



BUAP

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

**HOSPITAL GENERAL DE PUEBLA
"DR. EDUARDO VÁZQUEZ NAVARRO"**

**TÍTULO:
EVOLUCIÓN DEL USO EMPÍRICO DE ANTIBIÓTICOS EN RECIÉN NACIDOS
DE UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES EN UN
HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL.**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA



PRESENTA:

BRENDA LOOHVANA RUIZ CANSECO

DIRECTORES:

**DRA. DEISY HERRERA HUERTA
ASESOR EXPERTO**

**DR. MANUEL GIL VARGAS
ASESOR METODOLÓGICO**

HEROICA PUEBLA DE ZARAGOZA A 06 ENERO 2023



Secretaría
de Salud
Gobierno de Puebla



Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N
Departamento de Enseñanza e Investigación

FORMATO DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

INSTRUCTIVO: Este formato será elaborado en original y copia, permaneciendo el original en la Jefatura de Enseñanza y la copia en poder del autor. De faltar algunas firmas no podrá imprimirse la investigación.

Por medio de la presente me dirijo al Comité de Investigación del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N, para informar que autorizo la impresión de Tesis del Protocolo denominado: **"EVOLUCIÓN DEL USO EMPÍRICO DE ANTIBIÓTICOS EN RECIÉN NACIDOS DE UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL"**

Con número de registro: _____

De la Dra. Brenda Loohvana Ruiz Canseco


Para la obtención del título de la Especialidad de Pediatría

Fecha: 06 de Enero 2023

Director de Tesis

Dra. Deysi Herrera Huerta

Nombre


Firma

Co. Director de Tesis

Dr. Manuel Gil Vargas

Nombre


Firma

Se autoriza impresión de Tesis



DR. JUAN ALBERTO CARRASCO VILLANUEVA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

FECHA: 06/01/23

AGRADECIMIENTOS

A mis padres:

Gracias a mis padres por ser los principales promotores de mis sueños, gracias a ellos por confiar y creer en mí y mis expectativas, además de haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este trabajo. Me formaron con reglas, motivándome día con día para alcanzar mis anhelos.

Gracias madre y padre.

ÍNDICE

INDICE DE TABLAS	1
ABREVIATURAS.....	2
RESUMEN	3
I. ANTECEDENTES	4
A. ANTECEDENTES GENERALES	4
B. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	8
II. JUSTIFICACION.....	15
III. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	15
IV. OBJETIVOS	16
A. Objetivo general:.....	16
B. Objetivos específicos:.....	16
V. MATERIAL Y MÉTODOS	16
A. DISEÑO DE ESTUDIO.....	16
B.. SUJETO DEL ESTUDIO	16
C. TIPO DE MUESTREO	16
D. UNIDAD DE ANÁLISIS.....	16
E. DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN	16
F. CRITERIOS DE SELECCIÓN:.....	17
1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	17
2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	17
3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	17
G. ESTRATEGIA DE MUESTREO	17
H. VARIABLES DE ESTUDIO (Tabla 3)	18
I. RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	19
1. FUENTES DE INFORMACIÓN.....	19
2. INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	19
3. VALIDEZ Y CONSISTENCIA.....	19
4. PROOPUESTA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
VI. ASPECTOS BIOÉTICOS.....	19
VII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES (Tabla 4).....	20

VIII.	RESULTADOS	21
IX.	DISCUSIÓN.....	25
X.	CONCLUSIONES	27
A.	PROPUESTAS	27
B.	RECOMENDACIONES	27
C.	APLICACIONES	28
XI.	BIBLIOGRAFÍA.....	29

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Antibióticos sugeridos para el manejo de sepsis neonatal	6
Tabla 2. Conductas clínicas según el riesgo de sepsis	12
Tabla 3. Variables de estudio	18
Tabla 4. Cronograma de actividades	20
Tabla 5. Variables entre grupos según la duración del esquema antimicrobiano	22
Tabla 6. Asociación de sepsis neonatal tardía con la duración del esquema antimicrobiano..	23
Tabla 7. Asociación de enterocolitis necrosante con la duración del esquema antimicrobiano	23
Tabla 8. Asociación del uso de catéter central con la duración del esquema antimicrobiano..	23
Tabla 9. Asociación del uso de ventilación mecánica con la duración del esquema antimicrobiano	24

ABREVIATURAS

BLEE: beta- lactamasas de espectro extendido

ECN: Enterocolitis necrosante

GNB: bacilos gran negativos

G.: gramos

Kg: Kilogramos

SDG: semanas de gestación.

UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Hasta 95% de los recién nacidos ingresados a las UCIN reciben empíricamente antibióticos por sospecha de sepsis neonatal temprana, pero sólo 1% a 5% de ellos tiene hemocultivos positivos. Esto se ha relacionado con sepsis neonatal tardía, enterocolitis necrosante, resistencia antimicrobiana y aumento en los días de estancia intrahospitalaria, uso de catéteres centrales y ventilación mecánica.

OBJETIVO: Determinar la evolución del uso empírico de antibióticos en recién nacidos de una unidad de cuidados intensivos en un hospital de segundo nivel

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo, que se realizó en expedientes de pacientes que hayan ingresado al servicio de UCIN, con inicio empírico de antibióticos en los primeros 3 días de vida, los expedientes fueron seleccionados por muestreo no probabilístico en el Hospital General de Puebla "Dr. Eduardo Vázquez Navarro" durante el periodo de febrero 2019 a julio 2022.

RESULTADOS: Participaron 40 pacientes 38% hombres y 62% mujeres divididos en 4 grupos de acuerdo a la duración del esquema antimicrobiano 1-3 días (n= 10), 4-7 días (n=12), 8-14 días (n=13) y 15 días o más (n=4). A todos se les inició esquema antimicrobiano con ampicilina más amikacina intravenosa y se les tomó muestra de hemocultivo al 82% de ellos. El 100% de estas muestras resultaron negativas a los 7 días. 25% de los recién nacidos se les suspendió el tratamiento antimicrobiano antes de los 3 días. El 42 % continuó con el mismo esquema (n=23), mientras que el 75% fue progresado a otros fármacos como cefotaxima (n= 8) y meropenem más vancomicina (n=9). 22% requirió ventilación mecánica, 68% catéteres centrales, 38% y 7% presentaron sepsis neonatal tardía y enterocolitis necrosante respectivamente.

CONCLUSIONES: El uso empírico de antibióticos en los recién nacidos se relaciona con el aumento en los días de estancia intrahospitalaria, el uso de catéteres venoso centrales, ventilación mecánica y con el desarrollo de sepsis neonatal tardía, no así con la enterocolitis necrosante.

PALABRAS CLAVE: esquema empírico, enterocolitis necrosante, sepsis neonatal.

I. ANTECEDENTES

A. ANTECEDENTES GENERALES

La sepsis neonatal es uno de los diagnósticos más comunes e ineficientes del medio hospitalario ya que cuenta con signos y síntomas a nivel de todos los aparatos y sistemas del organismo que incluyen apnea, distress respiratorio, taquicardia, hipotensión, alteraciones en la perfusión, convulsiones, irritabilidad, hipotonía, vómitos, ictericia, sangrado, hipoglucemias, etc. (1)

Está determinada por la presencia de cultivos microbiológicos positivos de sangre o de líquido cefalorraquídeo durante las primeras 72 horas después del nacimiento además de factores de riesgo y sospecha clínica de infección. (2)

Para confirmar su diagnóstico se requieren síntomas compatibles y pruebas de laboratorio que comprueben la infección, en todo neonato con sospecha de sepsis se debe realizar al menos un hemocultivo con un mínimo de 1 ml de sangre, cultivo de orina o aspirado de la cánula endotraqueal al momento de intubación del paciente. (3)

De los recién nacidos ingresados a una unidad de cuidados intensivos neonatales se estima que hasta el 70% recibe tratamiento antimicrobiano por sepsis neonatal temprana. (3) sin embargo, no más del 30% cursan con infección comprobada.(4)

Durante el año 2013, la sepsis neonatal temprana asociada a otras infecciones graves fueron las responsables de 430 000 muertes lo que representa aproximadamente 15% del total de muertes neonatales. (4)

En México representa un problema de salud pública y su incidencia se estima en 2202 casos por cada 100 000 recién nacido vivos, con una mortalidad entre el 11 y 19% de los casos. (5)

El riesgo de infección aumenta con el bajo peso al nacer debido a la disminución de la función de los neutrófilos y las bajas concentraciones de inmunoglobulinas que aumentan la susceptibilidad de los recién nacidos a la infección invasiva. (6)

Los recién nacidos con peso muy bajo al nacimiento (menores de 1200 g) tienen como promedio 1.2 episodios de sospecha de sepsis durante los primeros meses de vida, y el 15% presentan sepsis neonatal tardía confirmada. La prevalencia de infección es incluso más alta en recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacimiento (menos de 1000 g) con hemocultivo positivo en al menos 40% de los casos. (7)

Un componente esencial para el manejo de sepsis es el inicio inmediato de terapia antimicrobiana (1) ya que reduce la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad. (8)

La gran dificultad que enfrentamos es distinguir entre aquellos neonatos con signos de sepsis temprana de aquellos con condiciones no infecciosas que simulan infección, por ejemplo: taquipnea, síndrome de dificultad respiratoria, síndrome de aspiración de meconio, neumotórax, anomalías congénitas (fistula traqueoesofágica, atresia de coanas y hernia diafragmática) (9)

Otras posibles causas incluyen infecciones virales, fúngicas y parasitarias cuyo tratamiento no amerita terapia antimicrobiana. (4)

De los recién nacidos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales se estima que hasta el 70% recibe tratamiento antimicrobiano por esta causa. (3)

Iniciar el tratamiento antimicrobiano requiere la identificación correcta de los recién nacidos de riesgo como aquellos con antecedentes de ruptura prematura de membranas, coriomionitis materna y obesidad, así como datos clínicos sugestivos de infección. (5)

Debe tomar en cuenta la resistencia antimicrobiana local (4) y las condiciones especiales que pueden presentarse en los pacientes como defectos de la pared abdominal, malformaciones de vías urinarias o defectos del tubo neural (5) así como ajustar las dosis terapéuticas tomando en cuenta la edad gestacional, días de vida extrauterina y el peso al nacimiento.(10)

Sin embargo el inicio y la duración del tratamiento suele ser arbitrario y no se basa en los resultados del hemocultivo, sino en la percepción del riesgo de infección por parte del médico. (11)

Los enfoques aceptados para determinar la necesidad de evaluación por laboratorio y el inicio empírico de antibióticos incluyen: categorizar factores de riesgo, observación clínica y el uso de una calculadora de sepsis neonatal temprana. (4)

Es más frecuente sospechar el diagnóstico de sepsis neonatal temprana que el de tardía, los gérmenes más frecuentemente encontrados en esta son enterobacterias como Klebsiella y E. coli. (4)

El esquema empírico de antibióticos debe incluir agentes activos contra el estreptococo del grupo B y otros microorganismos frecuentes que causan sepsis neonatal. (4)

En México, los antibióticos más utilizados lo constituyen la ampicilina más un aminoglucósido

(gentamicina o amikacina) (gpc). En cambio las guías NICE recomiendan el inicio de bencilpenicilina intravenosa a dosis de 25 mg/kg con gentamicina 5 mg/kg, previa toma de hemocultivos y niveles de proteína C reactiva.(12)

El regimen de ampicilina y gentamicina cubre los gérmenes que más comúnmente causan sepsis neonatal precoz. El espectro de la ampicilina es adecuado para *Streptococcus agalactiae* y para listeria, que ocurre muy rara vez entre nosotros. La gentamicina tiene un espectro adecuado para gérmenes gram negativos y especialmente para *Escherichia coli*. (13)

El origen o foco de infección causante de la sepsis neonatal temprana es otro factor influyente en la elección del antimicrobiano. (4) Ver tabla 1.

Tabla 1: Antibióticos sugeridos para el manejo de sepsis neonatal

Terapia empírica	Antibióticos
Sepsis neonatal temprana	Ampicilina + gentamicina
Sepsis neonatal tardía (adquirida en comunidad)	Ampicilina + cefotaxime o ceftazidime o cefepime
Sepsis neonatal tardía (hospitalizado desde el Nacimiento)	Gentamicina + vancomicina
Sospecha de meningitis (inicio temprano)	Ampicilina + gentamicina
Sospecha de meningitis (adquirida en comunidad)	Ampicilina + gentamicina + cefalosporina *
Sospecha de meningitis (hospitalizado desde el nacimiento),	Gentamicina + vancomicina + cefalosporina de amplio espectro*
Sospecha de neumonía	Ampicilina + gentamicina
Sospecha de infección de piel y tejidos	Vancomicina + gentamicina
Sospecha de infección relacionada a catéter	Vancomicina y gentamicina
Infección por microorganismos gastrointestinales	Ampicilina + gentamicina+ vancomicina.

- * Ceftazidima, cefepime o cefotaxima.

Fuente: Morven S Edwards. Características clínicas, evaluación y diagnóstico de sepsis en recién nacidos a término y prematuros tardíos.

Aquellos recién nacidos con adecuada apariencia clínica que presentan factores de riesgo para sepsis neonatal temprana deben ser vigilados durante 36-48 horas. (4)

La duración del tratamiento se basará en los resultados de los cultivos de líquidos corporales de los

recién nacidos, exámenes de laboratorio, como marcadores inflamatorios y la evolución clínica del paciente, suspendiéndose entre las 36 y 72 horas después del inicio si los resultados son negativos.

(5)

En caso de cultivos positivos los antibióticos deben continuar para completar 7 días, de lo contrario deben ser suspendidos excepto en aquellos pacientes que no han evolucionado favorablemente, tienen alta sospecha de infección o cuentan con exámenes de laboratorio positivos, por ejemplo concentraciones altas de proteína C reactiva. (12)

B. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Actualmente no se cuenta con criterios diagnósticos para “sospecha de sepsis neonatal”, sin embargo la mayoría de las veces este se asume como motivo de ingreso (10) provocando que el 65%-95% de los recién nacidos reciban empíricamente antibióticos por esta causa, sin embargo sólo el 1% a 5% de ellos tiene hemocultivos positivos. (6)

El mal uso y abuso de antibióticos ha sido propuesta como la responsable de aproximadamente el 30% de las muertes por sepsis neonatal a nivel mundial, sobre todo en países en vías de desarrollo. (14)

El ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales por sospecha de sepsis neonatal provoca que el recién nacido sea separado de la madre, se incrementen los días de estancia intrahospitalaria, las muestras de laboratorio y de estudios de imagen, así como los procedimientos invasivos en el neonato como punción lumbar, punción transfontanelar, uso de sondas y catéteres venosos centrales. (10)

Entre otras consecuencias se incluyen los efectos adversos de los antibióticos usados innecesariamente, resistencia bacteriana, dolor (punciones, muestras de laboratorio) y sobreinfecciones (micóticas u otras), lo que representa gastos significativos en salud por uso innecesario de medicamentos, aumento en tomas de laboratorio, días de internación, tiempo de personal de salud y otros. (6)

Es importante recordar que para eliminar la cantidad total de fármaco administrado al recién nacido depende de la tasa de filtración glomerular, el riñón neonatal tiene una capacidad reducida para excretar agentes antibacterianos como los aminoglucósidos. Como consecuencia, los recién nacidos necesitan más tiempo para limpiar sus cuerpos inmaduros de los agentes antimicrobianos administrados. (15)

La colonización bacteriana del intestino neonatal tiene una función inmunomoduladora durante los primeros días de vida (16) por lo que existen preocupaciones sobre el desarrollo de la microbiota intestinal de los recién nacidos expuestos a antibióticos (incluidos los maternos), con un efecto potencial en la salud intestinal tardía y la inmunidad.(17)

Estos fármacos pueden alterar las características taxonómicas, genómicas y funcionales de la microbiota intestinal. Estas disbiosis incluyen la pérdida de taxones clave, diversidad taxonómica reducida, cambios metabólicos y crecimiento de organismos patógenos. Con la terapia antibiótica

perinatal se ha observado una mayor abundancia no solo de Enterococcus, sino también de bacterias patógenas, como Enterobacteriaceae, Streptococcus, Pseudomonas y Clostridium difficile. (18)

En recién nacidos de muy bajo peso al nacer, los antibióticos alteran la flora intestinal, debilitan la barrera epitelial intestinal y aumentan la producción de las citoquinas inflamatorias, lo que provoca la colonización de agentes patógenos en el tracto gastrointestinal, (19) llegando a causar inflamación, hemorragia o necrosis de las capas de la pared intestinal, lesiones que son características de la enterocolitis necrosante.(16)

En neonatos que reciben terapias prolongadas con antibióticos (7-10 días) tienen una menor diversidad de microbiota en los primeros días de vida, mientras que los expuestos a terapias cortas con antibióticos tienen una distribución más uniforme de los diversos géneros. (11)

En aquellos con peso extremadamente bajo al nacimiento y de muy bajo peso al nacimiento se encontró una asociación entre la terapia antibiótica inicial prolongada (definida como antibióticos iniciados en menores de 3 días de edad y continuados durante más de 5 días) y el riesgo subsiguiente de ECN o muerte. (20)

El riesgo de desarrollar enterocolitis necrotizante se asoció a la duración del tratamiento, aumentando hasta 20% por día de exposición a antibióticos de amplio espectro. (21)

En un estudio realizado en Chile se observó que de 213 recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento que recibieron terapia empírica antimicrobiana, 20 de ellos desarrollaron enterocolitis necrotizante confirmada y la mitad de ellos ameritaron tratamiento quirúrgico. (19)

Alexander et. Al. realizó un estudio en el que el 24,4 % de los casos de los pacientes con antibióticos desarrollaron enterocolitis necrosante en comparación al 4,0 % de los pacientes sin ellos. El grado de enterocolitis necrosante fue: IA (2/2), IB (2/0), IIA (2/0) y IIIB (1/0) (22)

Se ha observado también que la incidencia de sepsis neonatal tardía en la población expuesta a antibióticos es mayor en comparación con la población no expuesta. (22) Se define como aquella que está asociada al cuidado de la salud y se presenta entre el 0.6-14.2% de los pacientes ingresados a la UCIN.(10)

Se debe sospechar de infección nosocomial en aquellos pacientes con 48-72 horas de estancia intrahospitalaria, se puede presentar más de un episodio de infección lo que eleva la mortalidad de los pacientes hasta 50%. (23)

La morbilidad y la mortalidad de los episodios de sepsis adquirida en el hospital son altas, con morbilidades que incluyen una mayor duración de la ventilación mecánica y la estancia hospitalaria, y retrasos en el establecimiento de la alimentación. Se ha demostrado que los bebés prematuros con infección durante el período neonatal tienen más probabilidades de sufrir un deterioro del desarrollo neurológico, incluido el desarrollo cognitivo, que los bebés no infectados.(24)

Entre aquellos que han recibido el tratamiento empírico antimicrobiano se han obtenido hemocultivos positivos a: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Candida spp.*, microorganismos que son adquiridos con mayor frecuencia en el medio intrahospitalario,(22)

Diversos estudios han reportado el rápido desarrollo de resistencia antimicrobiana cuando ha sido utilizada la cefotaxima como tratamiento inicial de sepsis neonatal temprana y el uso prolongado de cefalosporinas de tercera generación como factor de riesgo para candidiasis. (9)

El uso excesivo de cefalosporinas de tercera generación favorece la aparición de cepas de GNB productoras de BLEE. La exposición a estos antibióticos así como de carbapenémicos también se ha asociado con la aparición de candidiasis invasiva, su incidencia entre los centros varió del 2,4 % al 20,2 % y se correlacionó con el promedio de días de uso de antimicrobianos de amplio espectro en recién nacidos con cultivos estériles durante su hospitalización. (21)

Mientras que se ha demostrado que la profilaxis prenatal contra la infección por estreptococos del grupo B aumenta las infecciones asociadas con *E. coli* resistente, los antibióticos como la ampicilina y las cefalosporinas de tercera generación se asociaron al crecimiento de microorganismos gramnegativos productores de b-lactamasa de espectro extendido (BLEE), estos agentes aumentan considerablemente cuando los antibióticos se continúan durante más de tres días. (25)

Por lo que el uso descontrolado de antibióticos en las unidades de cuidados intensivos neonatales se ha provocado la infección de distintos aparatos y sistemas principalmente a nivel pulmonar y en vías urinarias. (23)

En recién nacidos pretérmino o de peso bajo o muy bajo al nacimiento, cada día adicional de exposición a antibióticos en los primeros 14 días de vida se asoció con un mayor riesgo de muerte o displasia broncopulmonar (DBP) de mayor gravedad y lesiones cerebrales severas,(26) en cambio en recién nacidos de término se ha encontrado mayor riesgo de desarrollo de asma durante la infancia.(27)

Por todo esto es necesario el desarrollo de programas y guías para la administración de antibióticos enfocados en la selección, dosis y duración adecuada de estos medicamentos que ayuden a reducir sus efectos adversos. (17)

La calculadora de riesgo para sepsis neonatal es una herramienta reciente que involucra un método de evaluación de riesgo multivariable sintetizando los factores de riesgo y la condición clínica del recién nacido para proporcionar una probabilidad de sepsis neonatal temprana para cada bebé, esta herramienta disminuye el inicio de antibióticos en las primeras 24 horas de vida. (28)

A medida que surge el conocimiento del microbioma neonatal, la importancia de minimizar la exposición a los antibióticos para disminuir la enterocolitis necrosante, así como otras secuelas como el asma, la obesidad, la enfermedad inflamatoria intestinal y los trastornos neurológicos, es primordial. (6)

El uso rutinario de antibióticos en recién nacidos prematuros de "bajo riesgo" no parece tener ningún efecto protector, y reduce la producción de hemocultivos positivos entre los bebés con sepsis clínica. (23)

En algunas ocasiones se presentan agentes endémicos resistentes en las unidades de cuidados intensivos neonatales lo que podría evitarse si se pone en marcha un programa de control de infecciones que incluya el uso dirigido de antimicrobianos.(21)

En un estudio realizado por Gustavsson L.: "la administración limitada de antibióticos pero dirigida por las guías más recientes para su manejo, contribuyen a la reducción del uso de su uso en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento hasta en un 31%, además la proporción de regímenes basados en meropenem disminuyó significativamente, desde casi 70% de los tratamientos otorgados hasta menos del 45%. Esto se logró sin incrementar los efectos adversos, a pesar de que la mayoría de los pacientes tenían riesgo elevado de presentar complicaciones por prematurez" (7)

Por lo tanto el uso de estos medicamentos en los recién nacidos debe limitarse a aquellos pacientes que tengan infección comprobada y debe elegirse tomando en cuenta el contexto clínico y estudios de laboratorio. (3)

Los médicos deben desarrollar con cautela guías prácticas locales basadas en una revisión integral de la evidencia, las condiciones contextuales y prácticas locales (p. ej., la viabilidad de un control clínico frecuente de los lactantes en riesgo), la tasa inicial de SNT y las preferencias y valores de los padres. Las pautas deben ir acompañadas de un seguimiento riguroso de las consecuencias

imprevistas para garantizar en última instancia que se alcance el objetivo de lograr un equilibrio entre el tratamiento temprano de la SNT y la evitación de antibióticos innecesarios.(28)

Podría utilizarse la terapia empírica inicial asegurando la cobertura de los principales agentes causales. (21)

La única intervención aprobada para disminuir la incidencia de sepsis neonatal temprana es el tratamiento materno con antimicrobianos intravenosos para la prevención de infección por GBS. La profilaxis adecuada se realiza con penicilina, como tratamiento de primera línea, ampicilina o cefazolina administradas 4 horas antes del nacimiento.(16)

Si la mujer embarazada no recibió ningún antibiótico justo antes o durante el parto. Es muy recomendable no utilizar cefalosporinas de tercera generación, porque estos agentes son fuertes inductores de β -lactamasas, en particular AmpC producida por la mayoría de las especies de Enterobacteriaceae que pueden pasar del cromosoma al plásmido. (3)

La conducta a seguir para el inicio de antibióticos en los recién nacidos podría basarse en la siguiente propuesta: ver tabla 2 (3)

Tabla 2: Conductas clínicas según el riesgo de sepsis

Conductas clínicas según el riesgo de sepsis		
Condición clínica	Riesgo estimado de sepsis	Conducta
Recién nacidos asintomáticos	0,21%	Observaciones continuas y en serie que permiten en estos bebés evitar el uso innecesario de antibióticos
Recién nacidos con síntomas	11%	Hemocultivos y antibióticos inmediatamente, sin demora, con ingreso a UCIN
Recién nacidos con presentación clínica dudosa	2,6%	Obtener un hemocultivo y controlar los signos clínicos cada 4 horas durante al menos 24 horas sin separar al niño de su madre. El tratamiento con antibiótico se realizará según los resultados o la persistencia de síntomas sugestivos.

Fuente: Cardetti M, Rodríguez S, Sola A. Use (and abuse) of antibiotics in perinatal medicine. Anales de Pediatría [Internet]. 2020;93(3):207.e1-207.e7.

Otra estrategia podría ser el seguimiento estricto de las guías más recientes sobre sepsis neonatal. (16)

Los retos para el personal de salud serían los siguientes: (a) Identificar adecuadamente a los neonatos con alta sospecha de sepsis neonatal e iniciar terapia antimicrobiana temprana, (b) distinguirlos de los pacientes de “alto riesgo” o con características clínicas que no requieran tratamiento y (c) retirar la terapia antimicrobiana una vez descartada la sepsis neonatal temprana, para así evitar las complicaciones que este pueda provocar en los recién nacidos. (9)

En caso de sospecha de una infección de aparición temprana, se debe administrar tan pronto como sea posible una combinación de un antibiótico con un patrón de destrucción dependiente del tiempo, como un antibiótico betalactámico, y un antibiótico con un patrón de destrucción dependiente de la concentración, como un aminoglucósido.(15)

Los antibióticos se pueden suspender de manera segura y apropiada en recién nacidos con posible sepsis de inicio tardío y cultivos negativos a las 48 h porque los hemocultivos se vuelven positivos dentro de las 48 h en el 98% de los casos.(20)

Las cefalosporinas de tercera generación sólo deben utilizarse en situaciones clínicas en las que exista una alta sospecha de meningitis o shock séptico. En el raro caso de que se sospeche una cepa de BLEE, el tratamiento de elección debe ser un carbapenem como el meropenem. (15)

Aunado a estas estrategias podríamos incluir otras medidas como la alimentación de los recién nacidos con leche materna que se asocia con menores tasas de infecciones en comparación con la alimentación con fórmula. La absorción oral de la mayoría de los agentes antibacterianos es errática en los recién nacidos y casi siempre disminuirá la biodisponibilidad del fármaco. La administración intramuscular no solo es dolorosa, sino que la biodisponibilidad del fármaco depende claramente de la perfusión muscular y, si el recién nacido está enfermo, la perfusión es claramente inferior a la óptima y reducirá la disponibilidad del fármaco de forma impredecible. Por lo tanto, la administración intravenosa es la vía preferida en los recién nacidos. (15)

Finalmente el uso de antibióticos podría reducirse identificando correctamente al recién nacido con factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal temprana y apegándose correctamente a las guías más recientes creadas para su tratamiento. Ver Figura 1. (20)

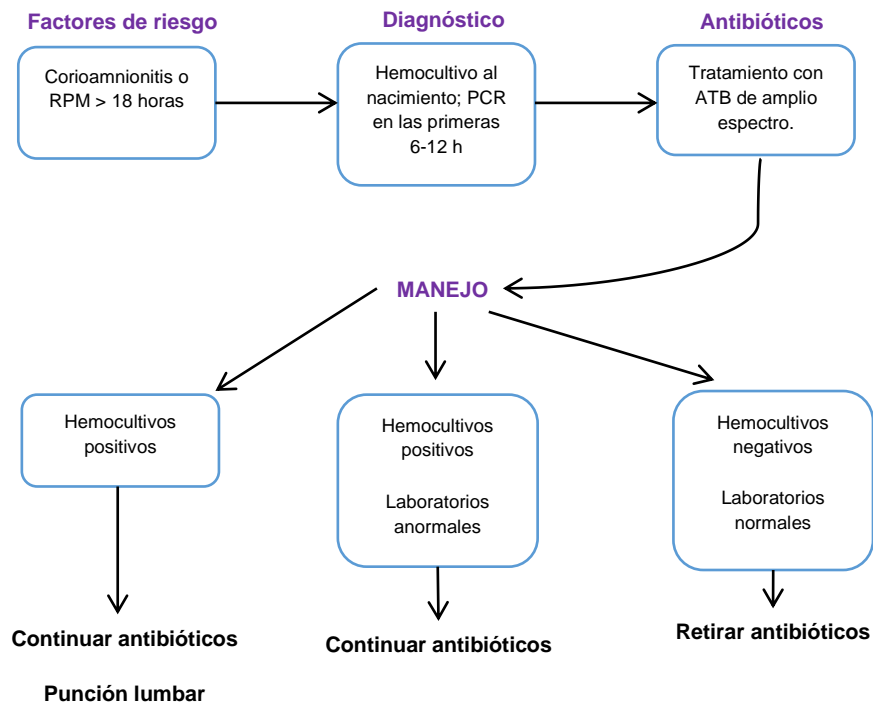


Figura 1: Evaluación de recién nacidos asintomáticos con factores de riesgo para sepsis.

Manzoni P, Dall'Agnola A. Reducing unnecessary antibiotic exposure in preterm neonates: an achievable goal. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2016;16(10):1094–6.

II. JUSTIFICACION

Los antibióticos son los fármacos más utilizados en las unidades de cuidados intensivos neonatales debido a que la sepsis neonatal forma parte de los principales diagnósticos de ingreso, sin embargo en la mayoría de los casos se inician tomando en cuenta solo la experiencia del personal médico, sin datos clínicos, factores de riesgo, ni toma de hemocultivos o pruebas de laboratorios que justifiquen su uso, causando la prolongación del tratamiento, aumento de días de estancia intrahospitalaria, uso de cateteres centrales, aumento en la mortalidad y Desarrollo de enfermedades como enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal tardía e incluso daño neurológico y displasia broncopulmonar como complicaciones a largo plazo.

III. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

De los recién nacidos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales se estima que hasta el 70% recibe tratamiento antimicrobiano por sepsis neonatal temprana. En México representa un problema de salud pública y su incidencia se estima en 2202 casos por cada 100 000 recién nacido vivos, con una mortalidad entre el 11 y 19% de los casos, sin embargo o más del 30% cursan con infección comprobada.

En la mayoría de los casos se inicia el tratamiento antimicrobiano sin tomar en cuenta factores de riesgo, datos de respuesta inflamatoria sistémica o guías dirigidas al tratamiento de enfermedades infecciosas, los cuales se prolongan de manera innecesaria.

Lo que nos lleva a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cómo es la evolución del uso empírico de antibióticos en recién nacidos de una unidad de cuidados intensivos neonatales en un hospital de segundo nivel?

IV. OBJETIVOS

A. Objetivo general:

Determinar la evolución del uso empírico de antibióticos en recién nacidos de una unidad de cuidados intensivos en un hospital de segundo nivel

B. Objetivos específicos:

- Clasificar a los recién nacidos de acuerdo al peso al nacimiento.
- Calcular la edad gestacional en los recién nacidos.
- Identificar los factores de riesgo para sepsis neonatal temprana.
- Identificar cultivos positivos en nuestros pacientes.
- Cuantificar los días de antibióticos.
- Identificar los gérmenes causantes de sepsis neonatal tardía.
- Cuantificar los días de estancia intrahospitalaria.
- Identificar la sepsis neonatal tardía en los recién nacidos.
- Determinar la presencia de enterocolitis necrosante.
- Reportar el uso de catéteres venosos centrales en los recién nacidos.
- Reportar el uso de ventilación mecánica en los pacientes.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

A. DISEÑO DE ESTUDIO

Por la asignación del agente: Observacional.

Finalidad del estudio: Analítico

Temporalidad: Transversal.

Por la recolección de los datos: Retrospectivo.

B. SUJETO DEL ESTUDIO

Expedientes de pacientes con inicio empírico de antibióticos al momento del ingreso al Hospital General Dr, Eduardo Vázquez Navarro.

C. TIPO DE MUESTREO

No probabilístico por conveniencia

D. UNIDAD DE ANÁLISIS

Cada uno de los expedientes del servicio de Pediatría del Hospital General Dr Eduardo Vázquez Navarro.

E. DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Expedientes de pacientes con inicio empírico de antibióticos al momento del ingreso al Hospital

General Dr, Eduardo Vázquez Navarro.

F. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes de recién nacidos entre 0 y 3 días de vida al momento del ingreso al hospital.
- Expediente clínico de recién nacidos con uso empírico de antibióticos al momento del ingreso al hospital.
- Expediente clínico de recién nacidos con uso de antibióticos y con desarrollo de sepsis neonatal tardía durante su estancia hospitalaria

2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal.
- Pacientes con cultivos positivos o evidencia de infección en el momento de ingreso al hospital.
- Expedientes clínicos ilegibles o incompletos.

3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expedientes clínicos de pacientes que fueron trasladados a otra unidad.

G. ESTRATEGIA DE MUESTREO

- Muestreo no probabilístico

H. VARIABLES DE ESTUDIO (Tabla 3)

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	MEDICIÓN
Peso	Medida de propiedad de los cuerpos	Valoración en las notas del expediente clínico	Cuantitativa	Razón	Kilogramos
Peso al Nacimiento	Medida de propiedad de los cuerpos al nacimiento	Se toma de las notas de ingreso y certificado de Nacimiento	Cuantitativa	Razón	Peso bajo / Peso muy bajo/ Peso extremadamente bajo
Sexo	Características biológicas, psicológicas, culturales y sociales que definen la sexualidad de un individuo	Se toma a partir de observar al paciente	Cualitativo	Nominal	Femenino/ masculino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Se toma a partir de su nacimiento	Cuantitativa	Razón	Días
Edad gestacional	Edad de un embrión, un feto, o un recién nacido desde el primer día de la última regla	Se toma del expediente clínico	Cuantitativa	Razón	Semanas de gestación
Infección	Término clínico que indica la contaminación, con respuesta inmunológica y daño estructural de un hospedero	Se establece al tener datos de respuesta inflamatoria sistémica y/cultivo positivo	Cualitativo	Nominal	Si/No
Días de estancia intrahospitalaria	Número de días que permanece hospitalizado un paciente en una institución de servicios de salud.	Se toma a partir de su primer día de ingreso	Cuantitativo	Razón	Días
Días de antibióticos	Número de días que un paciente utiliza un fármaco para el tratamiento de infecciones	Se toma desde el primer día de uso del fármaco hasta el día de su suspensión	Cuantitativo	Razón	Días
Ventilación mecánica	Administración de oxígeno mediante tubo endotraqueal	Valoración de las notas de enfermería y de pediatría en el expediente clínico	Cuantitativo	Razón	Horas
Tipo de sepsis neonatal	Clasificación de acuerdo al momento de inicio de la infección.	Valoración de acuerdo a las notas médicas y de enfermería	Cualitativo	Nominal	Temprana/tardía
Cultivos	Estudio de laboratorio utilizado para determinar la presencia de microorganismos en fluidos corporales	Valorar los reportes de laboratorio	Cualitativo	Nominal	Positivo/ negativo
Tipo Antibiótico	Clasificación del fármaco de acuerdo al mecanismo de acción.	Valorar las hojas de indicaciones médicas y notas de enfermería	Cualitativo	Nominal	Penicilinas Cefalosporina Carbapenémicos Glucopéptico Macrólidos
Grado de ENC	Clasificación de la ENC según los criterios de Bell	Se toma de las notas médicas	Cualitativa	Ordinal	1,2,3

I. RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

1.FUENTES DE INFORMACIÓN

Se realizará la recopilación de información mediante la hoja de recolección del expediente clínico del servicio de pediatría.

2.INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

No aplica.

3.VALIDEZ Y CONSISTENCIA

No aplica

4. PROOPUESTA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Frecuencias y porcentajes para las variables numéricas, se ocupará media, mediana, mínimo, máximo y desviación estándar.

Para la asociación de variables categóricas se empleará la χ^2 o la prueba exacta de Fisher cuando la primera no sea posible ocuparla o utilizarla.

VI. ASPECTOS BIOÉTICOS

La investigación será realizada en base al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, conforme el artículo 17, el cual clasifica a la investigación como sin riesgo, riesgo mínimo y riesgo mayor. A este estudio se le clasificó como sin riesgo, debido a que es un estudio que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

VII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES (Tabla 4)

Tabla 4: Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	ENERO 2022	FEBRERO, MARZO, ABRIL.	MAYO, JUNIO, JULIO.	AGOSTO, SEPTIEMBRE, OCTUBRE	NOVIEMBRE, DICIEMBRE
BUSQUEDA DE LITERATURA	X	X			
AUTORIZACIÓN POR EL COMITÉ LOCAL				x	
PRUEBA DE CAMPO					
RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN				X	
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS				x	
PRESENTACIÓN Y DIFUSIÓN EN EL FORO DE INVESTIGACIÓN				x	

VIII. RESULTADOS

Se trata de un estudio realizado en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General de Puebla Sur “Dr Eduardo Vázquez N”.

Se incluyeron todos los recién nacidos menores de 4 días de vida extrauterina a quienes se les inició de manera empírica esquema de antibióticos en el período comprendido entre febrero de 2019 a julio 2022. Se excluyeron aquellos pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal temprana (Ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas de evolución y coriamnionitis materna) y pacientes con cultivos positivos o evidencia de infección en el momento de ingreso al hospital.

Se encontraron 90 recién nacidos con sepsis neonatal temprana como diagnóstico de ingreso, se excluyeron 27 por expedientes clínicos incompletos o no encontrados y 23 por presentar factores de riesgo positivos para infección o vida extrauterina mayor a 3 días. (Figura 2)

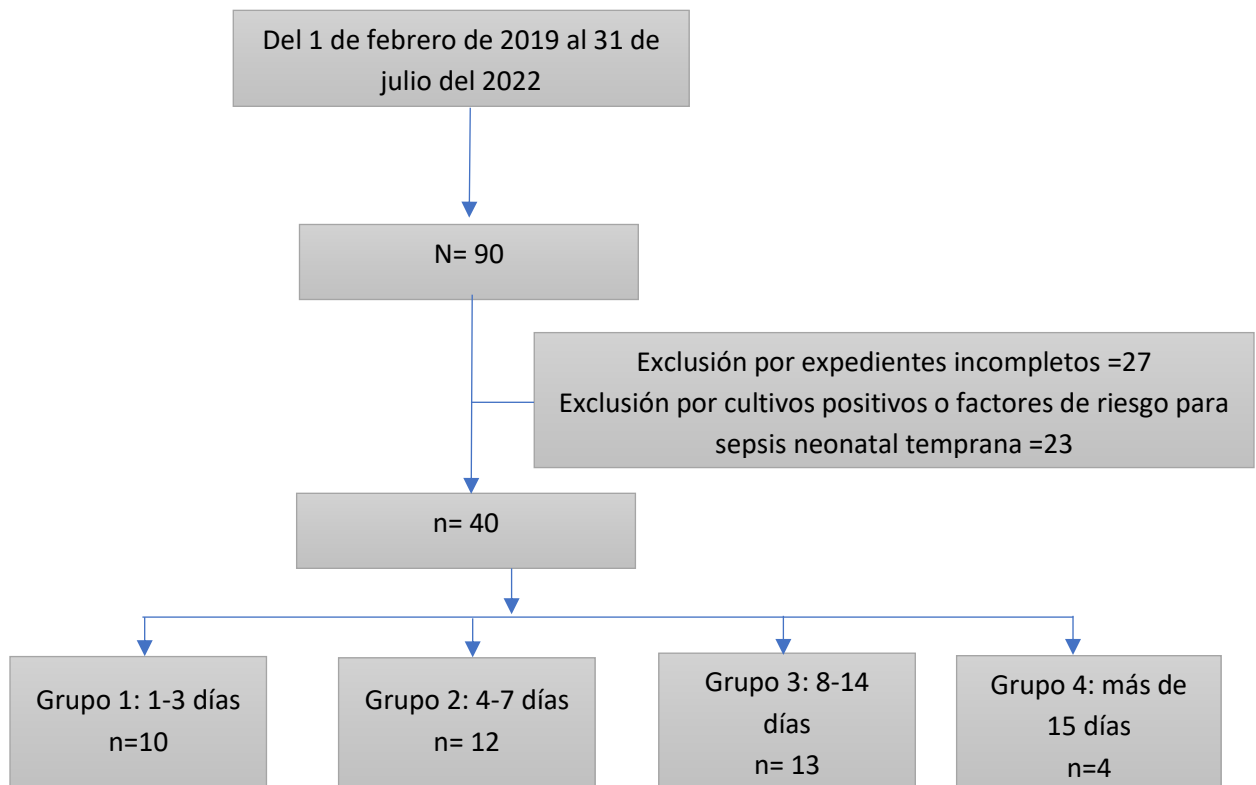


Figura 2. Flujograma del trabajo

	Grupo 1: 1-3 días n= 10		Grupo 2: 4-7 días n= 12		Grupo 3: 8-14 días n =13		Grupo 4: > 15 días n= 4	
	Media	Min- máx.	Media	Min- máx	Media	Min- máx	Media	Mín- máx.
Días de estancia intrahospitalaria	11	1-35	18	6-52	27	10-61	44	32-66
Peso al Nacimiento	1800 g	1000 g- 3000 g	1500 g	1000 g- 3000 g	1770 g	1000 g-3000 g	2400 g	2000 g- 3000 g
Semanas de gestación	37	32-41	36	31-40	35.1	28-40	33	30-36

Tabla 5: Variables entre grupos según la duración del esquema antimicrobiano

Participaron 40 pacientes, 38% hombres y 62% mujeres divididos en 4 grupos de acuerdo a la duración del esquema antimicrobiano 1-3 días (n= 10), 4-7 días (n=12), 8-14 días (n=13) y 15 días o más (n=4). A todos los recién nacidos se les inició esquema antimicrobiano con ampicilina más amikacina intravenosa y se les tomó muestra de hemocultivo al 82% de ellos. El 100% de estas muestras resultaron negativas a los 7 días.

25% de los recién nacidos se les suspendió el tratamiento antimicrobiano antes de los 3 días. El 42 % continuó con el mismo esquema (n=23), mientras que el 75% fue progresado a otros fármacos como cefotaxima (n= 8) y meropenem más vancomicina (n=9).

El 20% presentó cultivos positivos posterior a los 7 días de estancia intrahospitalaria en donde se aisló *Klebsiella pneumoniae*, *estafilococo epidermidis* multirresistente, *Estafilococo haemolyticus*, *Enterobacter faecium* resistente a ampicilina, *candida albicans*, y *candida glabrata*.

En el grupo 1 con esquema antimicrobiano de 1-3 días de tuvo una media de días de estancia intrahospitalaria fue de 11 días (mín 1, máx. 35, DE 10.69), para el peso al nacimiento media de 1800 g (mín. 1000 g, máx. 3000 g, DE 0.78) y para las semanas de gestación media de 37 sdg (mín. 32 sdg, máx. 41 sdg, DE 3.05). En el grupo 2 con esquema antimicrobiano de 4-7 días de duración la media de días de estancia intrahospitalaria fue de 18 días (mín 6, máx. 52, DE 13.1), para el peso al nacimiento media de 1500 g (mín. 1000 g, máx. 3000 g, DE 0.67) y para las semanas de gestación media de 36 sdg (mín. 31 sdg, máx. 40 sdg, DE 3.11). En el grupo 3 con esquema antimicrobiano de 8-14 días de duración la media de días de estancia intrahospitalaria fue de 27 días (mín 10, máx. 61, DE 16.26), para el peso al nacimiento media de 1770 g (mín. 1000 g, máx. 3000 g, DE 0.83) y para las semanas de gestación media de 35.1 sdg (mín. 28 sdg, máx. 40 sdg, DE 3.71). En el grupo

4 con esquema antimicrobiano de 15 días o más la media de días de estancia intrahospitalaria fue de 44 días (mín 32, máx. 66, DE 13.42), para el peso al nacimiento media de 2400 g (mín. 2000 g, máx. 3000 g, DE 0.54) y para las semanas de gestación media de 33 sdg (mín. 30 sdg, máx. 36 sdg, DE 3.00).

Encontramos que las semanas de gestación y los días de estancia hospitalaria sí tienen diferencias entre grupos, mientras que en el peso al nacimiento no se encuentran. (Tabla 6)

Duración del esquema antimicrobiano	Grupo 1: 1-3 días n= 10	Grupo 2: 4-7 días n= 12	Grupo 3: 8-14 días n =13	Grupo 4: > 15 días n= 4	Total n =40
Sepsis neonatal tardía	10%	8%	62%	100%	38%

*Prueba exacta de Fisher: $p < 0.05$

Tabla 6: Asociación de sepsis neonatal tardía con la duración del esquema antimicrobiano

Para sepsis neonatal tardía se asoció el grupo 1 a 10%, grupo 2 a 8%, grupo 3 a 62%, grupo 4 100%. (Tabla 5)

Duración del esquema antimicrobiano	Grupo 1: 1-3 días n= 10	Grupo 2: 4-7 días n= 12	Grupo 3: 8-14 días n =13	Grupo 4: > 15 días n= 4	Total n =40
Enterocolitis necrosante	0%	17%	8%	0%	7%

*Prueba exacta de Fisher: $p > 0.05$

Tabla 7: Asociación de enterocolitis necrosante con la duración del esquema antimicrobiano

Enterocolitis necrosante no se asoció al grupo 1 y 4, mientras que para el grupo 2 se asoció a 17% y 8% en el grupo 3. (Tabla 8)

Duración del esquema antimicrobiano	Grupo 1: 1-3 días n= 10	Grupo 2: 4-7 días n= 12	Grupo 3: 8-14 días n =13	Grupo 4: > 15 días n= 4	Total n =40
Catéter central	30%	58%	92%	100%	68%

*Prueba exacta de Fisher: $p < 0.05$

Tabla 8: Asociación del uso de catéter central con la duración del esquema antimicrobiano

Duración del esquema antimicrobiano	Grupo 1: 1-3 días n= 10	Grupo 2: 4-7 días n= 12	Grupo 3: 8-14 días n =13	Grupo 4: > 15 días n= 4	Total n =40
Ventilación mecánica	0%	0%	38%	80%	22%

*Prueba exacta de Fisher: $p < 0.05$

Tabla 9: Asociación del uso de ventilación mecánica con la duración del esquema antimicrobiano

Al uso de catéter venoso central se asoció el 30% al grupo 1, 58% al grupo 2, 92% al grupo 3 y 100% al grupo 4. (Tabla 8). Para la ventilación mecánica no se encontró asociación con los grupos 1 y 2 mientras que para los grupos 3 y 4 se asoció al 38% y 89% respectivamente. (Tabla 9).

IX. DISCUSIÓN

La sepsis neonatal es uno de los diagnósticos más comunes e ineficientes del medio hospitalario ya que cuenta con signos y síntomas a nivel de todos los aparatos y sistemas del organismo. (1) Hasta 65%-95% de los recién nacidos ingresados a las UCIN reciben empíricamente antibióticos por sospecha de sepsis neonatal precoz, pero sólo 1% a 5% de ellos tiene hemocultivos positivos. (6)

En nuestra serie de pacientes a todos se les inició esquema antimicrobiano con ampicilina más amikacina intravenosa y se les tomó muestra de hemocultivo al 82% de ellos. El 100% de estas muestras resultaron negativas a los 7 días. 25% de los recién nacidos se les suspendió el tratamiento antimicrobiano antes de los 3 días. El 42 % continuó con el mismo esquema (n=23), mientras que el 75% fue progresado a otros fármacos como cefotaxima (n= 8) y meropenem más vancomicina (n=9).

Samudio GC, Monzón R, Ortiz LM, Godoy GM (23) realizaron un estudio observacional, retrospectivo, de prevalencia. Fueron incluidos al estudio todos los recién nacidos con diagnóstico de sospecha de sepsis nosocomial, independientemente de la edad gestacional y peso, fueron incluidos 70 recién nacidos (RN) los que presentaron 88 episodios de infección nosocomial, diagnosticados por manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio. La mayoría (89%) de la población de RN con sepsis neonatal nosocomial fueron prematuros y con peso de nacimiento entre < 1.000 y 1.500 g preferentemente (58%). Los pacientes fueron sometidos a diversos procedimientos invasores, por orden de frecuencia: uso de vías centralizadas 90%, con una duración promedio de 11 días; asistencia respiratoria mecánica 76%, con promedio de 7 días; cateterismo umbilical 67%, con permanencia promedio de cuatro días; y nutrición parenteral 67%, con promedio de duración de 7 días. En nuestra investigación se muestra 38% de casos de sepsis neonatal tardía, la mayoría reportada en el grupo 3 con media de peso al nacimiento de 1770 g y 35.1 semanas de gestación. Encontramos un aumento en el uso de ventilación mecánica (22%) y del uso de catéteres venos centrales (68%).

Torres D, Muñoz T, Bancalari A y Manríquez C (19) analizaron recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento ingresados a UCI neonatal durante un período de 5 años. Se estudiaron un total de 266 RNMBP, con edad gestacional y peso de nacimiento promedios de $28,8 \pm 2,5$ semanas y 1.127 ± 264 g respectivamente. Recibieron antibioterapia empírica inicial 213 (80,0%), siendo ésta prolongada en el 67,6%. Todos recibieron antibioterapia asociada. Se presentaron 136 episodios de sepsis tardía, hubo 20 casos de NEC confirmada y 15 fallecidos (10,4%) en el grupo analizado. Al comparar el uso de antibioterapia ≥ 5 días versus tratamiento menor de 5 días, se observó una asociación estadísticamente significativa entre la antibioterapia prolongada y sepsis tardía ($p = 0,03$) y además de NEC confirmada ($p = 0,03$), pero no de mortalidad ($p = 0,12$). Dentro de nuestro estudio la mayoría de casos de sepsis tardía se presentó en el grupo 3 con duración de antibióticos de más

de 7 días. No se encontró relación significativa entre el uso empírico de antibióticos y enterocolitis necrosante ($p > 0.05$) y en cuanto a la mortalidad, no fue abordada en nuestra investigación.

Briones-Lara E, Treviño-Báez J, Caballero-Trejo A, Iruegas-Maeda A, Palacios-Saucedo G del C, Ramírez-Rosalino MC (22) hicieron un estudio en el que evaluaron si la exposición prolongada a antibióticos incrementa el riesgo de sepsis tardía en recién nacidos (RN) de 1,000 a < 1,500 g. se incluyeron recién nacidos con sospecha de infección perinatal y supervivencia > 7 días. Los pacientes expuestos a antibióticos iniciaron el primer día posnatal, con duración > 5 días, hemocultivo negativo y ausencia de datos clínicos de sepsis. La incidencia de sepsis de inicio tardío en la cohorte expuesta fue del 65.3%. Se presentó enterocolitis necrosante en el 24.4% de los casos de la cohorte expuesta. El grado de enterocolitis necrosante fue: IA (2/2), IB (2/0), IIA (2/0) y IIIB (1/0) Los pacientes con exposición prolongada a antibióticos (> 5 días) y sepsis de inicio tardío mostraron significativamente más días de uso de catéter umbilical ($p = 0.000$) y catéter percutáneo ($p = 0.000$), mayor número de catéteres instalados ($p = 0.000$) y más días de ventilación mecánica ($p = 0.000$), de nutrición parenteral y de estancia hospitalaria ($p = 0.00$) que los pacientes con exposición a antibióticos ≤ 5 días.). Solo el 7% de nuestros pacientes presentaron enterocolitis necrosante, grado I ($n=2$), grado II ($n=1$), grado III ($n=0$), mientras que el uso de catéteres centrales y ventilación mecánica predominó en los grupos de uso de antibióticos entre 8-14 días y más de 15 días respectivamente. Los días de estancia intrahospitalaria aumentaron según la duración de estos fármacos ($p < 0.05$).

En el análisis de Letouzey M, Lorthe E, Marchand-Martin L, Kayem G, Charlier C, Butin M, et al. (26) entre 648 bebés muy prematuros con bajo riesgo de sepsis neonatal temprana, 173 (26.2%) habían recibido tratamiento antibiótico temprano. La exposición temprana a antibióticos no se asoció con muerte o sepsis de inicio tardío o enterocolitis necrosante (OR, 1,04; IC del 95 %, 0,72-1,50); coincidiendo con nuestros hallazgos en donde solo el 7% de nuestra población presentó enterocolitis necrosante ($p > 0.05$). Con respect al peso al nacimiento y el inicio temprano de antibióticos, no se encontró relación ni diferencia entre los grupos.

X. CONCLUSIONES

La evolución del uso empírico de antibióticos en los recién nacidos de la unidad de cuidados intensivos neonatales se relaciona con el aumento en los días de estancia intrahospitalaria, el uso de catéteres venosos centrales, uso de ventilación mecánica y con el desarrollo de sepsis neonatal tardía, no así con la enterocolitis necrosante.

Se clasificó a los recién nacidos de acuerdo al peso al nacimiento en cuatro grupos: peso adecuado, peso bajo, peso muy bajo y peso extremadamente bajo. De acuerdo a la edad gestacional se agruparon en recién nacidos de término, pretérmino tardío y pretérmino extremos. Sin embargo no se encontró relación entre la duración del tratamiento antibiótico con la edad gestacional ni el peso al nacimiento.

La duración de antibióticos abarcó una mínima de 1 día y máxima de 28 días. Los días de estancia hospitalaria aumentaron de acuerdo a la duración del esquema antimicrobiano, la mínima fue de 1 día, máxima de 66 días.

Nuestros pacientes no presentaron factores de riesgo para sepsis neonatal temprana, al 82% de ellos se les tomó hemocultivo dentro de las primeras 24 horas de ingreso a nuestra unidad hospitalaria, el 100% de las muestras mostraron resultado negativo a los 7 días de vida pero el 75% de ellos continuaron con esquemas antimicrobianos mayores a 3 días. 38% presentó el diagnóstico de sepsis neonatal tardía por datos clínicos y de laboratorio y se identificaron como agentes causales *Klebsiella pneumoniae*, *estafilococo epidermidis* multirresistente, *Estafilococo haemolyticus* *Enterobacter faecium* resistente a ampicilina, *candida albicans*, y *candida glabrata*.

El uso de catéteres venosos centrales y ventilación mecánica se reportó en 13 y 9 casos respectivamente, mostrando $p < 0.05$ significativa. En cuanto a enterocolitis necrosante se reportó en 3 casos, 2 pacientes del grupo 2 presentaron grado IA y 1 paciente con grado II en el grupo 3.

Sin embargo esto no puede ser considerado como significativo por las limitaciones, como el tipo de diseño y el número tan reducido de pacientes.

A. PROPUESTAS

Se propone la creación de algoritmos para el inicio de antibióticos en los recién nacidos ingresados en nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales, de estrategias para la vigilancia y seguimiento tanto clínico como de laboratorio de nuestros pacientes y así determinar la duración del tratamiento para disminuir los efectos adversos de estos medicamentos.

B. RECOMENDACIONES

Se recomienda seguir las distintas guías de sepsis neonatal temprana para reducir el uso empírico de antibióticos en recién nacidos y así disminuir los días de estancia intrahospitalaria, el uso de

ventilación mecánica, catéteres centrales y evitar la incidencia de sepsis neonatal tardía.

C. APLICACIONES

El inicio de antibióticos en los recién nacidos debe estar justificado por la presencia de factores de riesgo para sepsis neonatal temprana, evidencia clínica o de laboratorio de infección y debe prescribirse la dosis y duración de acuerdo a las distintas guías de sepsis neonatal.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Simonsen K, Anderson-Berry A, Delair S, Davies D. Sepsis neonatal de inicio temprano. *Revis clínicas Microbiol.* 2016;27(1):21–47.
2. Rajar P, Saugstad OD, Berild D, Dutta A, Greisen G, Lausten-Thomsen U, et al. Antibiotic Stewardship in Premature Infants: A Systematic Review. *Neonatology.* 2021;117(6):673–86.
3. Cardetti M, Rodríguez S, Sola A. Use (and abuse) of antibiotics in perinatal medicine. *An Pediatr [Internet].* 2020;93(3):207.e1-207.e7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.06.010>
4. Morven S Edwards. Características clínicas, evaluación y diagnóstico de sepsis en recién nacidos a término y prematuros tardíos.
5. Diagnóstico, ytratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal. Guía evidencias y Recomendación práctica clínica México. 2019;
6. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017;390(10104):1770–80.
7. Gustavsson L, Lindquist S, Elfvin A, Hentz E, Studahl M. Reduced antibiotic use in extremely preterm infants with an antimicrobial stewardship intervention. *BMJ Paediatr Open.* 2020;4(1):1–10.
8. Maguiña-Vargas Ciro, Ugarte Gil Cesar Augusto, Montiel Marco. Rational and appropriate use of antibiotics. *Acta Médica Peru.* 2006;15–20.
9. Polin RA, Papile LA, Baley JE, Benitz W, Carlo WA, Cummings J, et al. Management of Neonates with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics.* 2012;129(5):1006–15.
10. Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, Ortiz J, Golombek S. Suspected neonatal sepsis: Tenth clinical consensus of the ibero-American society of neonatology (SIBEN). *Neoreviews.* 2020;21(8):e505–34.
11. Berardi A, Zinani I, Rossi C, Spaggiari E, D'Amico V, Toni G, et al. Antibiotic use in very low birth weight neonates after an antimicrobial stewardship program. *Antibiotics.* 2021;10(4):1–11.
12. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment NICE guideline [Internet]. 2021. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng195
13. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. Vol. 96, *Jornal de Pediatria.* Elsevier Editora Ltda; 2020. p. 80–6.
14. Lu C, Liu Q, Yuan H, Wang L. Implementation of the Smart Use of Antibiotics Program to Reduce Unnecessary Antibiotic Use in a Neonatal ICU: A Prospective Interrupted Time-Series Study in a Developing Country. *Crit Care Med.* 2019;47(1):E1–7.
15. Van den Anker JN. How to optimize the evaluation and use of antibiotics in neonates. *Early Hum Dev [Internet].* 2014;90(SUPPL.1):S10–2. Disponible en:

[http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782\(14\)70004-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782(14)70004-0)

16. Miller MJ, Paul T, Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. *J Neonatal Perinatal Med.* 2016;9(3):233–42.
17. Manzoni P, Dall'Agnola A. Reducing unnecessary antibiotic exposure in preterm neonates: an achievable goal. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016;16(10):1094–6. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30222-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30222-5)
18. Chang HY, Chiang Chiau JS, Ho YH, Chang JH, Tsai KN, Liu CY, et al. Impact of Early Empiric Antibiotic Regimens on the Gut Microbiota in Very Low Birth Weight Preterm Infants: An Observational Study. *Front Pediatr.* 2021;9(May):1–8.
19. Torres D, Muñoz T, Bancalari A, Manríquez C. Prolonged initial empirical antibiotic treatment and the risk of morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(5):600–5.
20. Boverman G, Perez C, Vij S, Tgavalekos K, Ravindranath S, Antonescu C, et al. Neonatal ICU antibiotic use trends within an integrated delivery network. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2022;11(1):1–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01057-3>
21. Tziialla C, Borghesi A, Serra G, Stronati M, Corsello G. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2015;41(1):1–6. Disponible en: ???
22. Briones-Lara E, Treviño-Báez J, Caballero-Trejo A, Iruegas-Maeda A, Palacios-Saucedo G del C, Ramírez-Rosalino MC. Exposición prolongada a antibióticos y riesgo de sepsis tardía (ST) en neonatos de 1,000 a < 1,500 g: Estudio de cohorte. *Gac Med Mex.* 2015;151(3):306–12.
23. Samudio GC, Monzón R, Ortiz LM, Godoy GM. Sepsis neonatal tardía nosocomial en una unidad de terapia intensiva: agentes etiológicos y localización más frecuente. *Rev Chil infectología.* 2018;35(5):547–52.
24. Alcock G, Liley HG, Cooke L, Gray PH. Prevention of neonatal late-onset sepsis: A randomised controlled trial. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):1–7.
25. Tagare A, Kadam S, Vaidya U, Pandit A. Routine antibiotic use in preterm neonates: A randomised controlled trial. *J Hosp Infect* [Internet]. 2010;74(4):332–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2009.09.010>
26. Letouzey M, Lorthe E, Marchand-Martin L, Kayem G, Charlier C, Butin M, et al. Early Antibiotic Exposure and Adverse Outcomes in Very Preterm Infants at Low Risk of Early-Onset Sepsis: The EPIPAGE-2 Cohort Study. *J Pediatr.* 2022;243:91-98.e4.
27. Mattison RE, Felix BC. Neonatal Antibiotic Use: What are we doing? Where Shall We Go? *J Emot Behav Disord.* 1997;5(2):107–17.
28. Cavazos R, Patil M, Gautham KS. A sepsis risk calculator can decrease antibiotic exposure in neonatal early-onset sepsis screening. Vol. 109, *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics.* Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 2166–7.

