciente cuesta \$ 3,421.39, mientras que hacer tamizaje y dar tratamiento antibiótico intraparto tiene un costo incremental de \$ 7,790.44, la estrategia de sólo factores de riesgo \$ 9,793.47 y no hacer nada resultó ser la opción más costosa \$ 17,534.93.

6.2. Efectividad

La efectividad de cada estrategia comparada, puede verse a continuación:

Tabla 4 Probabilidades relacionadas con la detección del estreptococo b y el tratamiento de la sepsis neonatal

Probabilidades sepsis		Valor	Mínimo	Máximo	Fuente
Tratamiento Universal	Sepsis	0.00021	0.0002	0.00022	Consenso expertos
	Muerte	0	0	0.00000	Consenso expertos
	Evento Adverso	0.000205	0.00001	0.0004	Turrentine MA, 2009
Tratamiento con frotis recto vaginal y/o Factores de riesgo (tamizaje)	Sepsis	0.00043	0.00042	0.00044	Popuolo 2010
	Muerte	0.000001	0	0.00000	Vergani 2002
	Evento Adverso	0.000205	0.00001	0.0004	Turrentine MA, 2009
	Prevalencia estreptococo B	0.15	0.1	0.3	Rojas, 2010
	Falsos positivos	0.2	0.1	0.3	Consenso expertos
Tratamiento basado sólo en Factores de Riesgo	Sepsis	0.00112	0.00111	0.00113	Popuolo 2010
	Muerte	0.0001	0	0.0002	Vergani 2002
	Evento Adverso	0.000205	0.00001	0.0004	Turrentine MA, 2009
No tratamiento no detección	Sepsis	0.00216	0.00215	0.00217	Popuolo 2010
	Muerte	0.00052	0.00051	0.00053	Vergani 2002

La diferencia de efectividad en términos marginales es mínima, las más efectivas resultaron ser la de tratamiento universal y la estrategia de tamizaje con frotis recto vaginal.

6.3. Relación Costo-Efectividad

De acuerdo a las características en costos y efectividad, la estrategia dominante es el tratamiento universal (tabla 4), sin embargo, por toda la controversia que puede generar este resultado en el ámbito clínico, se realizó un segundo análisis de caso base excluyendo esta estrategia.

Tabla 5 Análisis de costo-efectividad- cuatro estrategias

<i>Estrategia</i>	<i>Costo total por paciente</i>	<i>Costo incremental</i>	<i>Efectividad</i>	<i>Efectividad incremental</i>	<i>Razón promedio de C/E</i>	<i>Razón de C/E incremental</i>
Tratamiento universal	\$ 3,421.39		1.0000000		\$ 3,421.39	
Tratamiento con frotis o facto...	\$ 11,211.83	\$ 7,790.44	1.0000000	0.0000000	\$ 11,211.84	Dominada
Tratamiento factores de riesgo	\$ 13,214.86	\$ 9,793.47	0.9999000	-0.0001000	\$ 13,216.19	Dominada
No detección no tratamiento	\$ 20,956.32	\$ 17,534.93	0.9999990	-0.0000010	\$ 20,956.35	Dominada

Al excluir tratamiento universal del modelo, puede apreciarse como el hacer tamizaje y dar tratamiento antibiótico intraparto domina el resto (tabla 5).

Tabla 6 Análisis de costo-efectividad- tres estrategias (sin tratamiento universal)

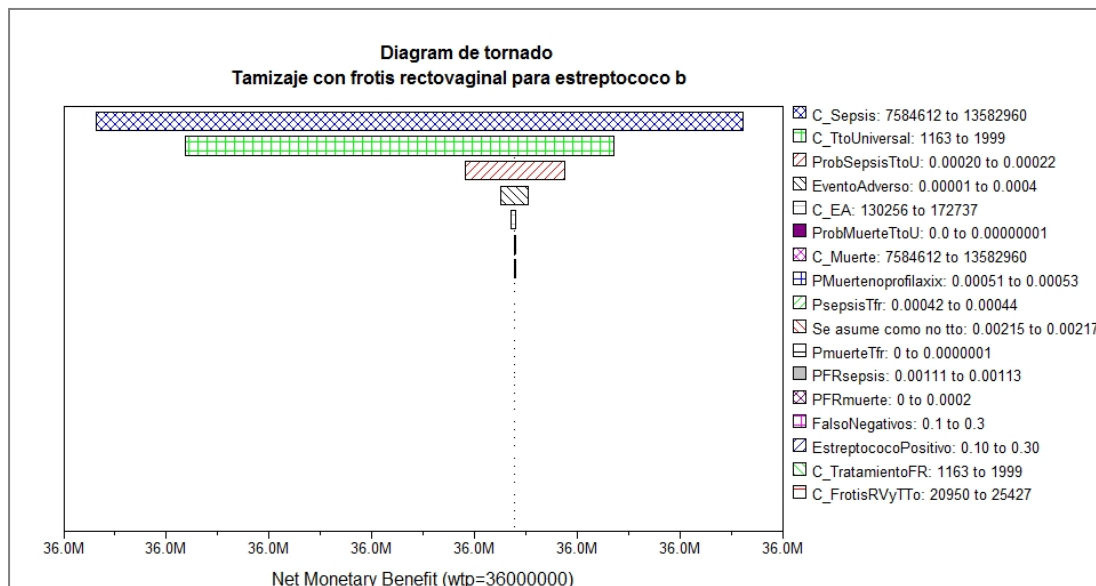
<i>Estrategia</i>	<i>Costo total por paciente</i>	<i>Costo incremental</i>	<i>Efectividad</i>	<i>Efectividad incremental</i>	<i>Razón promedio de C/E</i>	<i>Razón de C/E incremental</i>
Tratamiento con frotis o facto...	\$ 11,211.83		1.0000000		\$ 11,211.84	
Tratamiento factores de riesgo	\$ 13,214.86	\$ 2,003.03	0.9999000	-0.0001000	\$ 13,216.19	Dominada
No detección no tratamiento	\$ 20,956.32	\$ 9,744.49	0.9999990	-0.0000010	\$ 20,956.35	Dominada

Como se puede observar en la tabla anterior, la efectividad incremental es muy marginal, y lo más importante es el costo incremental, lo cual a su vez juegan un papel muy importante para tomar la decisión de costo efectividad. Sin embargo, por tratarse de eventos en RN y maternas, una sola muerte evitada es muy relevante para el sistema. Si se toma la decisión de no realizar detección el costo se aumentaría en 9.744 pesos y si la decisión está basada en tratamiento según factores de riesgo solamente el costo se incrementa en 2.033 pesos.

6.4. Resultados del análisis de sensibilidad

Con el fin de controlar en ambos escenarios el impacto de la incertidumbre sobre varios parámetros del modelo y algunos de los supuestos, se le realizaron análisis de sensibilidad de tipo determinístico, mediante un diagrama de tornado se pudo establecer las variables más sensibles a la costo efectividad (univariado y bivariado).

Figura 2 Análisis determinístico del tamizaje con frotis recto vaginal y tratamiento antibiótico intraparto



Las variables de mayor sensibilidad son los costos, tal y como se evidenció en el análisis de costo-efectividad. Esto para el caso colombiano en el que se cuenta con una disponibilidad a pagar de 36 millones de pesos. Estos análisis muestran la robustez del modelo, para las situaciones evaluadas, la opción dominante sigue siendo el tamizaje y el tratamiento antibiótico.

7. Discusión

7.1. Resumen de resultados

Este análisis presentó la evaluación económica en salud aplicada a la relación de costo-efectividad del tamizaje con frotis rectovaginal para detectar streptococo a las 35-37 semanas de gestación y tratamiento antibiótico intraparto. La metodología empleada incluyó la definición de la pregunta económica de alta relevancia definida por los expertos clínicos del GDG y su refinamiento hasta concretar sus principales aspectos en el formato PECOT-R, seguido de la revisión sistemática de la literatura publicada sobre evaluaciones económicas que consideraran los medicamentos seleccionados por el GDG, hasta llegar a el diseño de un análisis económico basado en un modelo de árbol de decisiones, el cual incluye el tratamiento universal, la tamización con frotis rectovaginal entre las semanas 35 a 37 y tratamiento intraparto, factores de riesgo y la opción de no hacer nada, los desenlaces corresponden a la prevención de la incidencia de infección neonatal temprana y muerte. La evaluación económica se aplicó a mujeres en las 35-37 semanas de gestación. La medida de efectividad considerada casos evitados de sepsis y muerte por las estrategias de tamizaje, mostro que al excluir el tratamiento universal, por su controversia en la práctica clínica, la opción de tamizaje y de tratamiento antibiótico intraparto resulta ser la opción dominante Como se

comento previamente en la literatura la estrategia basada en tamizaje durante el parto fue costo-efectiva y ofrece ventajas para disminuir las muertes de los neonatos y las infecciones post-parto (12), y en otro estudio esta estrategia basada en tamizaje con cultivo a las 36 semanas de gestación o el uso de un método rápido, combinado con profilaxis intra-parto en algunas madres y niños, requiere de un menor número de niños tratados y se previenen más casos (78.4 vs 80.1%) y con un menor costo (13).

En las publicaciones más antiguas sobre el tema, se demostró que el determinar los factores de riesgo y tomar medias al respecto es una opción costo efectiva mientras no exista una vacuna para este problema, la profilaxis antibiótica en mujeres de alto riesgo sin tamizaje previene lo mismo que con tamizaje (3.330 casos), lo que en otras palabras equivale a un ahorro importante de recursos (66 millones de dólares para ese caso) (11).

7.2. Limitaciones del estudio

Aunque las alternativas incluidas en el estudio mostraron la robustez de los resultados en los diferentes escenarios considerados, se presentan limitaciones importantes: primero, el análisis considera la perspectiva del tercero pagador, de manera que se consideran costos directos para el sistema de salud, sin tomar en cuenta los costos directos del paciente (ej. costos de transporte, medicamentos que no estén considerados en el POS); costos directos del empleador (ej. pérdida de la productividad laboral) y los costos sociales. Segundo, no existe información en la literatura que permita incluir con robustez la alternativa de tratamiento universal (manejo con antibiótico a mujeres en trabajo de parto). Tercero, el análisis de costo-utilidad se basa en las utilidades tomadas de la literatura, que han sido levantadas en otros países con características culturales y de servicios muy diferentes a las colombianas, dado que para Colombia esta información no existe y para su estimación se requiere de estudios bien conducidos en una muestra importante de pacientes.

7.3. Futuras investigaciones

Es importante que se considere la necesidad de hacer estudios clínicos, que permitan contar con información relevante sobre la población colombiana sobre la efectividad del tratamiento universal, de manera que se pueda realizar un estudio de costo efectividad que permita incluir con datos certeros la opción más económica, de acuerdo a los resultados del presente análisis.

8. Conclusiones

Si se considera la opción de tratamiento universal, ésta domina a las demás por su bajo costo. Al excluir el tratamiento universal, por su controversia en la práctica clínica, la opción de tamizaje y de tratamiento antibiótico intraparto resulta ser la opción dominante, teniendo en cuenta una

diferencia en costo generada principalmente por la hospitalización y los medicamentos utilizados. No se encontraron diferencias significativas en términos de efectividad.

9. Referencias

- (1) Illuzzi J, Bracken M. Duration of intrapartum prophylaxis for neonatal Group B streptococcal disease: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*. 2006; 108(5):1254-1265.
- (2) Estadísticas Unicef para Colombia. 2010. Disponible en: http://www.unicef.org/spanish/infobycountry/colombia_statistics.html
- (3) Rojas Arias JL, Pérez MP, Otálora EP. Prevalencia del Streptococcus B en el tracto genital inferior en embarazadas entre 35 y 37 semanas. *Hospital de San José. Repert Med Cir* 2010;19:141-6.
- (4) Barajas Viracachá NC, Báez M. Enfermedad neonatal temprana por Streptococcus agalactiae en una unidad de recién nacidos, factores de riesgo materno-fetales asociados a severidad y mortalidad. *Revista Ciencias de la Salud* 2011; 9(3): 251-258.
- (5) Schuchat A, Zywicki S. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000;105:21-6.
- (6) López Sastre, L.B., Sánchez Luna, M., Fernández Colomer, B., Coto Cotallo G.D., And "Grupo de Hospitales Castrillo". Impact of antimicrobial prophylaxis in the epidemiology of vertical transmission sepsis. GBS Neonatal Disease Symposium, Granada 2002.
- (7) Scharg, S. Gorwitz, R., Fultz-Butts, K. Schuchat, A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised Guidelines from CDC. *MMWR* 2002; 51 (RR11): 1-22
- (8) An Dr.eu, A. Sanfeliu, I., Viñas, L. y cols. Declive de la incidencia de la sepsis perinatal por estreptococo del grupo B. Barcelona 1994-2001. Relación con las políticas profilácticas. *Enf Invec Micribiol Clin* 2003; 21: 174-179.
- (9) Turrentine MA, Ramirez MM, Mastrobattista JM. Cost-effectiveness of universal prophylaxis in pregnancy with prior Group B Streptococci Colonization Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology 2009;1-11
- (10) Kaambwa B, Bryan S, Gray J, Milner P, et al. Cost-effectiveness of rapid test and other existing strategies for screening and management of early-onset group B streptococcus during labour. *BJOG* 2010;117:1616-27
- (11) Mohle-Boetani JC, Schuchat A, Plikaytis BD, Broome CV. Comparison of prevention strategies for neonatal group B streptococcal infection. A population based economic analysis. *JAMA* 1993; 270(12):1442-8.
- (12) Strickland DM, Yeomans ER, Hankins GD. Cost-effectiveness of intraútero screening and treatment the maternal group B streptococci colonization. *Am J Obstetrics and Gynecology* 1990;163:4-8.
- (13) Benitz WE, Gould JB, Dr.uzin ML. Preventing early-onset group B Streptococcal Sepsis: Strategia development using decision analysis. *Pediatrics* 1999;103(6):1-12.

- (14) CDC. Trends in Perinatal Group B Streptococcal Disease. United States, 2000- 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 Feb 13;58(5):109-12. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5805a2.htm>
- (15) Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP et al. Colonization with group B streptococci on pregnancy an adverse outcomes. Am J Obstetric Gynecol. 1996; 174:1354-1360.
- (16) Yücesoy G, Çalışkan E, Karadenizli A, Corakçı A, Yücesoy I, Hüseyinoğlu N, Babaoğlu K. Maternal colonisation with group B streptococcus and effectiveness of a culture-based protocol to prevent early-onset neonatal sepsis. Int J Clin Pract. 2004 Aug;58(8):735-9.
- (17) Puopolo KM, Eichenwald EC. No change in the incidence of ampicillin-resistant, neonatal, early-onset sepsis over 18 years .Pediatrics. 2010 May;125(5):e1031-8.
- (18) Trijbels-Smeulders M, de Jonge GA, Pasker-de Jong PC, Gerards LJ, A Dr.iaanse AH, van Lingen RA, Kollée LA. Epidemiology of neonatal group B streptococcal disease in the Netherlands before and after introduction of guidelines for prevention. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007 Jul;92(4):F271-6.
- (19) Renner RM, Renner A, Schmid S, Hoesli I, Nars P, Holzgreve W, Surbek DV. Efficacy of a strategy to prevent neonatal early-onset group B streptococcal (GBS) sepsis.J Perinat Med. 2006;34(1):32-8.
- (20) Sutkin G, Krohn MA, Heine RP, Sweet RL. Antibiotic prophylaxis and non-group B streptococcal neonatal sepsis. Obstet Gynecol. 2005 Mar;105(3):581-6.
- (21) Lukacs SL, Schoendorf KC, Schuchat A. Trends in sepsis-related neonatal mortality in the United States, 1985-1998. Pediatr Infect Dis J. 2004 Jul;23(7):599-603.
- (22) Edwards RK, Jamie WE, Sterner D, Gentry S, Counts K, Duff P. Intrapartum antibiotic prophylaxis and early-onset neonatal sepsis patterns. Infect Dis Obstet Gynecol. 2003;11(4):221-6.
- (23) Vergani P, Patanè L, Colombo C, Borroni C, Giltri G, Ghidini A. Impact of different prevention strategies on neonatal group B streptococcal disease. Am J Perinatol. 2002 Aug;19(6):341-8
- (24) Jeffery HE, Moses Lahra M. Eight-year outcome of universal screening and intrapartum antibiotics for maternal group B streptococcal carriers. Pediatrics. 1998 Jan;101(1):E2.
- (25) Michael F. Drummond, Mark J. Sculpher, George W. Torrance, Bernie J. O'Brien, Greg L. Stoddart. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Third Edition. Oxford University Press. 2005

Apéndice 1 Análisis económicos identificados: Herramienta 19, plantilla de lectura crítica No 6.

Evaluaciones económicas

GPC sobre: Guía para sepsis neonatal

Pregunta

número:

1). ¿Es costo efectivo el tamizaje entre las semanas 35 y 37 de embarazo para la detección de colonización de Streptococo del grupo B para disminuir la sepsis neonatal?

Evaluado por:

Pregunta	Estudio		
	Turrentine MA, Ramirez MM, Mastrobastista JM. Cost-effectiveness of universal prophylaxis in pregnancy with prior Group B Streptococci Colonization Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology 2009;1-11	Kaambwa B, Bryan S, Gray J, Milner P, et al. Cost-effectiveness of rapid test and other existing strategies for screening and management of early-onset group B streptococcus during labour. BJOG 2010;117:1616-27	Benitz WE, Gould JB, Dr.uzin ML. Preventing early-onset group B Streptococcal Sepsis: Stratregya development using decision analysis. Pediatrics 1999;103(6):1-12.
Sección 1. VALIDEZ INTERNA			
1.1 ¿Se plantea en el estudio una pregunta clara y susceptible a ser respondida?	A	A	B
1.2 ¿Está clara la importancia económica de la cuestión?	A	A	A
1.3 ¿La elección del tipo de diseño está justificado?	A	A	A
1.4 ¿Se han incluido los costos relevantes desde el punto de vista del estudio y se han medido y valorado de forma apropiada?	A	A	C
1.5 ¿Se han incluido los resultados finales relevantes para responder a la pregunta de estudio y se han medido y valorado de forma apropiada?	A	A	A
1.6 ¿Es necesario prever los costos futuros y los resultados finales? ¿Se han previsto adecuadamente?	C	B	C

1.7 ¿Se han hecho explícitos los supuestos y se ha llevado a cabo un análisis de sensibilidad?	B	B	C
1.8 ¿Se ha presentado en forma explícita la regla de decisión utilizada y se han comparado los costos incrementales y los resultados finales?	B	A	B
1.9 ¿Los resultados proporcionan información relevante para los planificadores sanitarios?	A	A	B
Sección 2. VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO			
2.1 ¿En este estudio una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica completa	Evaluación económica completa	Evaluación económica completa
2.2 ¿Cuál es su opinión sobre la calidad de la ejecución del estudio? Codifique la respuesta con ++, + ó -	(+)	(++)	(+)
2.3 ¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes a los que va aplicada esta guía?	B	C	B
Sección 3. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO (VER TABLAS DE EVIDENCIA)			

Criterios de evaluación

Indique en cada uno de los criterios de validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios. ¿En qué medida se cumple el criterio?

A: se cumple adecuadamente.

B: se cumple parcialmente

C: no se cumple adecuadamente

D: no se define

Estudio	Intervenciones	Población	Métodos	Resultados e Incertidumbre
Turrentine MA, Ramirez MM, Mastrobattista JM 2009	Estrategias de tamizaje alternativos para la identificación de mujeres con historia de colonización por Streptococo previa. Las alternativas fueron tratamiento a todas o nuevo tamizado en este embarazo	Mujeres embarazadas con antecedentes de haber tenido colonización por Streptococo en el embarazo previo	Análisis de costo-efectividad. El escenario fue la atención primaria. El estudio económico se llevó a cabo en Texas) USA. Los autores informaron explícitamente que la perspectiva fue del pagador de los servicios de salud. Los costos en Dolares, fueron obtenidos de la literatura y ajustados de acuerdo a la inflación de USA en el 2008. Se reportó un análisis de sensibilidad muy escaso.	El uso de tratamiento universal en las mujeres con colonización previa es mas costo efectivo que realizar un nuevo tamizaje y luego dar tratamiento si es positivo El uso de antibióticos intraparto ahorra \$ 209.988 dolares (\$ 113.920 - \$ 32.258) por cada año de vida ajustado pro calidad (AVAC). El costo por cada caso de detección temprana de sepsis neonatal por Streptococo usando antibióticos intraparto fue de \$ 8.805 (\$ 7.773 a \$ 19.105) por cada mujer tratada.

Estudio	Intervenciones	Población	Métodos	Resultados e Incertidumbre
Kaambwa B, Bryan S, Gray J, Milner P, et al . 2010	Estrategias de tamizaje alternativos para la identificación de mujeres embarazadas de streptococo, para determinar si las estrategias rápidas son mejores que las estrategias clásicas (cultivo) de la muestra de frotis rectal y vaginal. Estrategias posibles: Tratamiento a todas, No tamizaje y no tratamiento, Cultivo entre la semana 35 a 37 de gestación, Test rápido con PCR y estudio de comparación contra cultivo, test rápido por técnica de OIA comparado contra cultivo, tamizaje solo en pacientes con y o mas factores de riesgo, fatores de riesgo y prueba rápida por PCR, no factores de riesgo y prueba rápida por PCR, factores de riesgo y prueba rápida con PCR y no factor de riesgo y prueba rápida con OIA.	Mujeres embarazadas entre la semana 35 y 37 de gestación, en la que se realiza diferentes estrategias posibles de tamizaje.	Análisis de costo-efectividad. El escenario fue la atención primaria. El estudio económico se llevó a cabo en UK. Los autores informaron explícitamente que la perspectiva fue del pagador de los servicios de salud. Los costos en Libras, fueron obtenidos de datos primarios y varios secundarios. Se reportó un análisis de sensibilidad asociado a los costos y no a las probabilidades.	Si se desea pasar de la estrategia de no hacer nada a realizar tratamiento universal a todas las mujeres para la detección temprana de infección por streptococo B es necesario invertir 32.000 libras cada caso evitado y 42.000 libras por cada muerte evitada. La estrategia más costo-efectiva fue el manejo universal, sin realizar prueba de tamizaje, pero la mayoría de las personas considerar esto inadecuado por el uso indiscriminado de los antibióticos. La estrategia actual basada en factores de riesgo no fue costo –efectiva comparada con la tamizaje a todas.

Estudio	Intervenciones	Población	Métodos	Resultados e Incertidumbre
Benitz WE, Gould JB, Dr.uzin ML. 1999	Estrategias de prevención de infección temprana de infección por Streptococo en niños. Se realizo un análisis de tasa de enfermedad basada en prevalencia de la enfermedad, los OR de los factores de riesgo y la profilaxis estimada.	Mujeres embarazadas en diferentes tiempos de la gestación, con cultivos positivos o negativos y con factores de riesgo presentes o ausentes. Se realizo un modelo matemático (análisis de decisiones) de estos elementos.	Teóricamente un Análisis de costo-efectividad. El escenario fue la atención primaria. El estudio económico se llevó a cabo en USA. Los autores no informaron explícitamente la perspectiva.. Los costos en dólares, fueron obtenidos de datos primarios y varios secundarios. Se reportó un análisis de sensibilidad asociado a los diferentes escenarios de las probabilidades y no de los costos.	La estrategia basada en tamizaje con cultivo a las 36 semanas de gestación o el uso de un método rápido , combinado con profilaxis intra-parto en algunas madres y niños, requiere de un menor número de niños tratados y se previenen más casos (78.4% vs 80.1%) y con un menor costo.. Se realizo análisis a diferentes momentos del embarazo, con la presencia de diferentes factores de riesgo y no hubo cambios importantes.

Continuación del Apéndice 1.

Pregunta	Estudio	
	Strickland DM, Yeomans ER, Hankins GD. Cost-effectiveness of intraártum screening and treatment the maternal group B streptococci colonization. Am J Obstetrics and Gynecology 1990;163:4-8.	Mohle-Boetani JC, Schuchat A, Plikaytis BD, Broome CV. Comparison of prevention strategies for neonatal group B streptococcal infection. A population based economic analysis. JAMA 1993; 270(12):1442-8.
Sección 1. VALIDEZ INTERNA		
1.1 ¿Se plantea en el estudio una pregunta clara y susceptible a ser respondida?	A	A
1.2 ¿Está clara la importancia económica de la cuestión?	A	A
1.3 ¿La elección del tipo de diseño está justificado?	A	A
1.4 ¿Se han incluido los costos relevantes desde el punto de vista del estudio y se han medido y valorado de forma apropiada?	A	B
1.5 ¿Se han incluido los resultados finales relevantes para responder a la pregunta de estudio y se han medido y valorado de forma apropiada?	A	A
1.6 ¿Es necesario prever los costos futuros y los resultados finales? ¿Se han previsto adecuadamente?	B	B
1.7 ¿Se han hecho explícitos los supuestos y se ha llevado a cabo un análisis de sensibilidad?	B	B
1.8 ¿Se ha presentado en forma explícita la regla de decisión utilizada y se han comparado los costos incrementales y los resultados finales?	B	B
1.9 ¿Los resultados proporcionan información relevante para los planificadores sanitarios?	B	A
Sección 2. VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1 ¿En este estudio una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica completa	Evaluación económica completa

2.2 ¿Cuál es su opinión sobre la calidad de la ejecución del estudio? Codifique la respuesta con ++,+ ó -	(+)	(+)
2.3 ¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes a los que va aplicada esta guía?	B	C
Sección 3. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO (VER TABLAS DE EVIDENCIA)		

Criterios de evaluación

A: se cumple adecuadamente.

B: se cumple parcialmente

C: no se cumple adecuadamente

D: no se define

<i>Estudio</i>	<i>Intervenciones</i>	<i>Población</i>	<i>Métodos</i>	<i>Resultados e Incertidumbre</i>
			Teóricamente un Análisis de costo-efectividad. El escenario fue la atención primaria.	
Strickland DM, Yeomans ER, Hankins GD. 1990	Estrategias de detección de colonización de mujeres por Streptococo antes del parto con diferentes estrategias	Mujeres embarazadas con tamizaje durante el parto y tratamiento de acuerdo al resultado. Se separaron en un grupo de alto y otro de bajo riesgo.	El estudio económico se llevó a cabo en USA. Los autores informaron explícitamente la perspectiva del pagador. Los costos en dólares, fueron obtenidos de datos primarios y varios secundarios. Se reportó un análisis de sensibilidad basado en población de bajo y alto riesgo.	La estrategia basada en tamizaje durante el parto es costo-efectiva y ofrece ventajas para disminuir las muertes de los neonatos y las infecciones post-parto.

<i>Estudio</i>	<i>Intervenciones</i>	<i>Población</i>	<i>Métodos</i>	<i>Resultados e Incertidumbre</i>
Mohle-Boetani JC, Schuchat A, Plikaytis BD, Broome CV.1993	Estrategias de administración de antibióticos a las mujeres con colonización detectada y trabajo de parto complicado, el segundo grupo son mujeres in detección previa de streptococo pero con riesgo epidemiológico alto y trabajo de parto complicado y el tercer grupo son vacunación a las mujeres.	Mujeres embarazadas con tamizaje o sin el, pero la mayoría con trabajo de parto complicado.	Teóricamente un Análisis de costo-efectividad y costo-beneficio. El escenario fue la atención primaria. El estudio económico se llevó a cabo en USA. Los autores no informaron explícitamente la perspectiva, solo describen los datos como información poblacional y costos directos, se asume que es del pagador. Los costos en dólares, fueron obtenidos de datos primarios. No se reportó un análisis de sensibilidad, solo se realizo un análisis basado en la población de alto riesgo y la realización de tamizaje.	La profilaxis antibiótica en mujeres de alto riesgo luego de tamizaje previene 3.330 casos anuales en USA y se podría ahorrar 16 millones de dólares en costos directos. Si no se realiza tamizaje en las pacientes de alto riesgo se obtiene la misma cantidad de casos prevenidos y se ahorra 66 millones de dólares para USA. Si la vacuna fuera efectiva se lograría mejores beneficios.

Sección 3.

Guía de Implementación

COMPONENTE: RECOMENDACIONES PARA DISEMINACIÓN, DIFUSIÓN, ADOPCIÓN E
IMPLEMENTACION DE LA GPC PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DEL RECIÉN NACIDO CON SEPSIS

1. Introducción

Este documento contiene las recomendaciones generales para el proceso de implementación de la guía para la Atención integral del recién nacido con sepsis (GAI_AIRNSe). Dichas recomendaciones son globales y deben articularse con el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia (SGSSS).

Tal como lo describe Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano⁸, en nuestro país las GAI “incluyen Guías de Práctica Clínica, estudios económicos y del impacto en el presupuesto UPC que se propone para el ajuste del plan de beneficios POS en el SGSSS colombiano”. Las GPC basadas en evidencia, contenidas en las GAI, “son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada y a seleccionar las opciones diagnósticas y terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica”⁹

Una Guía de Atención Integral (GAI) corresponde en sí misma a una tecnología, y por lo tanto su implementación debe contemplar el desarrollo de metodologías y técnicas propias de incorporación en un servicio de salud, en una comunidad, o en una organización. A nivel mundial se reconoce que el disponer de un documento de GPC basada en las mejores evidencias disponibles, aún siendo

⁷ La estructura de este documento tiene incorporadas recomendaciones concertadas por el grupo de trabajo de la Alianza CINETS, conformado para el diseño y formulación de un documento marco de implementación con aplicación para las GAI a cargo de la Universidad Nacional de Colombia, la Pontificia Universidad Javeriana y la Universidad de Antioquia. El grupo está conformado por Natalia Sánchez y Andrés Duarte de la Pontificia Universidad Javeriana; Marcela Gordillo de la Universidad Nacional de Colombia; María Del Pilar Pastor Durango y Álvaro Quintero Posada de la Universidad de Antioquia.

Para la elaboración de indicadores de esta guía se conto con la colaboración de la doctora Yazmín Cadena C.

⁸ Ministerio de la Protección Social, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard. Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá, Colombia 2010.

⁹ Institute of Medicine Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines: directions for a new program. Field MJ, Lohr KN editors. Washington DC National Academy Press, 1990.

desarrollada por grupos nacionales y aplicables al contexto local, no es suficiente para que se utilice en la práctica clínica. Trasladar el conocimiento teórico expresado en las recomendaciones de las GPC a las decisiones que se toman y a las acciones que se realizan frente a situaciones clínicas definidas generalmente implica procesos conducentes a modificar los comportamientos de los usuarios finales.

Las personas responsables de la prestación de los servicios de salud y los pacientes seguirán las recomendaciones contenidas en las GPC si son conscientes de su existencia y tienen la habilidad para aplicarlas^{10, 11}. Este documento presenta los elementos necesarios a considerar dentro de los planes de difusión, diseminación, adopción e implementación de GPC y describe estrategias y actividades que pueden contribuir a lograrlo. Esperamos que de esta forma, los recursos destinados a la elaboración de la GAI y los esfuerzos realizados para lograrlo permitan cumplir con el propósito final de “disminuir la variabilidad en la atención, mejorar la calidad y hacer más racional la prestación de servicios de salud”¹²

2. Definición De Términos Utilizados Referentes A Implementación

Los conceptos referentes a la implementación de GPC frecuentemente se utilizan de forma indiscriminada y en múltiples ocasiones como sinónimos, generando problemas de comunicación y distorsión de los mensajes pretenden transmitir. Por tanto, es conveniente comenzar por describir la terminología utilizada en este documento, de forma tal que se disminuya la variabilidad en la interpretación de los conceptos. Se tomarán como base las definiciones presentadas por Davis y Taylor-Vaisey¹³ por considerar que son las más frecuentemente referenciadas en la literatura especializada.

- **Difusión:** Se utiliza para referirse a los procesos de distribución de información. La distribución de GPC generalmente se realiza de forma pasiva, por medios tradicionales tales como la presentación en medios masivos de comunicación, reuniones o eventos de presentación a nivel nacional, regional, local o institucional, montaje en portales web, envío de copias impresas, etc. Se pretende que diferentes audiencias se enteren de la existencia de la GPC y de esta forma, los procesos de planificación y el planteamiento de objetivos serán muy globales, e incluso en algunas ocasiones no se plantearán.

¹⁰ Grimshaw J, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 1993;342 (8883):317-22

¹¹ Committee to Advise the Public Health service on Clinical Practice Guidelines. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington DC. National Academy Press, 1990.

¹² Norheim OF. Healthcare rationing—are additional criteria needed for assessing evidence based clinical practice guidelines? *BMJ* 1999;319:1426–9

¹³ Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice: a systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ*. 1997;157:408-416

- **Diseminación:** Es un proceso más activo que el de difusión. Hace referencia a la comunicación y el desarrollo de actividades tendientes a mejorar el conocimiento o las habilidades de los usuarios finales (prestadores de servicio y pacientes) de las GPC. Así, los grupos blanco serán mucho más seleccionados, al igual que las actividades planeadas para lograrlo. Incluye entre otros, la realización de talleres, la discusión de casos clínicos, el planteamiento de escenarios de simulación, etc.
- **Implementación:** Es a la vez un proceso más activo que la diseminación. Tiene como finalidad trasladar las recomendaciones teóricas contenidas en las recomendaciones de la GPC al quehacer de la práctica clínica. Implica estrategias de comunicación efectiva conjuntamente con estrategias y actividades tendientes a identificar y superar las dificultades o barreras del entorno local, con el fin de poner en marcha las recomendaciones propuestas. Involucra además, técnicas administrativas y educativas efectivas en la práctica.
- **Adopción** hace referencia a la decisión de la necesidad u obligación de cambiar la práctica clínica, ajustándola a las recomendaciones contenidas en las GPC. Por lo general, en nuestro medio, esta decisión atañe al nivel directivo de las instituciones. Sin embargo, son realmente los usuarios finales de las GPC quienes deben utilizar dichas recomendaciones en el proceso de toma de decisiones y en la determinación de las actividades a seguir frente a las situaciones clínicas específicas. Desde la perspectiva de los prestadores de servicios de salud, la adopción debe entenderse como el proceso que involucra su compromiso y decisión de modificar la práctica.

3. Objetivos

Los objetivos de este plan de implementación se plantean para un período de tres años, teniendo en cuenta que los contenidos de las guías de atención integral deben actualizarse constantemente, de acuerdo con la dinámica de la evidencia científica:

- Recomendar estrategias para la diseminación, difusión y adopción de las GPC para la atención integral del recién nacido con sepsis diseñadas a partir de la evidencia existente sobre su efectividad en diferentes ámbitos de aplicación y uso.
- Propiciar escenarios y estrategias permanentes de educación, consulta y aprendizaje sobre las guías de práctica clínica que aseguren su adecuada utilización e implementación.
- Estimular el uso de un sistema de seguimiento, evaluación y control de la implementación de las GAI diseñadas, cuya operación garantice identificar sus tendencias, su efecto, su nivel de eficiencia, y su congruencia tanto con las políticas institucionales, como con los requerimientos del Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad en Salud.

- Recomendar a la CRES, de acuerdo con las recomendaciones disponibles en cada GAI, la incorporación en los Planes de Beneficios de nuevos procesos y procedimientos asistenciales, nuevos medicamentos, nuevos dispositivos y nuevos equipos.

4. Alcance

La GAI para la Atención integral del recién nacido con sepsis (GAI_AIRNSe) está construida de tal manera que puede ser utilizada por los diferentes actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud y por los actores del Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología en Salud.

- En el primer caso, los actores para los que están dirigidas son: autoridades sanitarias del orden nacional, y territorial; Comisión de Regulación en Salud CRES; Entidades Administradoras de Planes de Beneficios; Instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS) públicas y privadas; Profesionales; Asociaciones Científicas; entidades de vigilancia y control; entidades encargadas de la acreditación; Instituto de Evaluación de Tecnologías; pacientes y cuidadores, todos los cuales reconocen las guías como el soporte técnico que orienta el proceso de toma de decisiones, las acciones a seguir y la atención específica.
- En el segundo caso, están dirigidas a: COLCIENCIAS; Instituciones de Educación Superior; Centros de Desarrollo Tecnológico; Grupos de Investigación, quienes las reconocen como fuente para generación de conocimiento e innovación.

5. Identificación de barreras y facilitadores

En el contexto de implementación de GPC, las barreras hacen referencia a aquellos factores que pueden impedir, limitar o dificultar el que las recomendaciones planteadas puedan llevarse a la práctica y que tanto los profesionales de la salud como los pacientes adhieran a ellas, mientras que los facilitadores se refieren a aquellos factores que propician o favorecen los cambios¹³.

Existen diferentes propuestas de clasificación y de marcos teóricos para el estudio de barreras y facilitadores^{14,15}. De igual forma, los manuales de implementación de GPC a nivel mundial proponen

¹⁴ Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA. 1999;282(15):1458-65

¹⁵ Grupo de trabajo sobre implementación de GPC. Implementación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS.; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-02

diversas estrategias y actividades para su abordaje^{8-14,16,17}. No obstante, en general podemos asumir que tanto las barreras como los facilitadores principalmente tienen relación con características propias de las guías, con las creencias, actitudes y prácticas de los profesionales de la salud y de los pacientes, o con las circunstancias locales y sectoriales en las cuales se pone en marcha y se mantiene la implementación de las GPC.

Las técnicas más frecuentemente utilizadas para identificar barreras y facilitadores incluyen tormenta de ideas¹⁸, técnicas basadas en la metodología Delphi^{19,20}, grupos nominales²¹, encuestas²², entrevistas^{23,24}, grupos focales^{18,25,26,27}, observaciones directas²⁸, estudios de casos^{29,30} y exploración con informantes claves²⁷. Frecuentemente se requiere utilizar dos o más de las técnicas señaladas (referencias) para favorecer la fiabilidad, precisión, aceptabilidad y generalización de la información obtenida.

¹⁶ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50, A guideline developer's handbook. Edinburgh, 2011

¹⁷ New Zeland Guidelines Group. Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. 2001

¹⁸ Flottorp S, Oxman AD. Identifying barriers and tailoring interventions to improve the management of urinary tract infections and sore throat: a pragmatic study using cualitative methods. BMC Health Serv res. 2003;3(1):3

¹⁹ Anselm AH, Palda V, Guest CB, McLean RF, Vachon MLS, Kelner M, et al. Barriers to communication regarding end-of-life care.: perspectives of care providers. J CritCare. 2005;20(3):214-23

²⁰ Ortiz M del R, Álvarez-Dardet C, Ruiz MT, Gascón E. Identificación de barreras a las políticas de nutrición y alimentación en Colombia: estudio por el método Delfos. Rev PanamSaludPública. 2003;14(3):186-92

²¹ Davis R, Turner E, Hicks D, Tipson M. Developing an integrated career and complementency framework for diabetes nursing. J ClinNurs. 2008;17(2):168-74

²² Newton PJ, Halcomb EJ, Davidson PM, Dennis AR. Barriers and facilitators to the implementation of the collaborative method: reflections for a single site. QualSaf Health Care. 2007;16(6):409-14

²³ Kedward J, Dakin L. A qualitative study of barriers to the use of statins and implementation of coronary hearth disease prevention in primary care.Br J Gen Pract. 2003;53(494):684-9

²⁴ Hobbs FD, Erhard L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary hearth disease prevention among primary care physician in five European countries: the reassessing European attitudes about cardiovascular treatment (REACT) survey. FamPrac. 2002;19(6):596-604

²⁵ Robertson N, Baker R, Hearnshaw H. Changing the clinical behavior of doctors: a psychological framework. Qual Health Care. 1996;5(1):51-4

²⁶ Flores G, Lee M, Bauchner H, KAstner B. Pediatricians' attitudes, beliefs, and practices regarding clinical practice guidelines: a national survey. Pediatrics 2000;105(3 Pt 1):496-501

²⁷ Wan Q, Harris MF, Zwar N, Vagholkar S. Sharing risk management: an implementation model for cardiovascular absolute risk assessment and management in Australia general practice. Int J ClinPract. 2008;62(6):905-11

²⁸ Freeman J, Loewe R. Barriers to communication about diabetes mellitus. Patients' and physicians' different view of the disease. J FamPract. 2004;49(6):507-12

²⁹ Wiene-Ogilvie S, Huby G, Pinnock H, Guillies J, Sheikh A. Practice organizational characteristics can impact on compliance with the BTS/SIGN asthma guideline: qualitative comparative case stady in primary care. BMC FamPract. 2008;9:32

³⁰ DeGroff A, Boehm J, Goode Green S, Holden D, Seeff LC. Facilitators and challengers to start-up of the colorectal cancer screening demonstration program.PrevCrhronic Dis. 2008;5(2):A39

En la implementación de GPC, aquellas estrategias dirigidas a la identificación e intervención de barreras, son más efectivas que aquellas que no lo están¹³. De acuerdo con el grupo Cochrane de efectividad de la práctica y organización del cuidado (EPOC), las intervenciones dirigidas a superar las barreras pueden resumirse en los siguientes aspectos:

Intervenciones sobre los profesionales	- Distribución de materiales educativos, por ejemplo, envío por correo de la guía o entrega a la mano en el lugar de trabajo; formatos reducidos de la guía como una cartilla de bolsillo - Sesiones formativas: conferencias, sesiones clínicas, talleres. - Procesos de consenso local: inclusión de los profesionales implicados, en la discusión, para asegurar que están de acuerdo en que el problema clínico elegido es importante, y la aproximación para manejar el problema es adecuada. - Visitas de un facilitador: una persona con formación y entrenamiento específico, visita al profesional de salud para darle información con la intención de cambiar su práctica (la información dada puede incluir retroalimentación de la práctica clínica del profesional) - Líderes locales de opinión: Participación de profesionales de la salud denominados por sus colegas como “influyentes” desde el punto de vista formativo. - Intervenciones mediadas por pacientes: nueva información clínica recogida directamente de los pacientes y suministrada a los profesionales. - Auditoría y retroalimentación: proporcionar a los profesionales cualquier resumen de sus actuaciones clínicas en un período de tiempo especificado (el resumen puede incluir recomendaciones de acción clínica). - Recordatorios: información paciente-encuentro específica provista verbalmente, en papel o en la pantalla de un computador, diseñada para llamar la atención del profesional y para que recuerde cierta información que le permita realizar o evitar alguna acción para ayudar al paciente. - Medios de comunicación masivos: televisión, radio, periódicos, posters, y folletos, solos o en conjunto con otras intervenciones, y dirigido a la población
Intervenciones financieras	- Orientada hacia los profesionales: pago por servicio; incentivos* al profesional o a la institución - Orientada hacia los pacientes: copago; incentivos* al paciente
Intervenciones organizacionales	Pueden incluir cambios en las estructuras físicas de las unidades de atención sanitaria, en los sistemas de registro médico o en la titularidad. - Orientada hacia los profesionales: revisión de los roles profesionales; equipos clínicos multidisciplinarios; integración formal de servicios; continuidad de cuidados; satisfacción de los profesionales; comunicación y discusión de casos a distancia entre profesionales; - Orientada hacia los pacientes: envío por correo de prescripciones; mecanismos para el manejo adecuado de quejas y sugerencias de pacientes; participación de los pacientes en el gobierno de la institución de salud. - Estructurales: cambio en el entorno (lugar) de prestación del servicio; cambios de la estructura física, instalaciones, y equipos; cambios en los sistemas de historias clínicas; cambios en el tipo de prestaciones; presencia de mecanismos para el control de la calidad, etc.
Intervenciones regulatorias	Cualquier intervención que tenga como objetivo cambiar la prestación o el costo del servicio de salud mediante una ley o norma. - Cambios en las responsabilidades del profesional. - Manejo de las quejas de los pacientes. - Acreditación. - Etc...

*Los incentivos pueden ser positivos (como bonificaciones o primas) o negativos (por ejemplo multas)

Adaptado de: Effective Practice and Organization of Care Group (EPOC). www.epoc.cochrane.org

La identificación y valoración de barreras y facilitadores permitirá ejecutar un plan local de implementación, que se centre en aquellos factores con mayor probabilidad de éxito, pertinente al contexto, sin que se requiera intervenir todos aquellos factores potenciales o todos aquellos factores encontrados³¹.

6. Factores Críticos De Éxito Para La Implementación De La GAI Del Recién Nacido Con Sepsis:

- La estructura y operación de los procesos de capacitación, asesoría y asistencia técnica requeridos por las Instituciones prestadoras de salud (IPS) y las Entidades administradoras de planes de beneficios (EAPB), son indispensables para el desarrollo de capacidades institucionales necesarias para el uso inteligente de la GAI para Atención integral del recién nacido con sepsis (GAI_AIRNSe).
- Capacidades institucionales en formación o maduras, para hacer uso tanto de la tecnología GAI para la Atención integral del recién nacido con sepsis (GAI_AIRNSe) en sí misma, como de las nuevas tecnologías que ella dispone para el abordaje integral.
- Un sistema de información en desarrollo o maduro, en el marco del cual las IPS y las EAPB hagan uso inteligente de los indicadores de seguimiento y evaluación de la implementación de la GAI para la Atención integral del recién nacido con sepsis (GAI_AIRNSe) en su ámbito.
- El estado de desarrollo del Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad en las instituciones prestadoras y aseguradoras de salud que harán uso de la GAI para la Atención integral del recién nacido con sepsis (GAI_AIRNSe).
- La incorporación de la GAI para la Atención integral del recién nacido con sepsis (GAI_AIRNSe) en los procesos de formación de los trabajadores de la salud involucrados con el abordaje integral de la guía.
- El desarrollo del sistema de incentivos para la implementación de la GAI Atención integral del recién nacido con sepsis (GAI_AIRNSe) en el SGSSS.

³¹ vanBokhoven MA, Kok G, van der WT. Designing a quality improvement intervention: a systematic approach. QualSaf Health Care 2003; 12(3):215-220

7. Esquema Resumido De Las Fases Y Estrategias Del Plan De Implementación

Esquema de las fases y estrategias del plan de implementación					
Líneas de Actuación: directrices esenciales que se requieren para el diseño, implementación y evaluación del plan de implementación	a. Acceso fácil y permanente a la información	b. Educación centrada en multiplicadores con el fin de favorecer la difusión entre los miembros del grupo objetivo para que puedan transmitir esta información a toda la población objetivo del plan de implementación.	c. Favorecer la divulgación, proporcionando a los grupos multiplicadores mencionados, herramientas para divulgación, aplicación y enseñanza de las guías de práctica clínica.	d. Sistema de comunicación interna del Ministerio de la Protección Social o instancia encargada como promotor e impulsor de la adopción de las guías, valiéndose de su alcance a nivel regional y nacional.	e. Coordinación intersectorial entre profesionales de la salud, para uso aplicación y divulgación de las guías de práctica clínica, con participación de las instituciones académicas.
Grupos de interés	a. Usuarios directos de las guías de práctica clínica: profesionales en salud para quienes el Plan Nacional de implementación debe garantizarles actividades que abarquen los niveles de difusión, diseminación y capacitación.		b. Usuarios indirectos de las guías: profesionales del área de la salud y de otros campos, que trabajan temas de salud en general. El Plan de implementación debe garantizarles actividades de información y comunicación que les permita usar adecuadamente la información contenida en las guías, en el contexto de la salud, la economía, la política, la administración, entre otras.		
Fases	Alistamiento	•Definición de un equipo rector o coordinador, conformado por profesionales expertos en el trabajo de guías de práctica clínica y con la especificidad necesaria en el tema de cada guía que facilite el proceso de capacitación y formación a los profesionales para su adopción. Este grupo será el encargado de desarrollar el plan de implementación de las guías. •Medición de Capacidades Tecnológicas de Innovación de los Involucrados en la Implementación con el fin de enfocar los esfuerzos de implementación, y de asistencia técnica.			
	Difusión y diseminación	Localización de los profesionales propuestos dentro de la población objetivo, así como de las instituciones públicas y privadas que agrupan a la población objetivo	• Identificación de las agremiaciones más destacadas a nivel nacional • Envío a las sedes principales de estas agremiaciones e instituciones de las guías de práctica clínica • Invitación directa y especial al lanzamiento de las guías, para las directivas y asociados de estas agremiaciones e instituciones. • Invitación especial a estas agremiaciones para participar de las estrategias de educación propuestas en este plan de implementación. • Identificación de las Instituciones públicas y privadas de salud, que son potenciales usuarias de las guías. • Utilización de los medios de comunicación físicos y virtuales existentes en las instituciones educativas, salud, sociedades científicas o agremiaciones para difundir la información de las guías y la importancia de su adopción. • Participación en eventos científicos dirigidos al grupo objetivo • Énfasis en comunicación interactiva como medios off line y medios on line		

Esquema de las fases y estrategias del plan de implementación			
	Formación y Capacitación	Dirigida principalmente al grupo de profesionales en salud encargados de la aplicación directa de las guías de práctica clínica. Consiste en la formación académica sobre las guías centrada en un grupo de multiplicadores.	• El Ministerio de la Protección Social será el encargado de la estrategia de educación centrada en multiplicadores. • Instituciones educativas como multiplicadoras; en este proceso las asociaciones de profesionales y sociedades científicas cumplen la función de impulsoras de estas iniciativas académicas a través de la gestión con los asociados y ex alumnos. • Cursos de formación de multiplicadores de las guías de práctica clínica, dirigido al grupo que tendrá la responsabilidad de realizar la formación de todos los usuarios directos e indirectos de las guías en el país. • Cursos virtuales sobre las guías de práctica clínica • Medios de comunicación Interactiva como canales para la educación pagina web, biblioteca virtual, boletines virtuales, revistas electrónicas, interface de actualización interna, presencia en eventos académicos.
	Monitorización, seguimiento y evaluación	A través de indicadores de gestión y de resultados	
	Socialización de los resultados	Rendición de cuentas del proceso de implementación de las guías.	

8. Incentivos Para La Implementación De Las GAI:

Se define sistema de incentivos para la garantía de la calidad como “el Sistema que permita, estimule y retribuya una buena atención a la salud y que desaliente al mismo tiempo comportamientos inadecuados de cualquier índole, ya sea por parte de los médicos, de los usuarios o de los administradores”³². Esta definición se encuentra incluida en el manual del sistema obligatorio de la garantía de la calidad³³, y es precisamente la que se debe seguir en el proceso de seleccionar los incentivos, durante el proceso de implementación de la GAI para la Atención integral del recién nacido con sepsis (GAI_AIRNSe).

Los incentivos para el mejoramiento de la calidad disponibles como instrumentos de política pública se clasifican según el manual anteriormente mencionado ³³ en las siguientes categorías:

- Incentivos económicos “puros”: el mejoramiento de la calidad es motivado por la posibilidad de obtener ganancias económicas, ya sea porque la calidad genera mayores ventas y/o aumenta los márgenes de rentabilidad. Como ejemplo, en nuestro medio pueden considerarse la participación sin costo en cursos que ofrecen instituciones y agencias con las que el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) tenga convenios de cooperación técnica; acceso a financiación de proyectos de desarrollo e investigación dirigidos a la comprensión e intervención de problemas relacionados con el objeto central de la GAI bajo la modalidad Convocatoria Institucional; apoyo económico para elaboración de pósters, traducción y publicación de artículos, etc.
- Incentivos de prestigio: la calidad se mantiene o se mejora con el fin de mantener o mejorar la imagen o reputación. Por ejemplo evaluación de proyectos de desarrollo e investigación relacionados con el objeto central de la GAI por parte de Universidades y Centros de Desarrollo Tecnológico Científico designados por COLCIENCIAS.
- Incentivos legales: se desmotiva el desmejoramiento de la calidad por medio de sanciones.
- Incentivos de carácter ético y profesional: en el caso particular de la prestación de servicios de salud, existen incentivos para el mejoramiento de la calidad propios del sector: la calidad se mantiene o se mejora en aras de cumplir con una responsabilidad por representar los intereses del paciente. Como ejemplo, puede brindarse apoyo a los investigadores en la actualización de hojas de vida en la plataforma de COLCIENCIAS, asesoría metodológica para la elaboración de protocolos de investigación, procesamiento y análisis de datos estadísticos; apoyo para

³² Donabedian A. La Calidad de la Atención Médica, Revista de Calidad Asistencial 2001: 16: S29-S38

³³ República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad, Pautas de Auditoría para el Mejoramiento de la Calidad de la atención en Salud, 2007

digitación de datos y uso de Tecnologías de la información y la comunicación (TICs), preparación de manuscritos para ser sometidos a revistas, etc.

El SGSSS podrá definir el nivel de cumplimiento de indicadores con el cual las instituciones o los profesionales tengan la posibilidad de acceder a los incentivos propuestos.

9. Tablero De Indicadores De Seguimiento (De Gestión Y Clínico) De La Implementación De La GAI Para La Atención Integral Del Recién Nacido Con Sepsis:

En este documento se estima que la implementación de la GAI para la Atención integral del recién nacido con sepsis (GAI_AIRNSe) supone no sólo que los profesionales de salud dispongan de la adherencia suficiente, sino que además se disponga de un entorno institucional favorable. Para lograrlo se han diseñado una serie de indicadores que buscan identificar y medir procesos centrales que pueden afectar la implementación de la GAI y estos se han incluido en un Tablero General que facilite el proceso de toma de decisiones.

Con el fin de disminuir las barreras y dificultades en el momento de realizar el plan de implementación de las GAI, es de gran importancia articular los indicadores propuestos a continuación, con los diferentes niveles que contempla el Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad (SOGC) y su componente de Sistema de Información para la Calidad (SIC). Se preferirá la selección de indicadores de calidad que sirvan para identificar áreas de mejoramiento y monitorizar los procesos de mejora de la calidad.³⁴

Se espera que la información sea útil para la gestión de la calidad y se evite la generación de información que solamente incremente el trabajo administrativo en la gestión de servicios de salud sin que brinde utilidad. Con el fin de adaptarlos al SGSSS en Colombia, los indicadores seguirán los lineamientos establecidos por el sistema ³⁵, explicados y ejemplificados en el Manual del Observatorio de Calidad de la Atención en Salud³⁶.

³⁴ Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Primer on indicator development and application: measuring quality in health care. Accreditation of Healthcare Organizations. 1990.

³⁵ República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. Resolución 1446 de 2006. Por la cual se define el Sistema de Información para la Calidad y se adoptan los indicadores de monitoria del Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad de la Atención en Salud.

³⁶ República de Colombia. Ministerio de la Protección Social. Observatorio de calidad de la atención en Salud. Biblioteca Nacional de Indicadores de Calidad de la Atención en Salud. Actualización Junio 2011.

El Tablero de Indicadores está fundamentado en la metodología de Balanced Score Card, agrupados en dos (2) categorías;

- Indicadores de gestión:
Describen el proceso de implementación de la GAI_DTCRN y la satisfacción de clientes internos y externos.
- Indicadores de desenlace clínico:
Describen aspectos específicos clínicos y asistenciales que los expertos han determinado como adecuados para seguimiento de las recomendaciones propuestas en la GAI.

GAI - Recién nacido con sepsis

Tablero de Indicadores Estratégicos

CATEGORÍA	COMPROMISO	NOMBRE DEL INDICADOR	OPERACIONALIZACION	UNIDAD DE MEDIDA	FRECUENCIA DE ANALISIS	ESTANDAR	META		FUENTE	RESPONSABLE DEL DATO
							MINIMO	MAXIMO		
1. GESTION (50%)	Información	Difusión de la guía	Número de IPS en el país que atienden parto o recién nacidos a quienes se entregó la GAI_RNSe en formato impreso o en formato digital * 100 / Número de IPS en el país que atienden parto o recién nacidos.	Porcentaje	Anual	100%	80%	100%	Registros Ministerio de Salud y la Protección Social	Ministerio de Salud y la Protección Social
	Formación y capacitación	Diseminación de la guía	Número de profesionales que completaron las actividades de formación y capacitación de la GAI_RNSe durante los últimos tres años * 100 / Número total de Profesionales de la salud que trabajan en salas de partos y recién nacidos en la IPS	Porcentaje	Anual	100%	80%	100%	Oficina de Planeación o de Calidad	Dirección Científica
	Satisfacción del cliente	Satisfacción de clientes internos	Número de profesionales de salud encuestados que reportan satisfacción por el uso de GAI_RNSe * 100 / Número total de profesionales de salud encuestados	Porcentaje	Semestral	90%	70%	100%	Oficina de Planeación o de Calidad	Dirección Científica
		Satisfacción de clientes externos	Número de padres que reportan satisfacción por la aplicación de la GAI_RNSe * 100 / Número de padres encuestados	Porcentaje	Semestral	90%	70%	100%	Oficina de Planeación o de Calidad	Dirección Científica
2. CLÍNICA (50%)	Producción	Logros asistenciales y clínicos alcanzados con el uso de la GAI_SN.	Número de RN a término sin signos clínicos de infección con historia materna de RPM>18 horas o fiebre materna sin otros signos clínicos de corioamnionitis quienes fueron observados durante 12 horas * 100 / Número de RN a término sin signos clínicos de infección con historia materna de RPM>18 horas o fiebre materna sin otros signos clínicos de corioamnionitis	Porcentaje	Mensual	100%	95%	100%	Historia Clínica	Médico Tratante

GAI - Recién nacido con sepsis

Tablero de Indicadores Estratégicos

CATEGORÍA	COMPROMISO	NOMBRE DEL INDICADOR	OPERACIONALIZACION	UNIDAD DE MEDIDA	FRECUENCIA DE ANALISIS	ESTANDAR	META		FUENTE	RESPONSABLE DEL DATO
							MINIMO	MAXIMO		
			Número de RN a término sin signos clínicos de infección ni corioamnionitis ni fiebre materna con historia de RPM entre 12 y 18 horas quienes fueron observados al lado de la madre * 100 /Número de RN a término sin signos clínicos de infección ni corioamnionitis ni fiebre materna con historia de RPM entre 12 y 18 horas	Porcentaje	Mensual	100%	95%	100%	Historia Clínica	Médico Tratante
			Número de RN ((pretérmino con RPM>18 horas o fiebre materna) o (a término con RPM>18 horas o signos al examen físico sugestivo de infección o corioamnionitis o fiebre materna)) a quienes se tomaron hemocultivos y se inició tratamiento antibiótico profiláctico * 100 /Número de RN ((pretérmino con RPM>18 horas o fiebre materna) o (a término con RPM>18 horas o signos al examen físico sugestivo de infección o corioamnionitis o fiebre materna))	Porcentaje	Mensual	100%	95%	100%	Historia Clínica	Médico Tratante
			Número de RN con historia de RPM entre 12 y 18 horas con signos clínicos sugestivos de infección o corioamnionitis materna que fueron hospitalizados a quienes se tomaron hemocultivos y se inició tratamiento antibiótico * 100 / Número de RN con historia de RPM entre 12 y 18 horas con signos clínicos sugestivos de infección o corioamnionitis materna que fueron hospitalizados	Porcentaje	Mensual	100%	95%	100%	Historia Clínica	Médico Tratante

GAI - Recién nacido con sepsis

Tablero de Indicadores Estratégicos

CATEGORÍA	COMPROMISO	NOMBRE DEL INDICADOR	OPERACIONALIZACION	UNIDAD DE MEDIDA	FRECUENCIA DE ANALISIS	ESTANDAR	META		FUENTE	RESPONSABLE DEL DATO
							MINIMO	MAXIMO		
			Número de madres con tamización positiva para EGB o antecedente de hijo previo con enfermedad neonatal invasiva por EGB que recibieron antibiótico profiláctico durante el trabajo de parto con ampicilina o penicilina cristalina* 100 / Número de mujeres embarazadas con tamización positiva para EGB o antecedente de hijo previo con enfermedad neonatal invasiva por EGB	Porcentaje	Mensual	95%	80%	100%	Historia Clínica	Médico Tratante
			Número total de RN con clínica de sepsis y/o hemocultivos positivos a quienes se realizó PL *100/ Número total de RN con clínica de sepsis y/o hemocultivos positivos	Porcentaje	Mensual	80%	60%	100%	Historia Clínica	Médico Tratante
			Numero de RN con sospecha de infección con hemocultivos negativos y evolución clínica favorable, en quienes se suspendió el AB antes de las 72 horas* 100 /Numero de RN con sospecha de infección con hemocultivos negativos y evolución clínica favorable	Porcentaje	Mensual	90%	80%	100%	Historia Clínica	Médico Tratante
	Calidad	Adherencia de profesionales a la GAI_SN	Número de profesionales que aplican la GAI_RNSe * 100 / Número de profesionales del área asistencial de RN	Porcentaje	Semestral	100%	60%	100%	Oficina de Planeación y Calidad.	Dirección Científica

¶ Indicador válido únicamente para el primer año del plan de implementación

Pregunta clínica 1

PREGUNTA: ¿En recién nacidos hijos de madres con ruptura prolongada de membranas (>18 hr) la iniciación de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad comparado con aquellos en quienes no se inicio tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato?

REFERENCIAS: 1. Wolf RL, Olinsky A. Prolonged rupture of fetal membranes and neonatal infections. South African Medical Journal 1976;50:574-6. 2. 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):256-63. Heath PT, Balfour GF, Tighe H, Verlander NQ, Lamagni TL, Efstratiou A. B streptococcal disease in infants: a case control study. Arch Dis Child. 2009 Sep;94(9):674-80. Epub 2009 May 19. 3. Heath PT, Balfour GF, Tighe H, Verlander NQ, Lamagni TL, Efstratiou A. B streptococcal disease in infants: a case control study. Arch Dis Child. 2009 Sep;94(9):674-80. Epub 2009 May 19. 4. Ogunlesi TA, Ogunfowora OB, Osinupebi O, Olanrewaju DM. Changing trends in newborn sepsis in Sagamu, Nigeria: bacterial aetiology, risk factors and antibiotic susceptibility. J Paediatr Child Health. 2011 Jan;47(1-2):5-11. 5. Ronnestad, A., Abrahamsen, T.G., Medbo, S., Reigstad, H., Lossius, K., Kaaresen, P.I., Englund, I.E., Irgens, L.M., Markestad, T. Septicemia in the first week of life in a Norwegian national cohort of extremely premature infants. Pediatrics. 2005 Mar; 115 (3), 262-268. 6. Alvarez JR, Williams SF, Ganesh VL, Apuzzio JJ. Duration of antimicrobial prophylaxis for group B streptococcus in patients with preterm premature rupture of membranes who are not in labor. Am J Obstet Gynecol. 2007 Oct;197(4):390.e1-4. 7. Fuhr AN, Becker C, van Baalen A, Bauer K, Hopp H. Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes – results of a multicenter study. J Perinat Med. 2006;34(3):203-6. 8. Makhoul IR, Sprecher H, Sawaid R, Jakobi P, Smolkin T, Sujov P, Kassis I, Blazer S. Early-onset group B Streptococcus sepsis in high risk neonates born after prolonged rupture of membranes. Isr Med Assoc J. 2009 Jan;11(1):34-8.

¿En recién nacidos hijos de madres con ruptura prolongada de membranas (>18 hr) la iniciación de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad comparado con aquellos en quienes no se inicio tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato?						
Evaluación de Calidad						
No. de estudios (diseño)	Limitaciones (sesgo)	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Sesgo de reporte	Calidad
Sepsis Neonatal (Recién nacidos pre término y a término)						
8	Serio (-1)	NE	Seria (-1)	Seria (-1)	NE	⊕⊕⊕⊖ MUY sesgo, evidencia indirecta e imprecisión. BAJA

NE: No evaluable

Resumen de datos ECA		
Referencia	No. de pacientes No. de pacientes asignados a la intervención No. de pacientes asignados a control	Riesgo Relativo (IC 95%)
Wolf 1976	49 Recién nacidos 24 RN asignados a grupo de tratamiento. 25 RN asignados a grupo control.	RR 0.12 IC95% (0.01-2.04)

Resumen de datos Estudios de Cohortes		
Referencia	No. de pacientes	Medida Utilizada (IC 95%)
Ronnestad 2005	Pacientes con RPM : 10 Pacientes sin RPM: 101 Pacientes con Sepsis y RPM: 9% Pacientes sin Sepsis y RPM: 1.4	OR: 6.9 (2.3-20.5)

Resumen de datos Estudios de una sola Cohorte		
Referencia	No. de pacientes	Medida Utilizada: Prevalencia de Sepsis en hijos de madres con RPM
Alvarez 2004	Pacientes con Sepsis: 19 Pacientes sin Sepsis: 156	10.9%
Fuhr 2006	Pacientes con Sepsis: 8 Pacientes sin Sepsis: 12	7.6%
Makhoul 2009	Pacientes con Sepsis: 12 Pacientes sin Sepsis: 200	5.7 %

Resumen de datos Estudios de Casos y Controles		
Referencia	No. de pacientes	Medida Utilizada (IC 95%)
Escobar 2009	Pacientes con Sepsis: 62 Pacientes sin Sepsis: 2723 RPM en pacientes con Sepsis: 4.1% RPM en pacientes sin Sepsis: 2.4%	OR: 2.05 (1.06-3.96) OR AJUSTADO
Heath 2009	Pacientes con Sepsis: 100 Pacientes sin Sepsis: 219 RPM en pacientes con Sepsis: 49% RPM en pacientes sin Sepsis: 27.4%	OR: 2.55 (1.56-4.16)
Ogunlesi 2011	Pacientes con Sepsis: 119 Pacientes sin Sepsis: 241 RPM en pacientes con Sepsis: 62.4% RPM en pacientes sin Sepsis: 13.3%	OR: 5.75 (3.20-10.40) OR AJUSTADO

Pregunta clínica 2

PREGUNTA: ¿En recién nacidos hijos de madres que presentan corioamnionitis (definida clínicamente) la iniciación de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad comparado con aquellos en quienes no se inició tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato?

REFERENCIAS: **1.** Botet F, Figueras J, Carbonell-Estrany X, Arca G .Effect of maternal clinical chorioamnionitis on neonatal morbidity in very-low birthweight infants: a case-control study. *J Perinat Med.* 2010 May;38(3):269-73.**2.** Dutta S, Reddy R, Sheikh S, Kalra J, Ray P, Narang A. Intrapartum antibiotics and risk factors for early onset sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010 Mar;95(2):F99-103.**3.** Aziz N, Cheng YW, Caughey AB. Neonatal outcomes in the setting of preterm premature rupture of membranes complicated by chorioamnionitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 Sep;22(9):780-4.**4.** Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Lee SK; Canadian Neonatal Network. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Apr;200(4):372.e1-6. **5.** González-Luis G, Jordán García I, Rodríguez-Miguélez J, Botet Mussons F, Figueras Aloy J. Neonatal morbidity and mortality in very low birth weight infants according to exposure to chorioamnionitis. *An Esp Pediatr.* 2002 Jun;56(6):551-5. **6.** Alexander JM, McIntire DM, Leveno KJ. Chorioamnionitis and the prognosis for term infants. *Obstet Gynecol.* 1999 Aug;94(2):274-8. **7.** Dexter SC, Malee MP, Pinar H, Hogan JW, Carpenter MW, Vohr BR. Influence of chorioamnionitis on developmental outcome in very low birth weight infants. *Obstet Gynecol.* 1999 Aug;94(2):267-73. **8.** Morales WJ. The effect of chorioamnionitis on the developmental outcome of preterm infants at one year. *Obstet Gynecol.* 1987 Aug;70(2):183-6. **9.** Salem S.Y. Sheiner E. Zmora E. Vardi H. Shoham-Vardi I. Mazor M. Risk factors for early neonatal sepsis. *Archives of Gynecology and Obstetrics* (2006) 274:4 (198-202). **10.** Rouse D.J. Landon M. Leveno K.J. Leindecker S. Varner M.W. Caritis S.N. O'Sullivan M.J. Wapner R.J. Meis P.J. Miodovnik M. Sorokin Y. Moawad A.H. Mabie W. Conway D. Gabbe S.G. Spong C.Y. The maternal-fetal medicine units cesarean registry: Chorioamnionitis at term and its duration - Relationship to outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2004) 191:1 (211-216). **11.** Smulian J.C. Shen-Schwarz S. Vintzileos A.M. Lake M.F. Ananth C.V. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation. *Obstetrics and Gynecology* (1999) 94:6 (1000-1005). **12.** Alexander J.M. Gilstrap L.C. Cox S.M. McIntire D.M. Leveno K.J. Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight Infants *Obstetrics and Gynecology* (1998) 91:5 I (725-729). **13.** National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. London: RCOG Press; 2012 Jan. **14.** Auriti,C., Rava,L., Di,Ciommo,V, Ronchetti,M.P., Orzalesi,M., Short antibiotic prophylaxis for bacterial infections in a neonatal intensive care unit: a randomized controlled trial, *Journal of Hospital Infection*, 59, 292-298, 2005

¿En recién nacidos hijos de madres que presentan corioamnionitis (definida clínicamente) la iniciación de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad comparado con aquellos en quienes no se inició tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato?						
Evaluación de Calidad						
No. de estudios (diseño)	Limitaciones (sesgo)	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Sesgo de reporte	Calidad
Sepsis Neonatal (Recién nacidos pre término y a término)						
13 Estudios observacionales	No	No	Seria (-1)	No	No	Pretermino ⊕⊕⊕⊕ ALTA A termino ⊕⊕⊕⊖ MODERADA Partimos de calidad de evidencia baja, dado que no hay estudios experimentales, se trata de estudios observacionales. Se sube calidad en neonatos pretemino por tamaño de efecto (+2) y gradiente dosis-respuesta (+1). Se sube calidad en neonatos a término por tamaño de efecto (+1) y gradiente dosis-respuesta (+1).

Resumen de datos Estudios de Cohortes en gestaciones pretermino		
Referencia	No. de pacientes	Medida Utilizada (IC 95%)
Botet 2010	Pacientes con corioamnionitis: 165 Pacientes sin corioamnionitis: 163 Pacientes con Sepsis y corioamnionitis: 17 (10.3%) Pacientes con Sepsis, sin corioamnionitis: 2 (1.2%)	OR: 9.3, 95% CI 2.11–9.31
Dutta 2010	Pacientes con corioamnionitis: 7 Pacientes sin corioamnionitis: 594 Pacientes con Sepsis y corioamnionitis: 3(42.8%) Pacientes con Sepsis, sin corioamnionitis: 82(13.8%)	OR 4.68 ,95% CI 0.82 - 25.28
Soraisham 2009	Pacientes con corioamnionitis: 477 Pacientes sin corioamnionitis: 2617 Pacientes con Sepsis y corioamnionitis: 23(4.8%) Pacientes con Sepsis, sin corioamnionitis: 24(0.9%)	OR 5.84 ,95% CI 3.03-11.25
González 2002	Pacientes con corioamnionitis: 45 Pacientes sin corioamnionitis: 90 Pacientes con Sepsis y corioamnionitis: 18 (40%) Pacientes con Sepsis, sin corioamnionitis: 9(10%)	RR 4 p <0,0001
Alexander 1998	Pacientes con corioamnionitis: 95 Pacientes sin corioamnionitis: 1272 Pacientes con Sepsis y corioamnionitis: 6 (6%) Pacientes con Sepsis, sin corioamnionitis: 23(2%)	OR 2.7, 95% CI 1.03, 7.1
Dexter 1999	Pacientes con corioamnionitis: 71 Pacientes sin corioamnionitis: 259 Pacientes con Sepsis y corioamnionitis: 6 (8.5%) Pacientes con Sepsis, sin corioamnionitis: 5(1.9%)	OR 4.69 ,95% CI (1.39, 15.85)
Morales 1987	Pacientes con corioamnionitis: 92 Pacientes sin corioamnionitis: 606 Pacientes con Sepsis y corioamnionitis: 26 (28%) Pacientes con Sepsis, sin corioamnionitis: 67(11%)	OR 2.54

Resumen de datos Estudios de Cohortes en gestaciones a termino		
Referencia	No. de pacientes	Medida Utilizada (IC 95%)
Alexander 1999	Pacientes con corioamnionitis:5144 Pacientes sin corioamnionitis:96026 Pacientes con Sepsis y corioamnionitis: 69 (1.3%) Pacientes con Sepsis, sin corioamnionitis: 206 (0.2%)	OR 2.9, 95% CI (2.1, 4.1)
Rouse 2004	Pacientes con corioamnionitis:1965 Pacientes sin corioamnionitis:14685 Pacientes con Sepsis y corioamnionitis: 1.3% Pacientes con Sepsis, sin corioamnionitis: 0.7%	RR 1.93, 95% CI (1.25-2.99)

Pregunta clínica 3

PREGUNTA: ¿En recién nacidos hijos de madres con fiebre > 38 (no relacionada con corioamnionitis), la iniciación de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad?

REFERENCIAS: **1.** National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. London: RCOG Press; 2012 Jan. **2.** National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Intrapartum Care: Care of healthy women and their babies during childbirth. RCOG Press; 2007 Sept. **3.** 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):256–63. **4.** Lin FY, Brenner RA, Johnson YR, et al. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early onset neonatal group B streptococcal disease. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2001; 184(6):1204–10. **5.** Chen KT, Ringer S, Cohen AP, Lieberman E. The role of intrapartum fever in identifying asymptomatic term neonates with early-onset neonatal sepsis. J Perinatol. 2002 Dec; 22(8):653-7. **6.** Javed M, Memon A.-M. Maternal risk factors in early neonatal sepsis at a tertiary care teaching hospital. Saudi Medical Journal (2009) 30:10 (1301-1304). **7.** Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, Patel D, Peters MT, Stoll B, Levine OS. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. Pediatrics. 2000 Jan; 105(1 Pt 1):21-6. **8.** Heath PT, Balfour GF, Tighe H, Verlander NQ,

Lamagni TL, Efstratiou A; HPA GBS Working Group. Group B streptococcal disease in infants: a case control study. Arch Dis Child. 2009 Sep; 94(9):674-80. 9. Dutta S, Reddy R, Sheikh S, Kalra J, Ray P, Narang A. Intrapartum antibiotics and risk factors for early onset sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010 Mar; 95(2):F99-103.

¿En recién nacidos hijos de madres con fiebre > 38 (no relacionada con corioamnionitis), la iniciación de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad?						
Evaluación de Calidad						
No. de estudios (diseño)	Limitaciones (sesgo)	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Sesgo de reporte	Calidad
Sepsis Neonatal (Recién nacidos pre término)						
4	NE	NE	Seria (-1)	NE	NE	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA (estudios observacionales, evidencia indirecta)
Sepsis Neonatal (Recién nacidos a término)						
4	NE	NE	Seria (-1)	NE	NE	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA (estudios observacionales, evidencia indirecta)

NE: No evaluable

Resumen de datos Estudios de Casos y Controles (antes y después)		
Referencia	No. de pacientes	Medida Utilizada (IC 95%)
Schuchat 2000	Casos (RN con Sepsis Neonatal Temprana): 102 Controles emparejados (RN de igual edad gestacional y nacidos en mismo hospital): 200 FM en grupo de casos con Sepsis por EGB: 23.1% FM en grupo de casos por otros gérmenes: 12.5% FM en controles con sepsis por EGB: 5.2% FM en controles con sepsis por otros gérmenes: 7.5%	OR Pareado para sepsis por EGB 4.10 (1.25-13.39) OR Pareado para sepsis por otros gérmenes 1.75 (.64-4.83)
Dutta 2010	Pacientes con Sepsis (casos): 6 Pacientes sin Sepsis: 595 FM en casos: 0% FM en controles: 1%	OR 0 (0-5.74)
Escobar 2000	Pacientes con Sepsis: 62 Pacientes sin Sepsis: 2723 Sepsis cuando FM entre 38.1°C -38.5°C: 1.8% Sepsis cuando FM entre 38.6°C -38.8°C: 5.5% Sepsis cuando FM entre >38.9°C: 6.4% FM en pacientes sin Sepsis: 1%	OR 38.6°C -38.8°C 5.78 (1.57-21.29); Madres sin ATB 3.50 (1.30-9.42); Madres con ATB
Heath 2009	Pacientes con Sepsis (casos): 138 Controles: 305 FM en casos: 11.3% FM en controles: 1.7%	OR crudo ajustado 5.62 (2.03-15.55) Se identificó un OR de 2.44 por °C (1.66-3.59)

Pregunta clínica 7

PREGUNTA: ¿En recién nacidos prematuros sanos con factores de riesgo para sepsis neonatal el uso de probióticos como medida profiláctica disminuye la aparición de sepsis neonatal, enterocolitis necrosante y muerte?

REFERENCIAS: 1. AlFaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD005496. DOI:10.1002/14651858.CD005496.pub3. 2. Deshpande G, Rao S, Patole D, Bulsara M. Updated Meta-analysis of Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates. *Pediatrics* 2010; **125**:5 921-930. 3. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, Hammerman C. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *Journal of Pediatrics* 2005;147:192-6. 4. Costalos C, Skouteri V, Gounaris A, Sevastiadou S, Triandafilidou A, Ekonomidou C, et al. Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early Human Development* 2003;74:89-96. 5. Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli F. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biology of the Neonate* 2002;82:103-8. 6. Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, Yuki, Takayama H, Fujimura M. Early administration of *Bifidobacterium breve* to preterm infants: randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood Fetal Neonatal Ed* 1997;76:F101-7. 7. Li Y, Shimizu T, Hosaka A, Kaneko N, Ohtsuka Y, Yamashiro Y. Effects of *bifidobacterium breve* supplementation on intestinal flora of low birth weight infants. *Pediatrics International* 2004;46:509-5. 8. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, Oh W. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005;115:1-4. 9. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;122(4):693-700. 10. Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, Priolo C, Farina D, Monetti C, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clinical Infectious Disease* 2006;42(12):1735-42. 11. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pagni L, Romeo MG, Messner H, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA* 2009;302(13):1421-8. [DOI: 10.1001/jama.2009.1403] 12. Millar MR, Bacon C, Smith SL, Walker V, Hall MA. Enteral feeding of premature infants with *Lactobacillus GG*. *Archives of Disease in Childhood* 1993;69:483-7. 13. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Schmidt S, Mueller M, Possner M, et al. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Journal of Clinical Microbiology* 2006;44(11):4025-31. [DOI: 10.1128/JCM.00767-06] 14. Reuman PD, Duckworth DH, Smith KL, Kagan R, Bucciarelli RL, Ayoub EM. Lack of effect of *Lactobacillus* on gastrointestinal bacterial colonization in premature infants. *Pediatric Infectious Disease* 1986;5:663-8. 15. Rougé C, Piloquet H, Butel MJ, Berger B, Rochat F, Ferraris L, et al. Oral supplementation with probiotics in very low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 2009;89(6):1828-35. 16. Samanta

M, Sarkar M, Ghosh P, Ghosh J, Sinha M, Chatterjee S. Prophylactic probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight newborns. *Journal of Tropical Pediatrics* 2009;55(2):128–31.**17.**Sari FN, Dizdar EA, Oguz S, Erdevi O, Uras N, Dilmen U. Oral probiotics: Lactobacillus sporogenes for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: a randomized, controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition* 2011;Jan 19:Epub ahead of print.**20.**Stratiki Z, Costalos C, Sevastiadou S, Kastanidou O, Skouroliahou M, Giakoumatou A, et al.The effect of a bifidobacter supplemented bovine milk on intestinal permeability of preterm infants. *Early Human Development* 2007;83(9):575-9.**21.**Braga TD, Alves G, Cabral P, Carvalho M. Efficacy of Bifidobacterium breve and Lactobacillus casei oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93:81–6.

¿En recién nacidos prematuros sanos con factores de riesgo para sepsis neonatal el uso de probióticos como medida profiláctica disminuye la aparición de sepsis neonatal, enterocolitis necrosante y muerte?						
Evaluación de Calidad						
No. de estudios (diseño)	Limitaciones (sesgo)	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Sesgo de reporte	Calidad
Sepsis Neonatal (Recién nacidos pre término y a término)						
19 ECA	Serio (-1)	No	No	Seria (-1)	No	⊕⊕⊖⊖ BAJA sesgo e imprecisión.
Mortalidad						
10 ECA	Serio (-1)	No	No	No	No	⊕⊕⊕⊖ MODERADA sesgo.
Enterocolitis necrotizante severa (Estadio II-III)						
13 ECA	Serio (-1)	No	No	No	No	⊕⊕⊕⊖ MODERADA sesgo.

Resumen de datos ECA (Derivados de la RSL). Sepsis neonatal temprana.		
Referencia	No. de pacientes No. de pacientes asignados a la intervención No. de pacientes asignados a control	Riesgo Relativo (IC 95%)
AlFaleh 2011	2706 Recién nacidos 1347 RN asignados a grupo de tratamiento. 1359 RN asignados a grupo control.	RR 0,90; IC del 95%: 0,76 a 1,07

Resumen de datos ECA (Derivados de la RSL). Mortalidad.		
Referencia	No. de pacientes No. de pacientes asignados a la intervención No. de pacientes asignados a control	Riesgo Relativo (IC 95%)
AlFaleh 2011	2331 Recién nacidos 1150 RN asignados a grupo de tratamiento. 1181 RN asignados a grupo control.	RR típico 0,40; IC del 95%: 0,27 A 0,60

Resumen de datos ECA (Derivados de la RSL). Enterocolitis necrotizante severa (Estadio II-III)		
Referencia	No. de pacientes No. de pacientes asignados a la intervención No. de pacientes asignados a control	Riesgo Relativo (IC 95%)
AlFaleh 2011	2747 Recién nacidos 1371 RN asignados a grupo de tratamiento. 1376 RN asignados a grupo control.	RR típico 0,35; IC del 95%: 0,24 a 0,52

Pregunta clínica 10

PREGUNTA: ¿Cuáles son las características operativas del hemograma en la detección de infección neonatal temprana?

REFERENCIAS: **1.** Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C reactive protein for Diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14;326-6. **2.** Manucha V, Rusia U, Sikka M, Faridi MM, Madan N. Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. *J Paediatr Child Health.* 2002 Oct;38(5):459-64. **3.** Mahale R, Dutta S, Ahluwalia J, Kishore SS, Narang A. Baseline illness severity does not alter accuracy of neonatal sepsis screen. *Am J Perinatol.* 2010 Apr;27(4):327-32. **4.** Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics.* 2010 Nov;126(5):903-9.

¿Cuáles son las características operativas del hemograma en la detección de infección neonatal temprana?						
Evaluación de Calidad						
No. de estudios (diseño)	Limitaciones (sesgo)	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Sesgo de reporte	Calidad
Sepsis Neonatal (Recién nacidos pre término y a término)						
4	No	Seria (-1)	No	No	No	⊕⊕⊕⊖ MODERADA Inconsistencia en los resultados

NE: No evaluable

Resumen de datos estudios de pruebas diagnosticas		
Referencia	No. de pacientes	Medida utilizada Sensibilidad Especificidad LRs
Newman 2010	67622 Recién nacidos	Recuento leucocitos <5000/mm Sensibilidad 19% Especificidad 99% LR 80.5

Pregunta clínica 11

PREGUNTA: ¿En recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal temprana la proteína C reactiva (PCR), tiene alta sensibilidad para detectar infección neonatal?

REFERENCIAS: **1.** Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C reactive protein for Diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14;326-6. **2.** Hofer N, Müller W, Resch B. Non-infectious conditions and gestational age influence C-reactive protein values in newborns during the first 3 days of life. *Clin Chem Lab Med.* 2011 Feb;49(2):297-302. **3.** Arnon S, Litmanovitz I, Regev RH, Bauer S, Shainkin-Kestenbaum R, Dolfin T. Serum amyloid A: an early and accurate marker of neonatal early-onset sepsis. *J Perinatol.* 2007 May;27(5):297-302. **4.** Mathai E, Christopher U, Mathai M, Jana AK, Rose D, Bergstrom S. Is C-reactive protein level useful in differentiating infected from uninfected neonates among those at risk of infection?. *Indian Pediatr.* 2004 Sep;41(9):895-900. **5.** Manucha V, Rusia U, Sikka M, Faridi MM, Madan N. Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. *J Paediatr Child Health.* 2002 Oct;38(5):459-64. **6.** Resch B, Gusenleitner W, Müller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr.* 2003;92(2):243-5. **7.** Ng PC, Li G, Chui KM, Chu WC, Li K, Wong RP, Chik KW, Wong E, Fok TF. Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early-onset neonatal infection. *Pediatr Res.* 2004 Nov;56(5):796-803. **8.** Mahale R, Dutta S, Ahluwalia J, Kishore SS, Narang A. Baseline illness severity does not alter accuracy of neonatal sepsis screen. *Am J Perinatol.* 2010 Apr;27(4):327-32. **9.** Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of

neonatal infection. Pediatrics. 1998 Oct;102(4):E41.10. Bomela HN, Ballot DE, Cory BJ, Cooper PA. Use of C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. Pediatr Infect Dis J. 2000 Jun;19(6):531-5.

¿En recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal temprana la proteína C reactiva (PCR), tiene alta sensibilidad para detectar infección neonatal?						
Evaluación de Calidad						
No. de estudios (diseño)	Limitaciones (sesgo)	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Sesgo de reporte	Calidad
Sepsis Neonatal (Recién nacidos pre término y a término)						
8	No	Seria (-1)	No	Muy seria (-2)	No	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA Inconsistencia en los resultados, Imprecisión muy seria

Resumen de datos estudios de pruebas diagnosticas		
Referencia	No. de pacientes Características pacientes Punto de corte	Medida utilizada Sensibilidad Especificidad
Hofer 2011	179 a término (34%), 353 pretérmino (66%), con sospecha de sepsis por factores de riesgo obstétricos o manifestaciones clinicas 8mg/L	Sensibilidad 67% Especificidad 88%
Arnon 2007	107 neonatos a término con sepsis probada o controles 7 mg/L	Sensibilidad 30% Especificidad 98%
Manucha 2002	150 neonatos entre 32 y 38 semanas de edad gestacional con factores de riesgo para sepsis 6 mg/L	Sensibilidad 76% Especificidad 79%

Mathai 2004	250 neonatos mayores de 1000 gr con factores de riesgo para sepsis 6 mg/L	Sensibilidad 28% Especificidad 61%
Ng 2004	338 neonatos a termino, con manifestaciones clínicas de sepsis 6.7 mg/L	Sensibilidad 58% Especificidad 84%
Resch 2003	68 neonatos a termino y pretermino, con manifestaciones clínicas o factores de riesgo para sepsis 8 mg/L	Sensibilidad 49% Especificidad 100%
Benitz 1998	1002 neonatos a termino y pretermino, con manifestaciones clínicas o factores de riesgo para sepsis 10 mg/L	Sensibilidad 39% Especificidad 93%
Mahale 2010	125 neonatos a termino o pretermino, con manifestaciones clínicas de sepsis 12 mg/L	Sensibilidad 25% Especificidad 83%

Pregunta clínica 12

PREGUNTA: ¿En recién nacidos con sospecha de infección neonatal, atendidos en sitios donde esté disponible, la procalcitonina tiene alta sensibilidad para detectar infección neonatal?

REFERENCIAS: 1. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011 May;37(5):747-62. Epub 2011 Mar 5. 2. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2010 Nov;38(11):2229-41. 3. Zhangbin Y, Jiebo L, Qing S, Yufang Q, Shuping H, Xirong G. The accuracy of the procalcitonin test for the diagnosis of neonatal sepsis: A meta-analysis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2010; 42: 723–733. 4. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, Pacifico L. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998 26:664–672. 5. Bender L, Thaarup J, Varming K, Krarup H, Ellermann Eriksen S, Ebbesen F. Early and late markers for the detection of early-onset neonatal sepsis. *Dan Med Bull* 2008 55:219–223. 6. Santuz P, Soffiati M, Dorizzi RM, Benedetti M, Zaglia F, Biban P. Procalcitonin

for the diagnosis of early-onset neonatal sepsis: a multilevel probabilistic approach. *Clin Biochem* 2008;41:1150–1155. **7.** Pastor Peidro JA, de Gonzalez Dios J, Uran Moreno MM, Garcia Aviles B, De la Campillo A, Moya Benavent M. Usefulness of procalcitonin as an early diagnostic test of neonatal sepsis in newborns with risk factors for infection. *An Pediatr (Barc)* 2007 67:530–535. **8.** Ballot DE, Perovic O, Galpin J, Cooper PA. Serum procalcitonin as an early marker of neonatal sepsis. *S Afr Med J* 2004 94:851–854. **9.** Resch B, Gusenleitner W, Muller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr* 2003 92:243–245. **10.** Groselj-Grenc M, Ihan A, Pavcnik-Arnol M, Kopitar AN, Gmeiner-Stopar T, Derganc M. Neutrophil and monocyte CD64 indexes, lipopolysaccharide-binding protein, procalcitonin and C-reactive protein in sepsis of critically ill neonates and children *Intensive Care Med* (2009) 35:1950–1958 DOI 10.1007/s00134-009-1637-7. **11.** Zeitoun A, Gad S, Attia F, Abu Maziad A, Bell E. Evaluation of neutrophilic CD64, interleukin 10 and procalcitonin as diagnostic markers of early- and late-onset neonatal sepsis *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2010; 42: 299–305. **12.** Baruti-Gafurri Z, Pacarizi H, Zhubi B, Begolp L, Topciu V. The importance of determining procalcitonin and C-reactive protein in different stages of sepsis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010 Feb;10(1):60-4. **13.** Stocker M, Hop WC, van Rossum AM. Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPInS): Effect of Procalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: A multi-centre randomized superiority and non-inferiority Intervention Study. *BMC Pediatr.* 2010 Dec 8; 10:89. **14.** Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2010 Nov;38(11):2229-41. **15.** Stocker M, Fontana M, El Helou S, Wegscheider K, Berger TM. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology.* 2010;97(2):165-74. Epub 2009 Sep 24. **16.** Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2003 Nov 10;3:25. **17.** National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. London: RCOG Press; 2012 Jan.

¿En recién nacidos con sospecha de infección neonatal, atendidos en sitios donde esté disponible, la procalcitonina tiene alta sensibilidad para detectar infección neonatal?						
Evaluación de Calidad						
No. de estudios (diseño)	Limitaciones (sesgo)	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Sesgo de reporte	Calidad
Sepsis Neonatal (Recién nacidos pre término y a término)						
6	0	Seria (-1)	0	0	NE	⊕⊕⊕⊖ MODERADA inconsistencia.

NE: No evaluable

Resumen de datos Estudios de Cohortes				
Referencia	No. de pacientes	Punto de Corte	Sensibilidad (IC)	Especificidad (IC)
Ballot 2004	131	0.5	78% (67-88)	50% (40-59)
Bender 2008	123	>5.75	68% (49-85)	67% (57-76)
Chiesa 2003	134	>1	79% (54-94)	95% (89-98)
Pastor-Peidro 2007	123	>2	100% (59-100)	81.9% (74-88)
Reschet 2003	68	>2	83% (68-93)	59% (39-78)
Santuz 2008	149	>1	58% (33-80)	83% (76-89)
Metanálisis		LR 10 (5-22)	76%(68-82%)	76% (60-87%)

Pregunta clínica 17

PREGUNTA: ¿En recién nacidos con sepsis neonatal el urocultivo tiene buena sensibilidad y especificidad para confirmar infección de vías urinarias?

REFERENCIAS: 1. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. London: RCOG Press; 2012 Jan. 2. Visser VE, Hall, R.T., Urine culture in the evaluation of suspected neonatal sepsis, Journal of Pediatrics, 94, 635-638, 1979. 3. Hachey WE, Wiswell, T.E., Limitations in the usefulness of urine latex particle agglutination tests and hematologic measurements in diagnosing neonatal sepsis during the first week of life, Journal of Perinatology, 12, 240-245, 1992. 4. Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis, Pediatrics, 65, 1036-1041, 1980. 5. Tamim M, Alesseh, H., Aziz, H., Analysis of the efficacy of urine culture as part of sepsis evaluation in the premature infant, Pediatric Infectious Disease Journal, 22, 805-808, 2003

¿En recién nacidos con sepsis neonatal el urocultivo tiene buena sensibilidad y especificidad para confirmar infección de vías urinarias?						
Evaluación de Calidad						
No. de estudios (diseño)	Limitaciones (sesgo)	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Sesgo de reporte	Calidad
Sepsis Neonatal (Recién nacidos pre término y a término)						
1	0	0	0	Muy Seria (-2)	NE	⊕⊕⊖⊖ BAJA imprecisión.

NE: No evaluable

Resumen de datos Estudios de Pruebas Diagnosticas		
Referencia	No. de pacientes	Medida Utilizada (IC 95%)
Visser 1979	Numero de neonatos: 188	Sensibilidad urocultivo: 11% (0-32) Especificidad urocultivo: 99 (97-100) LR positivo: 33 (0 a 87) LR negativo: 0.96 (0.93 a 0.97)

Pregunta clínica 19

PREGUNTA: ¿En recién nacidos con sospecha de infección neonatal con resultado de hemocultivos negativos, cual es la duración del tratamiento recomendado para disminuir la mortalidad?

REFERENCIAS: **1.** National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. London: RCOG Press; 2012 Jan. **2.** Engle WD, Jackson GL, Sendelbach D, Ford D, Olesen B, Burton KM, Pritchard MA, Frawley WH. Neonatal pneumonia: comparison of 4 vs 7 days of antibiotic therapy in term and near-term infants, Journal of Perinatology, 20, 421-426, 2000. **3.** Engle,W.D., Jackson,G.L., Sendelbach,D.M., Stehel,E.K., Ford,D.M., McHugh,K.M., Norris,M.R., Vedro,D.A., Velaphi,S., Michelow,I.C., Olsen,K.D., Pneumonia in term neonates: laboratory studies and duration of antibiotic therapy, Journal of Perinatology, 23, 372-377, 2003. **4.** Stocker,M., Fontana,M., El,Helou S., Wegscheider,K., Berger,T.M., Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial, Neonatology, 97, 165-174, 2010

¿En recién nacidos con sospecha de infección neonatal con resultado de hemocultivos negativos, cual es la duración del tratamiento recomendado para disminuir la mortalidad?						
Evaluación de Calidad						
No. de estudios (diseño)	Limitaciones (sesgo)	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Sesgo de reporte	Calidad
Tasa de recaídas						
1	Muy serio (-2)	NE	Muy serio (-2)	Seria (-1)	NE	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA sesgo, evidencia indirecta e imprecisión.
Tiempo de Hospitalización						
1	Muy serio (-2)	NE	Muy serio (-2)	Seria (-1)	NE	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA sesgo, evidencia indirecta e imprecisión.

NE: No evaluable

Resumen de datos ECA		
Referencia	No. de pacientes No. de pacientes asignados a intervención 1 No. de pacientes asignados a intervención 2	Efecto
Engle 2000	73 Recién nacidos 35 RN asignados a ciclo de antibióticos de 4 días 38 RN asignados a ciclo de antibióticos de 7 días	Efecto relativo: Duración de la hospitalización 6.0 días (DE 1.3) versus 8.1 días (DE 1.4) (IC NR) P <0.0001 Efecto absoluto: 2.1 días menos (IC NR)
Engle 2003	Ciclo de antibióticos por 2 días (% recaída): 21% (3/14) Ciclo de antibióticos por 4 días (% recaída): 0% (0/12)	Efecto relativo: RR 6.07 (IC 95% 0.34 a 106.85) Efecto absoluto: 203 recaídas más por 1000 neonatos (IC 95% 26 a 4234 recaídas mas)

ANEXO TABLAS DE EVIDENCIA

Capítulo 1. Prevención primaria: Evaluación de Factores de Riesgo

PREGUNTA 1

¿En recién nacidos hijos de madres con ruptura prolongada de membranas (>18 hr) el uso de tratamiento antibiótico disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad comparado con aquellos que no recibieron tratamiento antibiótico?

Estudios excluidos

ESTUDIO	CAUSA DE EXCLUSION
Falk 2004	No evalúa los desenlaces de interés: sepsis y/o mortalidad.
Mifsud 2004	No demuestra concordancia entre los estimativos puntuales y los intervalos de confianza

En los 3 estudios de casos y controles se incluyen recién nacidos a término y pretérmino, siendo estos últimos menos del 32% de la población total. Los estudios muestran incidencias de sepsis neonatal significativamente más altas entre hijos de madres con RPM que entre hijos de madres sin esta condición (OR entre 2. y 5.75).

TABLA 8. Características de los estudios de casos y controles (Escobar, 2009; Heath, 2009; Ogunlesi, 2011)

Estudio	Tipo de Estudio	Definición Operativa del FR	Desenlace evaluado	Características de base de la población:	Institución	Casos Ptes con sepsis	Controles Ptes Sin sepsis	RPM en ptes con sepsis	RPM en ptes sin sepsis	Medida utilizada: OR RR
Escobar 2009	Casos y Controles	RPM ≥ 12 h	Sepsis neonatal temprana (<72h) definida por clínica y cultivo, o solo clínica	PN: ≥ 2000 g(media 3398 g) EG: 17.7% < 37 s 82.3% ≥ 37 s	6 hospitales Hayward Oakland Sacramento San Francisco Santa Clara Walnut Creek	62	2723	4.1%	2.4%	OR: 2.05 IC 95%:1.06-3.96 OR AJUSTADO
Heath 2009	Casos y Controles	RPM ≥ 18 h	Sepsis neonatal temprana x cultivo+ para SGB (0-6 días de vida)	PN: 500-4840 g 20.6% < 2500 g 8.8% < 1500 g EG: 24-43 sem 24.5% < 37 s	Hospitales de the Greater London, Oxford, Portsmouth and Bristol.	100	219	49%	27.4%	OR: 2.55 IC 95%: 1.56-4.16
Ogunlesi 2011	Casos y Controles	RPM ≥ 18 h	Sepsis neonatal temprana (< 72 h) x hemocultivo +	PN: 650-4400 g 15.7% <1500 g 32.1% 1500-2490 g 52.2% > 2500 g EG: 27-43 sem 32.3% <37 sem	URN del hospital universitario Olabisi Onabanjo (Nigeria)	119	241	62.4%	13.3%	OR: 5.75 IC 95%: 3.20-10.40 OR AJUSTADO

En el estudio de cohortes se incluyen únicamente recién nacidos pretérmino extremos, mostrando que en este grupo poblacional la incidencia de sepsis neonatal en hijos de madres con RPM es más alta que en niños sin esta condición (OR 6.9 IC 95% 2.3-20.5).

TABLA 9. Características de los estudios de cohortes (Ronnestad, 2005)

Estudio	Tipo de Estudio	Definición Operativa del FR	Desenlace evaluado	Características de base de la población:	Institución	Ptes con RPM	Ptes Sin RPM	Ptes con sepsis y RPM	Ptes con sepsis sin RPM	Medida utilizada: OR RR
Ronnestad 2005	Cohorte Prospectiva	RPM $\geq$ 24 h	Sepsis neonatal Muy temprana (< 24 h) x hemocultivo + y clínica	PN: <1000 675-966 g EG: 25-27 sem	Multicéntrico 21 URN en Noruega	10	101	9%	1,4%	OR: 6.9 IC 95% 2.3-20.5

Los otros 3 estudios (estudios de prevalencia), evalúan la probabilidad de presentar sepsis neonatal en hijos de madres con RPM. Encontramos incidencias de sepsis neonatal en hijos de madres con RPM que varía entre 5.7 a 10.9%. Los estudios con mayor incidencia de sepsis únicamente incluían recién nacidos pretérmino. (Tabla 10)

TABLA 10. Características de los estudios de una Cohorte (Alvarez, Fuhr, Makhoul)

Estudio	Tipo de Estudio	Definición Operativa del FR	Desenlace evaluado	Características de base de la población:	Institución	Ptes con sepsis	Ptes sin sepsis	prevalencia de sepsis en hijos de madres con RPM
Alvarez 2004	Cohorte	RPPM > 18 h < 37 sem	Sepsis temprana (0-5 días) Definida por : Cultivo positivo	PN: no lo describen EG: 22-34 sem	University Hospital, Newark, NJ	19	156	10. 9%

Fuhr 2006	Cohorte	RPPM > 18 h 24-33 sem	Sepsis temprana (0-3 días) Definida por: Alterac. de lab. (PCR, leuc, I/M, hemocultivos) Y Signos clínicos (SDR, bradicardia o taquicardia, irritabilidad, hipotonía o convulsiones).	PN: no lo describen EG: 24-33 sem	Multicéntrico 6 hospitales universitarios en Alemania	8	97	7,6%
Makhoul 2009	Cohorte	RPM > 18 h (18-504h) 7 de > 72h	Sepsis temprana (0-3 días) Definida por uno o +: signos clínicos, Hemocultivo +, PCR gen 16S rRNA +	PN: 3118 ± 509 (2609-3627) EG: 35-42 sem	Meyer Children's hospital, Rambam Health campus, Haifa, Israel	12	200	5,7%

Pregunta 2

¿En recién nacidos hijos de madres que presentan corioamnionitis (definida clínicamente) la iniciación de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y morbilidad?

Tabla 3. Estudios excluidos en la revisión sistemática corioamnionitis

Artículo	Causa de exclusión
Aziz et al 2009	No se especifica definición operativa de sepsis, no se aclara si es temprana o tardía.
Salem et al 2006	Definición operativa de sepsis no corresponde con la nuestra (7 días)
Smulian et al 1999	Corresponde a corioamnionitis histológica, NO clínica

Tabla 4. Estudios observacionales incluidos en la revisión sistemática corioamnionitis y sepsis neonatal temprana.

<i>Estudio</i>	<i>Tipo de Estudio</i>	<i>Definición operativa del FR</i>	<i>Desenlace evaluado</i>	<i>Características de base de la población: Peso al nacer , EG</i>	<i>Institución</i>	<i>Ptes con el factor de riesgo</i>	<i>Ptes sin el factor de riesgo</i>	<i>Desenlaces en grupo de pacientes con corioamnionitis (N y porcentaje)</i>	<i>Desenlaces en grupo de pacientes sin corioamnionitis (N y porcentaje)</i>	<i>Tamaño del efecto e intervalo de confianza</i>
Botet et al 2010	Cohortes	Corioamnionitis clínica definida como: Dolor uterino , fiebre (mayor o igual a 38C), leucocitosis (Mayor a 12,000 cels/mm3), y concentración de PCR (mayor a 30 mg/L).	Sepsis neonatal temprana (no hay definición operativa) Mortalidad	Edad gestacional promedio 28 sem Menores de 1500 gr	12 instituciones de cuidado agudo (España)	165	163	17 (10.3%) Muerte 38 (23.0%)	2 (1.2%) Muerte 28 (17.2%)	OR 9.3, 95% CI 2.11–9.31
Dutta et al 2010	Casos y controles anidado en una cohorte prospectiva	Corioamnionitis clínica definida como: fiebre intraparto con 2 o más de los siguientes: taquicardia fetal t, dolor uterino, descarga vaginal fétida o leucocitosis materna (>15000 leucocitos/ μ l)	Sepsis neonatal temprana definida como cualquiera de las siguientes 1. Signos clínicos de sepsis dentro de las primeras 72 h de vida con cultivos positivos o 2. Cultivo positivo a los 30 min después del nacimiento en un neonato asintomático que inicio manejo antibiótico.	Edad gestacional menor o igual a 34 semanas Peso al nacer promedio 1559 gr	1 centro universitario de nivel III North-west India	7	594	3 (42.8%)	82 (13.8%)	OR 4.68 95% CI 0.82 - 25.28
Soraisham et al 2009	Cohortes	Corioamnionitis clínica definida como más de uno de los siguientes: liquido amniótico fétido, fiebre materna durante el parto, dolor uterino (sin otra causa), Taquicardia fetal, y leucocitosis maternal.	Sepsis neonatal temprana definida como Signos clínicos de sepsis dentro de las primeras 72 h de vida o factores de riesgo con cultivos positivos durante las primeras 48 horas después del nacimiento. Mortalidad	Edad gestacional menor a 33 semanas Peso al nacer promedio 1174 gr	24 UCIN de nivel III (Canadian Neonatal Network)	477	2617	4.8% Mortalidad global 10.6%	0.9% Mortalidad global 6.1%	OR 5.84 95% CI 3.03-11.25 OR 0.97 95% CI 0.64-1.46
González 2002	Cohortes	Corioamnionitis clínica o subclínica Se consideró corioamnionitis clínica la presencia de temperatura	Infección o sospecha de infección en las primeras 72 h de vida, cuando	Edad gestacional promedio 28 sem.	1 centro Hospital Sant Joan de Déu i Hospital	45	90	18 (40%) Mortalidad	9 (10%)	RR 4 p <0,0001 RR 1.43

		mayor o igual a 38 °C y dos o más de los siguientes parámetros: taquicardia fetal, contracción uterina o feto maloliente, sin foco aparente de infección. Se consideró como corioamnionitis subclínica cuando se cumplían dos o más de los siguientes criterios: leucocitosis (> 20.000/ml), aumento de la proteína C reactiva (> 30 mg/dl), registro fetal patológico o fiebre superior a 38 °C.	existía clínica o analítica indicativa con o sin hemocultivo positivo. Mortalidad	Peso al nacer promedio 1150 gr (todos menores a 1500 gr)	Clínic. Barcelona España.			10 (22,2%)	14 (15,5%)	0,45
Alexander 1999	Cohorte	Corioamnionitis clínica definida como: Fiebre mayor o igual a 38°C y evidencia clínica no explicada por otra fuente de infección, incluyendo taquicardia fetal, Dolor uterino, o líquido amniótico fétido	Sepsis neonatal temprana definida como cultivos positivos. (No se especifica el tiempo)	Mayores de 2500 gr.	1 centro. Parkland Memorial Hospital Dallas, Texas. EEUU	5144	96026	69 (1.3%) Mortalidad 3 (0.06%)	206 (0.2%) 36 (0.04%)	OR 2.9 95% CI (2.1, 4.1) P 0.46
Alexander 1998	Cohorte	Corioamnionitis clínica definida como: Fiebre mayor o igual a 38°C y evidencia clínica no explicada por otra fuente de infección, incluyendo taquicardia fetal, Dolor uterino, o líquido amniótico fétido	Sepsis neonatal temprana definida como cultivos positivos o el diagnóstico clínico de neumonía o meningitis (No se especifica el tiempo)	Entre 500 y 1500 gr.	1 centro. Parkland Memorial Hospital, Dallas, Texas. EEUU	95	1272	6 (6%) Mortalidad 13 (14%)	23 (2%) 110 (9%)	OR 2.7, 95% CI 1.03, 7.1 1.7 95% CI 0.9, 3.3
Dexter 1999	Cohorte	Corioamnionitis clínica definida como: Fiebre mayor o igual a 38°C y dos o más de los siguientes: - Frecuencia cardíaca materna mayor a 120 latidos por minuto - Frecuencia cardíaca	Sepsis neonatal temprana definida como cultivos positivos en las primeras 48 horas de vida	Pacientes con parto prematuro o ruptura de membranas prematuro Peso menor a 1250 gr	1 centro Women and Infants' Hospital of Rhode Island EE UU	71	259	6/71 (8.5%) Mortalidad 14/71 (19.7%)	5/259 (1.9%) 43/259 (16.6%)	OR 4.69 95% CI (1.39, 15.85) (0.37, 1.34)

		fetal mayor a 160 latidos por minuto. -Líquido amniótico fétido -Dolor uterino - Leucocitosis maternal (>14300 leucocitos/ μ l)								
Morales 1987	Cohorte	Corioamnionitis clínica definida como: Fiebre mayor o igual a 38C persistente por más de 4 horas en usencia de otra fuente de infección	Cultivo de fluidos positivo o clínica con cultivos de superficie positivos. No definen tiempo	Gestaciones de 24 a 36 semanas con Ruptura prematura de membranas	1 centro Orlando regional medical center. Florida EEUU	92	606	26 (28%) Mortalidad 25%	67 (11%) 6%	No reportados
Rouse 2004	Cohorte prospectiva	Corioamnionitis clínica definida como: Fiebre mayor o igual a 38C y la administración de antibióticos intraparto con esta indicación.	Sepsis neonatal temprana definida como cualquiera de las siguientes 1.Cultivo de sangre o LCR positivo, o cultivo de orina obtenido por cateterización o punción supra púbica , o 2. Colapso cardiovascular o diagnostico inequívoco de infección en La radiografía de tórax en paciente con clínica	Gestaciones a término. Madres que fueron llevadas a cesárea Peso al nacer promedio 3474 gr	13 centros universitario s. EEUU	1965	14685	1.3% Mortalidad 0.2%	0.7% 0.3%	RR 1.93 95% CI (1.25-2.99) 0.16 1.68

Pregunta 3

¿En recién nacidos hijos de madres con fiebre > 38 (no relacionada con corioamnionitis), la iniciación de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad?

Tabla 7. Estudios excluidos en la revisión sistemática

Artículo	Causa de exclusión
Chen et al 2002.	No corresponde a un estudio de causalidad, ni de cohortes ni casos y controles. No existe una comparación entre los pacientes que presentaron y no presentaron sepsis neonatal.
Javed et al 2009.	No presenta información relacionada con fiebre materna durante el parto, adicionalmente no presenta datos sobre sepsis neonatal y mortalidad.

Tabla 8. Estudios observacionales (estudios de antes y después) incluidos en la revisión sistemática

Estudio/ Tipo de Estudio	Definición Operativa del FR	Desenlace evaluado	Características de base de la población: Peso al nacer EG	Institución	Casos	Controles	% pacientes con fiebre materna entre los casos	% pacientes con fiebre materna entre los controles	Medida utilizada (OR RR) Tamaño del efecto e IC
Schuchat et 11 2000 Casos y controles	Fiebre materna intraparto definida como temperatura > 38°C	Sepsis neonatal temprana por SGB: Aislamiento de germen bacteriano en sangre o LCR de RN, hasta 7 días.	EG <u>> 37 semanas</u> Sepsis por SGB, el 84.2% de los RN EG > 37 semanas. Sepsis por otros gérmenes, el 40.2% de los RN EG > 37 semanas. Peso al nacer: Sepsis por SGB 3215 g Sepsis por otros	7 hospitales universitarios en E.E.U.U: Ciudades Miami, Mississippi, Memphis, Fourt Lauderdale, Puerto Rico (San Juan), Atlanta, Richmond.	102	200	Sepsis por SGB 23.1 % Sepsis por otros gérmenes 12.1%	5. 2% 7.5%	OR Pareado 4.10 (1.25-13.39) 1.75 (.64– 4.83)

			gérmenes						
			2092 g						
Dutta et al 2010 Casos y controles anidado en una cohorte prospectiva	Fiebre materna intraparto definida como temperatura > 37.8°C desde el inicio del trabajo del parto hasta el parto.	Sepsis neonatal temprana: Definida como: A. signos clínicos de sepsis dentro las primeras 72 horas de vida con un cultivo en sangre positivo o B. cultivo en sangre positivo a los 30 minutos después del parto en un RN asintomática a quien le iniciaron antibiótico profiláctico.	Neonatos con edad gestacional menor o igual a 34 semanas. Peso promedio al nacer fue 1559.4 (452)g.	UCIN en un hospital universitario de tercer nivel en India.	6	595	0%	1%	OR 0 (0-5.74)
Escobar et al 2000 Casos y Controles	Fiebre materna intraparto > 38 °C	Sepsis neonatal : Sepsis confirmada: Cultivo positivo de un sitio estéril. Sepsis probable: Clínica sugestiva de infección, pero resultado de cultivos negativo. Posible caso de sepsis: Clínica no clara, cultivos negativos, sin embargo no se puede descartar cuadro infeccioso.	Recién nacidos con peso al nacer > 2000 g (media 3398 g) 492 RN menores de 37 semanas 2293 RN mayores de 37 semanas	6 Hospitales pertenecient es a Kaiser Permanente Medical Care Program. E.E.U.U	62	2723	38.1°C - 38.5°C 1.8% 38.6°C - 38.8°C 5.5% >38.9°C 6.4%	<37.5°C 1.9%	OR 38.6°C - 38.8°C 5.78 (1.57-21.29); Madres sin ATB 3.50 (1.30-9.42); Madres con ATB
Heath et al 2009. Casos y Controles	Fiebre materna intraparto > 38 °C	Sepsis neonatal por SGB Cultivo positivo para SGB de un sitio esteril. Toman en cuenta sepsis temprana (0 a 6 días) y tardía (7 a 90 días)	Casos: Peso al nacer 3246 g, (500-4840); Controles: Peso al nacer 3200 g, (677- 4680 g) Para Casos y Controles; EG: 39 semanas (24 - 43)	Hospitales ubicados en Londres, Oxford, Portsmouth y Bristol.	138	305	11.3 %	1.7%	OR crudo ajustado 5.62 (2.03-15-55) Se identificó un OR de 2.44 por °C (1.66-3.59)

Pregunta 4

¿En recién nacidos a término hijos de madres que presentaron ruptura de membranas de 12 a 18 horas, sin evidencia clínica de infección, la iniciación de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad?

TABLA 4. Tabla de evidencia de datos provenientes de guía de práctica clínica NICE 2007

Estudio	Tipo de Estudio	Definición Operativa del FR	Desenlace evaluado	Características de base de la población:	Institución	% de Ptes. con síntomas en las primeras 12 h de vida
Lin 2001	Casos y Controles	RPM >18 h	Sepsis neonatal temprana (<7 d) definida por cultivo + para SGB	PN: 27% <2500 g EG: 63% ≥37 s 32% 28-36 s	11 hospitales de 6 centros académicos en USA	90%
Escobar 2000	Casos y Controles	RPM 12-18 h	Sepsis neonatal temprana (<72h) definida por clínica y cultivo, o solo clínica	PN: ≥ 2000 gr (media 3398 g) EG: 17.7% < 37 s 82.3% ≥37 s	6 hospitales Hayward Oakland Sacramento San Francisco Santa Clara Walnut Creek	91,2%

TABLA 6. Estudios excluidos de búsqueda de actualización de guía de práctica clínica

Estudio	Causa de exclusión
Wolf 1976	Solo incluye RPM >24 h, no cumple la definición operativa de ruptura de membranas para esta pregunta.
Heath 2009	Solo incluye RPM >18 h, no cumple la definición operativa de ruptura de membranas para esta pregunta y no hay forma de individualizar los datos para ruptura entre 12 y 24 horas.
Ogunlesi 2011	Solo incluye RPM >18 h, no cumple la definición operativa de ruptura de membranas para esta pregunta y no hay forma de individualizar los datos para ruptura entre 12 y 24 horas.
Alvarez 2007	Solo incluye RPM >18 h, no cumple la definición operativa de ruptura de membranas para esta pregunta y no hay forma de individualizar los datos para ruptura entre 12 y 24 horas.

Estudio	Causa de exclusión
Fuhr 2006	Solo incluye RPM >18 h, no cumple la definición operativa de ruptura de membranas para esta pregunta y no hay forma de individualizar los datos para ruptura entre 12 y 24 horas.
Makhoul 2009	Solo incluye RPM >18 h, no cumple la definición operativa de ruptura de membranas para esta pregunta y no hay forma de individualizar los datos para ruptura entre 12 y 24 horas.

TABLA 7. Características estudio de actualización

Estudio	Tipo de Estudio	Definición Operativa del FR	Desenlace evaluado	Características de base de la población:	Institución	Frecuencia de sepsis en pacientes con FR
Escobar 2000	Casos y Controles	RPM 12-18 h	Sepsis neonatal temprana (<72h) definida por clínica y cultivo, o solo clínica	PN: ≥ 2000 gr (media 3398 g) EG: 17.7% < 37 s 82.3% ≥37 s	6 hospitales Hayward Oakland Sacramento San Francisco Santa Clara Walnut Creek	4,1%

Preguntas 5 y 6

¿En recién nacidos hijos de madres aparentemente sanas, el uso de ampicilina o penicilina durante el trabajo de parto independiente del reporte de *Streptococo* del Grupo B (EGB) materno disminuye el riesgo de infección neonatal y muerte?

¿La tamización para EGB con frotis recto-vaginal, seguido de tratamiento antibiótico intraparto de las madres portadoras, disminuye la incidencia de infección neonatal y muerte comparado con no hacerlo?

Tabla 3. Estudios excluidos en la revisión sistemática de manejo antibiótico intraparto como profilaxis de sepsis neonatal temprana
(Para pregunta 6)

Artículo	Causa de exclusión
Chen KT, 2001	Datos sobre la misma población reportados de forma completa en un estudio más reciente. (Popuolo 2010).
Chen KT, 2005	Datos sobre la misma población reportados de forma completa en un estudio más reciente. (Popuolo 2010).
Elvedi-Gasparović 2008	No concuerdan los datos presentados en las tablas con las incidencias reportadas, Los datos no soportan las conclusiones.
Schrag 2000	No hay datos de denominador que permitan calcular directamente las incidencias. Definición operativa de sepsis no corresponde a sepsis neonatal temprana.
Towers 1998	No compara incidencias con diferentes protocolos de profilaxis, solo reporta cambios de incidencia a través del tiempo.

Tabla 5. Experimentos clínicos incluidos en la revisión sistemática de manejo antibiótico intraparto como profilaxis de sepsis neonatal temprana

Estudio	Tipo de Estudio	Desenlace evaluado	Definición operativa de Profilaxis	Características de la población a la que se le administro profilaxis	Características del centro donde se realizo el estudio	Prevalencia de sepsis neonatal en pacientes que recibieron profilaxis según factores de riesgo	Prevalencia de sepsis neonatal en pacientes que recibieron profilaxis según resultado de prueba de tamizaje.	Medida utilizada para comparar las prevalencias y resultado de la misma
Yucesoy 2004	Experimento clínico no aleatorizado	Sepsis neonatal temprana definida como cultivo positivo en las primeras 72 horas de vida	Ampicilina 2 g intravenosos, seguidos de 1g cada 4 horas hasta el parto	Gestación a termino Peso promedio 3200 gr	1 centro Kocaeli, Turquía	1/200 0.5%	3/900 0.33%	P : 0.6

Tabla 6. Estudios observacionales (estudios de antes y después) incluidos en la revisión sistemática de manejo antibiótico intraparto como profilaxis de sepsis neonatal temprana

<i>Estudio</i>	<i>Tipo de Estudio</i>	<i>Desenlace evaluado</i>	<i>Definición operativa de Profilaxis</i>	<i>Características de la población a la que se le administro profilaxis</i>	<i>Características del centro donde se realizo el estudio</i>	<i>Prevalencia de sepsis neonatal y muerte en pacientes sin profilaxis</i>	<i>Prevalencia de sepsis neonatal y muerte en pacientes que recibieron profilaxis según factores de riesgo</i>	<i>Prevalencia de sepsis neonatal y muerte en pacientes que recibieron profilaxis según resultado de prueba de tamizaje.</i>	<i>Medida utilizada para comparar las prevalencias y resultado de la misma</i>
Popuolo 2010.	Cohorte retrospectiva	Sepsis por SGB probada (cultivo en sangre positivo) en las primeras 72 horas de vida	PNC o ampicilina, no se especifican dosis	Población total 162135. 2.5% de los nacidos vivos tuvieron peso menor a 1500 gr. NO hay datos de edad gestacional u otras variables demográficas	Un solo centro de 4 nivel. Boston EEUU	Periodo 1990-1992. 2.16/1000 nacidos vivos. Menores de 1500 gr 10.11/1000 nacidos vivos	Periodo 1993-1996. 1.12/1000 nacidos vivos 3.25/1000 nacidos vivos	Periodo 1997-2007. 0.43/1000 nacidos vivos 3.92/1000 nacidos vivos	P 0.001 P 0.06
Trijbels-Smeulders, 2007	Cohorte retrospectiva.	Sepsis por SGB probada (cultivo en sangre positivo) o probable (definida por manifestaciones clínicas) en los primeros 7 días de vida. Mortalidad General.	5 millonesUI de penicilina G o 2 g de amoxicilina administrados 4 horas previo al parto, seguidas por 2.5 millones UI de penicilina o 1 g de amoxicilina, cada 4 horas hasta el momento del parto.	Población total 1000516 No mencionan características demográficas de la población.	Estudio realizado a nivel nacional en Holanda. (Varios centros)	Sepsis Probada 0.54/1000 nacidos vivos Sepsis Probable 1.3/1000 nacidos vivos Mortalidad general: 0.028 /1000 nacidos vivos	0.36 /1000 nacidos vivos 1.4/1000 nacidos vivos 0.028 /1000 nacidos vivos		Risk Ratio 0.67 (0.48-0.98) 1.08 (0.028-3.11)
Renner, 2006.	Cohorte retrospectiva.	Sepsis por SGB probada (cultivo en sangre positivo) en los primeros 7 días de vida. Mortalidad.	No mencionado.	Población total 25511 No mencionan características demográficas de la población general	1 centro, hospital universitario. University Women's Hospital Basel.	Sepsis 1/1000 nacidos vivos Mortalidad 0.062 /1000 nacidos vivos		0.53/1000 nacidos vivos 0	Risk Ratio 0.54 (0.20-1.47) P=1
Sutkin, 2005.	Cohorte retrospectiva	Sepsis por SGB u otros gérmenes,	Diversos antibióticos:	Población total 60424.	1 centro, hospital universitario.		Sepsis por SGB: 0.61/1000 nacidos	Sepsis por SGB:	Risk ratio

	ctiva.	diagnosticada por un neonatologo y probada (cultivo en sangre o LCR positivo) en las primeras 48 horas de vida	clindamicina, penicilina G, ampicilina, eritromicina. No mencionan dosis	Pretermino 12%, Peso menor a 2500 gr 9 a 11 %	University of Pittsburgh's Magee Womens Hospital.		vivos Sepsis por todos los gérmenes, incluyendo SGB. 1.77/1000 nacidos vivos	0.14/1000 nacidos vivos Sepsis por todos los gérmenes, incluyendo SGB. 1.25/1000 nacidos vivos	0.23 (0.08-0.67) 0.71 (0.47-1.08)
Lukacs 2004	Cohorte retrospectiva	Muerte por sepsis neonatal temprana (Definida como muerte en los primeros 7 días) Causa determinada según certificado de defunción.	No se especifica tipo o dosis de antibiótico	Todas las muertes neonatales reportadas en base "National Center for Health Statistics Linked Birth/Infant Death Data Sets" EEUU. NO hay características demográficas de la población	Multicentrico	Periodo 1985-1991. 0.249/1.000 nacidos vivos.	Periodo 1995-1998. 0.156/1.000 nacidos vivos.		P 0.08
Edwards 2003	Cohorte retrospectiva	Sepsis por SGB probada (cultivos en sangre positivo) en los primeros 7 días de vida	PNC desde 1995 y ampicilina en la fecha previa, no se especifican dosis	Población total 17187.. NO hay características demográficas de la población global, reportan mayor tasa de prematuridad (53 vs 71%) entre los neonatos con sepsis en la era de tratamiento según resultado de prueba de tamizaje	Un solo centro de 3 nivel. Florida EEUU		Periodo Sep 1993-Jun 1996. 1.69/1000 nacidos vivos A termino 1.84/1000 nacidos vivos Pretermino 0.87/1000 nacidos vivos Tasa de letalidad 0%	Periodo Jul 1996-Feb 2000. 1.01/1000 nacidos vivos A termino 1.14/1000 nacidos vivos Pretermino 1.48/1000 nacidos vivos Tasa de letalidad 9.8%	P: 0.22 0.16 1

Vergani 2002.	Cohorte retrospectiva	Morbilidad por SBG definida como sepsis, meningitis (confirmadas por cultivos) o neumonía, (definida según hallazgos radiológicos) (cultivos en sangre positivo) en los primeros 7 días de vida Mortalidad, asociada a infección por SBG	Ampicilina 2 g intravenosos, seguidos de 1g cada 4 horas hasta el parto; o eritromicina 500 mg intravenosos cada 6 horas en mujeres alérgicas a penicilina	Población total 32630, número de casos de morbilidad por SBG 22. Número de casos de mortalidad 5. No hay características demográficas de la población global.	Un solo centro de 4 niveles. Monza Italia	Periodo 1987-1990. 0.9/1000 nacidos vivos. Mortalidad 0.5/1000 nacidos vivos.	Periodo 1990-1994. 0.8/1000 nacidos vivos Mortalidad 0.1/1000 nacidos vivos.	Periodo 1995-1999. 0.4/1000 nacidos vivos Mortalidad 0/1000 nacidos vivos.	P:0.29
Jeffery et al 1998	Cohorte prospectiva	Sepsis por SBG probada (cultivo en sangre o LCR positivo) en las primeras 48 horas de vida. Mortalidad .	Ampicilina 1 g intravenoso cada 6 horas desde el momento del inicio del trabajo parto, hasta el nacimiento*	42072 nacimientos. No hay características demográficas de la población global.	1 hospital universitario de nivel 3 en Sidney, Australia	1.4 /1000 nacidos vivos Mortalidad 0.52 por 1000		0.2 /1000 nacidos vivos Mortalidad 0.06 por 1000	RR 6.35 (2.38, 16.92) P 0.0001

* En el estudio de Jeffery se aplica la profilaxis antibiótica intraparto a pacientes con tamizaje positivo a la semana 28, o infección en gestación previa o antígeno en orina positivo o parto pretermino con status de portador desconocido. En los demás el tamizaje se realizó entre las semanas 35 a 37 de gestación.

Evidencia pregunta 7. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática,

Referencia	Diseño del estudio	No. Pacientes.	Características de la población	Intervención	Control	Desenlace
Boyer 1986	Experimento Clínico: -Aleatorización ciega: no -Intervención ciega: No -Seguimiento completo: no -Medición del efecto ciega: no.	180 mujeres 94: Tx 86: Control	Mujeres con tamizaje + para SGB (rectal, vaginal o ambos), y Factores de riesgo en el momento del parto	Ampicilina 2 g IV, luego 1 g cada 4 h hasta el parto.	No Tx	Mortalidad por: - todas las causas - sepsis temprana por SGB - sepsis temprana no por SGB Sepsis temprana por: - SGB - no por SGB
Edwards 2002	ECA: -Aleatorización ciega: si -Intervención ciega: incierto -Seguimiento completo: si -Medición del efecto ciega: incierto	352 mujeres 175: Tx 177: control	Mujeres con embarazo de mas de 36 sem. con cultivo + para SGB (tomado a la admisión del parto).	Ampicilina 2 g IV, luego 1 g cada 4 h hasta el parto.	Penicilina G 5 millones U IV, luego 2.5 millones U cada 4 horas hasta el parto.	Mortalidad por: - todas las causas - sospecha de infección (no nos dan definición)
Matorras 1990	Experimento Clínico: -Aleatorización ciega: no -Intervención ciega: No -Seguimiento completo: si -Medición del efecto ciega: no.	121 mujeres 57: Tx 64: no Tx	Mujeres con tamiza para SGB +(rectal, vaginal o ambos) tomadas entre las sem 17 y 42 de embarazo.	Ampicilina 500 mg IV cada 6 h hasta el parto.	No Tx	- Sepsis temprana (7 días) por SGB por clínica y cultivo +. - Sepsis probable (por clínica con cultivo -)

Referencia	Diseño del estudio	No. Pacientes.	Características de la población	Intervención	Control	Desenlace
Tuppurainen	Experimento Clínico: -Aleatorización ciega: no -Intervención ciega: No -Seguimiento completo: si -Medición del efecto ciega: no.	199 mujeres 88: Tx 111: no Tx	Mujeres con látex + para SGB durante el trabajo de parto.	Penicilina G 5 millones IV cada 6 horas hasta el parto. Si el trabajo de parto fue mayor de 18 horas, 1 millón U de penicilina V VO cada 8 horas hasta el parto.	No Tx	- Sepsis temprana (7 días) por SGP definida por clínica + cultivo positivo - Sepsis probable definida por clínica y cultivo negativo.

Los resultados de los estudios de la revisión sistemática (para la pregunta 7) se resumen a continuación con los siguientes gráficos:

Desenlace: mortalidad neonatal por todas las causas

Estudio	Antibiótico	Ningún Tx		RR	RR [IC]
Boyer 1986	0/85	2/79		100.0 %	0.19 [0.01, 3.82]
Total (95% CI)	85	79		100.0 %	0.19 [0.01, 3.82]

Eventos totales: 0 (Antibiótico), 2 (no tratamiento)

Heterogeneidad: no aplica

Test para efecto total: $Z = 1.09$ ($P = 0.28$)

Desenlace: mortalidad por sepsis neonatal temprana por SGB

Estudio	Antibiótico	Ningún Tx	RR	RR [IC]		
Boyer 1986	0/85	1/79			100.0 %	0.31 [0.01, 7.50]
Total (95% CI)	85	79			100.0 %	0.31 [0.01, 7.50]

Eventos totales: 0 (Antibiótico), 1 (no tratamiento)

Heterogeneidad: no aplica

Test para efecto total: $Z = 0.42$ ($P = 0.47$)

Desenlace: mortalidad por sepsis neonatal por bacterias diferentes a SGB

Estudio	Antibiótico	Ningún Tx	RR	RR [IC]		
Boyer 1986	0/85	1/79			100.0 %	0.31 [0.01, 7.50]
Total (95% CI)	85	79			100.0 %	0.31 [0.01, 7.50]

Eventos totales: 0 (Antibiótico), 1 (no tratamiento)

Heterogeneidad: no aplica

Test para efecto total: $Z = 0.72$ ($P = 0.47$)

Desenlace: Incidencia de sepsis temprana por SGB

Estudio	Antibiótico	Ningún Tx	RR	RR [IC]
Boyer 1986	0/85	4/79		37.5 % 0.10 [0.01, 1.89]
Matomras 1990	0/60	3/65		27.0 % 0.15 [0.01, 2.93]
Tuppurainen 1989	1/88	5/111		35.5 % 0.25 [0.03, 2.12]
Total (95% CI)	233	255		100.0 % 0.17 [0.04, 0.74]

Eventos totales: 1 (Antibióticos), 12 (Placebo o no tratamiento)

Heterogeneidad: Chi2 = 0.25, df = 2 (P = 0.88); I2 = 0.0%

Test para efecto total: Z = 2.37 (P = 0.018)

Desenlace: Incidencia de sepsis neonatal, meningitis, infección del tracto urinario o pneumonia debidos a bacterias diferentes a GBS

Estudio	Antibiótico	Ningún Tx	RR	RR [IC]
Boyer 1986	0/85	1/79		76.4 % 0.31 [0.01, 7.50]
Matomras 1990	1/60	0/65		23.6 % 3.25 [0.13, 78.18]
Total (95% CI)	145	144		100.0 % 1.00 [0.15, 6.79]

Eventos totales: 1 (Antibióticos), 1 (Placebo o no tratamiento)

Heterogeneidad: Chi2 = 1.04, df = 1 (P = 0.31); I2 = 4%

Test para efecto total: Z = 0.0 (P = 1.0)

Desenlace: mortalidad neonatal por todas las causas

Estudio	Ampicilina	Penicilina	RR	RR [IC]		
Edwards 2002		1/175	0/177		100.0 %	3.03 [0.12, 73.98]
Total (95% CI)		175	177		100.0 %	3.03 [0.12, 73.98]

Eventos totales: 1 (Antibiótico), 0 (no tratamiento)

Heterogeneidad: no aplica

PREGUNTA 7

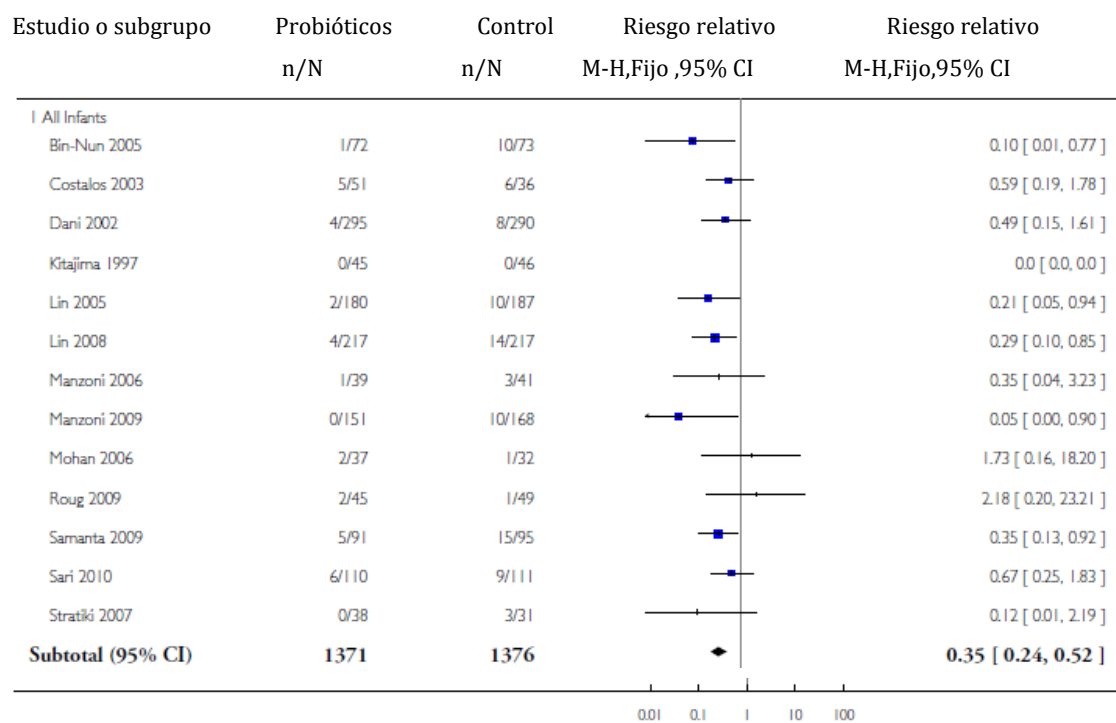
¿En recién nacidos prematuros sanos con factores de riesgo para sepsis neonatal el uso de probióticos como medida profiláctica disminuye la aparición de sepsis neonatal, enterocolitis necrosante y muerte?

Análisis de la información

Comparación Probióticos vs. Control

Análisis 1. Enterocolitis necrotizante severa (Estadio II-III).

Revisión: Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD005496. DOI: 10.1002/14651858.CD005496.pub3.

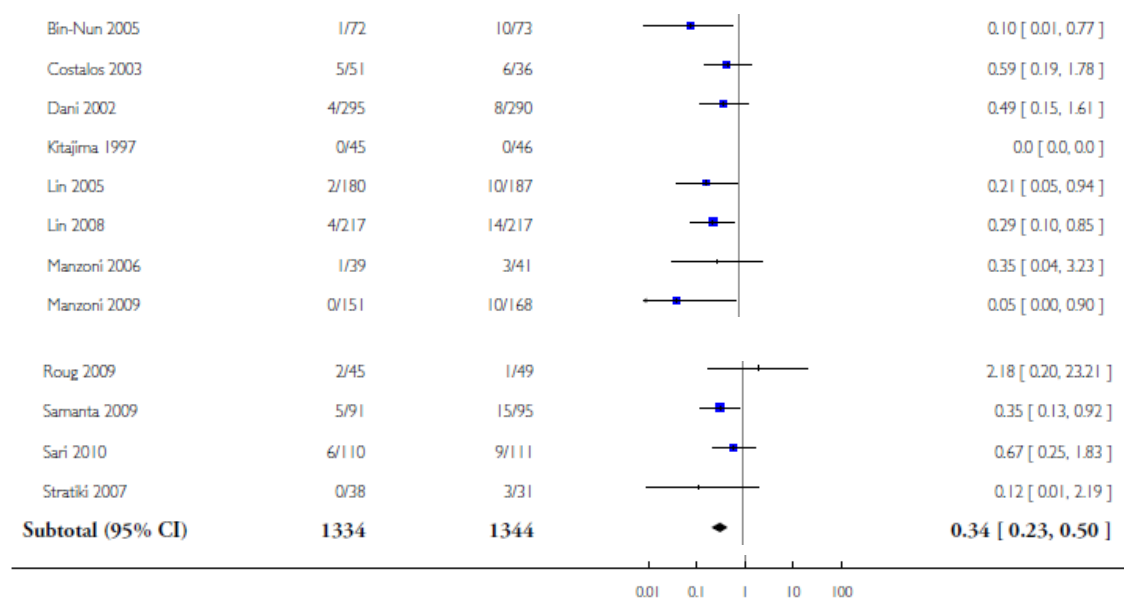


Eventos totales: 32 (Probióticos), 90 (Control)

Heterogeneidad: $\chi^2 = 11.08$, $df = 11$ ($P = 0.44$); $I^2 = 1\%$

Test para efecto total: $Z = 5.20$ ($P < 0.00001$)

Menores de 1500 gr. al nacer



Eventos totales: 30 (Probióticos), 89 (Control)

Heterogeneidad: $\chi^2 = 9.57$, $df = 10$ ($P = 0.48$); $I^2 = 0.0\%$

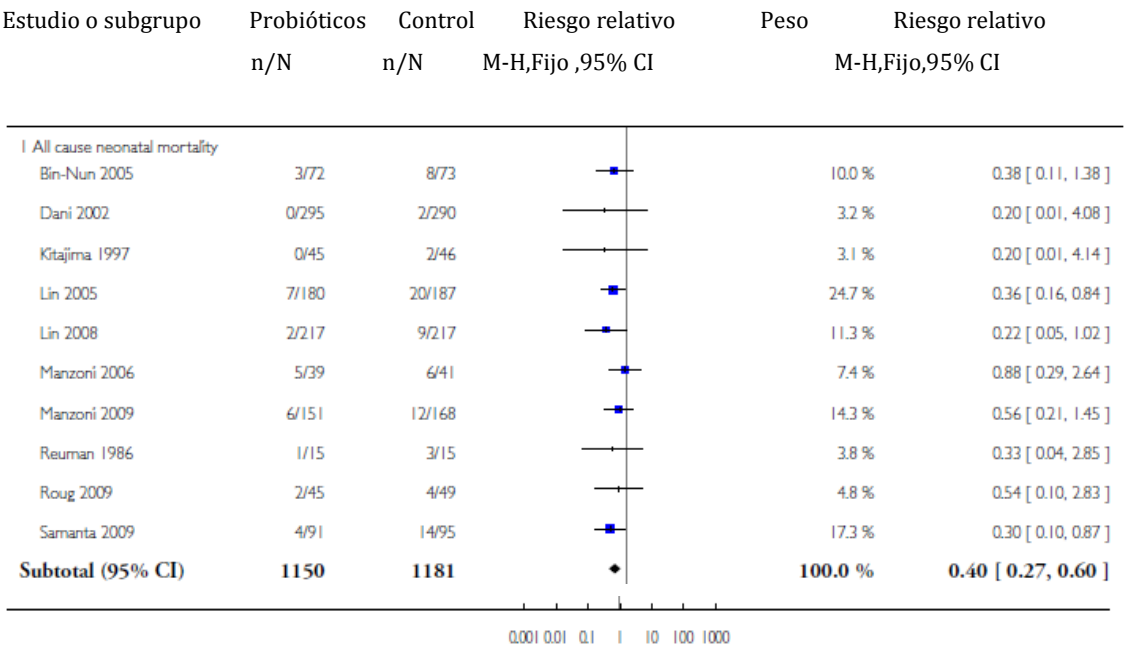
Test para efecto global: $Z = 5.31$ ($P < 0.00001$)

Comparación Probióticos vs. Control

Análisis 2. Mortalidad

Revisión: Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD005496. DOI: 10.1002/14651858.CD005496.pub3.

Muerte por todas las causas

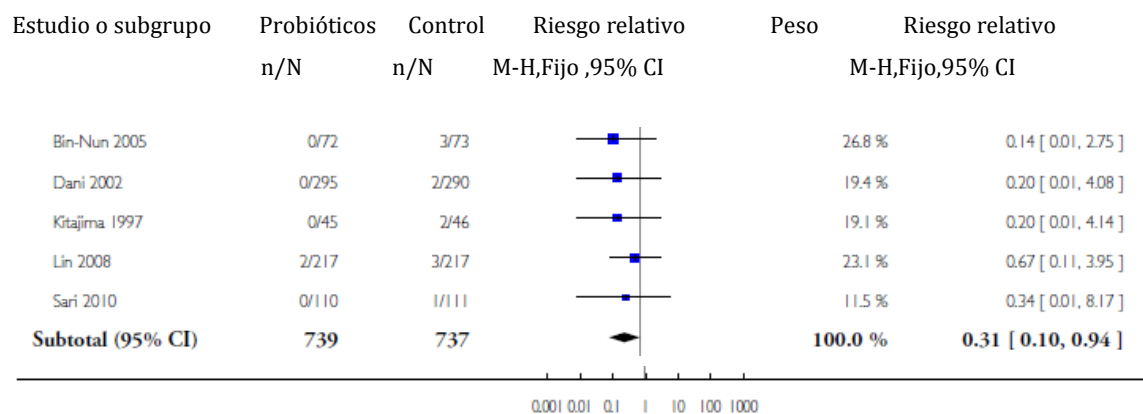


Eventos totales: 30 (Probióticos), 80 (Control)

Heterogeneidad: $\chi^2 = 3.88$, $df = 9$ ($P = 0.92$); $I^2 = 0.0\%$

Test para efecto global: $Z = 4.48$ ($P < 0.00001$)

Muerte por enterocolitis necrotizante



Eventos totales: 2 (Probióticos), 11 (Control)

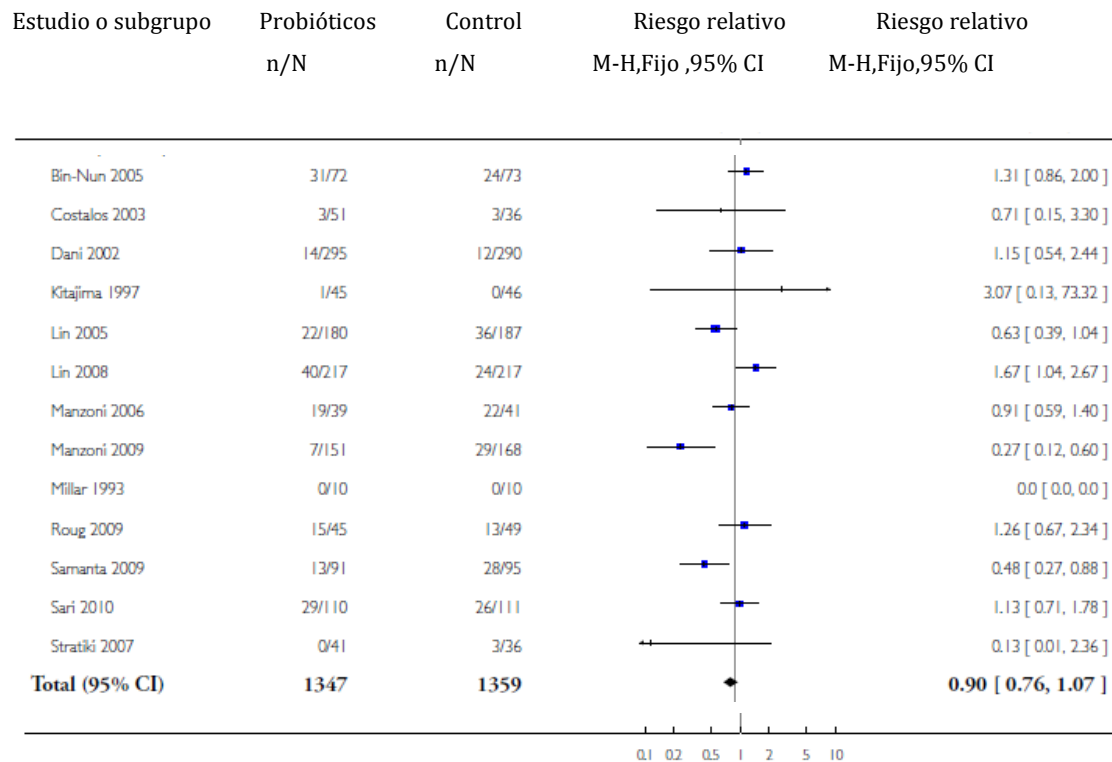
Heterogeneidad: $\chi^2 = 1.13$, $df = 4$ ($P = 0.89$); $I^2 = 0.0\%$

Test para efecto global: $Z = 2.06$ ($P = 0.039$)

Comparación Probióticos vs. Control

Análisis 3. Sepsis neonatal

Revisión: Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD005496. DOI: 10.1002/14651858.CD005496.pub3.



Eventos totales: 194 (Probioticos), 220 (Control)

Heterogeneidad: $\chi^2 = 29.42$, $df = 11$ ($P = 0.002$); $I^2 = 63\%$

Test para efecto global: $Z = 1.15$ ($P = 0.25$)

Pregunta 8

¿En recién nacidos prematuros (<37 semanas) sin factores adicionales de riesgo para infección, se recomienda el uso profiláctico de inmunoglobulina hiperinmune para disminuir el riesgo de aparición de sepsis y mortalidad?

Tabla 3: características de los estudios incluidos. (2-20)

Referencia	Diseño del estudio	No. Pts.	Características de la población	Intervención	Control	Desenlace
Baker 1992	ECA: -Aleatorización ciega: si -Intervención ciega: si -Seguimiento completo: si -Medición del efecto ciega: si	588 RN 287: Tx 297: placebo	RN con PN: 500-1750 g. Edad gestacional: no la reportan Edad al ingreso al estudio: 3-7 días.	IgIV 500 mg/kg(Gammagard, Baxter Healthcare) al inicio del estudio, 1 sem después, y c/ 14 días hasta completar 5 dosis, o hasta el egreso.	Volumen igual de solución estéril de albúmina al 5% y SSN 0.9%	- Sepsis probada: clínica asociado a cultivo +.
Atici 1996	Experimento Clínico: -Aleatorización ciega: incierto -Intervención ciega: No -Seguimiento completo: si -Medición del efecto ciega: no.	76 RN 40: Tx 36: no Tx	RN con Edad gestacional: < 34 sem. PN: grupo de intervención: 1623+/-468 g grupo control: 1684+/-519 g	0.5 g/kg de IgIV(Sandoglobulin, Sandoz) en las primeras 24 horas del nacimiento	No Tx	- Sepsis probada: clínica asociado a cultivo positivo - mortalidad por todas las causas - mortalidad por infección.
Chirico 1987	Experimento Clínico: -Aleatorización ciega: si -Intervención ciega: No -Seguimiento completo: si -Medición del efecto ciega: no.	86 RN 43: Tx 43: no Tx.	RN con PN: 550 - 3340 g Edad gestacional: 24 - 40 sem	0.5 g/kg de IgIV (Sandoglobulin) semanalmente hasta el mes.	No Tx	- Sepsis probada: clínica asociado a cultivo +.
Chou Y-H 1998	Experimento Clínico: -Aleatorización ciega: incierto -Intervención ciega: No -Seguimiento completo: si -Medición del efecto ciega: no.	61 RN 31: Tx 30: Placebo	RN con PN: 1210+/- 340 g Edad gestacional: 29.7 +/- 2.2 sem	IgIV Gammumine-N (Miles Inc) infusión de 30 minutos a 2 horas en las primeras 12 horas de vida y cada 2 semanas hasta un peso de 1800 g o egreso. Dosis:750-1000 mg/kg/dosis si PN< 1000 g y 500-750 mg/kg/dosis si PN 1001-1500 g.	Infusión de solución salina.	- Sepsis probada: clínica asociado a cultivo +.

Referencia	Diseño del estudio	No. Pts.	Características de la población	Intervención	Control	Desenlace
Christensen 1989	Experimento Clínico: -Aleatorización ciega: si -Intervención ciega: si -Seguimiento completo: si -Medición del efecto ciega: si.	20 RN 10: Tx 10: Placebo	RN con PN: < 2000 g Edad gestacional: no la reportan Edad al ingreso al estudio: < 7 días.	15 ml/kg de IgIV(Gamimmune-N, Cutter Biologicals) 5% en maltosa al 10% (infusión única)	Volumen igual de albúmina al 0.1% en maltosa al 10%.	- Infección nosocomial (no definida) - mortalidad por sepsis y por todas las causas.
Clapp 1989	Experimento Clínico: -Aleatorización ciega: si -Intervención ciega: si -Seguimiento completo: si -Medición del efecto ciega: si.	115 RN 56: Tx 59: Placebo	RN con PN: 600 - 2000 g Edad gestacional: 30-31 sem Edad al ingreso al estudio: < 48 h	IgIV(Sandoglobulin): PN > 1000 g: 500 mg/kg PN < 1000 g: 700 mg/kg. Si al día 2 o 6 los niveles de IgG < 700 mg/dl se administra otra dosis y las dosis siguientes se aumentan en 200 mg/kg. El objetivo era mantener niveles >700 mg/dl.	Volumen igual de sucrosa al 6% o al 10%.	- Sepsis por clínica y cultivo +. - Mortalidad por todas las causas - Mortalidad por sepsis
Conway 1990	Experimento Clínico: -Aleatorización ciega: si -Intervención ciega: No -Seguimiento completo: no -Medición del efecto ciega: no.	66 RN 34: Tx 32: no Tx.	RN con PN: no lo describen Edad gestacional: < 30 sem.	IgIV 200 mg/kg (Intraglobin F, Biotest Pharma) en las primeras 48 horas del nacimiento, y con intervalos de 3 semanas hasta el egreso. Si había sospecha de infección se daba una dosis adicional de 100 mg/kg. Si la infección se confirmaba se daba una dosis de 100 mg/kg 48 horas despues.	No Tx	- Sepsis probada: cultivo +.
Didato 1988	Experimento Clínico: -Aleatorización ciega: si -Intervención ciega: no -Seguimiento completo: si -Medición del efecto ciega: no.	80 RN 40: Tx 40: no Tx.	RN con PN: < 2000 g. Edad gestacional: no la reportan.	IgIV 0.5 g/kg/semanal (IgVena, Sclavo; Siena, Italy) hasta alcanzar las 36 sem de edad gestacional	no Tx	- Sepsis probada: clínica asociado a alteraciones en paraclínicos y cultivo +.

Referencia	Diseño del estudio	No. Pts.	Características de la población	Intervención	Control	Desenlace
Fanaroff 1994	Experimento Clínico de 2 fases: -Aleatorización ciega: si/si -Intervención ciega: si/no -Seguimiento completo: si/si -Medición del efecto ciega: si/no.	2416 RN Eb fase I: 595: Tx 623: Placebo En fase II: 609: Tx 589: no Tx	RN con PN: 501-1500 g. Edad gestacional: no la reportan Edad al ingreso al estudio: 44 +/- 25 h	(Sandoglobulin) PN 501 - 1000 g: 900 mg/kg PN1001 - 1500 g: 700 mg/kg. La infusión se repetía cada 2 semanas hasta que el RN pesaba 1800 g, egresaban o morían.	Fase I: volumen igual de albúmina al 5% en un vehículo similar al de la IgIV. Fase II: no Tx.	- Sepsis probada: clínica asociado a cultivo +.
Haque 1986	Experimento Clínico: -Aleatorización ciega: si -Intervención ciega: No -Seguimiento completo: si -Medición del efecto ciega: no.	150 RN 100: Tx 50: no Tx.	RN con PN: no lo reportan Edad gestacional: 28-37 sem	IgIV (Intraglobulin) 120 mg/kg a las 2-4 horas de nacer o IgIV (Intraglobulin) 120 mg/kg los días 1 y 8 de vida.	No Tx	- Sepsis probada: clínica asociado a cultivo +.
Magny 1991b	Experimento Clínico: -Aleatorización ciega: incierto -Intervención ciega: si -Seguimiento completo: si -Medición del efecto ciega: si.	235 RN 120: Tx 115: placebo	RN con Edad gestacional: < 32 sem. PN: no lo reportan Edad al ingreso al estudio: primeras 25 h de vida.	500 mg (10 ml) de Ig polivalente (Biotransfusion) en los días 0, 1, 2, 3, 17, y 31 de vida.	10 ml de albúmina al 0.2%	- Mortalidad por infección. - Infección nosocomial definida por clínica, cultivo + y alteraciones en los paraclínicos.
Ratrisawadi 1991	Experimento Clínico: -Aleatorización ciega: incierto -Intervención ciega: No -Seguimiento completo: incierto -Medición del efecto ciega: no.	69 RN 34: Tx 34: no Tx	RN con PN: 1000 - 1500 g. Edad gestacional: no la reportan	250 mg/kg de IgIV (Biotest Pharma) en las primeras 4 horas de vida. o 500 mg/kg de IgIV en las primeras 4 horas de vida.	No Tx	- Sepsis probada: clínica asociado a cultivo +.

Referencia	Diseño del estudio	No. Pts.	Características de la población	Intervención	Control	Desenlace
Sandberg 2000	Experimento Clínico: -Aleatorización ciega: si -Intervención ciega: si -Seguimiento completo: no -Medición del efecto ciega: si.	81 RN 40: Tx 41: placebo	RN con grupo Tx: PN: 1.06 +/- 0.39 kg Edad gestacional: 27.5 +/- 2.2 sem Grupo control: PN: 1.13 +/- 0.38 kg Edad gestacional: 27.7 +/- 2.5 sem	1g/kg (20 ml/kg) de IgIV (Baxter) en los días 0 (< 48 h de edad), 3, 7, 14, 21.	Albúmina al 5% en volumen igual.	- Sepsis probada: clínica asociado a cultivo +. - Mortalidad por cualquier causa - Mortalidad por infección.
Spady 1994	Experimento Clínico: Solo está publicado el resumen por lo que no se puede evaluar la calidad.	111 RN 54: Tx 57: Placebo	RN de muy bajo peso al nacer.	300 mg/kg de IgIV(no dan nombre del producto)	Dextrosa al 5% en el mismo volumen.	- Sepsis (no la definen en el resumen)
Stabile 1988	Experimento Clínico: -Aleatorización ciega: incierto -Intervención ciega: No -Seguimiento completo: no -Medición del efecto ciega: no.	94 RN	RN con PN: <=1500 g Edad gestacional: <= 34 sem	0.5 g/kg IVIG (Venogamma Polivalente) en los días 1,3,7,14,21 y 28 de vida.	No Tx	- Sepsis probada: clínica asociado a cultivo positivo
Tanzer 1997	Experimento Clínico: -Aleatorización ciega: no -Intervención ciega: no -Seguimiento completo: si -Medición del efecto ciega: no.	80 RN 40: Tx 40: no Tx.	RN con En el grupo Tx: PN: 1.85 (+/-0.07) kg EG: 36.18 (+/-0.17) En el grupo control: PN: 1.67 (+/-0.07) EG: 35.58 (+/-0.19)	(Sandoglobulin) PN: mas de 1500 g: 500 mg/kg PN < 1500: 700 mg/kg días 1, 2 y 8 de vida.	No Tx	- Sepsis probada por cultivo - Mortalidad por todas las causas. - Mortalidad por sepsis
Van Overmeire 1993	Experimento Clínico: -Aleatorización ciega: si -Intervención ciega: no -Seguimiento completo: si -Medición del efecto ciega: no.	116 RN 56: Tx 60: No Tx	RN con PN: <1500 g Edad gestacional: < 32 sem	500 mg IgIV(Sandoglobulin) en 10 ml de SSN en 30 min en las primeras horas de vida. La infusión se repite cada 24 h hasta el séptimo día de vida, luego semanalmente por 3 sem.	No Tx	- Sepsis probable: clínica con alteraciones paraclínicas pero cultivo-. - Sepsis confirmada: por cultivo +.

Referencia	Diseño del estudio	No. Pts.	Características de la población	Intervención	Control	Desenlace
Weisman 1994a	Experimento Clínico: -Aleatorización ciega: si -Intervención ciega: si -Seguimiento completo: si -Medición del efecto ciega: si.	753 RN 372: Tx 381: Placebo	RN con PN: 500 - 2000 g Edad gestacional: ≤ 34 Edad al ingreso: ≤ 12 h	Infusión única de 10 ml/kg de IgIV (500 mg/kg) (Sandoglobulin)	Albúmina 5 mg/kg	- Sepsis probada: clínica asociado a cultivo +.

Los resultados reportados en esta revisión son los siguientes:

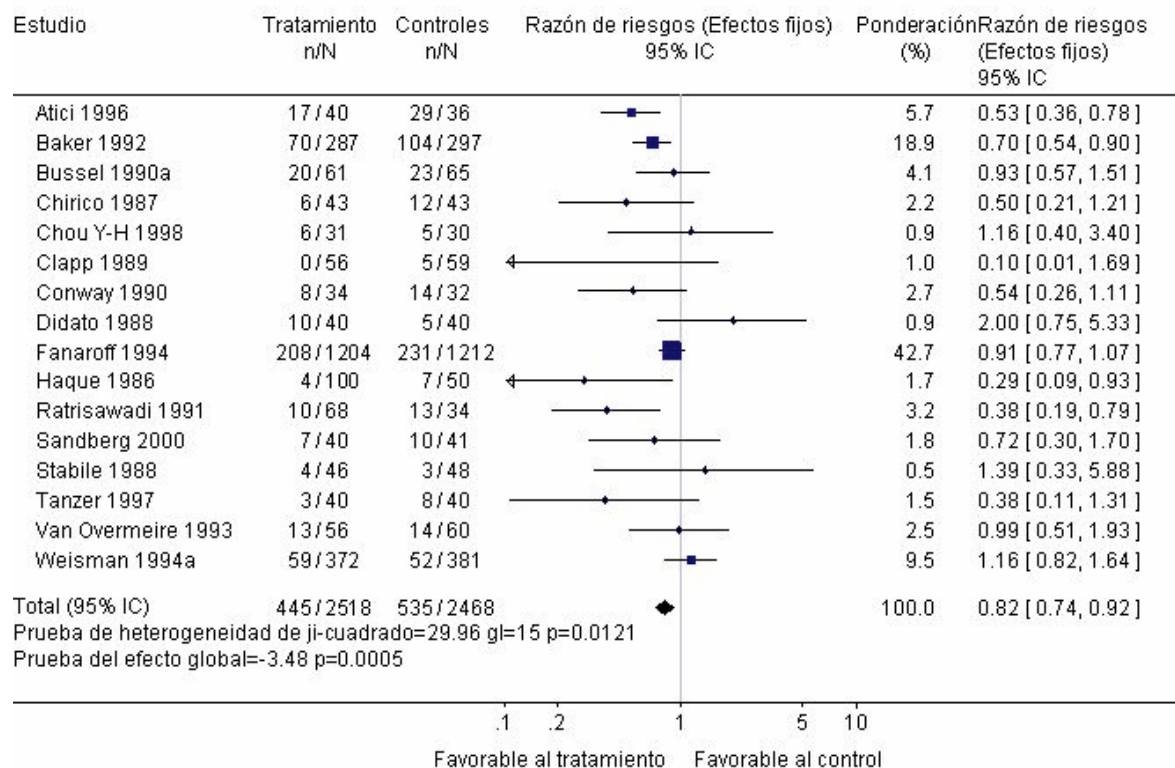
Se presentó una reducción estadísticamente significativa en sepsis con un RR 0,85 (IC 95%: 0,74 a 0,98).

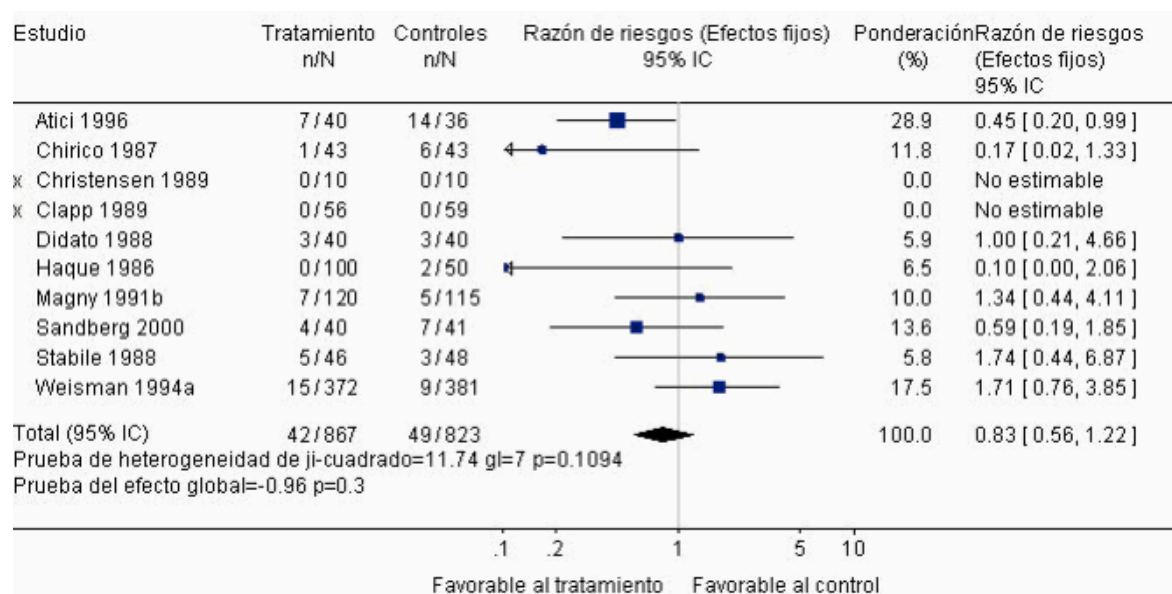
Se encontró una reducción estadísticamente significativa para cualquier infección grave con un RR 0,82 (IC 95%: 0,74 a 0,92).

No hubo diferencias estadísticamente significativas para mortalidad por todas las causas, mortalidad por infección, incidencia de ECN, DBP e Hiv o duración de estancia hospitalaria.

No se informaron efectos adversos importantes de la IgIV en los estudios.

En los gráficos de forest plot siguientes se resumen los resultados de la revisión sistemática:





Capítulo 2. Prevención secundaria: Examen Físico, Tamizaje

Pregunta 9

¿En recién nacidos con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana cuales hallazgos al examen físico tienen buena sensibilidad y especificidad para detectar infección neonatal?

Tabla 7. Perfil de evidencia para la precisión de prueba diagnóstica de signos clínicos independientes para la predicción de sepsis con cultivo positivo en recién nacidos pretérmino (≤ 31 semanas) durante los primeros 28 días de vida. Evidencia proveniente de informacion usada en la guía de practica clínica.

Estudios	Número de Recién nacidos	Sensibilidad (Intervalo de confianza del 95%)	Especificidad (Intervalo de confianza del 95%)	LR positivo	LR negativo
Aumento en los requerimientos de oxígeno o apoyo en el ventilador.					
(Modi 2009)	220	43.4 (NC)	91.0 (NC)	4.82* (NC)	0.62* (NC)
Aumento en el número de episodios de apnea o bradicardia.					
(Modi 2009)	220	35.4 (NC)	92.2 (NC)	4.54* (NC)	0.70* (NC)
Hipotensión.					
(Modi 2009)	220	19.2 (NC)	93.9 (NC)	3.15* (NC)	0.86* (NC)
Alteración en la perfusión distal.					
(Modi 2009)	220	35.4 (NC)	93.9 (NC)	5.80* (NC)	0.69* (NC)
Intolerancia a la glucosa.					
(Modi 2009)	220	39.4 (NC)	88.7 (NC)	3.48* (NC)	0.68* (NC)
Letargia, irritabilidad.					
(Modi 2009)	220	33.3 (NC)	94.0 (NC)	5.55* (NC)	0.71* (NC)
Inestabilidad térmica.					
(Modi 2009)	220	27.3 (NC)	90.9 (NC)	3.00* (NC)	0.80* (NC)
Intolerancia al inicio de la alimentación o íleo.					
(Modi 2009)	220	34.3 (NC)	89.3 (NC)	3.21* (NC)	0.74* (NC)
Ictericia (aumento en niveles séricos de bilirrubina).					
(Modi 2009)	220	96.0 (NC)	5.2 (NC)	1.01* (NC)	0.77* (NC)
Disminución en el gasto urinario.					
(Modi 2009)	220	4.0 (NC)	98.9 (NC)	3.64* (NC)	0.97* (NC)
Acidosis metabólica o déficit de base > -10 mmol/l.					
(Modi 2009)	220	24.2 (NC)	95.6 (NC)	5.50* (NC)	0.79* (NC)
Terapia anticonvulsiva					
(Modi 2009)	220	1.0 (NC)	99.3 (NC)	1.43* (NC)	1.00* (NC)

NC: No calculable * Cálculos realizados por el equipo técnico de NICE

Tabla 8. Perfil de evidencia para la precisión de prueba diagnóstica de ≥ 2 y ≥ 3 signos clínicos presentes para predecir sepsis, en recién nacidos pre término (≤ 31 semanas) durante los primeros 28 días de vida. Sepsis confirmada con cultivo positivo puroa. para patógenos conocidos. Evidencia proveniente de información usada en la guía de práctica clínica.

Estudios	Número de Recién nacidos	Sensibilidad (Intervalo de confianza del 95%)	Especificidad (Intervalo de confianza del 95%)	LR positivo	LR negativo
≥ 2 signos					
(Modi 2009)	220	85.7 (NC)	82.9 (NC)	5.01* (NC)	0.17* (NC)
≥ 3 signos					
(Modi 2009)	220	85.7 (NC)	91.8 (NC)	10.5* (NC)	0.16* (NC)

NC: No calculable * Cálculos realizados por el equipo técnico de NICE

a: Excluye posible contaminantes, tales como estafilococo coagulasa-negativo y crecimiento bacteriano mixto.

Tabla 9. Perfil de evidencia para la validación de la precisión de prueba diagnóstica usando ≥ 3 signos clínicos presentes para predecir sepsis con cultivo positivo en recién durante los primeros 28 días de vida.

Estudios	Número de Recién nacidos	Sensibilidad (Intervalo de confianza del 95%)	Especificidad (Intervalo de confianza del 95%)	LR positivo	LR negativo
Recién nacidos de cualquier edad gestacional					
(Modi 2009)	471	61.5 (NC)	76.2 (NC)	2.58* (NC)	0.51* (NC)
Recién nacidos (≤ 31 semanas)					
(Modi 2009)	No reportado	72.2 (NC)	69.0 (NC)	2.33* (NC)	0.40* (NC)

NC: No calculable * Cálculos realizados por el equipo técnico de NICE

Tabla 10. Perfil de evidencia para la precisión de prueba diagnóstica de signos clínicos independientes para la predicción de sepsis con cultivo positivo en recién nacidos durante los primeros 28 días de vida.

Estudios	Número de Recién nacidos	Sensibilidad (Intervalo de confianza del 95%)	Especificidad (Intervalo de confianza del 95%)	LR positivo	LR negativo
Aumento en las necesidades de oxígeno.					
(Ohlin, 2010)	401	21.7 (12.8 a 30.6)*	76.4 (71.8 a 81.1)*	0.92 (0.58 a 1.45)*	1.02 (0.90 a 1.17)*
Apnea.					
(Ohlin, 2010)	401	49.4 (38.6 a 60.2)*	87.4 (83.8 a 91.1)*	3.93 (2.73 a 5.64)*	0.58 (0.47 a 0.72)*
Taquipnea.					
(Ohlin, 2010)	401	30.1 (20.3 a 40.0)*	64.2 (58.2 a 69.4)*	0.84 (0.59 a 1.20)*	1.09 (0.93 a 1.28)*
Bradicardia.					
(Ohlin, 2010)	401	38.6 (28.1 a 49.0)*	88.4 (84.8 a 91.9)*	3.31 (2.21 a 4.98)*	0.70 (0.58 a 0.83)*
Hipotensión o alteración en la perfusión distal.					
(Ohlin, 2010)	401	39.8 (29.2 a 50.3)*	78.9 (74.5 a 83.4)*	1.89 (1.34 a 2.65)*	0.76 (0.64 a 0.92)*
Irritabilidad o convulsiones.					
(Ohlin, 2010)	401	27.7 (18.1 a 37.3)*	76.1 (71.4 a 80.8)*	1.16 (0.78 a 1.73)*	0.95 (0.82 a 1.10)*
Intolerancia a la alimentación.					
(Ohlin, 2010)	401	25.3 (16.0 a 34.7)*	84.9 (81.0 a 88.8)*	1.68 (1.07 a 2.63)*	0.88 (0.77 a 1.0)*
Abdomen distendido.					
(Ohlin, 2010)	401	14.5 (6.89 a 22.0)*	98.4 (97.1 a 99.8)*	9.20 (3.33 a 24.5)*	0.87 (0.79 a 0.95)*
Ductus arterioso persistente.					
(Ohlin, 2010)	401	4.82 (0.21 a 9.43)*	97.5 (95.8 a 99.2)*	1.92 (0.59 a 6.21)*	0.98 (0.93 a 1.03)*

NC: No calculable * Cálculos realizados por el equipo técnico de NICE

Basados en la evidencia presentada podemos concluir que no hay evidencia específica para sepsis temprana, igualmente ningún síntoma o signo clínico como indicador individual tiene utilidad para predecir sepsis temprana. El modelo de riesgo demostró que 3 o más signos clínicos tienen una utilidad moderada para la predicción de sepsis. Finalmente la evidencia no permite distinguir entre recién nacidos pre término y a término.

Pregunta 10

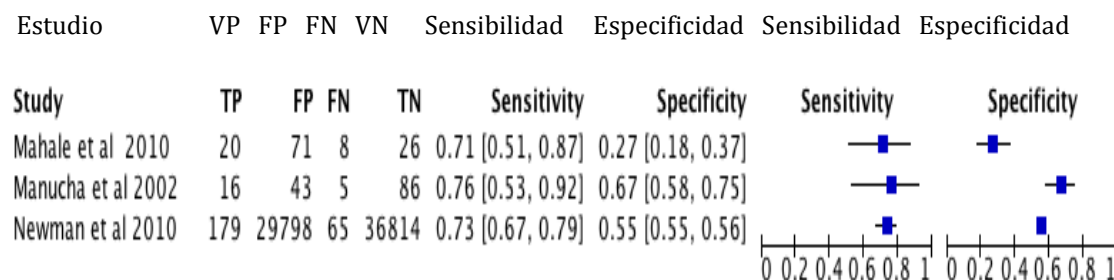
¿En recién nacidos con sospecha de infección neonatal el cuadro hemático (CH) y las medidas derivadas del mismo como índices leucocitarios, tienen alta sensibilidad para detectar infección neonatal?

Tabla 3. Características principales de los estudios incluidos en la revisión sistemática de CH para el diagnóstico de sepsis neonatal

Artículo	Tipo de Estudio	Edad gestacional y peso al nacer	Características Población	Prueba Evaluada	Punto de Corte	Gold Estándar	Tiempo Nacimiento-Toma de Muestra	No. de pacientes
Mahale et al 2010	Cohorte prospectiva	Entre 26 a 40 semanas Edad promedio en semanas 32.1+/- 3.3 Peso promedio en gr. 1520+/- 655 16% menores de 1000 gr.	Pacientes con sospecha clínica de sepsis (Disnea, apnea, hipotermia)	-Conteo absoluto de neutrófilos -Relación inmaduros totales	Por encima de los límites específicos para edad y gestación aceptados en normas internacionales	Cultivo en Sangre positivo	0 a 72 horas	125
Newman et al 2010	Corte transversal	Mayores de 34 semanas (38.8 +/- 1.9) Peso al nacer 3.430 +/- 560	Pacientes con síntomas de sepsis o factores de riesgo maternos En su mayoría asintomáticos.	-Leucócitos totales -Conteo absoluto de neutrófilos -Relación inmaduros totales	-Leucocitos totales <5000/mm -Conteo absoluto de neutrófilo <2000/mm -Relación inmaduros totales > 0.15	Cultivo en Sangre positivo	0 a 72 horas	67,622
Bender et al 2008.	Cohorte Prospectiva	Peso mayor a 1200 gramos.	Pacientes con sospecha de sepsis por factores de riesgo maternos o clínica compatible	-Relación inmaduros totales	>0.2	Cultivo en sangre positivo.	0 a 72 horas	123
Manucha et al (2002)	Cohorte prospectiva	Entre 32 a 38 semanas 74.7% <2.5 Kg.	150 pacientes con riesgo de sepsis (hallazgos clínicos materno-fetales anormales, NO especifican cuales)	-Leucocitos totales -Conteo absoluto de neutrófilos -Conteo de neutrófilos inmaduros -Relación inmaduros maduros -Relación inmaduros totales	TLC <5 x 10/L TNC <8 x 10/L Bandas >15% I/M > 0.25 I/T > 0.16	Cultivo en sangre positivo.	0 a 72 horas.	150

Figura 1. Características operativas del hemograma en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

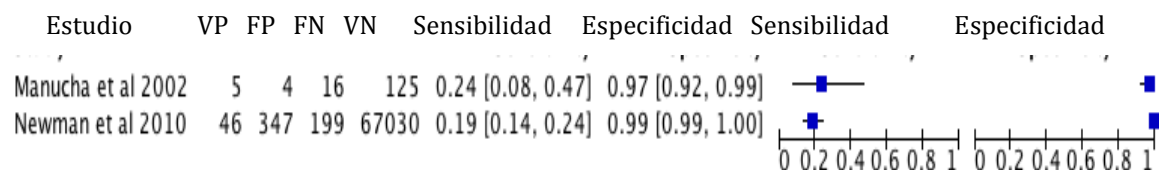
Analisis para recuento Absoluto Neutrófilos



Autor, Año publicación.	Número de pacientes	Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	VP	FP	FN	VN	Prevalencia
Mahale et al. 2010	125		71%	27%	22%	76%	20	71	8	26	22%
Manucha et al. 2002	150	<8000/mm	76%	67%	27%	95%	16	43	5	86	14 %
		<10000/mm	73%	55%	0.6%	99%	179	29	65	36814	0.3%
		<2000/mm	27%	99%	0.6%	99%	65	959	179	65653	0.3%
Newman et al. 2010	66856										

Figura 2. Características operativas del hemograma en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

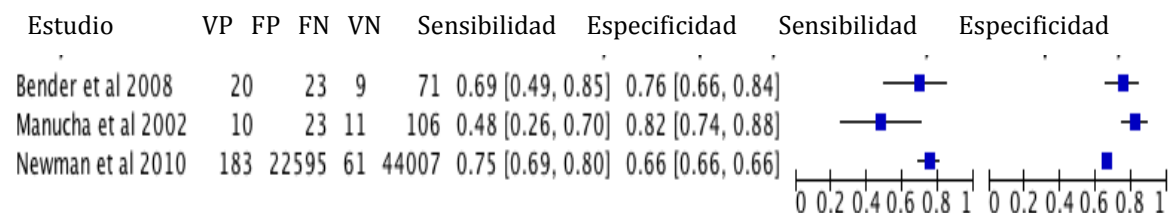
Análisis para Recuento absoluto Leucocitos



Autor, Año publicación.	Número de pacientes	Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	VP	FP	FN	VN	Prevalencia
Manucha et al. 2002	150	<5000/m m	24%	97%	56%	89%	5	4	16	125	14%
Newman et al. 2010	67622	<5000/m m	19%	99%	12%	99%	46	347	199	67030	0.3 %

Figura 3. Características operativas del hemograma en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

Análisis Índice I/T



<i>Autor, Año publicación.</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Punto de Corte</i>	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>	<i>VPP</i>	<i>VPN</i>	<i>VP</i>	<i>FP</i>	<i>FN</i>	<i>VN</i>	<i>Prevalencia</i>
Bender et al. 2008	123	>0.2	69%	76%	46%	88%	20	23	9	71	23%
Manucha et al. 2002	150	> 0.16	48%	82%	30%	91%	10	23	11	106	14%
Newman et al. 2010	66846	> 0.15	75%	66%	0.08%	99%	183	22595	61	44007	0.03%

Pregunta 11

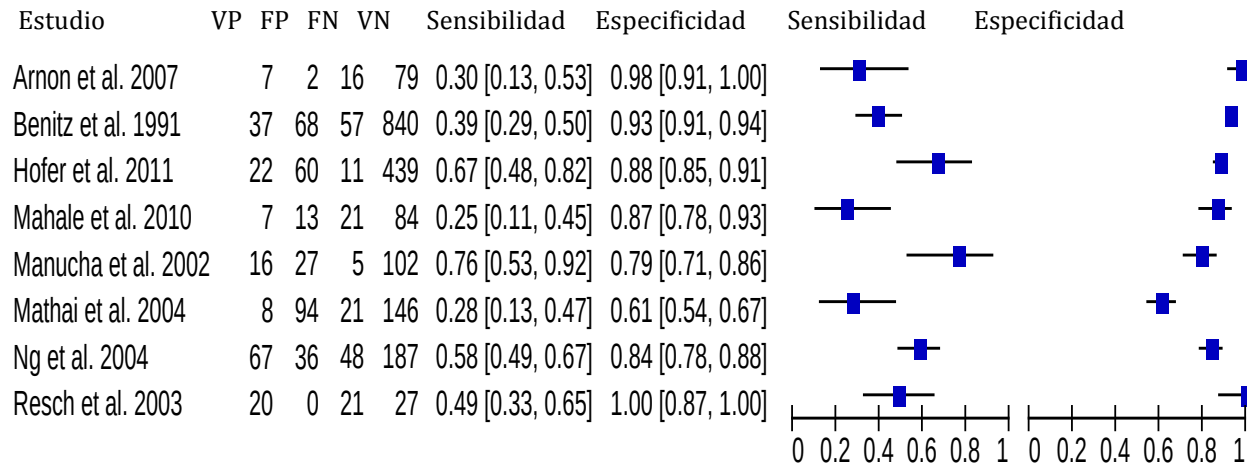
¿En recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal temprana la proteína C reactiva (PCR), tiene alta sensibilidad para detectar infección neonatal?

Tabla 3. Características principales de los estudios incluidos en la revisión sistemática de PCR para el diagnóstico de sepsis neonatal

<i>Artículo</i>	<i>Tipo de Estudio</i>	<i>Edad gestacional y peso al nacer</i>	<i>Características Población</i>	<i>Prueba Evaluada</i>	<i>Punto de Corte</i>	<i>Gold Estándar</i>	<i>Tiempo Nacimiento-Toma de Muestra</i>	<i>No. de pacientes</i>
Hofer et al (2011)	Cohorte retrospectiva	179 a término (34%) 353 pretérmino (66%)	Pacientes con sospecha de sepsis por factores de riesgo obstétricos o manifestaciones clínicas.	Tina-quant CRP kit. (Roche) Inmunoturbiometría.	8mg/L	Cultivo en Sangre positivo	0 a 72 horas	532
Arnon et al (2007)	Cohorte retrospectiva	A término (mayores a 37 semanas)	23 positivos : -11 sepsis probada (cultivos positivos). -12 sepsis probable (clínica y al menos 2 resultados de laboratorio compatibles con EONS pero con cultivos negativos) -81 controles	Tina-quant CRP kit. (Roche/Hitachi) Inmunoturbiometría	7 mg/L	Cultivo en Sangre positivo o sepsis clínica (signos o síntomas de infección y al menos 2 reportes para clínicos anormales)	0 a 72 horas (media 5 horas)	104
Manucha et al (2002)	Cohorte prospectiva	Entre 32 a 38 semanas 74.7% <2.5 Kg.	150 pacientes con riesgo de sepsis (hallazgos clínicos materno-fetales anormales, NO especifican cuales)	Látex aglutinación slide test (Tulip diagnostics ,Goa, India)	6 mg /L	Cultivo en Sangre positivo	0 a 72 horas	150
Mathai et al (2004)	Cohorte prospectiva	Edad gestacional 38.5 +/- 2.2 Excluyeron menores de 28 sem o <1000gr	250 pacientes con riesgo de sepsis (RPM, >3 Exámenes vaginales, fiebre materna intraparto, líquido amniótico fétido, infección urinaria no tratada o parcialmente tratada anteparto)	Látex aglutinación test (Omega diagnostics, Scotland,UK)	6 mg /L	Cultivo en Sangre positivo o sepsis clínica (2 signos o síntomas de infección y al menos 1 reporte paraclínico anormal o 1 signo o síntoma de infección y al menos 2 reportes paraclínicos anormales)	24 horas	250
Ng et al (2004)	Cohorte prospectiva	A término (>37sem)	Pacientes con sospecha de sepsis por manifestaciones clínicas.	Turbidity assay kit (Behring diagnostics, Westwood)	6.7mg/L	-Cultivo en Sangre positivo o -Documentación microbiológica de peritonitis o meningitis, o Documentación de NEC	0 a 72 horas	338

						(Clasificación Bell II) o documentación de neumonía por radiografía.		
Resch et al (2003)	Cohorte prospectiva	Rango de 24 a 42 semanas. Peso promedio 2500 gr.	3 o más signos clínicos y/o factores de riesgo de sepsis (RPM>18 horas, Corioamnionitis o fiebre materna intraparto)	Tina-quant CRP kit. (Roche /Hitachi) Inmunoturbidometria	8 mg/L	-Cultivo en Sangre positivo o -Sepsis clinica (signos o sintomas de infección y paraclínicos anormales o factores de riesgo)	0 a 12 horas	68
Benitz et al (1991)	Cohorte prospectiva	Rango de 23 a 43 semanas. (edad promedio 36.2')	Pacientes con sospecha de sepsis por factores de riesgo obstétricos o manifestaciones clínicas.	Inmunonephelometry (Beckman instruments)	1 mg/dL	-Cultivos positivos o -Sepsis probable (clínica, hallazgos radiográficos o de laboratorio)	0 a 72 horas (previo a inicio AB)	1002
Mahale et al 2010	Cohorte prospectiva	Entre 26 a 40 semanas Edad promedio en semanas 32.1+/- 3.3 Peso promedio en gr 1520+/-655 16% menores de 1000 gr	Pacientes con sospecha clínica de sepsis (Disnea, apnea, hipotermia)	Semiquantitative latex-agglutination (RhelaxTM, Tulip Diagnostics, Goa, India).	12 mg/L	Cultivo en Sangre positivo	0 a 72 horas	-125

Figura 2. Características operativas de la proteína C reactiva en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.



Se procedió a analizar la heterogeneidad evaluando las características operativas de la PCR cuando el estándar de referencia es cultivos positivos, o cultivos más clínica compatible (Figura 4). Se evidencia que en estos últimos casos la sensibilidad es incluso más baja, lo que puede corresponder de forma más cercana a la práctica clínica habitual. No se evidencian diferencias significativas al tener en cuenta el punto de corte utilizado.

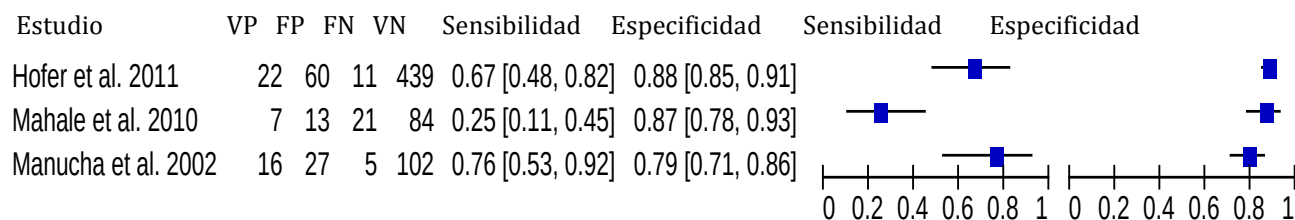
Se concluye que la sensibilidad de la prueba es baja, por lo que no se debe utilizar la PCR como prueba única de tamizaje para sepsis neonatal temprana. El valor predictivo negativo es mejor, pero no suficiente para descartar el diagnóstico.

Tabla 3. Características operativas de la proteína C reactiva para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana

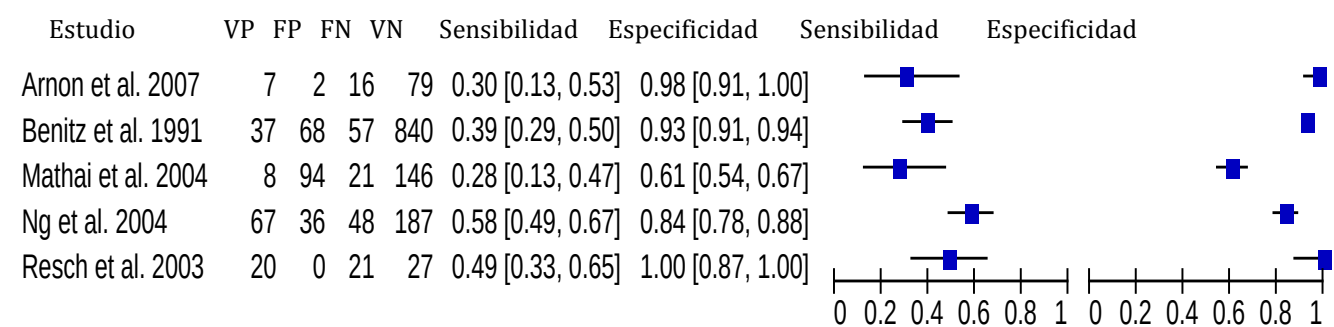
<i>Autor, Año publicación.</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Punto de Corte</i>	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>	<i>VPP</i>	<i>VPN</i>	<i>VP</i>	<i>FP</i>	<i>FN</i>	<i>VN</i>	<i>Prevalencia</i>
Hofer et al. 2011	532	8mg/L	67%	88%	27%	96%	22	60	11	439	6.2 %
Resch et al. 2003	68	8mg/L	49%	100%	100%	56%	20	0	21	27	60 %
Mahale et al. 2010	125	12mg/L	25%	87%	35%	80%	7	13	21	84	22 %
Ng et al. 2010	338	6.7mg/L	58%	84%	65%	80%	67	36	48	187	34 %
Arnon et al. 2007	104	7mg/L	30%	98%	78%	83%	7	2	16	79	22 %
Mathai et al. 2004	250	6mg/L	28%	61%	65%	80%	8	94	21	146	46%
Benitz et al. 1991	1002	1mg/dl	39%	93%	35%	94%	37	68	57	840	9.4%
Manucha et al. 2002	150	6mg/L	76%	79%	37%	95%	16	27	5	102	14%

Figura 4. RSL PCR para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana. Análisis de sensibilidad de acuerdo al estándar de referencia utilizado.

Análisis de sensibilidad: Estudios con CULTIVO POSITIVO como estándar de referencia.



Análisis de sensibilidad: Estudios con cultivo positivo o sepsis probable (clínica) como gold estándar.



Pregunta 12

¿En recién nacidos con sospecha de infección neonatal, atendidos en sitios donde esté disponible, la procalcitonina tiene alta sensibilidad para detectar infección neonatal?

Tabla 3. Características de los artículos incluidos de la revisión sistemática: Revisión Sistemática: Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis (Vouloumanou EK, 2011)

Autor, Año de Publicación	Diseño del Estudio	Población del Estudio	Características/No. de Pacientes: Grupo: Sepsis	Características/No. de Pacientes: Grupo: No Sepsis
Chiesa, et al. 2003	Estudio Prospectivo de Cohortes	185 recién nacidos con riesgo de infección.	Grupo Sepsis (n = 19): a. Cultivo positivo en sangre y signos clínicos definitivos y persistentes de sepsis, 5 días de tratamiento antibiótico: n=11. b. Cultivo negativo en sangre, y signos clínicos definitivos y persistentes de sepsis, 5 días de tratamiento antibiótico: n= 8. c. No es claro (no se puede confirmar o	Recién nacidos sintomáticos con cultivos en fluidos corporales negativos, aparentemente en buen estado entre 24 a 48 horas, curso clínico benigno hasta la salida, tratamiento antibiótico durante 3 días: n = 115.

			excluir infección sistemática): n=20.	
Ballot, et al. 2004	Estudio Prospectivo de Cohortes	183 recién nacidos con sepsis clínica o factores de riesgo maternos.	Sepsis confirmada (cultivo positivo en sangre, con niveles alterados de PCR, conteo de plaquetas o leucocitos): n= 13. Sepsis probable (cultivo negativo en sangre, con niveles alterados de PCR o al menos la combinación de los siguientes dos parámetros: conteo de plaquetas, leucocitos, PCR): n = 52.	Cultivo en sangre negativo. PCR, conteo de plaquetas y leucocitos normales : n=118.
Resch, et al. 2003	Estudio Prospectivo de Cohortes	68 recién nacidos con presencia por 12 horas de signos clínicos y factores de riesgo para infección que fueron admitidos a la UCIN.	Sepsis confirmada (cultivo en sangre positivo, signos clínicos de sepsis con laboratorios de tamizaje positivos para sepsis y/o antecedente de factores de riesgo y tratamiento antibiótico por 7 días) : n=16. Sepsis clínica (cultivo en sangre negativo, signos clínicos de sepsis con laboratorios de tamizaje positivos para sepsis y/o antecedente de factores de riesgo y tratamiento antibiótico por 7 días) : n= 25.	Estado infeccioso negativo (cultivo negativo en sangre, laboratorios de tamizaje negativos para sepsis, tratamiento antibiótico por 3 días) n= 27.
Pastor-Piedro, et al. 2007	Estudio Prospectivo de Cohortes	123 recién nacidos (edad promedio $\pm$ SD: 6.2 ± 2.2 h con factores de riesgo maternos o neonatales para infección, profilaxis materna con antibiótico incompleta, toma de PCT durante las primeras horas de vida).	Sepsis confirmada (cultivo en sangre positivo, hallazgos clínicos y paraclínicos sugestivos de sepsis):n = 2 Sepsis probable (hallazgos clínicos y paraclínicos sugestivos de sepsis, cultivo en sangre negativo pero cultivo periférico positivo) n = NR Sepsis without bacteriological confirmation (clinical, laboratory findings suggestive of sepsis and negative peripheral and blood	Estado infeccioso negativo y un factor de riesgo para infección.

			cultures): n = NR Bacteremia (positive blood culture without clinical and laboratory findings suggestive of sepsis): n = 3 Bacterial colonization (positive peripheral cultures, negative blood culture without clinical infection, and abnormal laboratory findings): n = 12.	
Santuz et al. 2008	Estudio Prospectivo de Cohortes	149 recién nacidos, 72 horas de edad, en riesgo de sepsis neonatal temprana (incluye preterminos que fueron admitidos a UCIN)	Sepsis Clínica: a.Confirmada: signos clínicos y laboratorios positivos o neumonía. b.Probable: signos clínicos y laboratorios positivos y cultivos negativos. n = 19	Signos clínicos durante menos de 24 horas, laboratorios negativos, no uso de antibióticos.: n = 130
Bender et al. 2008	Estudio Retrospectivo de Cohortes	123 recién nacidos/72 horas de edad y peso mayor a 1200 gramos con signos clínicos de sepsis, admitidos a la UCIN.	Sepsis (Comprobada por medio de cultivo): n = 4 Fuerte sospecha de sepsis (síntomas significativos y respuesta inflamatoria definida como PCR mayor a mg/L en cualquier momento): n=25	No sepsis-tratados con antibióticos (tratamiento antibiótico fue iniciado por síntomas clínicos pero PCR menor a 50mg/L, antibiótico retirado a los pocos días. Mediana de la duración de tratamiento : 3 días): n = 37 No sepsis- no tratados (presencia de sepsis-síntomas relevantes; la severidad de los síntomas no fue considerada que ameritaba tratamiento): n = 57

Pregunta 13

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

Tabla 3. Características operativas de estudios Incluidos

Autor, Año publicación.	Número de pacientes	Punto de Corte	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP	VPN	VP	FP	FN	VN	Prevalencia
Selimovic et al 2010	341	0.5	73% (66-79)	89% (82-93)	90%	70%	145	16	54	126	58%
Manucha et al 2002	150	>3	52% (30-74)	94% (88-97)	58%	92%	11	8	10	121	14%
Yadav et al 2005	100	NE	100% (66-100)	84% (74-90)	38%	100%	9	15	0	76	9%

Pregunta 14

¿En recién nacidos hijos de madres con ruptura de membranas entre 12 y 18 horas, cuál es la utilidad del hemograma y la PCR en sepsis neonatal temprana?

TABLA 3. Características de los estudios incluidos.

ESTUDIO	POBLACION	PARAMETRO	RESULTADOS
Makhoul ¹	212 RN - RN 35-42 sem - Asintomáticos - RPM(18-504h) - Colonización por SGB desconocida - No AB intraparto	- PCR >1.0 mg/dl. - WBC > 35,000/mm ³	- Clínica de sepsis: 12 (5.7%). - Cultivo positivo: 1(0.47%). - S: 8.3-6.2%. - E: 73.5-97%. - VPP 10-14.3%. - VPN > 94%
Ottolini ²	1665 RN - RN > 35 sem - Asintomáticos - RPM > 18 h. - Colonización materna por SGB. - Fiebre en la madre - No AB intraparto	- WBC >30 000 o <5000/mm ³ . - NA <1500/mm ³ . - I/M >0.2	- Clínica de sepsis: 17 (1%). - Cultivo positivo: 0. - S: 41% - E: 73% - LR positivo: 1.52 - LR negativo: 0.81
Mathai ³	250 RN - RPM. - > 3 TV después de la RM. - Fiebre intraparto. - Loquios fétidos. - IVU no tx o parcialmente tx	- PCR ≥6 mg/L.	- Clínica de sepsis: 10(4%). - S: 80%. - E: 60%. - VPP 7.7%. - VPN 98.6%

Capítulo 3. Prevención secundaria: Pruebas confirmatorias

Pregunta 15

¿En recién nacidos con sospecha de infección neonatal temprana, cuales son los factores de riesgo asociados a un mayor riesgo de meningitis para que amerite la realización de punción lumbar?

TABLA 4. Prevalencia de meningitis bacteriana en neonatos con sospecha de sepsis temprana.
Tomada de la guía antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection.

Estudio	Población	Prevalencia de meningitis bacteriana (cultivo de LCR positivo)
Ansong 2009	Sospecha de sepsis temprana por SGB	46/13.495 (0.3%)
Garges 2006	Sospecha de sepsis temprana o tardía	95/9.111 (1%)
Hachey 1992	Sospecha de sepsis en la primera semana	4/475 (0.8%)
Hall 1995	Sospecha de sepsis temprana por SGB	8/2.221 (0.4%)
Heimler 1995	Sospecha de sepsis en < 72 h. Todos con AB intraparto	4/219 (1.8%)
Philip 1980	Sospecha de sepsis en la primera semana	8/376 (2.1%)
Prabhakar 1999	Sospecha de sepsis en la primera semana	0/452 (0%)
Schwersenski 1991	Sospecha de sepsis en la primera semana	1/712 (1.3%)
Visser 1979	Sospecha de sepsis en < 72 h.	1/188 (0.5%)

Pregunta 16

¿En recién nacidos con sepsis neonatal temprana cuales son los factores de riesgo asociados a un mayor riesgo de neumonía para que amerite la realización de una radiografía de tórax?

La guía identificada no encontró evidencia y basó su recomendación en consenso de expertos. Se realizó una actualización de la guía para el periodo de tiempo entre Septiembre del 2011 y Enero del 2012 sin identificar información adicional relevante. Por lo tanto la recomendación estará basada en consenso de expertos.

Pregunta 17

¿En recién nacidos con sepsis neonatal el urocultivo tiene buena sensibilidad y especificidad para confirmar infección de vías urinarias?

Tabla 2. Evidencia referente al uso de urocultivo como prueba diagnóstica para predecir infección bacteriana dentro de las primeras 72 horas de vida, utilizando el hemocultivo como patrón de referencia.

Estudio	Numero de neonatos	Sensibilidad (95% intervalo de confianza)	Especificidad (95% intervalo de confianza)	LR positivo (95% intervalo de confianza)	LR negativo (95% intervalo de confianza)
Visser (1979)	188	11(0 to 32)*	99 (97-100)*	33 (0 a 87)*	0.96 (0.93 a 0.97)*

Tabla 3. Prevalencia de infección de vías urinarias de origen bacteriano en neonatos con sospecha de sepsis neonatal temprana .Adaptado de la gua NICE:). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection.

Estudio	País	Características de la población	Prevalencia de infección de vías urinarias bacteriana
Hachey 1992	EEUU	Neonatos evaluados por sospecha de infección durante la primera semana de vida	0/475 (0%)
Philip 1980	EEUU	Neonatos con sospecha de infección durante la primera semana de vida	0/376 (0%)
Tamim 2003	EEUU	Neonatos con sospecha de infección durante las primeras 24 horas de vida.	0/349 (0%)
Visser 1979	EEUU	Neonatos con sospecha de infección durante las primeras 72 horas de vida	3/188 (1.6%)

Capítulo 4. Tratamiento Sepsis Neonatal Temprana

Pregunta 18

¿En recién nacidos con sepsis neonatal temprana el uso del esquema de ampicilina mas aminoglucósido como primera línea de tratamiento disminuye el riesgo de mortalidad?

TABLA 4. Resultados del estudio incluido en la guía

Estudio	Desenlace evaluado	Intervención	Control	Efecto	
		No. RN con Ampicilina + Gentamicina	No. RN con Penicilina G + Gentamicina	RR (IC 95%)	Efecto absoluto (IC 95%)
Metsvaht 2010	Falla terapéutica (necesidad de cambio antibiótico o muerte en 7 días)	20/142 (14.1%)	20/141 (14.2%)	RR 0.99 (0.56-1.76)	1 mas por 1000 (62 menos a 108 mas)
	Mortalidad a los 7 días	11/142 (7.7%)	14/141 (9.9%)	RR 0.78 (0.37-1.66)	22 menos por 1000 (63 menos a 66 mas)
	Mortalidad en UCIN	13/142 (9.2%)	23/141 (16.3%)	RR 0.56 (0.30-1.06)	72 menos por 1000 (114 menos a 10 mas)
	Mortalidad en UCIN en < 26 sem EG.	6/24 (25.0%)	13/21 (61.9%)	RR 0.40 (0.19-0.87)	371 menos por 1000 (80 a 501 menos)

Preguntas 19 y 20:

¿En recién nacidos con sospecha de infección neonatal con resultado de hemocultivos negativos, cual es la duración del tratamiento recomendado para disminuir la mortalidad?

¿En recién nacidos con sospecha de infección neonatal con resultado de hemocultivos positivos, cual es la duración del tratamiento recomendado para disminuir la mortalidad?

Tabla 3. Perfil de evidencia para un ciclo de 4 días de ampicilina mas gentamicina, contra un ciclo de 7 días de los mismos antibióticos, en neonatos con diagnostico de neumonía que se presenta dentro de las primeras 75 horas de vida, y entre quienes los signos respiratorios resolvieron dentro de las primeras 48 horas del inicio del esquema

Estudio	Número de neonatos		Efecto	
	Ciclo de antibióticos por 4 días	Ciclo de antibióticos por 7 días	Relativo	Absoluto
(Engle 2000)	35	38	Tasa de curación $\geq 92\%$ en ambos grupos (IC 95% NR)	NC
(Engle 2000)	35	38	Duración de la hospitalización 6.0 días (DE 1.3) versus 8.1 días (DE 1.4) (IC NR) P <0.0001	2.1 días menos (IC NR)

IC: Intervalo de confianza, DE: Desviación estándar, NR: No reportado, NC: No calculable.

Tabla 4. Perfil de evidencia para un ciclo de 2 días de manejo antibiótico (al parecer ampicilina mas gentamicina), contra un ciclo de 4 días de los mismos antibióticos, en neonatos con diagnostico de neumonía que se presenta dentro de las primeras 54 horas de vida, y entre quienes los signos respiratorios resolvieron dentro de las primeras 36 horas del inicio del esquema

Estudio	Número de neonatos		Efecto	
	Ciclo de antibióticos por 2 días	Ciclo de antibióticos por 4 días	Relativo	Absoluto
Engle 2003	3/14 (21%)	0/12 (0%)	Tasa de recaídas RR 6.07 (IC 95% 0.34 a 106.85)	203 recaídas mas por 1000 neonatos (IC 95% 26 a 4234 recaídas mas)

IC: Intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo.

Tabla 5. Perfil de evidencia para evaluar la efectividad de una regla de decisión basada en los niveles de procalcitonina, para determinar la duración del tratamiento antibiótico empírico con ampicilina mas gentamicina, en neonatos a termino o cerca del termino, con sospecha de sepsis dentro de los primeros 3 días de vida, versus una regla de decisión derivada de los resultados de exámenes convencionales (específicamente niveles de PCR y relación de neutrófilos inmaduros /totales).

Estudio	Número de neonatos		Efecto	
	Regla de predicción basada en niveles de procalcitonina	Regla de predicción basada en niveles de PCR y Relación I/T	Relativo	Absoluto
(Stocker 2000) Infección posible	21	19	83.4 versus 111.5 horas de duración de manejo antibiótico (IC NR) P <0.001 ☐	28.4 horas menos (IC NR)
(Engle 2000) Infección poco probable	30	30	46.5 versus 67.4 horas de duración de manejo antibiótico (IC NR) P =0.001	20.9 horas menos (IC NR)

Capítulo 1: Prevención primaria de la sepsis neonatal temprana: tratamiento profiláctico del recién nacido.

Pregunta clínica 1

Pregunta: 1. ¿En recién nacidos hijos de madres con ruptura prolongada de membranas (>18 horas) la iniciación de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad comparado con aquellos en quienes no se inicio tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato?	
Tópico	Prevención primaria de sepsis neonatal, evaluación de factores de riesgo y estrategias de prevención.
Usuarios	Médicos generales, Pediatras, Neonatólogos y residentes en formación encargados del cuidado de recién nacidos prematuros y a término quienes toman decisiones relacionadas con tratamiento y prevención de infecciones del neonato.
Escenario	Unidades de recién nacidos y unidades de cuidado del intermedio e intensivo neonatal (Niveles I a IV de complejidad).
Población Diana	Recién nacidos pre término y a término con factor de riesgo RPM >18 horas para infección neonatal, admitidos después del parto y sin evidencia clínica de infección.
Alternativas identificadas	- Iniciación de antibiótico profiláctico en las primeras horas de vida y seguimiento de cultivos en sangre durante 48 horas. - Manejo usual del recién nacido con observación de signos sugestivos de infección en salas de cuidado intermedio durante un tiempo mínimo de 24 horas, sin antibiótico profiláctico.
Desenlaces	– Sepsis Neonatal Temprana – Mortalidad
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: A partir del proceso de búsqueda sistemática, evaluación y análisis de contenido de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y objetivos de nuestra guía (ver anexo búsqueda y evaluación de GPC), se tomó la decisión de responder la pregunta clínica a partir de una adaptación de la guía National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection, 2012.	
Búsqueda de actualización	Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura para identificar estudios que actualizaran la búsqueda de evidencia realizada por la guía fuente y no se identificó publicaciones relevantes hasta Enero de 2012.
Selección de estudios	No se identificaron estudios adicionales.
Información adicional	Considerando que la evidencia directa disponible no es de buena calidad y no nos permite sacar conclusiones, decidimos realizar una búsqueda de estudios de causalidad que reporten las frecuencias de sepsis neonatal temprana o muerte en recién nacidos (a término y pre término) hijos de madres con y sin ruptura prolongada de membranas. Esto buscando conocer si la incidencia de sepsis neonatal en este grupo sobrepasaría el umbral terapéutico, y por tanto indicaría manejo antibiótico independiente de otras consideraciones. Los criterios de inclusión para seleccionar los artículos fueron los siguientes: ruptura prolongada de membranas definida como mayor de 18 horas como factor de riesgo, sepsis neonatal temprana menor a 72 horas (la definición puede ser por cultivo o clínica compatible con sepsis neonatal temprana) o mortalidad del recién nacido como desenlaces de interés. Se limitaron los estudios en los cuales no se puede diferenciar sepsis temprana de sepsis tardía, en caso de existir análisis de subgrupos en los cuales se evalúe sepsis neonatal temprana estos se incluyeron. En caso que no se lograra distinguir entre los datos para sepsis temprana y sepsis tardía y el porcentaje de recién nacidos con diagnóstico de sepsis temprana supere el 50%, se envió carta al autor solicitando las tablas de evidencia. Al realizar la búsqueda obtuvimos 86 para revisión pareada de resúmenes y títulos, después de la revisión se pre-seleccionaron 8 estudios observacionales además del estudio observacional ya incluido en la guía de NICE. De los 9 estudios se excluyeron 2 porque no evalúan los

	desenlaces planteados. Se incluyeron 7 estudios.
	Ver tablas de evidencia.

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 1					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/pr eseleccionados
Medline	(((((infant, newborn[MeSH Terms])) AND (((prolonged rupture of membranes)) OR (PROM)) OR (fetal membranes, premature rupture[MeSH Terms])) AND (((((((perinatal infection)) OR (neonatal sepsis)) OR (neonatal infection)) OR (streptococcus agalactiae[MeSH Terms])) OR (sepsis[MeSH Terms])) OR (bacterial infections[MeSH Terms])) AND (((antibiotic[MeSH Terms])) OR (antibiotic prophylaxis[MeSH Terms])) OR (antibiotic prophylaxis in the neonate)))	Sin restricción	24 de Abril de 2006 hasta Diciembre de 2011	7/40	7/7
Embase	premature fetus membrane rupture'/exp AND ('newborn infection'/exp OR 'newborn sepsis'/exp OR 'group b streptococcal infection'/exp OR 'perinatal infection'/exp OR ('sepsis'/exp AND 'newborn'/exp)) AND ('antibiotic agent'/exp OR 'antibiotic prophylaxis'/exp)	Sin restricción Inglés e Español	2006-2011	4/46	1/4

Pregunta clínica 2

Pregunta:	
2. ¿En recién nacidos hijos de madres que presentan corioamnionitis (definida clínicamente) la iniciación de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad?	
Tópico	Prevención de infección neonatal temprana.
Usuarios	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que frente a un recién nacido hijo de madre con sospecha clínica de corioamnionitis pueda evaluar el riesgo de infección neonatal temprana.
Escenario	Sala de partos y unidades de cuidado neonatal de niveles 1 a 4 de complejidad de atención.
Población Diana	Recién nacidos a término y prematuros nacidos de madres con corioamnionitis clínica. Sub-grupos: - Recién nacido a término - Recién nacido pretérmino
Alternativas identificadas	- Observación clínica, sin iniciación de antibiótico. - Hospitalización de pacientes con historia positiva de exposición e iniciación de antibióticos independiente de clínica.
Desenlaces	- Sepsis Neonatal Temprana - Mortalidad
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de	

investigación	(ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). No se identificaron guías de practica clínica.
Búsqueda de evidencia	Los criterios de inclusión para seleccionar los artículos fueron los siguientes: corioamnionitis definida por clínica, sepsis neonatal temprana menor a 72 horas (la definición puede ser por cultivo o clínica compatible con sepsis neonatal temprana) o mortalidad del recién nacido como desenlaces de interés. Se limitaron los estudios en los cuales no se puede diferenciar sepsis temprana de sepsis tardía, en caso de existir análisis de subgrupos en los cuales se evalúe sepsis neonatal temprana estos se incluyeron. En caso que no se lograra distinguir ente los datos para sepsis temprana y sepsis tardía y el porcentaje de recién nacidos con diagnóstico de sepsis temprana supere el 50%, se envió carta al autor solicitando las tablas de evidencia. Tipo de estudios: Se procedió por tanto a buscar experimentos clínicos aleatorizados que comparen directamente las opciones planteadas, es decir el uso de manejo antibiótico en el periodo neonatal inmediato VS no usarlo. Considerando que no existe evidencia directa para contestar la pregunta se decidió realizar una búsqueda de estudios de causalidad (estudios de cohortes) que reporten las frecuencias de sepsis neonatal temprana o muerte en hijos de madre con y sin corioamnionitis clínica. Esto buscando conocer si la incidencia de sepsis neonatal en este grupo sobrepasaría el umbral terapéutico, y por tanto indicaría manejo antibiótico independiente de otras consideraciones.
Selección de estudios	Se preseleccionaron 12 estudios a partir de los resultados de la búsqueda, de los que fueron excluidos 3 estudios por limitaciones metodológicas, 9 estudios fueron incluidos.
Información adicional	Tablas de evidencia.

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 2					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/presleccionados
Medline	Neonatal Sepsis	Revisiones sistemáticas	Incepción – Octubre 2011	7/60	0/7
Medline y Embase	“Chorioamnionitis” [Mesh] AND Neonatal Sepsis AND Randomized Controlled Trials	Experimentos clínicos aleatorizados	Incepción – Noviembre 2011	8/18	0/8
Medline y Embase	“Chorioamnionitis” [Mesh] AND Neonatal Sepsis AND Observational Studies	Estudios de cohortes o casos y controles	Incepción – Noviembre 2011	12/276	9/12

Pregunta clínica 3

Pregunta: 3. ¿En recién nacidos hijos de madres con fiebre > 38 (no relacionada con corioamnionitis), la iniciación de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad?	
Tópico	Prevención primaria de sepsis neonatal, evaluación de factores de riesgo y estrategias de prevención.
Usuarios	Médicos generales, Pediatras, neonatólogos, infectólogos pediatras y residentes en formación encargados del cuidado de recién nacidos quienes toman decisiones relacionadas con tratamiento y prevención de infecciones del neonato.
Escenario	Unidades de recién nacidos y unidades de cuidado intermedio e intensivo neonatal (niveles I a IV de complejidad).
Población	Recién nacido a término y pretérmino hijos de madre con fiebre (temperatura > 38° C),

Diana	admitidos después del parto y sin evidencia clínica de infección. Subgrupos: – Recién nacidos pretérmino (<37 semanas de gestación) – Recién nacidos a término
Alternativas identificadas	– Iniciación de antibiótico profiláctico en las primeras horas de vida y seguimiento con hemocultivos a las 48 horas. – Manejo usual del recién nacido con observación de signos sugestivos de infección en salas de cuidado intermedio durante un tiempo mínimo de 24 horas, sin antibiótico profiláctico.
Desenlaces	– Sepsis Neonatal Temprana – Mortalidad
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: A partir del proceso de búsqueda sistemática, evaluación y análisis de contenido de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y objetivos de nuestra guía (ver anexo búsqueda y evaluación de GPC), se tomó la decisión de responder la pregunta clínica a partir de una adaptación de la guía National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection, 2012.	
Búsqueda de evidencia	Se actualizo la guía hasta Febrero de 2012 sin encontrar estudios adicionales relevantes.
Selección de estudios	No se identificaron estudios adicionales.
Información Adicional	Considerando que no existe evidencia relevante para responder la pregunta en guías basadas en la evidencia ni en revisiones sistemáticas, procedimos a buscar experimentos clínicos que evaluaran directamente el tópico propuesto. Se identificó un estudio que responde a la pregunta sobre el tratamiento antibiótico profiláctico comparado con antibióticos selectivos pero únicamente en hijos de madres con ruptura de membranas de más de 24 horas por lo cual queda excluido de nuestra revisión. Debido a que la información encontrada en las guías de NICE correspondía a evidencia indirecta se procedió a realizar una búsqueda de ECAs y estudios observacionales (estudios de causalidad; cohortes y casos y controles) que permita evaluar el impacto de tratamiento antibiótico en recién nacidos de madres con fiebre durante el parto. La búsqueda de artículos en las bases de datos nos permitió detectar un total de 119 artículos, de los cuales seleccionamos 3 para revisión de texto completo después de revisar los títulos y resúmenes. Adicionalmente, al realizar la búsqueda sistemática para la pregunta relacionada con corioamnionitis y ruptura de membranas identificamos tres artículos adicionales con información pertinente a esta pregunta, motivo por el cual fueron incluidos. Dos artículos fueron excluidos por cuestiones metodológicas. Cuatro estudios fueron incluidos.

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 3					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preselccionados
Medline	Neonatal sepsis	Revisiones sistemáticas	Incepción – Octubre 2011	3/60	0/3
Medline	“Maternal Fever” AND “Neonatal Sepsis” AND “Randomized Controlled Trials”	ECA Grupo de edad: Recién nacidos (Hasta 1 mes de edad)	Incepción- Diciembre 2011	0/5	0/0

Embase	"Maternal Fever" AND "Newborn Sepsis" AND "Randomized Controlled Trials"	ECA Grupo de edad: Recién nacidos (Hasta 1 mes de edad)	Incepción- Diciembre 2011	0/13	0/0
Medline	"Maternal Fever" AND "Neonatal Sepsis" AND "Observational Studies"	Estudios Observacionales Grupo de edad: Recién nacidos (Hasta 1 mes de edad)	Incepción- Diciembre 2011	2/47	1/2
Embase	"Newborn Sepsis" AND "Maternal Fever" AND 'clinical-study'/exp OR 'case- control study'/exp OR 'family- study'/exp OR 'longitudinal- study'/exp OR 'retrospective- study'/exp OR ('prospective- study'/exp NOT 'randomized- controlled trials'/exp) OR 'cohort analysis'/exp OR cohort NEXT/1 (study OR studies) OR ('case control' NEXT/1 (study OR studies)):ab,ti OR ('follow up' NEXT/1 (study OR studies)):ab,ti OR (observational NEXT/1 (study OR studies)):ab,ti OR (epidemiologic* NEXT/1 (study OR studies)):ab,ti OR (cross-sectional' NEXT/1 (study OR studies)):ab,ti	Estudios Observacionales Recién nacidos (Hasta 1 mes de edad)	Incepción- Diciembre 2011	3/72	1/3

Pregunta clínica 4

Pregunta: 4. ¿En recién nacidos a término hijos de madres que presentaron ruptura de membranas de 12 a 18 horas sin evidencia clínica de infección, la iniciación de tratamiento antibiótico en el periodo neonatal inmediato disminuye el riesgo de infección neonatal y mortalidad?	
Tópico	Prevención primaria de sepsis neonatal, evaluación de factores de riesgo y estrategias de prevención.
Usuarios	Médicos generales, pediatras, neonatólogos y residentes en formación encargados del cuidado de recién nacidos prematuros y a término quienes toman decisiones relacionadas con tratamiento y prevención de infecciones del neonato.
Escenario	Unidades de recién nacidos y unidades de cuidado del intermedio e intensivo neonatal (Niveles I a IV de complejidad).
Población Diana	Recién nacidos pretérmino y a término con antecedente de RPM entre 12 y 18 horas para infección neonatal, admitidos después del parto y sin evidencia clínica de infección. Subgrupos: De acuerdo a edad gestacional: – Recién nacidos pretérmino (<37 semanas de gestación) – Recién nacidos a término.

Alternativas identificadas	– Iniciación de antibiótico profiláctico en las primeras horas de vida y seguimiento de cultivos en sangre durante 48 horas. – Manejo usual del recién nacido con observación de signos sugestivos de infección en salas de cuidado intermedio durante un tiempo mínimo de 24 horas, sin antibiótico profiláctico.
Desenlaces	– Sepsis Neonatal Temprana – Mortalidad
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: A partir del proceso de búsqueda sistemática, evaluación y análisis de contenido de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y objetivos de nuestra guía (ver anexo búsqueda y evaluación de GPC), se tomó la decisión de responder la pregunta clínica a partir de una adaptación de la guía National collaborating centre for women's and children's health. Intrapartum care. (NICE), National Institute for Health and Clinical Excellence. 2007.	
Búsqueda de evidencia	Se actualizo la guía hasta Febrero de 2012 sin encontrar estudios adicionales relevantes.
Selección de estudios	No se identificaron estudios adicionales.
Información Adicional	Considerando que no existe evidencia relevante para responder la pregunta en guías basadas en la evidencia ni en revisiones sistemáticas, procedimos a buscar experimentos clínicos que evaluaran directamente el tópico propuesto. Se identificó un estudio que responde a la pregunta sobre el tratamiento antibiótico profiláctico comparado con antibióticos selectivos pero únicamente en hijos de madres con ruptura de membranas de más de 24 horas por lo cual queda excluido de nuestra revisión. Dado que no encontramos ninguna información relevante para responder a esta pregunta de forma directa procedimos a realizar una búsqueda de estudios de causalidad (cohortes) que reporten las frecuencias de sepsis neonatal temprana o muerte en hijos de madre con y sin ruptura de membranas entre 12 y 18 horas. Los criterios de inclusión para seleccionar los artículos fueron los siguientes: ruptura de membranas entre 12 y 18 horas como factor de riesgo, sepsis neonatal temprana menor a 72 horas (la definición puede ser por cultivo o clínica compatible con sepsis neonatal temprana) o mortalidad del recién nacido como desenlaces de interés. Se limitaron los estudios en los cuales no se puede diferenciar sepsis temprana de sepsis tardía, en caso de existir análisis de subgrupos en los cuales se evalúe sepsis neonatal temprana estos se incluyeron. En caso que no se lograra distinguir ente los datos para sepsis temprana y sepsis tardía y el porcentaje de recién nacidos con diagnóstico de sepsis temprana supere el 50%, se envió carta al autor solicitando las tablas de evidencia. Al realizar la búsqueda obtuvimos un total de 218 estudios y luego de la revisión pareada de los resúmenes y títulos de la búsqueda de ruptura prolongada de membranas como factor de riesgo para sepsis neonatal o muerte obtuvimos 7 artículos, quedando 6 excluidos porque no evalúan sepsis en hijos de madres con ruptura de membranas entre 12 y 18 horas; un solo estudio fue incluido. Ver tablas de evidencia.

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 4					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preselccionados
Medline	(((((infant, newborn[MeSH Terms])) AND (((prolonged rupture of membranes)) OR (PROM)) OR (fetal membranes, premature rupture[MeSH Terms])))) AND ((((((perinatal infection)) OR (neonatal sepsis)) OR (neonatal	Ensayos Clínicos, Casos y Controles, Cohortes, Estudios de prevalencia	1990 a 2011	6/178	6/6

	infection)) OR (streptococcus agalactiae[MeSH Terms])) OR (sepsis[MeSH Terms])) OR (bacterial infections[MeSH Terms])) AND (((antibiotic[MeSH Terms])) OR (antibiotic prophylaxis[MeSH Terms])) OR (antibiotic prophylaxis in the neonate))	.			
Embase	premature fetus membrane rupture'/exp AND ('newborn infection'/exp OR 'newborn sepsis'/exp OR 'group b streptococcal infection'/exp OR 'perinatal infection'/exp OR ('sepsis'/exp AND 'newborn'/exp)) AND ('antibiotic agent'/exp OR 'antibiotic prophylaxis'/exp)	Ensayos Clínicos, Casos y Controles, Cohortes, Estudios de prevalencia	1990 - 2011	1/40	0/1

Pregunta clínica 5

Pregunta: . ¿En recién nacidos hijos de madres aparentemente sanas, el uso de ampicilina o penicilina durante el trabajo de parto independiente del reporte de EGB materno disminuye el riesgo de infección neonatal y muerte comparado con solamente tratar madres con reporte positivo vs no tamizar y no tratar a nadie?	
Tópico	Indicación de tamizaje para Estreptococo del grupo B (EGB), criterios para profilaxis antibiótica, mortalidad y morbilidad de recién nacidos hijos de madres portadoras del EGB.
Usuarios	Médicos (generales, obstetras, pediatras, neonatólogos) que frente a una materna en trabajo de parto y su recién nacido deben evaluar el riesgo de infección neonatal por EGB.
Escenario	Sala de partos y unidades de cuidado neonatal de niveles 1 a 4 de complejidad de atención.
Población Diana	Recién nacidos a término y prematuros expuestos a madres colonizadas por EGB. Subgrupos: – Recién nacidos a término – Recién nacidos prematuro
Alternativas identificadas	– No tamizar a las maternas. – Tamizar a las maternas con factores de riesgo. – Dar antibiótico a todas las maternas en trabajo de parto sin conocer el tamizaje.
Desenlaces	– Sepsis Neonatal Temprana – Mortalidad
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). No se identificaron guías de práctica clínica.	
Búsqueda de evidencia	Dado que no encontramos guías o revisiones sistemáticas, se procedió a buscar experimentos clínicos aleatorizados o estudios observacionales que compararan directamente las opciones presentadas.
Selección de estudios	Al realizar la búsqueda obtuvimos un total de 45 estudios y luego de la revisión pareada de los resúmenes y títulos no se detectó ningún estudio relevante. La búsqueda de artículos en las bases de datos nos permitió detectar un total de 81 artículos. Después de revisar los títulos y resúmenes seleccionamos 14 artículos para revisión en texto completo. 5 artículos fueron excluidos por diferentes motivos, siendo los más comunes el reporte de datos de la misma población en múltiples publicaciones, y la falta de concordancia entre los datos presentados y los cálculos de incidencias reportados. Se incluyeron finalmente para nuestra revisión 9 ensayos, incluyendo 1 experimento clínico cuasi aleatorizado y 8 estudios basados en cohortes históricas.

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 5.					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/pr eseleccionados
Medline	systematic[sb] AND (Antibiotic Prophylaxis AND Early neonatal sepsis)	Revisiones sistemáticas	Incepción – Julio 2011	2/12	1/2
Medline	Antibiotic Prophylaxis AND Bacterial Infections [prevention & control] AND Infant, Newborn AND Early neonatal sepsis	ECA o Cohortes	Incepción – Julio 2011	14/81	9/14

Pregunta clínica 6

Pregunta: 6. ¿La tamización para SGB con frotis recto-vaginal, seguido de tratamiento antibiótico intraparto de las madres portadoras, disminuye la incidencia de infección neonatal y muerte comparado con no hacerlo?	
Tópico	Prevención secundaria, pruebas diagnósticas, tamizaje.
Usuarios	Médicos (generales, obstetras, pediatras, neonatólogos) que frente a una materna en trabajo de parto y su recién nacido deben evaluar el riesgo de infección neonatal por EGB.
Escenario	Niveles 1, 2 y 3 de complejidad de atención, sala de partos y unidades de cuidado neonatal.
Población Diana	Recién nacidos a término y prematuros expuestos a madres colonizadas por EGB. Subgrupos: – Recién nacido a término – Recién nacido pretérmino
Alternativas identificadas	– No tamizar a las maternas y dar antibiótico profiláctico a todas las maternas en trabajo de parto. – Dar antibiótico en tamizaje positivo, y si no hay tamizaje, dar antibiótico sólo a las que tienen factores de riesgo – Dar antibiótico en tamizaje positivo, y si no hay tamizaje, dar antibiótico a todas las maternas en trabajo de parto. – Tamizar a todas las maternas.
Desenlaces	– Sepsis Neonatal Temprana – Mortalidad
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Se identificaron 4 guías, ninguna de estas cumple con los requisitos metodológicos para contestar la pregunta.	
Búsqueda de evidencia	Al no disponer de guías basadas en la evidencia para responder la pregunta, procedimos a realizar una búsqueda de revisiones sistemáticas identificando una, y posteriormente realizamos una actualización de la búsqueda de la revisión sistemática desde Abril de 2009 hasta julio de 2011 de ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes sin encontrar ningún estudio adicional.
Selección de estudios	No se identificaron estudios adicionales.
Información Adicional	Tablas de evidencia.

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 6.					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/pr eeleccionados
Medline	systematic[sb] AND (Antibiotic Prophylaxis AND Early neonatal sepsis)	Revisiones sistemáticas	Incepción – octubre 2011	2/12	1/2
Medline	(Streptococcus agalactiae OR Streptococcal Infections [prevention & control; _transmission]) AND (Ampicillin [therapeutic use] OR Penicillin G [therapeutic use] OR Penicillins [therapeutic use]) AND (Infant, Newborn)	ECA o Cohortes	Abril 2009 – Julio 2011	6/22	0/6

Pregunta clínica 7

Pregunta: 7. ¿En recién nacidos prematuros sanos con factores de riesgo para sepsis neonatal el uso de probióticos como medida profiláctica disminuye la aparición de sepsis neonatal, enterocolitis necrosante y muerte?	
Tópico	Prevención primaria de sepsis neonatal, evaluación de factores de riesgo y estrategias de prevención.
Usuarios	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) encargados del cuidado de recién nacidos prematuros en quienes ante la sospecha de infección deben evaluar el uso de probióticos.
Escenario	Unidades de cuidado neonatal de niveles II y III de complejidad.
Población Diana	Bebes pretérmino (<37 semanas de edad gestacional) con factores de riesgo para sepsis neonatal y enterocolitis necrosante. Subgrupos: De acuerdo a edad gestacional: – Prematuro cercano al termino (35 a 36 6/7) semanas de EG – Prematuro de 28 a 34 6/7 semanas de EG – Prematuro extremo <28 semanas de EG De acuerdo a tipo de alimentación: – Lactancia materna exclusiva – Alimentación enteral con formula o mixta
Alternativas identificadas	– Probióticos orales adicionados al manejo usual de iniciación de alimentación enteral. – Manejo usual de iniciación de alimentación enteral en prematuros sin probióticos.
Desenlaces	– Sepsis Neonatal Temprana – Mortalidad – Enterocolitis Necrosante
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). No se identificaron guías de práctica clínica.	
Búsqueda de evidencia	Considerando que no encontramos guías de práctica clínica que contestaran la pregunta planteada, se procedió a buscar revisiones sistemáticas de la literatura, identificando dos revisiones recientes. Se tomo la revisión sistemática más reciente y con mayor calidad metodológica, al actualizar identificamos un artículo adicional que cumple con criterios de selección predeterminados por los autores de dicha revisión.
Selección de estudios	Se seleccionaron los estudios de acuerdo a si cumplían las siguientes características Población:

	Infantes pre término < 37 semanas y con peso < 2500 g. Intervención: Administración enteral de cualquier tipo de probiótico a cualquier dosis por mas de 7 días. Comparación: Probiótico vs placebo o no tratamiento. Desenlaces: • Enterocolitis necrotizante severa (Estadio II o mas) de acuerdo con los criterios de Bell. • Sepsis neonatal definida como cultivo positivo en sangre o LCR. • Mortalidad. Se identifico un estudio clínico adicional que cumple con los criterios de selección.
Información Adicional	Tablas de evidencia.

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 7.					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/pr eseleccionados
Medline	systematic[sb] AND ("probiotics"[MeSH Terms] OR probiotics[Text Word] AND neonates)	Revisiones sistemáticas	Incepción – Julio 2011	6/35	2/6
Medline	"probiotics"[MeSH Terms] OR probiotics[Text Word] AND "Infant, Newborn"[Mesh]	Sin restricción	Noviembre 2010 – Septiembre 2011	1/6	1/1
Embase	probiotics AND neonates	Sin restricción	Incepción – Septiembre 2011	1/6	1/1

Pregunta clínica 8

Pregunta: 8. ¿En recién nacidos prematuros menores de 35 semanas sin factores adicionales de riesgo para infección, el uso <u>profiláctico</u> de inmunoglobulina hiperinmune disminuye el riesgo de aparición de sepsis y mortalidad sin aumentar riesgos y problemas de tolerabilidad?	
Tópico	Prevención primaria de sepsis neonatal, evaluación de factores de riesgo y estrategias de prevención.
Usuarios	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) encargados del cuidado de recién nacido prematuros en quienes deben evaluar el uso de inmunoglobulinas como medida profiláctica.
Escenario	Unidades de cuidado neonatal de niveles II, III y IV de complejidad.
Población Diana	Recién nacidos pretérmino (<37 semanas de edad gestacional) con factores de riesgo para sepsis neonatal. Subgrupos: De acuerdo a edad gestacional: – Prematuro cercano al termino (35 a 36 6/7) semanas de edad gestacional. – Prematuro de 28 a 34 6/7 semanas de edad gestacional. – Prematuro extremo <28 semanas de edad gestacional.
Alternativas identificadas	
Desenlaces	– Sepsis Neonatal Temprana – Mortalidad
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica	

que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). No se identificaron guías de práctica clínica.	
Búsqueda de evidencia	Considerando que no se obtuvo evidencia de guías de práctica clínica se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura y se identificó una revisión que cumple con criterios metodológicos.
Selección de estudios	Se actualizo la revisión sistemática hasta Diciembre 2012 y no se identificaron estudios clínicos adicionales.
Información Adicional	Tablas de evidencia.

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 8.					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/pr eseleccionados
Medline	systematic[sb] AND (("immunoglobulins"[MeSH Terms] OR immunoglobulin[Text Word]) AND neonatal sepsis)	Revisiones sistemáticas	Incepción -Julio 2011	4/10	1/4

Capítulo 2: Detección oportuna de la sepsis neonatal temprana basada en examen físico y pruebas de tamizaje.

Pregunta clínica 9

Pregunta: 9. ¿En recién nacidos con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana cuales hallazgos al examen físico tienen buena sensibilidad y especificidad para detectar infección neonatal?	
Tópico	Prevención secundaria
Usuarios	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que ante la presencia de un recién con sospecha de infección deben evaluar diferentes signos y síntomas en la exploración física que puedan ser de utilidad en la detección de infección.
Escenario	Unidades de cuidado intensivo neonatal y unidades de recién nacidos de niveles I a IV de complejidad.
Población Diana	Recién nacidos con factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal temprana.
Alternativas identificadas	– No aplica
Desenlaces	-Detección temprana de infección ó sepsis -Disminución de morbilidad y mortalidad secundarias a diagnostico tardío de infección neonatal.
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: se identificó una guía de práctica clínica que contesta directamente la pregunta planteada. La guía NICE: Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection (NICE, 2012). Esta guía fue evaluada utilizando el Instrumento AGREE II por 3 evaluadores previamente entrenados en la utilización del mismo. Los resultados concluyeron una adecuada calidad metodológica de la misma. Específicamente se obtuvieron muy buenas calificaciones en los dominios “Rigor en la elaboración” (calificación 88%) e “Independencia editorial” (calificación 100%). Así mismo la evaluación global de la guía fue considerada por el grupo evaluador como recomendable con modificaciones para optimizar la aplicabilidad local.	
Búsqueda de actualización	La guía incluía estudios de los últimos 10 años, se ejecutó una nueva búsqueda sistemática de la literatura empleando los criterios seleccionados por los autores de la guía para la década del 80 y 90 sin identificar artículos que contesten la pregunta planteada. Se realizó una actualización de la guía para el periodo de tiempo entre Septiembre del 2011 y Enero del 2012. Criterios de selección: El artículo debe incluir la definición operativa de la prueba, en este caso el signo clínico que evalúan. Comparación con el estándar de oro u otra prueba (preferible la comparación a cultivo, sin embargo no excluir aquellos que comparen el signo clínico contra PCR o cuadro hemático). Desenlace de interés, sepsis neonatal temprana (menor a 72 horas). (ver tabla 1).
Selección de estudios	No se identificó información adicional relevante.
Información adicional	Tablas de evidencia

EEst Estrategia de búsqueda de actualización pregunta 9.					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/Encontrados	Preeleccionados/Resultados tamizaje
Medline	Neonatal sepsis	Revisiones sistemáticas	Sept 2011-Enero 2012	3/60	0/3
Medline	"Signs and Symptoms" AND "Sepsis" AND "Infant, Newborn" AND "Sensitivity and Specificity"	Grupo de edad: Recién nacidos (Hasta 1 mes de edad)	Sept 2011-Enero 2012	0/43	0/0
Embase	"Physical Disease by Body Function" AND "Newborn Sepsis" AND "Sensitivity and Specificity"	Grupo de edad: Recién nacidos (Hasta 1 mes de edad)	Sept 2011-Enero 2012	0/11	0/0

Pregunta clínica 10

Pregunta: 10. ¿En recién nacidos con sospecha de infección neonatal el cuadro hemático (CH) y las medidas derivadas del mismo como índices leucocitarios, tienen alta sensibilidad para detectar infección neonatal?	
Tópico	Prevención secundaria, tamizaje
Usuarios	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que se enfrentan a recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal de iniciación temprana.
Escenario	Unidades de recién nacidos de cualquier nivel de complejidad y servicios de urgencias de instituciones que atienden a recién nacidos.
Población Diana	Recién nacido a término con sospecha de infección neonatal de iniciación temprana.
Alternativas identificadas	– No aplica
Desenlaces	Síndrome de abstinencia
Otros riesgos, costos	– Características operativas (sensibilidad y especificidad)
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Dado que no se encontraron guías de práctica clínica que respondieran directamente a la pregunta planteada se procedió a una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura a través de los filtros específicos de MEDLINE para revisiones sistemáticas. Finalmente en caso de no encontrar evidencia en los pasos previos o al detectar que las guías de práctica clínica o las revisiones sistemáticas requieran ser actualizadas se procedió a realizar búsquedas de artículos primarios en MEDLINE y EMBASE. Se consideró para las preguntas de pruebas diagnósticas no utilizar filtro por diseño sino por desenlace, específicamente buscando las características operativas de las mismas, es decir: sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, así como las razones de verosimilitud (LR). Los resultados de las búsquedas de revisiones sistemáticas, incluyendo los términos utilizados para realizarlas se presentan en la tabla 2.	
Búsqueda de evidencia	Se seleccionaron los estudios a incluir en la RSL basados en los siguientes criterios de inclusión y de exclusión. Criterios de inclusión: El artículo cumple con la definición de sepsis neonatal temprana menor a 72 horas (la definición puede ser por cultivo o clínica compatible con sepsis neonatal temprana), la prueba diagnóstica debe ser tomada dentro las primeras 72 horas, previo al inicio antibiótico. Debe incluir sensibilidad o especificidad y/o información para calcular los datos de interés (características operativas). Idealmente los estudios deben incluir espectro de la enfermedad, sin embargo este no constituye un criterio de exclusión. Criterios de exclusión: Se excluyeron estudios donde la toma de muestra de sangre sea del cordón

	o materna. Se limitaron los estudios que en los cuales no se puede diferenciar sepsis temprana de sepsis tardía, en caso de existir análisis de subgrupos en los cuales se evalúe sepsis neonatal temprana estos se incluyeron. En caso que no se lograra distinguir entre los datos para sepsis temprana y sepsis tardía y el porcentaje de recién nacidos con diagnóstico de sepsis temprana supere el 50%, se envió carta al autor solicitando las tablas de evidencia.
Selección de estudios	Después de revisar los títulos y resúmenes seleccionamos 53 artículos para revisión en texto completo. 49 artículos fueron excluidos por diferentes motivos, siendo el más común de ellos la imposibilidad para individualizar los pacientes con sepsis temprana de aquellos con sepsis tardía.
Información adicional	Tabla de evidencia

Estrategia de búsqueda de revisiones sistemáticas y estudios observacionales pregunta 10.					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/Encontrados	Preeleccionados/Resultados tamizaje
Medline	Neonatal sepsis	Revisiones sistemáticas	Incepción – Octubre 2011	7/60	1/7
Medline	"Blood cell count" AND "Sepsis" "Infant AND Newborn "Infection".	Sin restricción	Incepción – Septiembre 2011	53/266	4/53
Embase	blood cell count AND newborn infection.	Sin restricción	Incepción – Septiembre 2011	4/510	4/4

Pregunta clínica 11

Pregunta: 11. ¿En recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal temprana la proteína C reactiva (PCR), tiene alta sensibilidad para detectar infección neonatal?	
Tópico	Prevención secundaria, pruebas diagnósticas, tamizaje
Usuarios	Médicos generales, Pediatras, Neonatólogos y residentes en formación encargados del cuidado de recién nacidos con sospecha de infección neonatal temprana.
Escenario	Unidades de recién nacidos y unidades de cuidado intensivo neonatal de nivel II a IV de complejidad de atención..
Población Diana	Recién nacido a término con sospecha de sepsis neonatal de aparición temprana.
Alternativas identificadas	– No aplica
Desenlaces	-Características operativas (sensibilidad y especificidad)
Otros riesgos, costos	-Costo y disponibilidad para el procesamiento de la muestra. Mala clasificación y manejo innecesario (falsos positivos) o retraso en el manejo oportuno (falsos negativos).
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Dado que no se encontraron guías de práctica clínica que respondieran directamente a la pregunta planteada se procedió a una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura a través de los filtros específicos de MEDLINE para revisiones sistemáticas. En caso de no encontrar evidencia en los pasos previos o al detectar que las guías de práctica clínica o las	

revisiones sistemáticas requerían ser actualizadas se procedió a realizar búsquedas de artículos primarios en MEDLINE y EMBASE. Se consideró para las preguntas de pruebas diagnósticas no utilizar filtro por diseño sino por desenlace, específicamente buscando las características operativas de las mismas, es decir: sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, así como las razones de verosimilitud (LR). Los resultados de las búsquedas de revisiones sistemáticas, incluyendo los términos utilizados para realizarlas se presentan en la tabla 2.	
Búsqueda de evidencia	Se seleccionaron los estudios a incluir en la RSL basados en los siguientes criterios de inclusión y de exclusión. Criterios de inclusión: El artículo cumple con la definición de sepsis neonatal temprana menor a 72 horas (la definición puede ser por cultivo o clínica compatible con sepsis neonatal temprana), la prueba diagnóstica debe ser tomada dentro las primeras 72 horas, previo al inicio antibiótico. Debe incluir sensibilidad o especificidad y/o información para calcular los datos de interés (características operativas). Idealmente los estudios deben incluir espectro de la enfermedad, sin embargo este no constituye un criterio de exclusión. Se excluyeron estudios donde la toma de muestra de sangre sea del cordón o materna. Se excluyeron así mismo, los estudios en los cuales no se puede diferenciar sepsis temprana de sepsis tardía; en caso de existir análisis de subgrupos en donde se evaluaba sepsis neonatal temprana, estos se incluyeron. En caso que no se lograra distinguir entre los datos para sepsis temprana y sepsis tardía y el porcentaje de recién nacidos con diagnóstico de sepsis temprana supere el 50%, se envió carta al autor solicitando las tablas de evidencia.
Selección de estudios	Después de revisar los títulos y resúmenes seleccionamos 53 artículos para revisión en texto completo. De éstos, 45 artículos fueron excluidos por diferentes motivos, siendo el más común de ellos la imposibilidad para individualizar los pacientes con sepsis temprana de aquellos con sepsis tardía. Se incluyeron finalmente para nuestra revisión 8 ensayos (Hofer, N, 2011; Arnon S, 2007; Mathai E, 2004; Manucha, V, 2002; Resch B, 2003; Ng PC, 2004; Mahale R, 2010, Benitz WE 1998), incluyendo 2569 neonatos.
Información adicional	Tabla de evidencia

Estrategia de búsqueda revisiones sistemáticas de la literatura y artículos primarios pregunta 11.					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/Encontrados	Preeleccionados/Resultados tamizaje
Medline	Neonatal sepsis	Revisiones sistemáticas	Incepción – Octubre 2011	7/60	1/7
Medline	"C-Reactive Protein"[Mesh] AND "Sepsis"[Mesh] AND "Infant, Newborn"[Mesh] AND "Infection"[Mesh]	Sin restricción	Incepción – Septiembre 2011	53/258	8/53
Embase	C-Reactive Protein AND newborn infection.	Sin restricción	Incepción – Septiembre 2011	8/510	8/8

Pregunta clínica 12

Pregunta: 12. ¿En recién nacidos con sospecha de infección neonatal, atendidos en sitios donde esté disponible, la procalcitonina tiene alta sensibilidad para detectar infección neonatal?	
Tópico	Prevención secundaria, pruebas diagnósticas, tamizaje.
Usuarios	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que ante la presencia de un recién nacido con sospecha de infección deben evaluar el uso de la procalcitonina como marcador de infección

	bacteriana.
Escenario	Unidades de cuidado neonatal de niveles II a IV de complejidad.
Población Diana	Recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal.
Alternativas identificadas	– PCR – CH
Desenlaces	-Detección de infección y/o sepsis temprana -Disminución de morbi-mortalidad asociado con detección temprana de sepsis neonatal.
Otros riesgos, costos	– Riesgos de mala clasificación de recién nacidos sin infección y costos asociados con el uso de la procalcitonina
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Después de la búsqueda de guías de práctica clínica no se encontró ninguna que respondiera la pregunta en cuestión. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de guías sin lograr identificar alguna que contestara la pregunta planteada. Se procedió entonces a realizar una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura (ver estrategia de búsqueda en tabla 2), identificando tres revisiones recientes, en las que se emplea la herramienta de evaluación presente en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral. Al evaluar la calidad de las revisiones, concluimos que la de mejor calidad metodológica es la revisión de Vouloumanou (Vouloumanou EK, 2011).	
Búsqueda de actualización	Considerando que la fecha de actualización de la revisión de Vouloumanou fue Junio de 2009 se realizó una búsqueda en Medline siguiendo la estrategia de búsqueda planteada por los autores (ver tabla 2). Se identificaron 22 artículos iniciales de los cuales 3 (Groselj-Grenc M·2009; Zeitun A, 2010; Baruti-Gafurri Z,2010) cumplen con criterios de selección inicial.
Selección de estudios	Al evaluar estos tres artículos consideramos deben ser excluidos ya que no es posible individualizar a los recién nacidos con sepsis neonatal temprana.
Información adicional	Tabla de evidencia

Estrategia de Búsqueda de revisiones sistemáticas y estudios de actualización pregunta 12.					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/Encontrados	Preeleccionados/Resultados tamizaje
Medline	Neonatal sepsis	Revisiones sistemáticas	Incepción – Octubre 2011	3/60	1/3
Medline	"Procalcitonin" OR "PCT" AND "Neonatal Sepsis" OR "Neonatal Infections" OR "Sepsis".	Sin restricción	Junio 2009 – Septiembre 2011	22/350	3/22

Pregunta clínica 13

Pregunta: 13. ¿En recién nacidos con sospecha de infección neonatal, las escalas sumativas de reportes de laboratorio de PCR y hallazgos del cuadro hemático tienen buenas características operativas para detectar infección neonatal?	
Tópico	Prevención secundaria, prueba diagnóstica, tamizaje
Usuarios	Médicos generales, Pediatras, Neonatólogos, Infectólogos pediatras y residentes en formación encargados del cuidado de recién nacidos con sospecha de infección neonatal temprana.
Escenario	Unidades de cuidado intensivo neonatal y de cuidados intermedio de niveles de complejidad II a IV, servicios de urgencias, consulta externa neonatal.
Población Diana	Recién nacido con sospecha de sepsis neonatal de aparición temprana.
Alternativas identificadas	– No aplica

Desenlaces	Características operativas (sensibilidad y especificidad)
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías y revisiones sistemáticas sin identificar ninguna que contestara la pregunta planteada. Se decidió por tanto realizar una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos Embase y Medline para proteína C-reactiva (PCR) y cuadro hemático.	
Búsqueda de evidencia	Los criterios de inclusión: El artículo cumple con la definición de sepsis neonatal temprana menor a 72 horas (la definición puede ser por cultivo o clínica compatible con sepsis neonatal temprana), la prueba diagnóstica debe ser tomada dentro las primeras 72 horas, previo al inicio antibiótico. Debe incluir sensibilidad o especificidad y/o información para calcular los datos de interés (características operativas). Idealmente los estudios deben incluir espectro de la enfermedad, sin embargo este no constituye un criterio de exclusión. Criterios de exclusión: Se excluyeron estudios donde la toma de muestra de sangre fuese del cordón o materna. Aquellos estudios en los cuales no se lograba distinguir entre sepsis neonatal temprana y sepsis neonatal tardía, porque los autores no proporcionaban la edad de los pacientes, fueron excluidos. Cuando no se lograba distinguir entre los datos para sepsis temprana y sepsis tardía y el porcentaje de recién nacidos con diagnóstico de sepsis temprana superaba el 50%, se envió carta al autor solicitando las tablas de evidencia.
Selección de estudios	La búsqueda nos permitió detectar un total de 3 artículos; Selimovic 2010, Manucha 2002 y Yadav 2005 que hacen referencia al uso de escalas sumativas o índices compuestos por proteína C-reactiva y las medidas derivadas del cuadro hemático.
Información adicional	Tablas de evidencia

Estrategia de Búsqueda de revisiones sistemáticas, ECAs y estudios observacionales. Pregunta 13.					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/Encontrados	Preeleccionados/Resultados tamizaje
Medline	Neonatal sepsis	Revisiones sistemáticas	Incepción – Octubre 2011	7/60	0/7
Medline	"C-Reactive Protein" AND "Blood cell count" AND "Sepsis" "Infant AND Newborn "Infection".	Sin restricción	Incepción – Septiembre 2011	3/48	3/3
Embase	C reactive protein AND blood cell count AND newborn infection.	Sin restricción	Incepción – Septiembre 2011	2/510	2/2

Pregunta clínica 14

Pregunta: 14. ¿En recién nacidos hijos de madres con ruptura de membranas entre 12 y 18 horas, cuál es la utilidad del hemograma y la PCR en sepsis neonatal temprana?	
Tópico	Prevención secundaria, pruebas diagnósticas
Usuarios	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que tengan a su cargo el cuidado de recién nacidos con antecedente de ruptura de membranas entre 12 y 18 horas.
Escenario	Unidades de recién nacidos de primero a cuarto nivel de complejidad.
Población	Recién nacido con sospecha de infección neonatal.

Diana	
Alternativas identificadas	-Procalcitonina -Hemocultivo complementario
Desenlaces	-Detección de sepsis temprana -Disminución de la morbi-mortalidad por esta causa en recién nacidos en general
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Debido a la falta de información proveniente de guías de práctica clínica se procedió a realizar una búsqueda de revisiones sistemáticas, ECAS y estudios observacionales que permitiera contestar la pregunta en cuestión. Para detalles de la estrategia de búsqueda refiérase a la tabla 2.	
Búsqueda de actualización	Los criterios de inclusión para seleccionar los artículos fueron los siguientes: el artículo cumple con la definición de sepsis neonatal temprana menor a 72 horas (definida por cultivo positivo o clínica compatible con sepsis neonatal temprana), la prueba diagnóstica debe ser tomada dentro las primeras 72 horas, previo al inicio antibiótico. Debe incluir sensibilidad o especificidad y/o información para calcular los datos de interés (características operativas). Idealmente los estudios deben incluir espectro de la enfermedad, sin embargo este no constituye un criterio de exclusión. Criterios de exclusión: Se excluyeron estudios donde la toma de muestra de sangre sea del cordón o materna. Se limitaron los estudios en los cuales no se puede diferenciar sepsis temprana de sepsis tardía, y en caso de existir análisis de subgrupos en los cuales se evalúe sepsis neonatal temprana estos se incluyeron. En caso que no se lograra distinguir entre los datos para sepsis temprana y sepsis tardía y el porcentaje de recién nacidos con diagnóstico de sepsis temprana supere el 50%, se envió carta al autor solicitando las tablas de evidencia. En este caso específicamente se buscaron artículos en los cuales mencionaran ruptura de membranas como un factor de riesgo que ameritara la toma de paraclínicos, y de estos se seleccionaron los que nos proporcionarían datos específicamente para ruptura de membranas de 12 a 24 horas.
Selección de estudios	Después de la revisión se seleccionaron únicamente 3 estudios que hacen referencia al uso de hemograma o PCR en neonatos asintomáticos hijos de madres con ruptura de membranas. En ninguno de los artículos se especifica que la ruptura de membranas fuera específicamente entre 12 y 24 horas.
Información adicional	Tablas de evidencia

Estrategia de búsqueda de revisiones sistemática, ECAs y estudios observacionales. Pregunta 14.					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/Encuentros	Preeleccionados/ Resultados tamizaje
Medline	Neonatal sepsis	Revisiones sistemáticas	Incepción – Octubre 2011	7/60	0/7
Medline	"Blood cell count"[Mesh] AND "Sepsis"[Mesh] AND "Infant, Newborn"[Mesh] AND "Infection"[Mesh]	Sin restricción	Incepción – Septiembre 2011	20/272	2/20
Medline	"C-Reactive Protein"[Mesh] AND "Sepsis"[Mesh] AND "Infant, Newborn"[Mesh] AND "Infection"[Mesh]	Sin restricción	Incepción – Septiembre 2011	18/269	2/18
Embase	C reactive protein OR blood cell count AND newborn infection.	Sin restricción	Incepción – Septiembre 2011	2/510	0/2

CAPÍTULO 3: Confirmación de la sepsis neonatal temprana: pruebas diagnósticas confirmatorias.

Pregunta clínica 15

Pregunta: 15. ¿En recién nacidos con sospecha de infección neonatal temprana, cuales son los factores de riesgo asociados a un mayor riesgo de meningitis para que amerite la realización de punción lumbar?	
Tópico	Prevención secundaria, pruebas diagnósticas confirmatorias.
Usuarios	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que frente a un recién nacido con sospecha de infección neonatal temprana deban considerar la conducta de realizar punción lumbar.
Escenario	Unidades de recién nacidos de niveles II a IV de complejidad de atención.
Población Diana	Recién nacidos a término y prematuros con sospecha de infección neonatal temprana.
Alternativas identificadas	-Hacer punción lumbar a todos los recién nacidos con <i>sospecha de infección neonatal temprana</i> . -Hacer punción lumbar a todos los recién nacidos quienes presentes clínica de sepsis. -Hacer punción lumbar a todos los recién nacidos quienes presenten hemocultivo positivo. -No hacer punción lumbar en sospecha de infección neonatal temprana.
Desenlaces	-Cambios en la incidencia de meningitis en pacientes con sospecha de de infección neonatal en las primeras 72 horas. -Modificación en la mortalidad secundaria a meningitis asociada a infección neonatal temprana.
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Para contestar esta pregunta se consideró necesario evaluar dos puntos: 1) Cuál es la prevalencia de meningitis bacteriana entre neonatos con sospecha de sepsis neonatal temprana? y 2) Cuáles características del neonato (factores de riesgo o manifestaciones clínicas) se asocian con un mayor riesgo de meningitis?. Para contestar la primera parte de la pregunta se realizó una búsqueda de la literatura identificando una guía de práctica clínica que contesta la pregunta planteada. La guía NICE: <i>Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection</i> (NICE 2012). Esta guía fue evaluada utilizando el Instrumento AGREE II por 3 evaluadores previamente entrenados en la utilización del mismo. Los resultados concluyeron una adecuada calidad metodológica de la misma. Específicamente se obtuvieron muy buenas calificaciones en los dominios “Rigor en la elaboración” (calificación 88%) e “Independencia editorial” (calificación 100%). Así mismo la evaluación global de la guía fue considerada por el grupo evaluador como recomendable con modificaciones para optimizar la aplicabilidad local. Para determinar los casos especiales en los que se indicaría la realización de punción lumbar es necesario evaluar la segunda parte de nuestra pregunta, es decir cuales características del neonato (factores de riesgo o manifestaciones clínicas) se asocian con un mayor riesgo de meningitis, tema que está cubierto por otra guía de NICE: <i>Bacterial meningitis and meningococcal septicemia in children</i> (NICE 2010). Esta guía sólo responde a la pregunta para recién nacidos con sepsis tardía y por tanto quedó excluida de nuestra revisión.	
Búsqueda de actualización	Se realizó una actualización de la guía para el periodo de tiempo entre Septiembre del 2011 y Enero del 2012. Criterios de inclusión para seleccionar los artículos fueron los siguientes: sepsis neonatal temprana menor a 72 horas (la definición puede ser por cultivo o clínica compatible con sepsis neonatal temprana). Criterios de exclusión: Se excluyeron los estudios en los cuales no se pudo diferenciar sepsis temprana de sepsis tardía. En caso de existir análisis de subgrupos en los cuales se evalúe sepsis neonatal temprana, estos se incluyeron. Cuando no se lograba distinguir ente los datos para sepsis temprana y sepsis tardía y el porcentaje de recién nacidos con diagnóstico de sepsis temprana superaba el 50%, se envió carta al autor solicitando las tablas de evidencia.
Selección de estudios	No se identificó información adicional relevante.
Información adicional	Tablas de evidencia

Estrategia de búsqueda pregunta 16. Actualización de la búsqueda de la evidencia presentada por la guía <i>Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection</i> .					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/Encontrados	Preseleccionados/Resultados tamizaje
Medline	(((((lumbar puncture[MeSH Terms])) OR (cerebrospinal fluid[MeSH Terms]))) AND (((sepsis[MeSH Terms])) AND (newborn[MeSH Terms]))) AND (((neonatal infection)) OR (neonatal sepsis)) OR (((sepsis[MeSH Terms])) AND (newborn[MeSH Terms]))) AND (newborn[MeSH Terms]))	Sin restricción	Septiembre de 2011 a Enero de 2012	0/1	0/0
Embase	('puncture'/exp OR 'cerebrospinal fluid'/exp) AND ('newborn infection'/exp OR 'newborn sepsis'/exp OR 'perinatal infection'/exp OR ('sepsis'/exp AND 'newborn'/exp))	Sin restricción	septiembre de 2011 a Enero de 2012	0/0	0/0

Pregunta clínica 16

Pregunta: 16. ¿En recién nacidos con sepsis neonatal temprana cuales son los factores de riesgo asociados a un mayor riesgo de neumonía para que amerite la realización de una radiografía de tórax?	
Tópico	Prevención secundaria, pruebas diagnósticas confirmatorias
Usuarios	Médicos (generales, pediatras y neonatólogos) quienes se encargan del cuidado del recién nacido con sospecha de sepsis.
Escenario	Unidades de cuidado intensivo neonatal y unidades de recién nacidos de niveles I a IV de complejidad.
Población Diana	Recién nacidos a término y prematuros hospitalizados con sospecha de sepsis temprana.
Alternativas identificadas	-Realizar radiografía de torax a todo bebe con sospecha de sepsis neonatal -Realizar radiografía de torax solamente en bebes con sintomatología respiratoria
Desenlaces	-Cambios en la incidencia de sepsis neonatal. -Cambios en la incidencia de complicaciones de neumonía neonatal secundario a diagnostico temprano. -Disminuir mortalidad secundaria a complicaciones por sepsis neonatal
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Para contestar esta pregunta se identificó una guía de práctica clínica que contesta directamente la pregunta planteada. La guía NICE: <i>Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection</i> (NICE 2012). Esta guía fue evaluada utilizando el Instrumento AGREE II por 3 evaluadores previamente entrenados en la utilización del mismo. Los resultados concluyeron una adecuada calidad metodológica de la misma. Específicamente se obtuvieron muy buenas calificaciones en los dominios “Rigor en la elaboración” (calificación 88%) e “Independencia editorial” (calificación 100%). La guía identificada no encontró evidencia y basó su recomendación en consenso de expertos.	
Búsqueda de actualización	Se realizó una actualización de la guía de NICE 2012 (ver tabla 3), para el periodo de tiempo entre Septiembre del 2011 y Enero del 2012 sin identificar información adicional relevante. Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

	-Población de interés: Recién nacidos a término y pre término, - Definición operativa del factor de riesgo: (factores de riesgo para neumonía) que amerite llevar a cabo una radiografía de tórax. - Desenlace de interés: Neumonía y/o sepsis neonatal temprana (menor a 72 horas). Estudios de causalidad.
Selección de estudios	De la búsqueda de artículos se encontraron dos títulos que parecían pertinentes: El estudio de Mussi-Pinhata 2004 y el artículo de Leonidas 1977. Sin embargo ninguno de estos dos estudios presentan los datos operativos de la radiografía de tórax, al igual que no mencionan los factores de riesgo que ameriten realizar una radiografía de tórax. Adicionalmente era imposible individualizar a los pacientes con sepsis temprana de aquellos con sepsis tardía. Por este motivo, los artículos fueron excluidos.
Información adicional	Tablas de evidencia

Estrategia de Búsqueda de RSL, ECAs y estudios observacionales de actualización pregunta 16.					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrados	Preelecciones/ Resultados tamizaje
Medline	Neonatal sepsis	Revisiones sistemáticas	Incepción – Octubre 2011	3/60	0/3
Medline	"pneumonia" OR "neonatal sepsis" AND "radiography, toracic"	Sin restricción	Incepción-Diciembre 2011	0/53	0/0
Embase	'pneumonia'/exp OR pneumonia OR 'newborn sepsis'/exp OR 'newborn sepsis' AND 'thorax radiography' AND 'clinical-study'/exp OR 'case-control study'/exp OR 'family-study'/exp OR 'longitudinal-study'/exp OR 'retrospective-study'/exp OR ('prospective-study'/exp NOT 'randomized-controlled trials'/exp) OR 'cohort analysis'/exp OR cohort NEXT/1 (study OR studies) OR ('case control' NEXT/1 (study OR studies)):ab,ti OR ('follow up' NEXT/1 (study OR studies)):ab,ti OR (observational NEXT/1 (study OR studies)):ab,ti OR (epidemiologic* NEXT/1 (study OR studies)):ab,ti OR ('cross-sectional' NEXT/1 (study OR studies)):ab,ti	Grupo de edad: Recién nacidos (Hasta 1 mes de edad)	Incepción-Diciembre 2011	2/228	0/2

Pregunta clínica 17

Pregunta: 17. ¿En recién nacidos con sepsis neonatal el urocultivo tiene buena sensibilidad y especificidad para confirmar infección de vías urinarias?	
Tópico	Prevención secundaria, pruebas diagnósticas confirmatorias
Usuarios	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) encargados del cuidado de recién nacidos en quienes ante la sospecha de infección deben evaluar si realizan un urocultivo.
Escenario	Unidades de cuidado neonatal de niveles II a IV de complejidad.
Población Diana	Recién nacidos con factores de riesgo para sepsis neonatal.
Alternativas identificadas	No aplica
Desenlaces	-Morbilidad por infección -Mortalidad por Infección
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: De la búsqueda de guías se identificó una guía (NICE 2012) de práctica clínica que contesta directamente la pregunta planteada. La guía NICE: Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. Esta guía fue evaluada utilizando el Instrumento AGREE II por 3 evaluadores previamente entrenados en la utilización del mismo. Los resultados concluyeron una adecuada calidad metodológica de la misma. Específicamente se obtuvieron muy buenas calificaciones en los dominios “Rigor en la elaboración” (calificación 88%) e “Independencia editorial” (calificación 100%). Así mismo la evaluación global de la guía fue considerada por el grupo evaluador como muy buena por lo que puede ser considerada como base de las recomendaciones.	
Búsqueda de actualización	Se realizó una actualización de la guía para el periodo de tiempo entre Sep. 2011 y Enero 2012, usando las bases de datos Medline y EMBASE con los mismos términos empleados por los desarrolladores de la guía. Específicamente se usaron los términos: URINE [analysis, microbiology] AND neonatal sepsis.
Selección de estudios	No se identificó información adicional relevante.
Información adicional	Tablas de evidencia

Capítulo 4: Tratamiento de sepsis neonatal temprana.

Pregunta clínica 18

Pregunta: 18. ¿En recién nacidos con sepsis neonatal temprana el uso del esquema de ampicilina mas aminoglucósido como primera línea de tratamiento disminuye el riesgo de mortalidad?	
Tópico	Tratamiento infección neonatal temprana.
Usuarios	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que frente a un recién nacido con sospecha de infección neonatal temprana debe decidir que antibióticos iniciar.
Escenario	Unidades de recién nacidos de niveles II a IV de complejidad de atención.
Población Diana	Recién nacidos a término y prematuros con sospecha de infección neonatal temprana.
Alternativas identificadas	-Aminopenicilina mas gentamicina. -Bencilpenicilina mas gentamicina. -Cefalosporina de tercera generación
Desenlaces	-Modificación en la mortalidad y morbilidad secundaria a infección neonatal temprana.
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se identificó una guía de práctica clínica que contesta directamente la pregunta planteada. La guía NICE: Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection (NICE, 2012). Esta guía fue evaluada utilizando el Instrumento AGREE II por 3 evaluadores previamente entrenados en la utilización del mismo. Los resultados concluyeron una adecuada calidad metodológica de la misma. Específicamente se obtuvieron muy buenas calificaciones en los dominios "Rigor en la elaboración" (calificación 88%) e "Independencia editorial" (calificación 100%). Así mismo la evaluación global de la guía fue considerada por el grupo evaluador como recomendable con modificaciones para optimizar la aplicabilidad local.	
Búsqueda de actualización	En la actualización de la búsqueda de la guía no se obtuvieron estudios relevantes para responder las preguntas de investigación.
Selección de estudios	No se identificó información adicional relevante.
Información adicional	Ver estrategia de búsqueda de guías de práctica clínica.

Pregunta clínica 19 y 20

Pregunta: 19. ¿En recién nacidos con sospecha de infección neonatal con resultado de hemocultivos negativos, cual es la duración del tratamiento recomendado para disminuir la mortalidad? 20. ¿En recién nacidos con sospecha de infección neonatal con resultado de hemocultivos positivos, cual es la duración del tratamiento recomendado para disminuir la mortalidad?	
Tópico	Tratamiento infección neonatal temprana.
Usuarios	Médicos (generales, pediatras, neonatólogos) que ante la presencia de un recién nacido con sospecha de infección deben evaluar el tiempo de administración de antibióticos.
Escenario	Unidades de cuidado neonatal de niveles II a IV de complejidad.
Población Diana	Recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal temprana o sepsis probada.
Alternativas identificadas	-Duracion de tratamiento con hemocultivo negativo: 36 horas vs 48 horas vs 72 horas -Duracion de tratamiento con hemocultivo positivo: 5 dias vs 7 dias vs 10 dias
Desenlaces	-Modificación en la mortalidad y morbilidad secundaria a infección neonatal temprana.
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Para contestar la pregunta sobre Duracion de tratamiento con hemocultivo negativo se realizó una búsqueda de la literatura identificando una guía (NICE 2012) de práctica	

clínica que contesta directamente la pregunta planteada. La guía NICE: Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. Esta guía fue evaluada utilizando el Instrumento AGREE II por 3 evaluadores previamente entrenados en la utilización del mismo. Los resultados concluyeron una adecuada calidad metodológica de la misma. Específicamente se obtuvieron muy buenas calificaciones en los dominios “Rigor en la elaboración” (calificación 88%) e “Independencia editorial” (calificación 100%). Así mismo la evaluación global de la guía fue considerada por el grupo evaluador como muy buena por lo que puede ser considerada como base de las recomendaciones. Para contestar la pregunta sobre duración de tratamiento con hemocultivos positivos, se uso la misma guía de NICE en donde 59 fueron incluidos en el análisis de los diferentes tópicos sobre manejo antibiótico y ninguno de ellos respondió específicamente la pregunta respecto a la óptima duración del manejo antibiótico en pacientes con sepsis neonatal temprana confirmada (con reportes de hemocultivos positivos). Por tanto la recomendación se baso en consenso de expertos.	
Búsqueda de actualización	En la actualización de la búsqueda de la guía no se obtuvieron estudios relevantes para responder las preguntas de investigación.
Selección de estudios	No se identificó información adicional relevante.
Información adicional	Ver estrategia de búsqueda de guías de práctica clínica.

Búsqueda de Guías de Práctica Clínica

De acuerdo con la jerarquía de la evidencia iniciamos nuestra búsqueda de guías sistemáticas en las bases proporcionadas y sugeridas por la guía de guías. Especialmente se realizaron búsquedas en las siguientes bases de guías: National Guideline Clearinghouse, Guía Salud y Canadian Medical Association. Adicionalmente se buscaron guías desarrolladas por grupos internacionales con amplia trayectoria en el desarrollo de guías de práctica clínica incluyendo los siguientes grupos; NICE National Institute for Clinical Excellence, SIGN, Scottish Intercollegiate Network, NZGG, New Zealand Guidelines Group. Si se conocía que algún grupo trabajara con un tema específico se buscaron guías en su página electrónica. Los términos específicos utilizados en las búsquedas y los resultados de las mismas se presentan en la siguiente tabla 1

Estrategia de búsqueda de guías de práctica clínica.					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/Encontrados	Preseleccionados/Resultados tamizaje
National Guideline Clearinghouse	Neonatal sepsis	Guías de práctica clínica	Incepción – octubre 2011	2/29	0/2
Guía salud	Sepsis neonatal	Guías de práctica clínica	Incepción – octubre 2011	0/2	0/0
Canadian Medical Association	Neonatal sepsis	Guías de práctica clínica	Incepción – octubre 2011	1/2	0/1
NICE, National Institute for Clinical Excellence	Neonatal sepsis	Guías de práctica clínica	Incepción – Enero 2012	2/2	0/2
SIGN, Scottish Intercollegiate	Neonatal sepsis	Guías de práctica clínica	Incepción – octubre 2011	0/0	0/0

Network					
NZGG, New Zealand Guidelines Group	Neonatal sepsis	Guías de práctica clínica	Incepción – octubre 2011	0/0	0/0