



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional Siglo XXI
UMAE Hospital de Pediatría



Título de tesis:

“Uso de antibióticos en un hospital pediátrico de alta especialidad”

Que presenta:

Dr. Iván de Jesús Vargas Almanza
Correo electrónico: drivanvargasa@gmail.com

Para obtener el título de:

Médico Especialista
en Pediatría

Tutores

Dra. María Guadalupe Miranda Novales
Correo electrónico: guadalupe.mirandan@imss.gob.mx

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, Febrero, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice	
Resumen	3
Antecedentes	4
Justificación	14
Objetivos	14
Material y métodos	14
Diseño	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Variables	
Descripción general del estudio	16
Análisis estadístico	
Aspectos éticos	17
Resultados	18
Discusión	22
Conclusiones	23
Referencias	26

Resumen. Vargas-Almanza Iván de Jesús, Miranda Novales María Guadalupe.
“Uso de antibióticos en un hospital de tercer nivel”

Introducción: En el 2019 la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró a la resistencia microbiana a los antibióticos dentro de los 10 problemas más importantes de salud pública a nivel mundial. Se han establecido medidas para frenar el uso excesivo de antibióticos, sin embargo, primeramente, se debe conocer el panorama en cuanto a la utilización de éstos en cada hospital. Un método eficiente para medir el uso de antibióticos es la tasa de uso de antibióticos por 1000 días de estancia.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la tasa de terapia antibiótica por 1000 días paciente, en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

Objetivo: registrar la tasa de uso de antibióticos por 1000 días paciente, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI (HP CMNSXXI).

Material y Métodos. Diseño: estudio de prevalencia, transversal, descriptivo. Se incluyeron todos los pacientes de la UCIN del (HP CMNSXXI) que ingresaron durante un periodo de 3 meses y que tuvieran registro en la hoja de enfermería de al menos una dosis de antibiótico y al menos 24 horas de estancia intrahospitalaria. Se tomó la información para el estudio: sexo, fecha de ingreso, diagnóstico de ingreso, indicación de antibiótico, tipo de antibiótico, número de días de antibiótico y días de estancia. Con la información se elaboró una base de datos en el programa Microsoft Office Excel 2017. Se utilizó estadística descriptiva con frecuencias simples y porcentajes.

Resultados: Se registraron durante un periodo de 120 días, del 17 de diciembre del 2017 al 20 de abril del 2018; 102 ingresos, con un número total de 2,021 días de estancia. La mediana de días estancia fue de 11. El número total de días antibiótico de 1,682, obteniendo una tasa de 563.5 días de terapia antibiótica x 1000 días de estancia. Del total de ingresos, 76 (74.5 %) recibieron al menos un antimicrobiano; 21 (27.6%) de forma profiláctica y 55 (72.3%) terapéutica. El grupo de antibióticos más utilizado fue el de las cefalosporinas.

Conclusiones: nuestro estudio encontró una tasa de uso de antibióticos por 1000 días paciente mayor a la de países desarrollados pero similar a la de países en vías de desarrollo. El grupo de fármacos más utilizado son las cefalosporinas de primera generación, y su indicación la sepsis neonatal tardía.

Antecedentes

Para el año 2019 la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró a la resistencia microbiana a los antibióticos dentro de los 10 problemas más importantes de salud pública a nivel mundial¹. Así mismo predijo que, sin acciones proactivas coordinadas entre todos los países, para el año 2050 habrá más muertes por resistencia antimicrobiana que por cáncer.²

La resistencia a los antimicrobianos es la capacidad de un microorganismo (como bacterias, virus y algunos parásitos) para evitar que un antimicrobiano (como antibióticos, antivirales y antipalúdicos) actúe contra él. Como resultado, los tratamientos estándar se vuelven ineficaces, las infecciones persistentes y pueden extenderse a otros microorganismos³.

Epidemiología

La resistencia a los antimicrobianos es un proceso que se ha documentado desde la década de los 40's, sin embargo, posterior al descubrimiento de la penicilina en 1929 y con el surgimiento de los demás antimicrobianos se han documentado diferentes mecanismos de resistencia por parte de los microorganismos ante los distintos antibióticos³.

Actualmente, se estima que 700,000 personas fallecen al año por infecciones provocadas por microorganismos resistentes a los antimicrobianos a nivel mundial y, en el caso de que no se encuentren soluciones proactivas que pongan fin al crecimiento de la resistencia a los fármacos, se calcula que para el año 2050, 10 millones de vidas al año y un total acumulativo de 100 billones de dólares de producción económica están en riesgo debido al aumento de las infecciones resistentes a los antibióticos²

Mecanismos de resistencia a antimicrobianos

La introducción de cada antimicrobiano en la práctica clínica es seguida por la detección en el laboratorio de cepas de microorganismos que son resistentes. Dicha resistencia puede asociarse con toda la especie o sólo a alguna cepa en particular, esta resistencia se adquiere a través de mutaciones o por transferencia génica. Los genes de resistencia a antimicrobianos de la misma clase y en muchos casos a diferentes tipos de antimicrobianos se transmite de forma vertical por medio de mutaciones cromosomales u horizontal por conjugación de plásmidos, transformación con DNA de otra bacteria lisada y transducción a través de material genético insertado por virus ³.

Todos los agentes antimicrobianos tienen el potencial de seleccionar subpoblaciones de microorganismos. Con el uso de estos, la prevalencia de resistencia a cada nuevo fármaco incrementa encontrándose varias entre una misma región geográfica y un mismo tiempo ³.

Actualmente las infecciones por microorganismos multidrogoresistentes (MDR) incrementan la morbimortalidad, los días de estancia hospitalaria y los requerimientos en el uso de antibióticos de amplio espectro, asociados también con mayores costos de atención y otras complicaciones secundarias como colitis por *Clostridium difficile* ⁵.

Mientras que la evidencia soporta la percepción de que el consumo total de antibióticos es el factor crítico en la selección de resistencia es importante destacar que la relación entre el uso y la resistencia no es tan simple. En particular, la contribución relativa del modo de uso, (dosis, duración de la terapia, vía de administración, intervalo de dosis, etc.), en el consumo total se entiende pobremente. Paradójicamente, la subutilización por no contar con el recurso, dosis inadecuadas, pobre adherencia y la mala calidad de los antimicrobianos es tan importante como el sobre uso para la adquisición de cepas resistentes ³.

Factores asociados a la resistencia

Se considera que existen factores sociales, culturales y económicos que contribuyen a la generación de resistencia antimicrobiana. Los factores relacionados con los pacientes que contribuyen al problema de resistencia antimicrobiana incluyen la administración inadecuada, automedicación, la publicidad y promoción, así como la pobre adherencia a las indicaciones de dosificación y tiempo de tratamiento. Los factores relacionados con los prestadores de servicios de salud son falta de conocimiento o entrenamiento, falta de información sobre las guías de práctica clínica, carencias de métodos diagnósticos apropiados, miedo a que el paciente presente una mala evolución de la enfermedad, ceder ante la presión de los pacientes y las posibles demandas, incentivos económicos por parte de farmacéuticas y finalmente los factores relacionados con el ambiente de trabajo, la carencia de una legislación apropiada y una infraestructura de provisión de medicamentos ineficiente.

Otro rubro muy importante es el uso de antimicrobianos en producción alimentaria, sin regulación adecuada en todos los países³.

Vigilancia del uso de antibióticos

En 2001, la OMS publicó la estrategia global para contener la resistencia antimicrobiana (Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance), como resolución de la Asamblea Mundial de la Salud, e invitó a los países miembros a la adopción de medidas para limitar la diseminación de la resistencia a los antibióticos. Los objetivos de este programa son mejorar el acceso a los antimicrobianos apropiados, mejorar el uso de los mismos, fortalecer el sistema de salud y su capacidad de vigilancia, hacer cumplir las regulaciones y legislaciones, y alentar el desarrollo de nuevos medicamentos y vacunas apropiadas.

De los puntos que se proponen, se deben llevar a cabo en hospitales los siguientes: establecer un programa para el control de infecciones; establecer comités para el uso responsable de antimicrobianos; desarrollar y actualizar guías de tratamiento y

profilaxis, y finalmente vigilar la cantidad y patrones de uso, con retroalimentación a quienes prescriben³. Posteriormente en 2004, se puso en marcha la alianza mundial para la seguridad del paciente, con el lema “Una atención limpia es una atención más segura”⁶. En esta alianza también se destaca la importancia de reducir el número de infecciones asociadas a los cuidados de la salud (IACS), y el uso adecuado de antimicrobianos de amplio espectro. Esto implica la educación a todos los niveles, desde quien prescribe hasta el paciente, además de mejorar el diagnóstico u una interacción activa con la industria farmacéutica.

De esta manera se han generado múltiples guías tanto nacionales como internacionales sobre la vigilancia del uso de antibióticos, una de ellas es la Guía para el desarrollo de un programa institucional para mejorar la vigilancia antimicrobiana de la Sociedad de enfermedades infecciosas de América y de la Sociedad de epidemiología en el cuidado de la salud de América, elaborada en el 2007, con una última revisión en el 2016, dónde se recomienda una selección apropiada, dosis, vía y duración de la terapia antimicrobiana, encontrando asociaciones causales de la resistencia a los cambios de antimicrobianos y que la resistencia es más prevalente en infecciones nosocomiales, las áreas en los hospitales que tiene mayor tasa de resistencia, también tiene mayor uso de antibióticos así mismo aumentan la colonización por microorganismo resistentes⁴.

Posteriormente el 22 de octubre de 2015, la OMS lanzó el Sistema mundial de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos o (GLASS por sus siglas en inglés), el cual es un programa que proporciona un enfoque estandarizado para la recopilación, análisis e intercambio de datos sobre resistencia a antimicrobianos en todos los países, y busca documentar el estado de los sistemas nacionales de vigilancia de resistencias existentes o recientemente desarrollados así como fomentar y fortalecer dichos programas. En su fase inicial de implementación (2015-2019), GLASS tiene como objetivo recabar datos a través de los sistemas de vigilancia de los países con datos de resistencias antimicrobianas para bacterias seleccionadas que causan infecciones en humanos⁷. En últimos años han cobrado relevancia por su capacidad de adquirir resistencia a los antimicrobianos un grupo

particular de microorganismos nombrados con el acrónimo ESKAPE conformados por: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter cloacae* ⁸.

Vigilancia antimicrobiana en México

Existen diversos estudios que reportan la necesidad de vigilancia y control de los diversos estudios que han reportado el uso y la necesidad de vigilancia y control de los antimicrobianos en México, uno de ellos es el realizado por Dresser et al. en 2008, sobre el uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas, dónde reportan que los antibióticos se encuentran entre los medicamentos que más se venden y consumen en México. Representan un mercado anual de 960 millones de dólares y el segundo lugar en ventas anuales (14.3%) en farmacias privadas del país, una proporción mayor cuando se compara con otros países desarrollados o en vías de desarrollo con mercados farmacéuticos grandes ⁹.

En el 2010 en el marco de la reciente epidemia de influenza A(H1N1), que puso en la mira global a nuestro país, resaltó la gravedad de las consecuencias de la auto prescripción con antibióticos, así mismo se observó que en muchos de los casos de influenza hubieron complicaciones debido a un diagnóstico médico tardío, causado en parte porque una gran proporción de los pacientes acudieron primeramente a las farmacias buscando resolver sus síntomas y allí recibieron antibióticos sin receta médica, los cuales son inútiles para infecciones virales como la influenza.

Con estas premisas México decidió implementar un acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos únicamente con receta médica ¹⁰.

Dentro de las acciones realizadas en nuestro país se han integrado diversos hospitales y laboratorios en redes de vigilancia de la resistencia tales como, la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE, SIREVA) y GIVEBPVac (Grupo Interinstitucional para la Vigilancia de Enfermedades Bacterianas Prevenibles por Vacunación). Así mismo se han desarrollado la implementación de guías de práctica

clínica, así como de Comités de Farmacia y Terapéutica en los Hospitales (COFAT), iniciativas que contribuyen al uso apropiado de los antibióticos ¹¹.

En 2018 se publicó en el Diario Oficial de la Federación en nuestro país el acuerdo por el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos, en éste se establece los objetivos y estrategias para mejorar el uso de antibióticos con el fin de combatir la resistencia bacteriana, con un enfoque gradual planeado para 5 a 10 años y en el que se incluyen entre otras cosas: difundir información a la población en general y el personal de la salud, sobre la resistencia a antimicrobianos y sus consecuencias, así como el papel que juega el uso indiscriminado de antimicrobianos en la creciente adquisición de dicha resistencia. Así mismo se ha propuesto desarrollar sistemas de vigilancia de antimicrobianos tanto en humanos como en animales y fortalecer los programas ya vigentes ¹¹.

Instituciones Públicas de educación e investigación como la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), también han implementado medidas en el campo de la investigación básica para aportar un mejor panorama sobre la situación de resistencia a antimicrobianos en nuestro país; un ejemplo es el Plan Universitario contra la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA), coordinado desde el Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS) de la UNAM, que desde el año 2017 creó una red de hospitales y laboratorios clínicos que proporcionan información sobre la resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas de hemocultivos y urocultivos; En conjunto, se trata de la información de 20 hospitales e instituciones de 8 Estados: Ciudad de México, Edo. De México, Puebla, Guanajuato, Durango, Jalisco, Guerrero, Nuevo León; además, los colaboradores reportan el consumo de antimicrobianos en sus instituciones y envían cepas para investigación al Laboratorio del PUCRA. Se destaca, la presencia de resistencia *en E. coli* en urocultivos superior al 50% para cefalosporinas de 3a y 4a generación, trimetoprim/sulfametoxazol y ciprofloxacina. En cuanto a *K. pneumoniae* la resistencia fue mayor al 40% para cefalosporinas de 3a y 4ª generación, nitrofurantoína, ciprofloxacina y trimetoprim/sulfametoxazol.

En los que respecta a hemocultivos se observó que existe una muy alta resistencia (40% a 87%) de *A. baumannii* a todos los antibióticos probados; así como incremento del porcentaje de resistencia de *E. cloacae* a ciprofloxacina y meropenem en el año 2018 ¹².

Medición de uso de antibióticos

El centro colaborador de la OMS para la metodología Estadística de Medicamentos (CCDEM), propuso el sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química ATC, para la clasificación universal de los fármacos, estos se identifican mediante letras y números de acuerdo con los cinco niveles de codificación: 1) el anatómico, compuesto por 14 grupo principales según el órgano sistema sobre el que actúa el fármaco; 2) el subgrupo terapéutico principal; 3) el subgrupo terapéutico farmacológico; 4) el subgrupo químico terapéutico farmacológico; y 5) el código del producto según la Denominación Común Internacional, recomendada por la OMS para la identificación de los medicamentos (4). La DDD, por su parte es la unidad de medición de consumo de medicamentos más ampliamente utilizada por su universalidad, aunque se han empleado otras, como la dosis diaria prescrita (DDP) y los días de terapia (DDT), entre otras. Independientemente de la unidad de medida escogida, el uso de las formas de presentación habituales, número de envases o unidades de dosificación, como tabletas, viales, gotas y concentración entre otras, introducen una gran variabilidad en la cuantificación del consumo de medicamentos. Por ello, es preferible utilizar como unidad de medida la DDD según la definición de la CCDEM, es decir la dosis media diaria recomendada de un fármaco cuando se utiliza para su indicación principal, expresada como el peso de la sustancia activa: Una limitante de esta unidad de medida (DDD) es la variación de la dosis en pacientes pediátricos de acuerdo al peso del paciente, es por ello que no es posible estandarizar la dosis de los niños con fines estadísticos de registro de uso de antibióticos como el los adultos.

Esta dosis se calcula con la siguiente ecuación:

$$\text{DDD}/100 \text{ camas-días} = a/b \times 100/ t \times n \times \text{Oc}$$

Donde

a: consumo del antibacteriano durante el periodo analizado en gramos

b: DDD recomendada por el fármaco por la OMS en el periodo analizado en gramos

t: tiempo analizado en días

n: número de camas del hospital

Oc: porcentaje de ocupación del hospital

Debido a que los pacientes pediátricos cuentan con diferentes dosis de acuerdo al peso, no es posible utilizar la dosis media diaria recomendada de un fármaco cuando se utiliza para su indicación principal, expresada como el peso de la sustancia activa, como en los adultos (DDD); por ellos diversos estudios a nivel internacional no toman en cuenta la dosis del medicamento, si no la tasa de días de terapia antimicrobiana por 1000 días-paciente, cabe señalar que la medición será exclusiva desde que el paciente ingrese al hospital y hasta su alta, para estimar el uso de antimicrobianos en el hospital, independientemente de la dosis e indicación, de forma justificada o no. En un día de hospitalización, un paciente puede recibir más de un antibiótico, por ejemplo, un paciente al que se le administra vancomicina, cefepime y amikacina, tendrá tres días de terapia antimicrobiana por un día de estancia intrahospitalaria ¹³.

La tasa se obtiene dividiendo días de terapia antibiótica (DDT), como numerados entre los días paciente como denominador y todo multiplicado por 1000. Entre los trabajos que utilizan esta tasa de uso de antibióticos se encuentran los siguientes:

Pakyz y colaboradores evaluaron las tendencias en la tasa de uso de antibióticos en pacientes pediátricos hospitalizados en los centros de salud académicos de Estados Unidos de América, a partir de las bases de datos del consorcio del sistema de salud universitario (UHC). El periodo de estudio fue de 2002-2007 y se identificaron 16 clases de antibacterianos. Se obtuvieron 546,163 pacientes, encontrando una tasa de 539 +/- 175, 544 +/- 185, 557 +/- 216, 555 +/- 213, 551 +/- 194, 540 +/- 204. Días de terapia antibiótica por 1000 días paciente por año ¹⁴.

Entre los estudios más recientes al momento de redactar este documento figuran los siguientes: el estudio de *Balkhy* y colaboradores, publicado en el 2019 en Arabia Saudita, dónde se realizó una comparación entre tres unidades de cuidados intensivos, dos de ellas pediátricas y una neonatal en éste, encontraron una tasa de uso de antibióticos por 1000 días de estancia de 324.5 en la UCIN y hasta 697.0 en las terapias intensivas pediátricas, en dicho estudio también se evaluaron los grupos de antimicrobianos más utilizados, encontrándose en primer lugar los aminoglucósidos, en segundo las cefalosporinas y en tercero glucopéptidos ¹⁵.

En otro estudio realizado en la India, en 8 unidades intensivas neonatales de febrero de 2016 y el 28 de febrero de 2017. *S. Gandra et al.*, encontraron que en su población de estudio el 68.7% de los antimicrobianos fueron prescritos para el tratamiento, mientras que sólo 25.5% para profilaxis, así como 5.8% tanto como profilaxis como para tratamiento, así mismo observaron que dentro de los diagnósticos infectológicos que ameritaron unos de antimicrobianos fueron, en primer lugar: sepsis en un 49.1%¹⁶⁷.

Finalmente, uno de los estudios más relevantes considerando que en él se decidió realizar una intervención para lograr disminuir el uso de antibióticos en la terapia intensiva neonatal fue el estudio SCOUT (Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit), realizado en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Parkland, Dallas, TX, EE. UU, un hospital nivel 3 y publicado en el 2017, en el que, mediante dicha intervención, que consistió en la interrupción del tratamiento antimicrobiano de forma temprana en pacientes con neumonía y sepsis asociada a los cuidados de la salud sin foco aislado y con cultivos negativos se logró reducir la tasa de uso de antimicrobianos en las unidades de cuidados intensivos neonatales de 343 a 252 días de terapia antimicrobiana por 1000 días paciente aproximadamente ¹⁷.

En nuestro país existen pocos estudios en los que evalúe el uso de antimicrobianos por medio de este método. En otras unidades existen antecedentes de tesis previas en las cuales se registraron proporciones, porcentajes y números absolutos ¹⁸. Una tesis previa realizada en nuestra unidad y, de la cual se desprendió esta enmienda

fue la realizada por Velázquez castillo, Miranda Novales, en la cual se obtuvo la tasa de uso de antibióticos a partir de cada uno de los servicios del hospital, encontrándose en ese momento (2015), una tasa de uso de antibióticos general de 907.68 por 1000 días de estancia y de 859.14 en UCIN¹⁹.

Justificación

El uso de antibióticos en hospitales de pediatría y en particular en unidades de cuidados intensivos no está bien estandarizado, debido a que los pacientes cuentan con distintas dosis con respecto al peso, sin embargo, diversos estudios han utilizado como unidad de medida en hospitales pediátricos, la tasa de días de terapia antimicrobiana por 1000 días de estancia del paciente, lo cual permite establecer una medida confiable del uso de antibióticos intrahospitalarios.

El estudio es parte de los sistemas de vigilancia periódica que deben establecerse para optimizar el uso de antibióticos en las áreas críticas, donde los consumos son mayores.

Pregunta de investigación

- ¿Cuál es la tasa de terapia antibiótica por 1000 días paciente, en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

Objetivo

Registrar la tasa de uso de antibióticos por 1000 días paciente, como unidad de medida de uso de antibióticos, en la unidad de cuidados intensivos neonatales del hospital de pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI desde su ingreso y hasta el alta.

Materiales y métodos

- Diseño: estudio de prevalencia, transversal, descriptivo.

- Lugar de realización del estudio: Unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Universo de estudio: todos los pacientes hospitalizados en el área de cuidados intensivos neonatales.

Criterios de inclusión: pacientes hospitalizados en el área de cuidados intensivos neonatales y que tenga registro en hoja de enfermería de al menos una dosis de antibiótico.

- Que tengan al menos 24 horas de estancia intrahospitalaria.

Criterios de eliminación: pacientes que no cuenten con registro adecuado en hojas de enfermería.

Definición de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona en años.	Tiempo que ha vivido una persona en días	Cuantitativa discreta
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina de los animales y las plantas	Condición orgánica, masculina o femenina de los seres humanos	Cualitativa dicotómica
Dispositivos invasivos	Aquellos insumos conocidos en la práctica médica, que pueden tener variaciones en el material con el que están elaborados o en su concentración y, que se introducen en el cuerpo en su totalidad o en parte, ya sea a través de un orificio corporal o por la superficie.	Dispositivos de distinto material que invaden el cuerpo humano: catéter venoso central, cánula endotraqueal, sonda urinaria, sonda pleural, sonda mediastinal, etc.	Cualitativa nominal
Diagnóstico	Proceso en el que se identifica una enfermedad, afección o lesión por sus signos y síntomas.		Cualitativa nominal.

Antibiótico	Medicamento empleado para eliminar o suprimir el crecimiento de infecciones causadas por bacterias.	Medicamento empleado para tratar o prevenir una infección bacteriana incluidos en el cuadro básico de medicamentos del IMSS.	Cualitativa nominal
Días de terapia antibiótica (DDT)	Número de antibióticos utilizados por día en determinado tiempo.	Se toma en cuenta el número total de antibióticos administrados, así si un individuo cuenta con tres antibióticos en un día de estancia, se cuenta como tres días de terapia antibiótica.	Cuantitativa discreta
Días paciente	Los días paciente totales representan la suma de días que estuvieron hospitalizados todos los pacientes durante un periodo de tiempo.	La suma de todos los días de estancia intrahospitalaria de todos los pacientes hospitalizados.	Cuantitativa discreta
DDT X 1000 días paciente	Tasa de consumo de antibióticos tomando en cuenta los días de terapia antibiótica por 1000 días paciente.	Se divide el número total de días de antibiótico entre el número total de días de estancia intrahospitalaria de todos los ingresos y se multiplica por 1000.	Cuantitativa discreta

Descripción general del estudio

De todos los pacientes que ingresaron a la UCIN se tomó la información la información para el estudio: sexo, fecha de ingreso, diagnóstico de ingreso, indicación de antibiótico, tipo de antibiótico, número de días de antibiótico y días de estancia. Con la información se elaboró una base de datos en el programa Microsoft Office Excel 2017. El expediente del paciente se revisó diariamente para registrar los cambios en las indicaciones de los antibióticos y se siguió hasta su egreso.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva con frecuencias simples y porcentajes. Se calcularon los días de terapia antibiótica por 1000 días paciente en el servicio de UCIN. El programa estadístico empleado fue Microsoft Office Excel 2017.

Los días de terapia antibiótica (DDT) por 1000 días / paciente se calcularon con la siguiente fórmula:

$$x = \frac{\text{Numero total de días de antibiótico}}{\text{Número total de días de estancia intrahospitalaria}} \times 1000$$

Aspectos éticos

El protocolo de investigación cumplió con las consideraciones emitidas en el código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki la cual fue promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Washington 2003. También cumple las pautas internacionales para la investigación médica, con seres humanos, adoptada por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales con seres humanos.

El estudio corresponde a una investigación sin riesgo, de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento en materia de investigación de la Ley General de Salud. Toda la información recolectada será únicamente utilizada con fines de la investigación, no se divulgará ni si identificarán datos personales. El estudio fue aprobado por el comité local de ética e investigación.

Resultados

Para el presente estudio se consideraron un total de 24 camas de la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Se registraron durante un periodo de 119 días, comprendido del 17 de diciembre del 2017 al 20 de abril del 2018; se capturó la información de 102 ingresos a la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, con un número total de 2,021 días de estancia intrahospitalaria. La mediana de estancia en UCIN fue de 11 días.

La mediana de la edad a su ingreso fue de 38 días. En cuanto al sexo, 62 pacientes (60.7%) fueron masculinos mientras que 40 (39.2%) femeninos. Del total de pacientes que ingresaron a la UCIN 76 (74.5 %) recibieron al menos un antimicrobiano durante su estancia (cuadro 1); de éstos 21 (27.6%) individuos lo recibieron de forma profiláctica, mientras que 55 (72.3%) lo hicieron como terapéutica (cuadro 2).

En cuanto a los diagnósticos de ingreso (cuadro 1), se realizó una clasificación para agrupar a los pacientes de acuerdo con más frecuentes: cardiopatías congénitas (49), malformaciones del tubo digestivo (19), retinopatía del prematuro (8), trastornos respiratorios del recién nacido (6), malformaciones del sistema nervioso central (5), malformaciones de la vía aérea (5) y otros (10).

El número total de días antibiótico fue de 1,682, obteniendo una tasa de 563.5 días de terapia antibiótica x 1000 días de estancia.

Cuadro 1. Características demográficas de la población N: 102

	Variables	n (%)
Sexo	Masculino	62 (60.7)
	Femenino	40 (39.2)
Diagnóstico de ingreso	Cardiopatía	49 (48)
	Malformaciones del tubo digestivo	19 (18.6)
	Retinopatía del prematuro	8 (7.8)
	Trastornos respiratorios del recién nacido	6 (5.8)

	Malformaciones del SNC	5 (4.9)	
	Malformaciones de la vía aérea	5 (4.9)	
	Otros	10 (9.8)	
Continúa cuadro 1.			
	Mediana	P-25	P-75
Edad (días)	38	23	67
Días de estancia hospitalaria	11	6	22
Pacientes con antimicrobianos	76 (74.5)		
Pacientes sin antimicrobianos	26 (25.4)		

Los diagnósticos que motivaron la prescripción de un esquema con antibióticos fueron con mayor frecuencia infecciones asociadas al cuidado de la salud: sepsis sin foco identificado (28), neumonía asociada a ventilación mecánica (9), bacteriemia asociada a colonización de catéter venoso central (9), sepsis abdominal (5), infección de sistema nervioso central (1) y otros (3). (cuadro 2)

Cuadro 2. Motivo de administración de antimicrobianos N: 76

	n (%)
Profilaxis	21 (27.6)
Terapéutico	55 (72.3)
Diagnóstico infectológico	n 55 (%)
Sepsis sin focalización	28 (50.9)
Neumonía asociada a ventilación	9 (16.3)
Bacteriemia asociada a catéter	9 (16.3)
Sepsis abdominal	5 (9)
Neuroinfección	1 (1.8)
Otros	3 (5.4)

De los 55 pacientes que recibieron antimicrobianos con fines terapéuticos, 43 de ellos tuvieron tratamiento combinado. Las combinaciones más comunes fueron

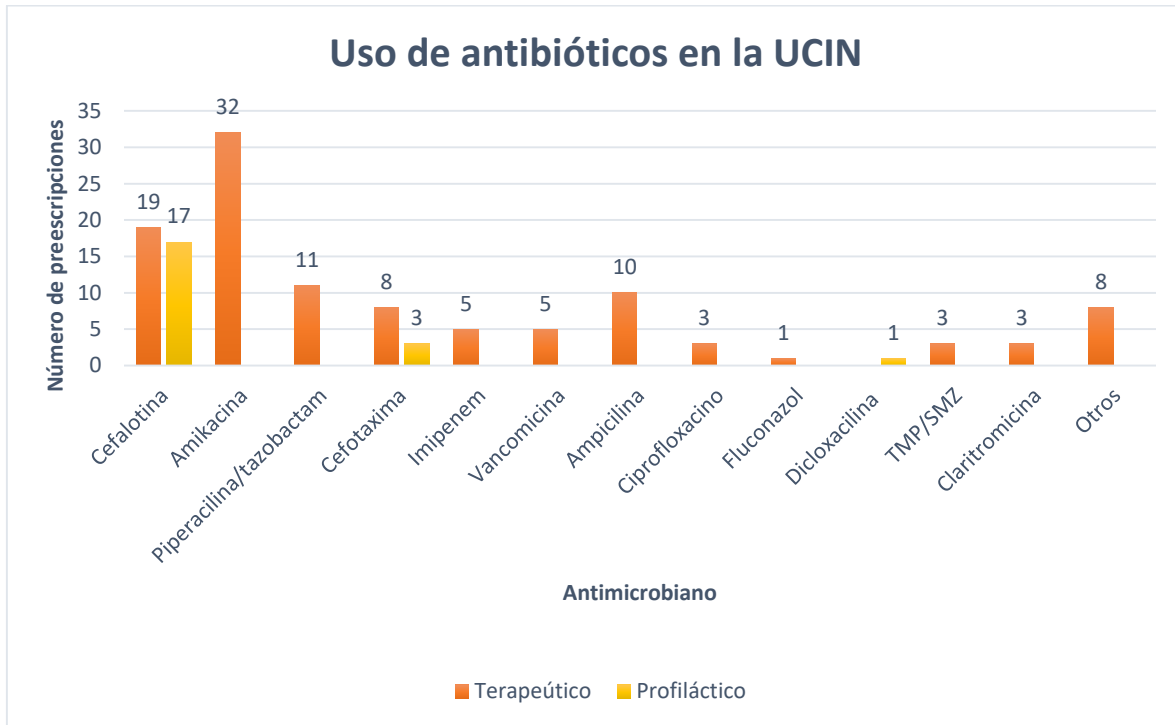
(cuadro 3): cefalotina y amikacina en casi la mitad de ellos, seguidos de ampicilina y amikacina, y en menor frecuencia imipenem-vancomicina y cefotaxima-amikacina.

Cuadro 3. Principales combinaciones de antimicrobianos utilizadas N 43

	n (%)
Cefalotina-amikacina	19 (44.1)
Ampicilina-amikacina	9 (20.9)
Imipenem-Vancomicina	4 (9.3)
Cefotaxima-amikacina	3 (6.9)
Cefotaxima-vancomicina	2 (4.6)
Cefotaxima-ampicilina	2 (4.6)
Piperacilina/tazobactam-claritromicina	1 (2.3)
Otros	3 (6.9)

El antimicrobiano mayormente utilizado en nuestra población fue la cefalotina con prescripción en 36 de los individuos, de las cuales 17 fueron como profilaxis quirúrgicas y en 19 ocasiones como parte de tratamiento, en combinación con aminoglucósido; seguido de amikacina 32 ocasiones, el cual se utilizó en habitualmente en combinación con otros fármacos, principalmente beta-lactámicos (cefalotina, cefotaxima y ampicilina) en tercera posición encontramos a piperacilina/tazobactam prescrita en 11 ocasiones, en su mayoría como monoterapia. Otros fármacos que se utilizaron como profilaxis quirúrgicas fueron cefotaxima en tres ocasiones y dicloxacilina en una ocasión.

Figura 1. Número de prescripciones del antibiótico en la UCIN.



Discusión

En el presente estudio se cuantificó la tasa de uso de antibióticos en la UCIN de un hospital de tercer nivel, la cual atiende principalmente recién nacidos con padecimientos que ameritan intervención quirúrgica. Nuestro resultado (563.5 días de terapia antibiótica por 1000 días de estancia), es mayor al reportado en estudios de otros países. En un estudio publicado en el 2019 en Arabia Saudita, dónde se realizó la comparación entre tres unidades de cuidados intensivos, dos de ellas pediátricas y una neonatal y de las cuales se subdividen de acuerdo con la población que atienden como médico / quirúrgica (20 camas), UCIN cardiorácica pediátrica (12 camas) y UCIN médica (40 camas). *Balkhy et al.* encontraron una tasa de uso

de antibióticos por 1000 días de estancia de 324.5 en la UCIN y hasta 697.0 en las terapias intensivas pediátricas: en dicho estudio también se evaluaron los grupos de antimicrobianos más utilizados, encontrándose en primer lugar los aminoglucósidos, en segundo las cefalosporinas y en tercero glucopéptidos ¹⁴, en contraste con nuestra unidad, dónde en primer lugar en cuanto a consumo se refiere, fue una cefalosporina de primera generación (cefalotina). Una situación que contribuye al mayor uso de cefalotina es la población es que se utiliza como profilaxis quirúrgica, y la mayoría de los pacientes que ingresan requieren de una intervención quirúrgica. Lo segundo es que cefalotina y amikacina es el tratamiento empírico que se utiliza de primera línea para la sepsis neonatal tardía. Así tenemos en segundo lugar de consumo a los aminoglucósidos, en concreto amikacina, similar a lo reportado en estudio realizado en el medio oriente.

Si se compara la tasa de uso de antibióticos con otros países como EE. UU. encontramos que es muy elevada. Un ejemplo es el estudio SCOUT (Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit), realizado en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Parkland, Dallas, Texas, , un hospital de tercer nivel y publicado en el 2017, en el que, mediante una intervención, que consistió en la interrupción del tratamiento antimicrobiano de forma temprana en pacientes con neumonía y sepsis asociada a los cuidados de la salud sin foco aislado y con cultivos negativos se logró reducir la tasa de uso de antimicrobianos en las unidades de cuidados intensivos neonatales de 343 a 252 días de terapia antimicrobiana por 1000 días paciente aproximadamente ¹⁵.

Como se comentó anteriormente las particularidades de nuestra población resultan en un uso considerable de antibióticos como profilaxis quirúrgica, en nuestro estudio encontramos 26.3% de antimicrobianos utilizados como profilaxis y 73.6% como terapéutica; en un estudio realizado en la India, en 8 unidades intensivas neonatales, *S. Gandra et al.* , encontraron que en su población de estudio el 68.7% de los antimicrobianos fueron prescritos para el tratamiento, mientras que sólo 25.5% para profilaxis, así como 5.8% tanto como profilaxis como para tratamiento ¹⁶, éste fenómeno de iniciar terapia como profilaxis y posteriormente continuar con

la misma como tratamiento también se observó en nuestra unidad. Si bien la recomendación general es que no se utilicen los mismos antibióticos de uso profiláctico como terapéuticos, en el IMSS, la cefalotina es la única cefalosporina de primera generación disponible, y su uso para el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus* coagulasa negativa se recomendó después de evaluaciones clínicas y de laboratorio.^{20,21}

La principal causa de uso de antimicrobianos en nuestra terapia intensiva neonatal es similar a las reportadas en otras unidades: teniendo en primer lugar a la sepsis sin focalización (50,9%), en segundo lugar, infecciones del tracto respiratorio inferior (en nuestro caso catalogadas como neumonías asociadas a ventilación mecánica) que correspondieron a 16,3% y finalmente infecciones relacionadas a catéter venoso central también con un 16,3%.

Los fármacos más utilizados en nuestra unidad fueron las cefalosporinas, prescritas en 47 ocasiones, tanto como profilaxis (42,5%), como para tratamiento (57,4%). En segundo lugar, encontramos a los aminoglucósidos (amikacina), la cual fue indicada en 32 ocasiones casi en su totalidad en combinación con un betalactámico, en tercera posición se encuentra piperacilina / tazobactam, la cual fue utilizada mayormente como monoterapia, aunque se prescribió en una ocasión en conjunto con un macrólido. En comparación nuevamente con el estudio de *S. Gandra et al.* ellos reportan en primer lugar, el uso de aminoglucósidos con un 26,4%, en segundo lugar, cefalosporinas de tercera generación (14,1%) y en tercera posición carbapenémicos (11,8%). Por otro lado, *Balkhy et al.* en Arabia Saudita encontraron que los 5 antimicrobianos más utilizados fueron: vancomicina (18,6%), ceftazidima (18,0%), cefotaxima (12,2%), amikacina (12,0%) y meropenem (11,8%). Cabe señalar que si clasificamos dentro su familia a las dos cefalosporinas de tercera generación obtenemos 30,2% lo cual coloca también en dicho estudio a las cefalosporinas de tercera generación en primer lugar, sobre vancomicina; lo que es muy similar a nuestro centro.

Un punto rescatable dentro de nuestra unidad es el uso en menor medida de carbapenémicos con respecto a otras UCIN, dónde se coloca en quinto lugar junto

con glucopéptidos. Considerando que los pacientes de nuestra terapia intensiva neonatal son pacientes referidos de otras unidades, con larga estancia intrahospitalaria y que además cuentan con múltiples dispositivos invasivos, se incrementan las infecciones relacionadas a los cuidados de la salud en las cuales intervienen microorganismos con mayores perfiles de resistencia en comparación con aquellos individuos en quienes ingresan a terapia intensiva en las primeras horas de vida y por padecimientos que no ameritan procedimientos quirúrgicos.

Es desafortunado que los diagnósticos de prescripción en su mayoría, son las infecciones asociadas a los cuidados de la salud, en primer lugar se encuentra la sepsis sin foco identificado, esto nos obliga a revisar el apego a las recomendaciones de prevención y control de infecciones, tanto como los procesos diagnósticos en nuestros pacientes para poder establecer un sitio de sospecha y por lo tanto dirigir de forma más adecuada los tratamientos, así mismo solicitar los estudios microbiológicos en tiempo y forma adecuada para optimizar la recuperación de microorganismos involucrados.

Este estudio permite evaluar las acciones que se realizan para optimar el uso de antibióticos, en comparación con la tasa registrada en el 2015 (859.14 por 1000 días estancia) hubo un decremento importante. La presencia de un médico infectólogo en el área que realiza una actividad diaria de seguimiento de todos los pacientes que ingresan permite consensar los tratamientos y reducir así el uso de antimicrobianos que no son necesarios. Es necesario implementar otras estrategias como la reducción de la duración de los esquemas y mejorar la precisión diagnóstica. El creciente aumento de microorganismos multirresistentes son una amenaza al incrementar la letalidad, los costos y días de estancia en terapia, debido a que se deben utilizar antimicrobianos de mayor espectro y por tiempos más prolongados, así mismo se favorecen disbiosis que en última instancia aumentan los factores de riesgo para infecciones fúngicas y otras complicaciones como endocarditis.

Por otro lado, el presente estudio sienta bases para el desarrollo de estrategias encaminadas a la disminución de uso de antimicrobianos, así mismo demuestra que

es de utilidad establecer un control periódico en cual se mida el uso de antibióticos mediante este método, con el fin de aportar información actualizada y poder realizar comparaciones con otros centros de referencia. Finalmente, el estudio ha puesto de manifiesto la necesidad de elaborar otros trabajos en los cuales se demuestre cuáles son los microorganismos que actualmente se aíslan en nuestra unidad de cuidados intensivos con el fin de establecer tratamientos empíricos actualizados.

Las debilidades de estudio, es que se realizó durante un corto tiempo y el momento en el que fue efectuado. No se tienen otras evaluaciones recientes, y es posible que los datos que se recolectaron ya no representen la situación actual en la UCIN.

Conclusiones

- 1.- La tasa de uso de antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de Centro Médico Nacional Siglo XXI fue de 563.5 días de terapia antibiótica x 1000 días de estancia menor a la registrada dos años antes de 850.14
- 2.-La tasa de uso de antibióticos es superior a la registrada en estudios similares en países desarrollados.
- 3.- El grupo de antibióticos más utilizado fueron las cefalosporinas, seguido muy de cerca por los aminoglucósidos.
- 4.- La combinación de antimicrobianos más común fue una cefalosporina de primera generación y un aminoglucósido.
- 5.- Los diagnósticos que motivan la mayoría de las prescripciones son las infecciones asociadas al cuidado de la salud.

Referencias

1. WHO. Ten threats to global health in 2019. [internet] Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019> (Fecha de acceso: 10 de Julio del 2019).
- 2.- O'Neill, J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final report and Recommendations. The review on Antimicrobial Resistance. Welcome Trust y HM Government. 2016. https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
- 3.- WHO. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. [internet] Disponible en: www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf. (Fecha de acceso: 29 de noviembre del 2019)
- 4.- Tamar F. Barlam, Sara E. Cosgrove, Lilian M. Abbo, Conan MacDougall, Et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. 2016;62(10):e51–e77 Disponible en: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/implementing-an-antibiotic-stewardship-program-guidelines-by-the-infectious-diseases-society-of-america-and-the-society-for-healthcare-epidemiology-of-america.pdf> (Fecha de acceso: 20 de enero del 2020).
- 5.- Deneve C, Janoir C, Poilane I, Fantinato C, Collignon A. New trends in *Clostridium difficile* virulence and pathogenesis. Int J Antimicrob Agents. 2009;33(suppl 1):S24-8. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(09\)70012-3](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(09)70012-3)
- 6.- OMS. Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente. Reto mundial en pro de la seguridad del paciente 2005 – 2006 Disponible en: https://www.who.int/patientsafety/information_centre/GPSC_Launch_sp.pdf
- 7.- OMS. Sistema mundial de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos. Manual para la primera fase de implementación. [internet] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/253135/9789243549408-spa.pdf?sequence=1>
- 8.- C Velázquez-Acosta, Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P. Cepas E-ESKAPE multidrogoresistentes aisladas en hemocultivos de pacientes con cáncer. Salud pública Méx 2018; 60 (2):151-57 . <https://doi.org/10.21149/8767>

- 9.- Dreser A, Wirtz VJ, Corbett KK, Echániz G. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud Pública México* 2008; 50 suppl 4: S480-S487.
- 10.- ACUERDO por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos. [internet] Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5144336&fecha=27/05/2010 (Fecha de acceso: 08 de febrero del 2020).
- 11.- ACUERDO por el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos. [internet] Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5525043&fecha=05/06/2018 (Fecha de acceso: 08 de febrero del 2020).
- 12.- Miranda-Navales MG, Flores-Moreno K, López-Vidal Y, et al. Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in Mexican hospitals. *Resistencia antimicrobiana y consumo de antibióticos en hospitales mexicanos. Salud Publica Mex.* 2020;62(1):42–49. doi:10.21149/10543
- 13.- Fisher BT, Gerber JS, Leckerman KH, et al. Variation in hospital antibiotics prescribing for children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk lymphoma.* 2013;54: 16331639.
- 14.- Pakyz AL, Gurgle HE, Ibrahim OM, Oinonen MJ y Polk RE, Trends in antibacterial use in hospitalized pediatric patient in United States Academic Health Centers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30(6) 600-603. doi:10.1001/archinte.168.20.2254
- 15.- Balkhy Hanan H., El-Saed A., Ali AlShehri A., Alshaalan M. et.al. Antimicrobial consumption in three pediatric and neonatal intensive care units in Saudi Arabia: 33-month surveillance study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* (2019) 18:20 Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0320-2>
- 16.- Gandra S, Alvarez-Uriab G, Murkic S., Sanjeev K. Singh Point prevalence surveys of antimicrobial use among eight neonatal intensive care units in India: 2016. *International Journal of Infectious Diseases* 71 (2018) 20–24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.03.017>
- 17.- Cantey, J. B., Wozniak, P. S., Pruszynski, J. E., & Sánchez, P. J. (2016). Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis*, 16(10), 1178–1184. Disponible en: DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30205-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30205-5)
- 18.- Ventura Gómez ST, Zárate Castañón P. Prevalencia de uso de antimicrobianos en pacientes neonatales y pediátricos en el Instituto Nacional de Pediatría. Tesis

para obtener el título de Sub-especialista en medicina del enfermo pediátrico en estado crítico. México, Distrito Federal, Instituto Nacional de pediatría, Universidad Nacional Autónoma de México; 2013. Disponible en: <http://132.248.9.195/ptd2013/noviembre/0705017/Index.html> (Fecha de acceso 10 noviembre 2019).

19.- Velázquez-Castillo A., Miranda-Novales MG. Tesis para obtener el diploma de especialista en pediatría. Uso de antibióticos en un Hospital Pediátrico de Alta Especialidad. Facultad de Medicina UNAM. Universidad Nacional Autónoma de México. 2015. Disponible en : <http://132.248.9.195/ptd2015/agosto/0734102/Index.html> (Fecha de acceso 10 de noviembre de 2019).

20. - Peregrino Bejarano L, Villegas Silva R, Leños Miranda B, Solórzano Santos F, Miranda Novales MG. Cefalotina y amikacina para tratamiento de sepsis neonatal de adquisición nosocomial en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Bol Med Hosp Infant Mex 2004; 61(5) : 393-401

21.- Miranda-Novales G, Leños-Miranda BE, Vilchis-Pérez M, Solórzano-Santos F. In vitro activity effects of combinations of cephalothin, dicloxacillin, imipenem, vancomycin and amikacin against methicillin-resistant *Staphylococcus spp.* strains. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2006;5:25. doi:10.1186/1476-0711-5-25