Artículo original
Rev Esp Méd Quir. 2016 oct;21(4):117-126.

ISSSTE

Uso de antibióticos en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, uso terapéutico, (parte I) ¿racional o irracional?

Rafael-Alemán B[1], Carsi-Bocanegra EE[2], Suárez-Cárdenas M[3], Robledo-Galván AE[4]

Resumen

ANTECEDENTES: la sepsis neonatal es una causa importante de morbilidad y mortalidad en las diferentes unidades de cuidados intensivos neonatales, que requiere en su tratamiento el uso de fármacos antimicrobianos con mucha frecuencia. Su uso racional implica que el profesional prescriba un medicamento bien seleccionado, a la dosis adecuada, durante el periodo de tiempo apropiado y al menor costo posible tomando en cuenta efectividad y efectos adversos.

OBJETIVO: conocer y analizar el uso de antibióticos de forma terapéutica en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE y evaluar si el uso de estos antibióticos se realiza de forma racional o irracional.

MATERIAL Y MÉTODOS: estudio retrospectivo y descriptivo realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Se calculó un tamaño de muestra representativa por la formula de Enric Mateu; se revisaron 93 expedientes de neonatos hospitalizados. Se valoró la indicación más frecuente de antibióticos y la justificación inicial, si las dosis de antibióticos se ajustaron a la dosis de acuerdo con la edad gestacional, días de vida extrauterina e intervalo de dosis. Se evaluó también si el uso se indicó por la presencia de datos clínicos, síndrome de respuesta inflamatoria, de datos paraclínicos, o por la asociación de uno o más de éstos. En este estudio se presenta el uso de antibióticos en forma terapéutica (parte I) y en una segunda publicación su uso de forma profiláctica (parte II).

RESULTADOS: se revisaron 93 expedientes, la indicación fue terapéutica en 55.9% y profiláctica en 44.1%. En el uso terapéutico se inició por sospecha clínica de infección 36.5%; por datos paraclínicos 28.8%; por datos clínicos y paraclínicos 19.2%; en 7.7% por infección localizada, por síndrome de respuesta inflamatoria sistémica 3.9%, y 3.9% por síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, datos clínicos y paraclínicos de infección.

CONCLUSIONES: el uso de antibióticos de forma terapéutica es racional para sepsis temprana y no cumple todos los criterios para uso racional en el caso de sepsis tardía.

PALABRAS CLAVE: antibióticos, sepsis, racional, irracional.

[1]Neonatóloga. Médica adscrita a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
[2]Neonatólogo. Exmédico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
[3]Pediatra Infectóloga. Jefe de Enseñanza e Investigación de Pediatría.
[4]Pediatra. Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Recibido: octubre 2015

Aceptado: junio 2016

Correspondencia
Belinda Rafael-Alemán
belinda554@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Rafael-Alemán B, Carsi-Bocanegra EE, Suárez-Cárdenas M, Robledo-Galván AE. Uso de antibióticos en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, uso terapéutico, (parte I) ¿racional o irracional? Rev Esp Med Quir. 2016;21(4):117-126.

Rev Esp Méd Quir. 2016 Oct;21(4):117-126.

Antibiotic use in a neonatal intensive care unit, therapeutic use (part I) rational or irrational?

Rafael-Alemán B[1], Carsi-Bocanegra EE[2], Suárez-Cárdenas M[3], Robledo-Galván AE[4]

Abstract

BACKGROUND: Bacterial neonatal infections are a major cause of morbidity and mortality. used antimicrobial drugs frequently their rational use, implies that professionals prescribe a well chosen medication, appropriate dose, during the appropriate time and at the lowest cost, taking into account effectiveness and adverse effects.

OBJECTIVE: To understand and to analyze antibiotic use at the neonatal intensive care unit of the National Medical Center "20 de Noviembre" ISSSTE, and to evaluate whether the use of these antibiotics is rational or irrational.

MATERIAL AND METHODS: retrospective and descriptive study in the Intensive Care Unit Neonatal CMN November 20, ISSSTE, and representative sample size was calculated by the formula *Enric Mateu* being 93 records reviewed of newborns hospitalized. The most common indication for antibiotics and the initial justification was assessed, if doses of antibiotics were adjusted according to gestational age, days of life and dosing interval. Was assessed too if the use was indicated by the presence of clinical data, inflammatory response syndrome (SIRS) or paraclinical data, or by the association of one or more of these. In this study is presented the characteristics of antibiotic use in therapeutic form (part I) and second publication prophylactic antibiotic use (Part II)

RESULTS: 93 records were reviewed; the therapeutic indication was 55.9% in the prophylactic WAS 44.1. % .The therapeutic use was initiated BY clinical suspicion of infection 36.5%; paraclinical data by 28.8%; by 19.2% clinical and laboratory data; 7.7% by localized infection by systemic inflammatory response syndrome (SIRS) 3.9%, and SIRS and clinical data and paraclinical infection 3.9%

CONCLUSIONS: The use of antibiotics for therapeutic is rational for early sepsis and does not meet all the criteria for rational use in case of late sepsis

KEYWORDS: antibiotics; sepsis; rational; irrational

[1]Neonatóloga. Médica adscrita a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
[2]Neonatólogo. Exmédico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
[3]Pediatra Infectóloga. Jefe de Enseñanza e Investigación de Pediatría.
[4]Pediatra. Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondence
Belinda Rafael-Alemán
belinda554@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Los avances en la atención del recién nacido grave han permitido una mayor supervivencia y un mejor pronóstico a mediano y largo plazos; empero, las infecciones bacterianas neonatales siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos.[1] En

México se reportan de 4 y hasta 19 casos por cada 1,000 nacidos vivos siendo la etiología bacteriana la más frecuente y las fuentes de infección la madre y el medio ambiente.[2] La infección en el neonato puede darse por transmisión vertical en la que los agentes etiológicos están localizados en el canal vaginal o en raras ocasiones en el torrente sanguíneo de la madre, o por infección nosocomial u horizontal en la que los gérmenes causales propios de cada una de las unidades neonatales se transmiten a través de los trabajadores de la salud que laboran en ellas, personal médico y paramédico externo.

Los factores predisponentes son endógenos del paciente (o externos) de los que resaltan los procedimientos invasivos y el uso inapropiado de técnicas como el lavado de manos. La inmadurez inmunológica del huésped es el factor de riesgo primordial que favorece el desarrollo de la sepsis, que por el *Consenso internacional de Sepsis en Pediatría* se define como el *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en presencia o como resultado de una infección sospechada o comprobada*.[3] La indicación para el uso de antibióticos puede ser profiláctica o terapéutica; esta última tiene lugar cuando se sospecha por clínica una infección bacteriana en el recién nacido y se inician los antibióticos de forma empírica, orientando la selección de la monoterapia o doble esquema, de acuerdo con el sitio de infección y la sospecha de los posibles agentes causales. Previamente deben solicitarse estudios como biometría hemática, niveles séricos de sustancias proinflamatorias y muestras para hemocultivo (central y periférico) urocultivo o cultivo de sitios específicos como heridas y líquido cefalorraquídeo cuando se sospecha infección en sistema nervioso central, tratando de identificar al agente causal. Cuando esto ocurre la terapia antimicrobiana se hace dirigida de acuerdo con el reporte de sensibilidad y en los casos en los que no hay desarrollo de agente etiológico en los hemocultivos junto a mala evolución clínica el cambio de antibiótico se realiza después de 48 a 72 horas del tratamiento inicial, tomando en cuenta el posible foco infeccioso y los gérmenes habituales de la unidad intensiva en la que se encuentre. Sin embargo, no es raro observar el uso indiscriminado de antibióticos sin ajustarse a normas internacionales ocasionando una gran problemática en el uso irracional de antibióticos: presencia de *bacterias multirresistentes* que implican un alto costo de manejo para los sistemas de salud. En países en vías de desarrollo, un 35% de gastos de salud se utilizan para fármacos antimicrobianos, debido por una parte a la creciente resistencia de los microorganismos, así como por un uso indiscriminado y poco juicioso de ellos; también ante la falta de seguridad diagnóstica es frecuente tratar de erradicar sin justificación, un supuesto y eventual germen causal.

La importancia del uso de antibióticos reside en valorar tanto los factores del huésped y factores del ambiente hospitalario y tal como define Graham Dukes[4] hacer un uso racional, entendiendo esto como "la prescripción que se consigue cuando el profesional bien informado, hace uso de su mejor criterio, prescribe al paciente un medicamento bien seleccionado, a la dosis adecuada, durante el periodo de tiempo apropiado y al menor costo posible, tomando en cuenta la efectividad, y efectos adversos que puedan ocasionar".

La Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional (CMN) 20 de Noviembre, ISSSTE, atiende recién nacidos de embarazos de alto riesgo: prematuros o con cardiopatías congénitas, malformaciones de tubo digestivo, de vías urinarias o del sistema nervioso central; cuenta con diez cunas, dos de ellas en cubículos aislados. Durante los años 2007 y 2008 las tres primeras causas de morbilidad en orden decreciente fueron prematurez, sepsis y cardiopatías congénitas. Durante el periodo comprendido de julio del 2007 a agosto del 2008

egresaron 133 neonatos, de los cuales 72.1% recibió tratamiento con antibiótico. El objetivo fue conocer si el uso de antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se realiza de forma racional o irracional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio epidemiológico, retrospectivo y descriptivo, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, llevando a cabo la revisión de expedientes de recién nacidos hospitalizados de noviembre del 2008 a noviembre del 2010, calculando el tamaño de muestra conforme a la fórmula de Enric Mateu[5] para tener un índice de confiabilidad de 95%. Se incluyeron pacientes hospitalizados que hubiesen recibido algún manejo antibiótico durante su estancia hospitalaria por proceso infeccioso. Algunos de ellos recibieron más de un curso de antibióticos y en ese caso se analizó cada indicación. Los expedientes fueron elegidos al azar. Fueron excluidos los pacientes ingresados de otro servicio hospitalario o extrahospitalario con manejo previo de al menos un antibiótico y se eliminaron aquellos expedientes incompletos en los que no se pudieron obtener las variables de estudio, en cuyo caso el expediente fue sustituido por otro para mantener el tamaño de muestra. Las variables demográficas a estudiar fueron edad gestacional, género, días de vida al momento de la indicación del antibiótico y los diagnósticos de ingreso.

Se evaluó la justificación inicial para su indicación con base en: a) datos clínicos, ya fueran iniciales, fase de estado o tardía; b) datos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica según las recomendaciones de la *Conferencia internacional del Consenso Sepsis en Pediatría*;[6] c) datos paraclínicos (cuenta leucocitaria, proteína C reactiva y los resultados de cultivos específicos). Se analizó si existió modificación al esquema antibiótico inicial, analizando la causal del cambio, se registró el tiempo (antes o después de 48 horas) en que se realizaba cambio al antibiótico empírico inicial y si este cambio era debido a falta de respuesta clínica, por mala evolución paraclínica, reporte de microbiología o por efectos adversos. Se evaluó si las dosis de antibióticos se ajustaban a las recomendaciones farmacológicas en términos de dosis de acuerdo con la edad gestacional, edad en días de vida extrauterina e intervalo de dosis que se describen en el libro de prescripción farmacológica del neonato (Neofax). Los datos se capturaron en una cédula de recolección de datos en el programa Excel®, diseñada específicamente para la realización de este estudio. Obtenidos los resultados se realizó el análisis de éstos utilizando metodología de estadística descriptiva.

RESULTADOS

Se revisaron 93 expedientes, 54.8% correspondieron a pacientes de género masculino y 45.2% al género femenino. El 66.6% fueron recién nacidos de pretérmino y 33.4% de término. El 45.1% fueron de peso adecuado para su edad gestacional, 48.5% de peso bajo y 6.4% de peso alto, de acuerdo con las tablas del Dr. Jurado García.[7] La indicación de antibióticos fue de tipo terapéutica en 55.9% de los casos y profiláctica en 41.9%. Sólo en 2 casos no se especificó la indicación en las notas de evolución. De los pacientes con uso de antibióticos terapéutico en 98% se realizaron cultivos microbiológicos previos al inicio de antibióticos. La causa predominante de inicio terapéutico con antibiótico fue la sospecha clínica de infección en 36.5%; por datos paraclínicos en 28.8%; por combinación clínica y paraclínica en 19.2%; en 7.7% por evidencia de proceso infeccioso localizado, por síndrome de respuesta inflamatoria sistémica sólo en 3.9% y, en este mismo porcentaje, la combinación de

síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y otros datos clínicos y paraclínicos de infección. En lo que respecta al inicio de antibióticos por datos clínicos, teniendo en cuenta que cada paciente pudo presentar uno o más, el orden fue el siguiente: por datos de infección con "clínica inicial" 15 pacientes, con signos cardiocirculatorios 9 pacientes, con signos respiratorios 7 pacientes, con signos digestivos 5 pacientes, signos neurológicos 3 pacientes y signos hematológicos 2 pacientes. De los pacientes en los que se indicó antibiótico por datos paraclínicos o en su caso por la presencia de datos clínicos y paraclinicos, o bien datos clínicos, paraclínicos y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, en 14 biometrías hemáticas, 4 pacientes presentaron leucocitosis >34 mil para neonato menor de 1 semana de vida y 10 pacientes presentaron leucocitosis >19,500 para neonato mayor de 1 semana de vida. En el resto 9 pacientes refirieron leucopenia aunque en 2 de ellos de manera errónea de acuerdo a los valores estipulados por el consejo de sepsis en pediatría, 4 pacientes presentaron también trombocitopenia. A 21 pacientes se les determinó proteína C reactiva de los cuales 14 tuvieron un valor >10 mg/L, en 7 sin embargo, la interpretación positiva del resultado fue errónea. En los pacientes exclusivamente con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, o la asociación con otros datos clínicos y paraclínicos, los datos predominantes fueron fiebre, taquicardia y polipnea; de los datos paraclínicos leucocitosis y solo un caso con leucopenia. De los pacientes con uso de antibiótico terapéutico el diagnostico de sepsis tardía fue en un 44.2%, seguido de sepsis temprana 36.5% y por infecciones localizadas 19.3% (**Figura 1**).

De los pacientes con uso de antibióticos de forma terapéutica 44.2% se manejaron con diagnóstico de sepsis neonatal tardía, con amplias variaciones empíricas en el esquema de inicio como puede observarse en la **Figura 2**.

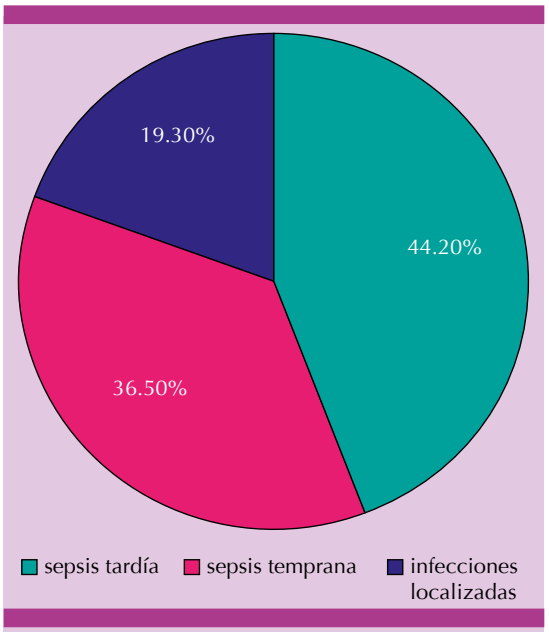

Figura 1. Uso de antibiótico terapéutico por patología.

Recibieron un segundo esquema de antibiótico 12 pacientes, en 5 se usó vancomicina en promedio 7.2 días; se utilizó dicloxacilina en 1 paciente, por 10 días; cefotaxima en 2 pacientes, con promedio de 6.5 días; en 2 pacientes, fluconazol, promedio 3.5 días y de la combinación de cefotaxima-vancomicina en 1 paciente por 7 y 2 días; finalmente, en 1 paciente vancomicina-fluconazol por 1 y 4 días. Las causas de modificación fueron en 8 pacientes por falta de respuesta clínica al manejo y en 4 por alteraciones en la biometría hemática o la proteína C reactiva. De los pacientes con sepsis tardía 6 hemocultivos centrales fueron positivos, 3 hemocultivos con aislamiento de *Staphylococcus epidermidis,* de los cuales 2 pacientes fueron tratados con cefotaxima-vancomicina y 1 paciente con vancomicina, y otros 3 hemocultivos con reporte de casos de fungemia manejados con fluconazol. Sólo en 2 pacientes el hemocultivo fue periférico con desarrollo de *Staphylococcus epidermidis* y *Cándida albicans*. El uso de antibióticos por sepsis neonatal tempra-

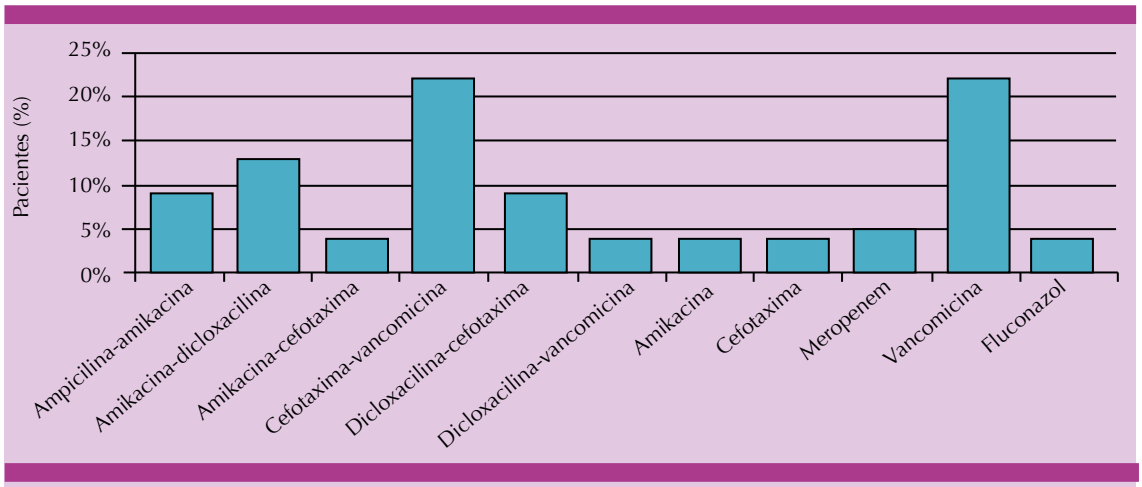

Figura 2. Esquema de antibióticos utilizados en sepsis neonatal tardía

na tuvo menores variaciones en relación al tipo de antibiótico de forma empírica, como puede verse en la **Figura 3**.

De los pacientes con sepsis temprana 7 pacientes recibieron un segundo esquema, en 4 de ellos por falta de respuesta clínica y en 3 no se mencionó la causa. Los antibióticos que se cambiaron fueron en 4 pacientes a cefotaxima, en promedio 6.2 días y en 3 a vancomicina en promedio 16 días. Para el caso de diagnóstico de infección localizada (19.3%) estas fueron

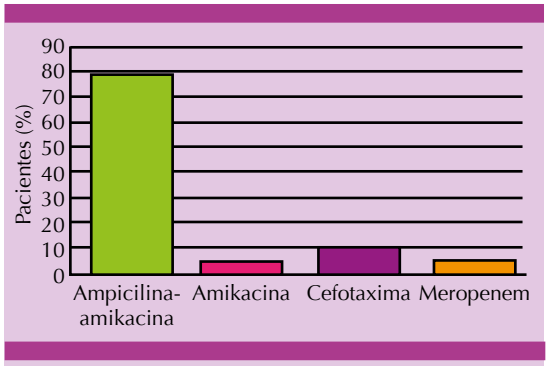

Figura 3. Esquema de antibióticos utilizados en sepsis neonatal temprana.

neumonía congénita (7.7%), infección de vías urinarias (5.8%), conjuntivitis (3.9%) y un caso de infección de tejidos blandos (1.9%).

En antibióticos por infección localizada los más utilizados de forma empírica y como esquema inicial fueron cloramfenicol oftálmico para los 2 casos de conjuntivitis, durante 7 días, para neumonía congénita ampicilina-amikacina en 3 casos y 1 caso con amikacina de inicio y con modificación a ceftazidima al tercer día sin anotarse la justificación. Los días promedio para ampicilina, amikacina y ceftazidima fueron 9, 7.5 y 4 días, respectivamente. Para los casos de infección de vías urinarias en uno el esquema inicial fue ampicilina-cefotaxima con cambio a meropenem a las 72 horas, manteniéndolo por 15 días por reporte positivo en el urocultivo para *Enterobacter cloacae*. En el segundo caso cefotaxima con modificación a meropenem al cuarto día y administrado por 12 días; el tercer caso se manejó directamente con meropenem por 14 días, este caso con urocultivo positivo para *Enterobacter cloacae*. El caso de infección de tejidos blandos fue manejado con doble esquema amikacina-dicloxacilina por 5 y 10 días, respectivamente.

En 38.5% de los pacientes, en que se usaron antibióticos de forma terapéutica independiente del diagnostico infeccioso, no se mencionaron los días de tratamiento. En otro tanto el esquema antibiótico inicial fue administrado por tiempo menor a lo planeado, con motivo de cambio la identificación de germen en los cultivos, haciéndose una selección dirigida del antibiótico. En 6 pacientes se recibió un mayor número de días de tratamiento conforme al plan inicial, en 4 de ellos sin referirse la causa y en 6 pacientes acorde al tiempo planeado al inicio de tratamiento. Respecto a los pacientes en los que se realizó modificación de esquema antibiótico en un 68% el cambio se realizó después de 48 horas de iniciado el primer esquema. En estos pacientes las dosis e intervalos de los antibióticos fueron acordes en 78.5% a las semanas de gestación y días de vida extrauterina en función de lo establecido por el Neofax 2009. Acerca de la evolución del proceso infeccioso 48% presento curación, 28.8% tuvo mejoría, 19.23% se complicó por patologías agregadas y en 3.8% no se especifico en el expediente la evolución del proceso infeccioso. Los días de tratamiento variaron de 6 a 18 días. Respecto al egreso 85% egresaron del servicio por mejoría clínica y 15% fallecieron, aunque ninguna causa de muerte fue atribuida directamente al proceso infeccioso sino a comorbilidades asociadas.

DISCUSIÓN

El uso de antibióticos en esta Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales es muy elevado, abarcando a 72% de los pacientes, similar a otros reportes nacionales.[8,11] En nuestro estudio observamos que prevalece la indicación terapéutica y no tanto la profilaxis, probablemente debido a las características propias de morbilidad como son: prematurez con peso bajo, sepsis y cardiopatías congénitas y difiere a lo citado en la literatura nacional en donde la profilaxis es el criterio habitual.[8,9] Tal y como ocurre en la mayoría de las terapias neonatales[9] el inicio de antibióticos suele indicarse por datos clínicos que sugieren infección. Por aparatos y sistemas los más afectados fueron, en orden decreciente: cardiocirculatorio, respiratorio y digestivo y no difirió mucho de otros reportes donde predominan los síntomas cardiorrespiratorios, digestivos y neurológicos.[10] Tampoco hubo diferencia tratándose de la interpretación de los resultados de laboratorio como leucocitosis, leucopenia y trombocitopenia.[11-12] Otros marcadores paraclínicos considerados como reactantes de fase aguda como proteína C reactiva, regulada por las IL-1 e IL-6, que en esa época se utilizaba de manera confiable, hoy se sabe que requiere del apoyo de otros marcadores por su sensibilidad y valor predictivo negativo altos. Es importante señalar que en esta Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, previo al inicio de antibióticos, se realizan de manera rutinaria los estudios microbiológicos, en especial hemocultivo hasta en 98% de los neonatos, lo que favorece un diagnóstico más preciso e indica a un médico alerta de cualquier proceso infeccioso, a pesar del bajo porcentaje de reportes de aislamiento en hemocultivos siendo muy similar a lo reportado en la literatura.[13] También es común observar que suelen indicarse la toma de hemocultivos central y periférico acorde a las recomendaciones de la literatura.[14] Respecto a la punción lumbar, si bien esta puede diferirse en un evento de sepsis temprana, debe considerarse cuando hay una mala respuesta clínica o paraclínica al manejo inicial antibiótico, en virtud de que la sepsis neonatal tardía puede acompañarse en 20 a 25% de infección del sistema nervioso central.[15] Llama la atención que en el servicio prácticamente no se realizó el estudio de punción lumbar en pacientes que debutaron con sospecha clínica de sepsis tardía.

Aunque en nuestra investigación fue baja la frecuencia de inicio antibiótico manejando el concepto del síndrome de respuesta inflama-

toria sistémica, si se cumplieron los criterios conocidos siendo los más registrados: fiebre, taquicardia, polipnea y las alteraciones en la cuenta leucocitaria de acuerdo con el Consenso de Pediatría 2006.[6] Analizando por diagnósticos nosológicos para la neumonía congénita, que ocupó el primer lugar, el esquema antibiótico más utilizado en nuestro estudio fue ampicilina-amikacina con una duración promedio de 10 y 7 días, respectivamente, que por tipo de medicamento y tiempo, va acorde a lo reportado en la literatura.[16] En los casos de conjuntivitis no se aisló germen en el cultivo y el manejo ofrecido fue cloramfenicol que forma parte del cuadro básico. Como punto de comparación cierta literatura recomienda eritromicina oftálmica por su cobertura para infecciones oculares superficiales que afectan la conjuntiva o la córnea.[17,18] Para las infecciones urinarias en la etapa neonatal las alternativas recomendadas suelen ser una aminopenicilina con un aminoglucósido o cefalosporinas de tercera generación en ocasiones asociada con ampicilina en los menores de un mes.[19,20] En nuestro estudio el manejo inicial fue con cefalosporina pero el antecedente en dos pacientes de uso previo de varios antimicrobianos y el aislamiento de *Enterobacter cloacae* fueron la justificación de manejo con meropenem, aunque por tiempo prolongado. Solo un tercer caso tuvo manejo inicial no justificado por cultivo con meropenem pero surgido en el mismo tiempo que los ya citados.

El diagnóstico más frecuente en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales fue la sepsis tardía (44.2%) o mucho muy diferente del reporte del Grupo de Hospitales Castrillo en España, donde apenas reportaron un 2.3% de infecciones nosocomiales en 30,993 ingresos en diversas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.[21] En un estudio mexicano se reportó una incidencia de sepsis de 6.3 episodios por cada 1,000 admisiones en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales[21] con predominio de *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Staphylococcus aureus* en 59.4%, gramnegativos como *Eschericihia coli* en un 30.7% y levaduras sólo 7.7%. En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en una muestra aleatoria realizada al azar en 2008, predominó *Staphylococcus epidermidis*, seguido de *Escherichia coli, Klebsiella* sp. y pocos casos por *Cándida* sp. En este estudio, en los hemocultivos reportados positivos se encontró que *Staphylococcus epidermidis y Cándida albicans* fueron los agentes etiológicos más frecuentes para sepsis nosocomial.

La recomendación antibiótica para sepsis tardía debe considerarse en función de la flora predominante en cada sala debido a que gérmenes nosocomiales pueden involucrarse en el cuadro infeccioso y la decisión de un esquema empírico inicial debe tomar en cuenta los microorganismos causales de infección en cada unidad**.** Después de iniciarse el esquema antibiótico de forma empírica, y ante un reporte de cultivo positivo y se disponga de antibiograma dirigir la terapia, en la medida de lo posible, con monoterapia; en caso de sepsis no confirmada y paciente estable suspender el antibiótico con un esquema corto.[22] De los agentes etiológicos más frecuentes se encuentran los *Staphylococcus coagulasa* negativos, gérmenes comensales en la piel que llegan a ser la causa de sepsis tardía hasta en 50%.[23]

Los factores de riesgo más asociados son los periodos prolongados de hospitalización, el uso de catéteres intravasculares, la prematurez y la falta de lavado de manos, entre otros. Hoy en día se sugiere la monoterapia de un glucopéptido como vancomicina o, en su defecto, asociado a un aminoglucósido, mas no a una cefalosporina.[24] En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de este nosocomio se cuenta con guías diagnóstico-terapéuticas

basadas en análisis epidemiológicos y microbiológicos de sus casos, donde el esquema empírico inicial recomendado para sepsis tardía indica el uso de una cefalosporina de tercera generación más un aminoglucósido; sin embargo, en esta investigación se determino que en 70% de los casos no se respetó el manejo sugerido, destacando que se utilizó un glicopéptido (vancomicina) de manera inicial y empírica en 57.8% de los casos, esto quizá secundario a que uno de los agentes etiológicos propios de esta sala para sepsis tardía es *Staphylococcus epidermidis*. En nuestra serie de estudio el fluconazol fue el fármaco antimicótico utilizado para sepsis tardía por agente oportunista, como fue *Candida albicans*, a pesar de la recomendación actual de anfotericina B de tipo liposomal que ha demostrado menor toxicidad y gran efectividad.[22] En nuestro estudio observamos que los antimicrobianos más utilizados son ampicilina, amikacina, dicloxacilina, vancomicina y cefalosporinas, con todas las variantes de combinación entre ellas. Estas asociaciones son poco justificables y es importante resaltar que no son acordes con la guía de práctica clínica del servicio, lo que quiere decir que la decisión final está sujeta a la evaluación y las consideraciones propias del médico tratante en turno. Los segundos esquemas en sepsis neonatal tardía se realizaron ante la falla del primero, sí se justificaron en el expediente anotando mala evolución clínica con esquema antibiótico inicial, alteraciones en la biometría hemática y proteína C reactiva positiva. Los esquemas fueron a base cefotaxima o vancomicina; si bien es cierto que su uso está justificado en la literatura para sepsis tardía en nuestro caso se utilizaron por tiempo prolongado, lo que no es recomendable.

Para el caso del tratamiento de los pacientes con diagnóstico de sepsis temprana en nuestra investigación observamos que los esquemas antibióticos más utilizados de forma empírica estuvieron de acuerdo con lo estipulado de forma internacional, con el uso de ampicilina y amikacina en la mayoría de los neonatos, ya que las recomendaciones para el tratamiento empírico inicial de la sepsis neonatal temprana incluyen un betalactámico en combinación con un aminoglucósido[9] lo cual se cumplió en 80% de los casos. En el caso donde existió sospecha de meningitis bacteriana se indicó el uso de ampicilina más cefalosporina de tercera generación de tipo cefotaxima. En algunas ocasiones, y por decisiones individuales de los médicos, se inició con monoterapia a base de cefalosporina de tercera generación y muy rara vez con aminoglucósido como monoterapia, lo cual no se justifica en la literatura.

De los pacientes con sepsis temprana en 7 se uso un segundo esquema antibiótico y se justificó la causa en el expediente clínico en 4 pacientes por falta de respuesta clínica y en los otros 3 no se mencionó la causa del cambio, se redirigió esquema con monoterapia a base de cefotaxima y vancomicina en este último sólo por sospecha clínica para *Sthaphylococus coagulasa* negativo. En la mayoría de los neonatos con uso de esquema antibiótico de forma terapéutica no se mencionó los días a administrar desde su inicio, esto quizá secundario a que la evolución clínica es variable y que en muchos de estos neonatos el esquema antibiótico empírico inicial cambia en función de la evolución clínica-paraclínica o al aislamiento del germen especifico en hemocultivos, redirigiendo nuevo esquema antimicrobiano como sucedió en nuestro estudio. La modificación de los esquemas antibióticos se realizó en las siguientes 48 a 72 horas del primer esquema en 68% de los casos, ya que debemos esperar modificación clínica y por laboratorio antes de realizar un cambio en el esquema empírico. La toma de estudios microbiológicos previo al inicio de uso de antibióticos es una actividad muy frecuente (98%), por arriba de lo señalado en literatura nacional.[25]

CONCLUSIÓN

El uso de antibióticos de forma terapéutica en esta Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales se realiza bajo una adecuada valoración clínica y paraclinica en el paciente con sospecha de sepsis temprana, sepsis tardía o en su caso infección localizada, de acuerdo con los protocolos internacionales en donde las dosis e intervalos se ajustan de acuerdo con las semanas de gestación y los días de vida. En el caso de sepsis temprana la elección del antibiótico es acorde con lo estipulado; sin embargo, en el caso de sepsis tardía existe una amplia variabilidad de esquemas con intervalos de tiempo que son o menores o más prolongados a lo estipulado en la literatura y ocasionan, para este rubro, un uso no racional del antibiótico.

REFERENCIAS

1. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. Pediatr Clin North Am 2004;51:939-59.
2. Moncada P. Sepsis neonatal, riesgos y profilaxis. Rev Med de Santiago 1998.1:3-4.
3. Coto GD, Ibáñez A. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la sepsis neonatal Bol Pediatr 2006;46(SUPL. 1):125-134.
4. Dukes M. Drug utilization Studies methods and uses .Who regional publications European series 1993:45.
5. Mateu E, Casal J. Tamaño de la muestra. Rev. Epidem. Med. Prev. (2003):8-14.
6. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005; (6):2-8.
7. Lubchenco LO, Koops BL, Evaluation del peso y la edad gestacional En: Avery GB. Neonatology.Fisiopatología y Manejo del recién nacido.3ª ed. México: Panamericana 1991, p 253-275.
8. Protocolos aprobados por la Comisión de Infecciones, Profilaxis y Política Antibiótica del Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca, junio 2008.
9. Bolivar A, Prieto S, López J. Estudio de Utilización de Antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatos en un hospital de Bogotá .Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas, 2002, (31)77-84.
10. Escobar GJ, Li D, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, et al. Neonatal sepsis workups in infants > 2000 grams at birth: A population-based study. Pediatrics 2000;106(2):256-263.
11. Briceño I, Sepsis. Definiciones y Aspectos Fisiopatológicos. Revista de Medicina Interna y Medicina Crítica 2005, 2(8):164-178.
12. Cohen-Wolkowiez M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin DK Jr, Smith PB. Early and late onset sepsis in late preterm infants. Pediatr Infect Dis J 2009;28(12):1052-6.
13. Neonatal sepsis of vertical transmission: An epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castillo". J Perinat Med 2000;28:309-315.
14. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger E, Gerberding JL, S Heard SO, Maki DG et al., "Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections", Pediatrics. 2002; 110: E51.
15. Coto GD, Ibáñez A. Protocolo diagnóstico terapéutico de la Sepsis Neonatal, Bol Pediatr 2006;46(supl.1):125-134.
16. Normas y Procedimientos de Neonatología. México: Instituto Nacional de Perinatología, 2009:175-183.
17. Meter D. Infection in the newborn. Robertoris. Textbook of Neonatology, Forth edition. Ed Janet M Rennie 2005, pp 993-1092.
18. Rodríguez M, Correa E, Ospina S, Jiménez C. (1997) Etiología bacteriana de la conjuntivitis neonatal. Colombia Médica 28: 58-61.
19. Islas L, Cardiel L, Estrada MR, Gavidia L. Frecuencia de infección de Vías Urinarias en Recién nacidos con Septicemia Neonatal. Rev Mex Pediatr 2001,68(2)66-68.
20. Ochoa C. y Grupo Investigador del Proyecto Metodología de la Conferencia de Consenso, "Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia" An Pediatr (Barc). 2007;67(5):435-41.
21. López JB, Coto GD, Fernández B.Neonatal sepsis of vertical transmission: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". J Perinat Med 2000;28(4):309-315.
22. Perrotti E, Cazales C, Martell M. Estrategias para el Diagnóstico de Sepsis Neonatal Tardía. Rev Med Uruguay 2005,21:314-320.
23. Fernández B, López JB, Coto G.D, Ramos A, Ibáñez A. Sepsis del Recién Nacido en protocolos diagnósticos terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría: Neonatología 2008,189-206.
24. Tapia J, Reichard C, Saldias M, Abarzúa F, Pérez M , González A y Gederline A. Sepsis Neonatal en la era de la profilaxis antimicrobiana prenatal.Rev Chil Infect 2007, 24(2):111-116.
25. Villegas R, Nieto DM, Estrada JV, Madrigal O. Prevalencia del uso de antibióticos y sus indicaciones en unidades de cuidados intensivos neonatales. Enf Inf Mircobiol 2008 28(2):60-70.