



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS EN LA UCIREN, EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PERINATOLOGÍA "ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

PRESENTA

ROCIO FERNANDA ALVAREZ CASTILLO

**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEONATOLOGIA**

DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO

ASESORA DE TESIS

DRA. LEYLA MARÍA ARROYO CABRALES



INPer
Ética y Humanismo

CIUDAD DE MÉXICO. FEBRERO 2023.



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

USO RACIONAL DE ANTIBIOTICOS EN LA UCIREN DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA "ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"



DRA. VIRIDIANA CORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. LEYLA MARIA ARROYO CABRALES
Asesor (a) de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

ÍNDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	4
ANTECEDENTES	6
MATERIAL Y METODOS	11
RESULTADOS	12
DISCUSION	18
CONCLUSIONES	20
ANEXOS	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS EN LA UCIREN, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.

RESUMEN ESTRUCTURADO

ANTECEDENTES: La presentación clínica de la sepsis neonatal suele ser inespecífica y puede superponerse con causas no infecciosas, por lo cual, se prescriben antibióticos de forma empírica, durante al menos dos días. Esta terapia empírica a menudo se extiende por más días, aún con cultivos negativos, lo cual genera resistencias e incrementa la morbilidad y mortalidad neonatal. **MATERIAL Y METODOS:** Estudio observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo, con el propósito de analizar si el uso de antibióticos en la Unidad de Cuidados Intermedios del Recién Nacido (UCIREN) en el Instituto Nacional de Perinatología es racional o justificado, en el periodo comprendido de enero 2019 a marzo 2022, mediante la revisión de expedientes. **RESULTADOS:** La indicación con base a la presentación clínica de sepsis y el inicio de esquema antimicrobiano, estuvo indicado adecuadamente, sin embargo, la duración del esquema aún sin desarrollo en cultivos si resultó inadecuado. **CONCLUSIONES:** El manejo óptimo requiere la colaboración de muchas disciplinas. La identificación de sepsis en la etapa neonatal continúa siendo un reto, por lo que es fundamental contar con protocolos estandarizados para optimizar la identificación de los pacientes con sepsis neonatal lo cual nos permite diagnosticar oportunamente e iniciar un tratamiento adecuado.

SUMMARY

BACKGROUND: The clinical presentation of neonatal sepsis is usually nonspecific and may overlap with non-infectious causes, for which antibiotics are prescribed empirically for at least two days. This empirical therapy is often extended for more days, even with negative cultures, which generates resistance and increases neonatal morbidity and mortality. **MATERIAL AND METHODS:** Observational, analytical, longitudinal, retrospective study, with the purpose of analyzing whether the use of antibiotics in the Newborn Intermediate Care Unit (UCIREN) at the National Institute of Perinatology is rational or justified, in the period included. from January 2019 to March 2022, through the review of files. **RESULTS:** The indication based on the clinical presentation of sepsis and the start of the antimicrobial regimen was adequately indicated, however, the duration of the regimen, even without development in cultures, was inadequate. **CONCLUSIONS:** Optimal management requires the collaboration of many disciplines. The identification of sepsis in the neonatal stage continues to be a challenge, so it is essential to have standardized protocols to optimize the identification of patients with neonatal sepsis, which allows us to detect in a timely manner and initiate appropriate treatment.

1. ANTECEDENTES

Definición

El término de sepsis neonatal se usa para designar una condición sistémica de origen bacteriano, viral o fúngico, que genera cambios hemodinámicos y otras manifestaciones clínicas. (1) Es una de las principales causas de morbi-mortalidad en la etapa neonatal (2).

Tradicionalmente la definición de sepsis ha incluido el aislamiento de un patógeno de un líquido corporal normalmente estéril, sin embargo, las características clínicas de sepsis pueden ser inducidas por potentes citoquinas proinflamatorias, por lo que el término de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), también se ha utilizado para describir la sepsis neonatal. (3) SRIS se define con la presencia de dos o más de los siguientes: alteraciones en la temperatura corporal (hipotermia o hipertermia), cambios en el recuento de leucocitos (leucopenia o leucocitosis), efectos en la frecuencia cardíaca (bradicardia o taquicardia), o taquipnea. (4)

Según la edad de inicio se clasifica en inicio temprano dentro de las primeras 72 horas de vida y tardía después de los primeros tres días de vida. (5) La mayoría de las infecciones tempranas son de transmisión vertical durante el parto, sin embargo, puede adquirirse la infección durante el parto y presentar manifestaciones clínicas después de las 72 horas de vida a los 30 días de vida. (1)

Incidencia

Las estimaciones precisas de la incidencia de sepsis neonatal varían según el entorno. Se estima que en el mundo desarrollado se encuentra una incidencia entre 0.6-1.2% de todos los nacidos vivos y en el mundo subdesarrollado se incrementa considerablemente hasta el 20-40%. (2) La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año 4 millones de recién nacidos en todo el mundo mueren durante el periodo neonatal, secundario a un evento de sepsis. (6)

Factores de riesgo

Existen múltiples factores de riesgo implicados en el desarrollo de la sepsis neonatal:

1. Factores de riesgo neonatales:

El principal factor de riesgo asociado con el recién nacido es la prematurez y el bajo peso al nacimiento, ya que el riesgo de sepsis en estos bebés es 10 veces mayor que los recién nacidos a término o con peso normal. (3) Esto asociado a la disfunción inmunológica y ausencia de anticuerpos IgG maternos adquiridos, además que el manejo del recién nacido pretérmino requiere procedimientos invasivos (intubación o accesos venosos de tiempo prolongado). (1) Otro de los factores asociados con el recién nacido son el sufrimiento fetal, puntuación de Apgar baja y embarazo múltiple incrementan el riesgo. También las características del líquido amniótico (meconial) predisponen a dificultad respiratoria y colonización microbiana del tracto respiratorio. (2)

2. Factores de riesgo maternos:

La historia materna a la exposición a procesos infecciosos y colonización bacteriana como corioamnionitis, ruptura prematura de membranas, o infecciones del tracto urinario, son los principales factores de riesgo maternos, que se han asociado a sepsis neonatal temprana. (7) Está documentado que la corioamnionitis y la ruptura prematura de membranas incrementan 10 veces el riesgo de sepsis temprana. (8)

Un factor relevante en los países subdesarrollados incluye el control prenatal inadecuado, alta tasa de partos domiciliarios, y reconocimiento tardío de condiciones que presentan un riesgo de infección para la madre y el bebé. (9)

3. Factores de riesgo periparto:

El uso de anestesia epidural, el parto prolongado, condiciones uterinas, utilización de fórceps, tactos vaginales frecuentes, fiebre materna y ruptura prolongada de membranas (mayor a 18 horas), incrementan el riesgo de sepsis neonatal. (2)

Sepsis temprana

Ocurre en el útero por vía transplacentaria, intraamniótica (corioamnionitis o ruptura prematura de membranas de más de 18 horas de evolución) o durante el nacimiento a través del canal de parto. (5) La patogenia de la sepsis neonatal temprana es la colonización ascendente de la cavidad uterina y fetal con flora materna gastrointestinal y genitourinaria, en el periodo intraparto o antenatal en casos de bacteriemia materna. (9)

Los organismos más comunes son *Streptococo* del grupo B y *Escherichia coli* (1), en menor frecuencia *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* y otros bacilos entéricos. (5) Otros agentes que se mencionan son *Klebsiella spp.* Sin embargo, en los países en desarrollo las bacterias Gram negativas se encuentran en primer plano. (10)

Los hallazgos clínicos más comunes son hipoglucemia o hiperglucemia, hipotermia y apnea, dificultad respiratoria, intolerancia a la alimentación, ictericia y letargo, también forman parte del cuadro clínico. (11)

Sepsis tardía

La sepsis tardía, como se menciona anteriormente, se define como infección después de los 3 días de vida. (1) Incrementa significativamente el riesgo en bebés con catéter venoso central o los que se someten a algún procedimiento quirúrgico. (11)

Los organismos que se aíslan con mayor frecuencia son coagulasas negativas. (12) Las infecciones por *Cándida spp.*, u otros agentes virales también son frecuentes. Otros agentes también comunes son *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*, y *Pseudomonas*. En cuanto a los factores virales el de mayor impacto es el Virus del Herpes Simple. (10) Los principales síntomas son hipotermia, hiperglucemia, apnea y bradicardia.

Diagnóstico

El estándar de oro para el diagnóstico de sepsis neonatal es el crecimiento de microorganismos patógenos en líquidos corporales. Se recomienda tomar dos muestras diferentes, de dos regiones diferentes en cuanto al hemocultivo, el 90% del crecimiento tiene lugar dentro de las primeras 48 horas. La ausencia de crecimiento no excluye el diagnóstico y puede estar relacionada con muestra insuficiente, uso de antibióticos antes de la muestra, cantidad baja de bacterias en la sangre o bacteriemia a corto plazo. (13)

El resto de los marcadores bioquímicos de sepsis, es inespecífico ya que el valor normal tiene un rango muy amplio y puede verse afectado por el momento, lugar de recolección de la muestra, edad gestacional del bebé y factores distintos a la sepsis. (14)

Tratamiento

El tratamiento antimicrobiano de las infecciones neonatales se divide en dos como el tratamiento de patógenos sospechosos empíricos o definitivos. (15)

Es preferible obtener cultivos antes del inicio de la terapia antimicrobiana para optimizar la recuperación de organismos, pero no debe demorar indebidamente. (6) El tratamiento empírico de las infecciones bacterianas de inicio temprano debe consistir en ampicilina y un aminoglucósido (gentamicina), con cefalosporinas de tercera o cuarta generación reservados para la meningitis por microorganismos Gram negativos. (3) La penetración de tazobactam en el SNC no es confiable y no debe usarse para el tratamiento de la meningitis. (1)

Uso irracional de antibióticos

La presentación clínica de sepsis suele ser sutil e inespecífica y puede superponerse con causas no infecciosas, es la razón por la cual se prescriben antibióticos de forma empírica, durante al menos dos días. (11) Esta terapia empírica a menudo se extiende por 5 o 7 días incluso en ausencia de cultivos positivos. (16)

En el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) sólo en el año 2021, la sepsis neonatal tardía con y sin microorganismo abarcó un total de 57 eventos de un total de 179 Infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) registradas para ese año en los diferentes departamentos que integran la Subdirección de Neonatología, con lo cual podemos establecer que los casos de sepsis tardía dentro de las IAAS totales representaron el 31.84%, pero si además agregamos 15 eventos de bacteriemias relacionadas a catéter central, la cifra se eleva a 40.22% del total de IAAS, tal como se muestra en el cuadro 1.

Cuadro 1: Infecciones asociadas a la atención de la salud en pacientes Neonatales del INPer, año 2021

Tipo	Eventos	%	Tasa*
Sepsis Neonatal Tardía sin Microorganismo	16	8.94	0.70
Conjuntivitis	9	5.03	0.39
Sepsis Neonatal Tardía con Microorganismo	41	22.91	1.79
Infección de tracto urinario	12	6.70	0.52
Candidiasis oral	1	0.56	0.04
Infección por SARS-CoV-2	57	31.84	2.49
Neumonía asociada a ventilación mecánica	2	1.12	0.09
Candidiasis invasora	10	5.69	0.44
Meningoencefalitis	8	4.47	0.35
Infección asociada a catéter venoso central (ESI)	15	8.38	0.65
Sepsis abdominal	4	2.23	0.17
Absceso hepático plógeno (bacteriano)	1	0.56	0.04
Endocarditis	1	0.56	0.04
Neumonía por aspiración	1	0.56	0.04
Infección de piel y tejidos blandos	1	0.56	0.04
Total	179	100	7.81

Fuente: Galván – Contreras R. Informe Anual de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud- Instituto Nacional de Perinatología. Unidad de Enfermedades Infecciosas y Epidemiología. INPer, 2021

Esta gran cantidad de eventos de sepsis tardía conlleva al uso, en ocasiones indiscriminado, de agentes antimicrobianos para combatir estas entidades nosológicas.

2. MATERIAL Y METODOS

La sepsis neonatal es una patología frecuente en el recién nacido, tanto de término como pretérmino, siendo uno de los principales factores de riesgo la infección materna en el caso de la sepsis vertical y los cuidados a la atención de la salud en el caso de la sepsis de adquisición hospitalaria u horizontal. La tasa de sepsis neonatal tardía (con y sin microorganismo aislado) para el año 2021 fue de 2.48 por 100 egresos (tasa que contempla egresos de todas las áreas de neonatología y pareciera ser baja), sin embargo, cuando analizamos los casos separando los diferentes departamentos de la Subdirección de Neonatología, encontramos que en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) para el año 2021 29/69 casos de IAAS (Infecciones asociadas a la atención de la Salud) corresponden a sepsis tardía con y sin microorganismo (42.02% del total) y en el caso de la Unidad de Cuidados Intermedios del Recién Nacido (UCIREN) apreciamos que 25/71 IAAS corresponden a sepsis tardía, lo cual representa el 35.21 % de los casos, por ende, y viendo la gran magnitud del problema, podemos entender que un elevado porcentaje de neonatos hospitalizados en las áreas críticas requiere el uso de antibióticos, pero en algunas ocasiones, ese uso está injustificado, se abusa del manejo de antimicrobianos o se efectúan sinergias que no han probado ser apropiadas de acuerdo a estándares internacionales. Sin embargo, no existe suficiente evidencia en el instituto y no se han llevado a cabo investigaciones que demuestren y den a conocer este fenómeno, que junto con los factores de riesgo perinatales que la condicionan, pueden ayudar a una adecuada toma de decisiones y mejorar la calidad de atención de nuestros pacientes con consecuente ahorro de recursos financieros al INPer por manejo correcto de antimicrobianos, disminución de la estancia hospitalaria y disminución de las comorbilidades asociadas al manejo incorrecto de antimicrobianos (p. ej. Infecciones por agentes oportunistas) , este es el propósito de la presente investigación. Por lo cual se analizaron expedientes de recién nacidos en el periodo comprendido de enero 2019 a marzo 2022, que cumplieron con diagnóstico de sepsis, en la UCIREN en el Instituto Nacional de Perinatología.

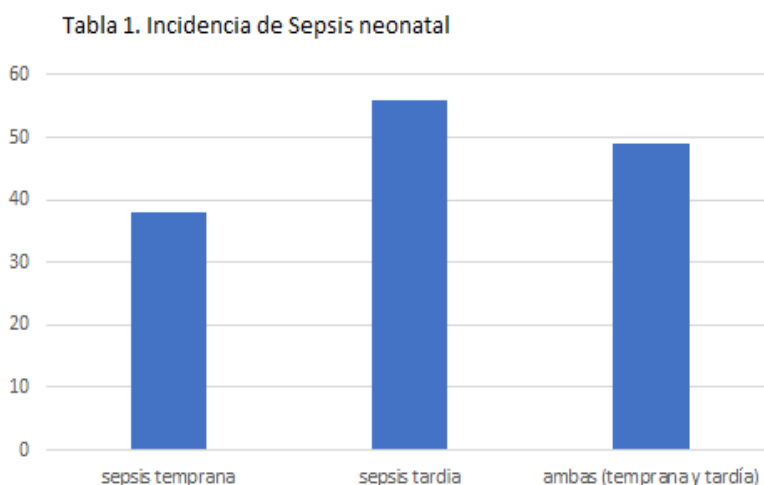
Se solicitó acceso a los expedientes de los pacientes de UCIREN que cumplieran con los criterios de inclusión, para su registro y recolección de datos en la hoja de cálculo de Excel, en el anexo 1, se definen las variables que se llevaron a cabo; y así poder ser analizados por el programa estadístico SPSS versión 23.

Se incluyeron pacientes neonatos y lactantes con expedientes completos con el diagnóstico de sepsis neonatal (temprana o tardía) en el periodo comprendido del 1° de enero de 2019 al 31 de marzo de 2022, que con expedientes se estipule que el diagnóstico de la sepsis se haya efectuado durante su estancia en la UCIREN, incluyendo pacientes de UCIREN ubicados en área COVID. Pacientes con datos de SRIS asociado a cultivo microbiológico positivo de sangre (caso confirmado de sepsis) o pacientes con datos de SRIS altamente sugestivos de sepsis aunado a otros biomarcadores (por ejemplo, PCR) pero sin confirmación microbiológica por hemocultivos (casos sospechosos).

Se excluyeron pacientes con expedientes incompletos en los cuales no se pudiese determinar el diagnóstico de sepsis neonatal los que presentaron diagnóstico de sepsis neonatal, en otra área del Instituto (UCIN, TIMN, alojamiento conjunto). Los pacientes en los que se utilizó manejo antimicrobiano por otra entidad infecciosa diferente a sepsis también fueron eliminados.

3. RESULTADOS

Se analizaron 145 expedientes de pacientes del Instituto Nacional de Perinatología que requirieron esquema antimicrobiano durante su estancia en la UCIREN, en el periodo comprendido de enero 2019 a marzo 2022.



Se obtuvo que, de los 145 pacientes estudiados, 36 pacientes presentaron sepsis temprana (24.8%), 58 pacientes presentaron sepsis tardía (40%), 49 (33.8%) presentaron tanto sepsis temprana como tardía y en 2 pacientes se utilizó esquema profiláctico por mielomeningocele roto (1.4%). (Tabla 1)

Dentro de los resultados se observó predominio en el género masculino, siendo 82 pacientes (56.6%) y 63 pacientes del género femenino (43.4%). Obtuvimos también que el 15.9%, es decir, 23 de los pacientes cursaron con una infección por SARS CoV-2 simultánea.

En este estudio también se describieron los factores de riesgo para sepsis neonatal. El principal factor de riesgo para sepsis es la prematurez y peso bajo. De los 145 pacientes estudiados, 27 pacientes nacieron a término (18.6%), de estos solo el 14.5% con un total de 21 pacientes tuvieron peso adecuado para la edad gestacional y el 4.1% de los pacientes a término tuvieron peso bajo para la edad gestacional, con un total de 6 pacientes; 118 pacientes fueron pretérmino (81.4%), de los cuales 47 pacientes obtuvieron peso adecuado para la edad gestacional (32.4%) y casi la mitad de los pacientes estudiados, 71 pacientes (49%), nacieron con peso bajo para la edad gestacional.

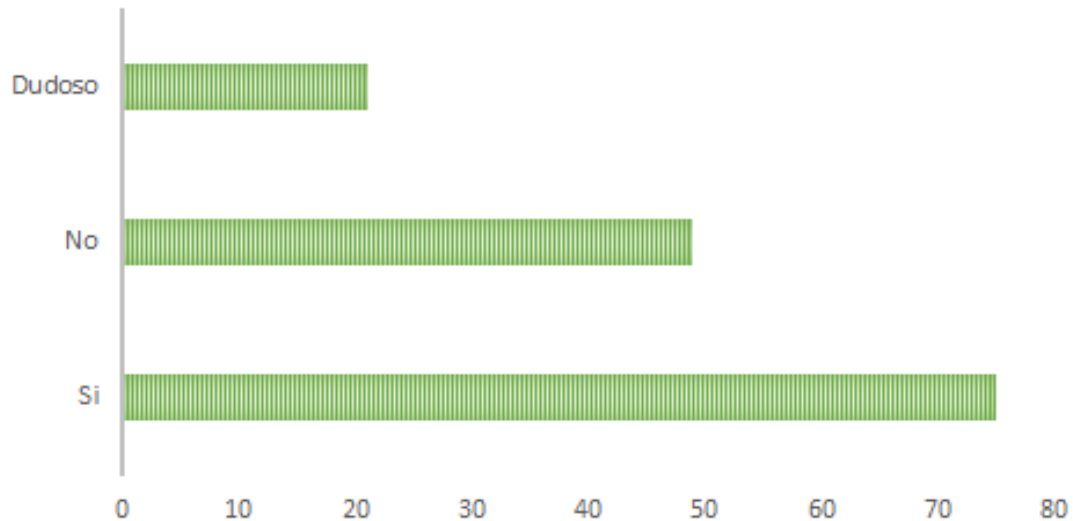
De los antecedentes maternos obtuvimos que solo 5 pacientes (3.5%) cursaron con antecedente de corioamnionitis materna, 16.6% (24 pacientes) presentaron ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas de evolución, entre la cervicovaginitis e infección de vías urinarias materna representan el 4.8% (3.4% y 1.4% respectivamente).

De acuerdo a la vía de nacimiento, 125 pacientes nacieron por vía abdominal (86.2%), de los cuales 94 (64.8%) fueron cesárea de urgencia y 31 (21.4%) fueron cesárea programada, 20 pacientes nacieron por parto representando el 13.8%, de estos solo el 1.4% con solo 2 pacientes fue un parto distócico por la utilización de fórceps.

Enfocándonos en el objetivo principal de este estudio, que es determinar el uso racional de antibióticos en la UCIREN en el Instituto Nacional de Perinatología, se clasificó la indicación adecuada o no del esquema antimicrobiano, según las características clínicas que presentaba el paciente. Los pacientes que presentaban dos o más datos clínicos de respuesta inflamatoria sistémica, se clasificaron como una indicación adecuada de esquema antimicrobiano, los que presentaban un dato clínico aislado, se clasificaron como una indicación inadecuada del tratamiento, y se clasificaron como una indicación dudosa los pacientes que se indicó esquema antimicrobiano secundario a otras causas, como los pacientes sometidos a procedimiento quirúrgico y los pacientes con mielomeningocele roto que requirieron esquema antimicrobiano

profiláctico. Según esos criterios obtuvimos que en el 51.7% con 75 pacientes el esquema antimicrobiano estuvo indicado adecuadamente, en el 14.5% (21 pacientes) se clasificó como indicación dudosa, y en el 33.8% con 49 pacientes sin indicación para inicio de esquema antimicrobiano. (tabla 2)

Tabla 2. Indicación antimicrobiana

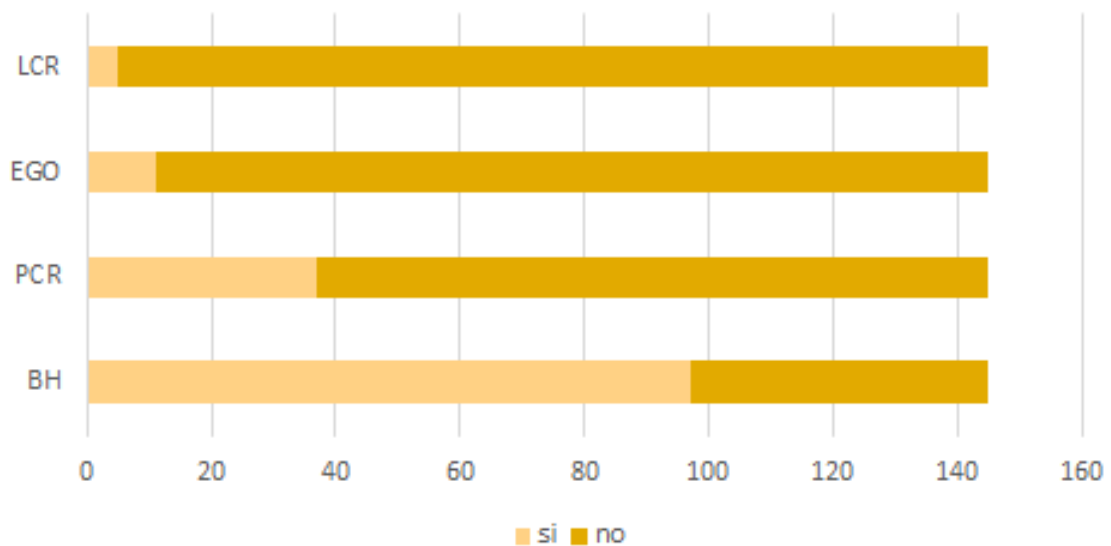


De los 75 pacientes que cumplían con las características clínicas para sospecha de sepsis, solo 27 (36%) presentaron un hemocultivo positivo, 49 de los que no cumplían con criterios clínicos, 4 (8.1%) obtuvieron un hemocultivo positivo, y de los 21 que se clasificaron como dudoso, únicamente 2 pacientes (9.5%) tuvieron un hemocultivo positivo.

Se observó que, de las manifestaciones clínicas de mayor presentación fue alteraciones en la regulación de la temperatura, específicamente fiebre con un total de 40 pacientes (27.6%) de los cuales 8 (20%) presentaron un cultivo positivo. Asimismo, 22 pacientes (15.2%) que presentaron tres o más manifestaciones clínicas compatibles con sospecha de sepsis, el 40.9% (8 pacientes) obtuvieron un cultivo positivo. Otro grupo que obtuvo alta incidencia de cultivo positivo, con un porcentaje de 44.5% fueron los pacientes que presentaron fiebre y apnea, un total de 9 pacientes (6.2%).

Con base en los estudios de laboratorio como auxiliar diagnóstico, analizamos las alteraciones en la biometría hemática, proteína C reactiva (PCR), examen general de orina alterado, y en algunos casos se analizó también el líquido cefalorraquídeo (LCR). En cuanto a la biometría hemática, obtuvimos que el 66.9% de los pacientes cursó sin alteraciones en la biometría hemática. La PCR resultó positiva en 37 pacientes con un porcentaje de 25.5%, solo en dos de los pacientes no se realizó (1.4%), el resto de la población estudiada cursó con una PCR negativa (73.1%). Únicamente el 7.6% (11 pacientes) cursó con un examen general de orina alterado. En el análisis del LCR, obtuvimos que 5 pacientes cursaron con LCR compatible para un proceso infeccioso de características bacterianas. (Tabla 3)

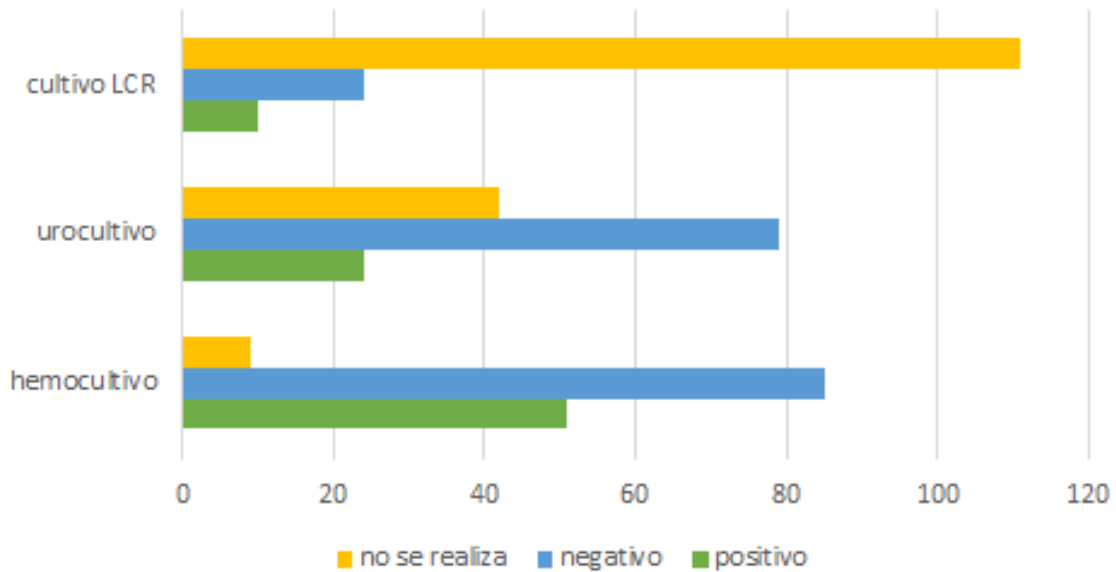
Tabla 3. Alteración en estudios de laboratorio



Observamos que, de los 37 pacientes con una PCR positiva, 16 (43.24%) presentaron un hemocultivo positivo, y de los 106 con PCR negativa 17 (16.03%) pacientes tuvieron un hemocultivo positivo, con una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.001$), lo mismo ocurre con los cultivos de LCR, donde hay una asociación entre la PCR negativa y LCR negativo ($p < 0.014$).

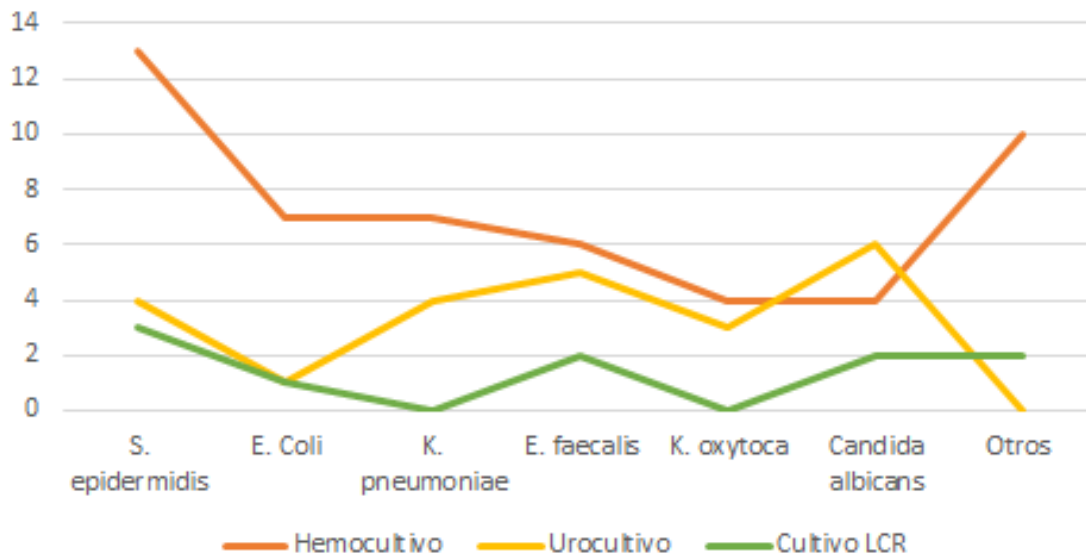
Para la confirmación del diagnóstico de sepsis se analizó el desarrollo de microorganismos en medios de cultivo en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo. De los 145 pacientes analizados, 51 pacientes (34.1%) tuvieron un hemocultivo positivo, 24 pacientes (16.5%) obtuvieron un urocultivo positivo, 10 pacientes (6.8%) con un cultivo positivo en LCR. (tabla 4)

Tabla4. Cultivos



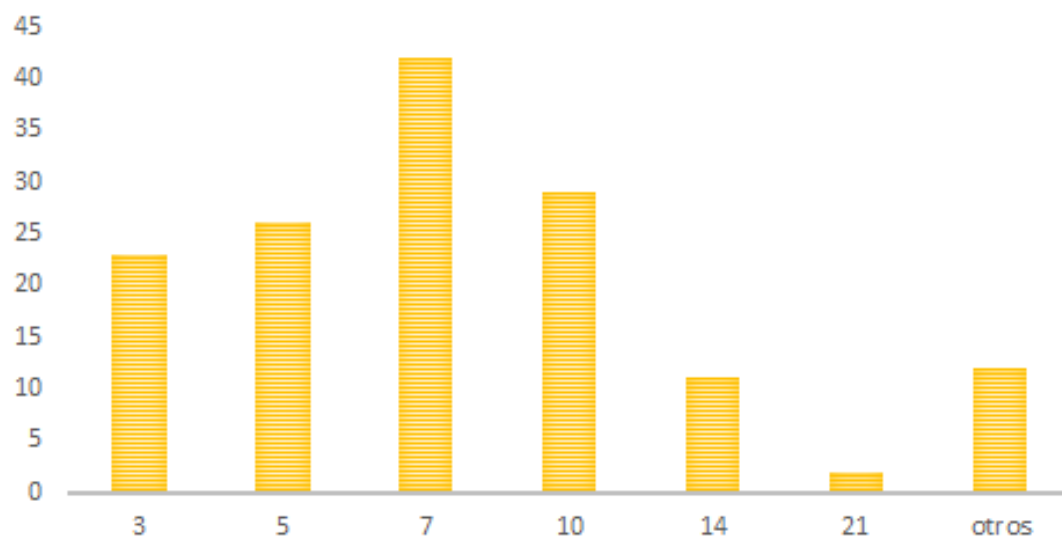
Los patógenos que se aislaron con mayor frecuencia en hemocultivo, en primer lugar *S. epidermidis* en 13 pacientes (25%), *E. Coli* y *K. pneumoniae* en 7 pacientes cada uno (14%), seguido de *E. faecalis* en 6 pacientes (12%), *K. oxytoca* y *Candida albicans* en 4 pacientes (7.5%), otros con menos incidencia fueron *Clostridium perfringens*, *Serratia marcescens*, *S. aureus* y *P. aeruginosa* (20%). De los urocultivos positivos, el de mayor incidencia en 6 pacientes fue *Candida albicans* (26%), seguido de *E. faecalis* en 5 pacientes (21.8%), *K. pneumoniae* y *S. epidermidis* en 4 pacientes (17.2%) cada uno, *K. oxytoca* en 3 pacientes (12.8%), y *E. Coli* en 1 paciente (5.2%). En cuanto a los cultivos de LCR positivos, el de mayor frecuencia fue *S. epidermidis* en 3 pacientes (30%), seguido de *Candida albicans* y *E. faecalis* en 2 pacientes (20%), y en 1 paciente (10%) *Serratia marcescens*, *E. Coli* y *S. aureus*, respectivamente. (tabla 5)

Tabla 5. Microorganismos más frecuentes



Centrándonos en el objetivo de determinar el uso racional de antibióticos, la duración del esquema antimicrobiano juega un papel importante. El tratamiento más prolongado fue de 21 días en solo 2 pacientes (1.4), la duración más corta resultó de 3 días de esquema en el 15.9% (23 pacientes). El periodo de 7 días de tratamiento fue el más frecuente con 42 pacientes (29%). (tabla 6)

Tabla 6. Duración del esquema antimicrobiano



En la siguiente tabla (tabla 7) se representa la duración del esquema antimicrobiano en relación con los cultivos positivos. Obtuvimos 51 pacientes con hemocultivo positivo de los cuales el esquema con mayor frecuencia fue de 10 días con 17 pacientes, igual que los 11 pacientes con urocultivo positivo. La duración de 21 días fue más frecuente en los pacientes con un cultivo de LCR positivo.

Tabla 7. Duración del esquema antimicrobiano con relación al desarrollo en los cultivos.

Esquema antibiotico	Hemocultivo	Urocultivo	Cultivo LCR
3 días	2	0	1
5 días	2	0	1
7 días	13	5	0
10 días	17	11	1
14 días	9	7	2
21 días	3	0	3
Otro	5	1	2

4. DISCUSIÓN

El objetivo principal de la investigación fue determinar si el uso de antibióticos en la UCIREN del Instituto Nacional de Perinatología es racional o no. Como se ha mencionado anteriormente, los signos y síntomas de la infección en el recién nacido son inespecíficos, y en muchas ocasiones es difícil distinguir ante otras morbilidades neonatales. Para diagnosticar rápidamente, son necesarias definiciones claras y consistentes. Para este estudio hemos descrito como sospecha de sepsis, para el inicio de esquema antimicrobiano de amplio espectro, al paciente que presenta dos o más datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En nuestro estudio se determinó que la mayoría de los pacientes recibió un esquema antimicrobiano adecuadamente, cumpliendo con los criterios para la sospecha diagnóstica. Sweeney et al (17) estudió 213 neonatos con sepsis, encontrando que como prueba diagnóstica para la sepsis, las manifestaciones clínicas, superaron la efectividad en comparación con las pruebas de laboratorio estándar, con mediciones puntuales para la sensibilidad y especificidad de 95% y 60% respectivamente. Wynn et al (18) evaluó bebés que fueron tratados empíricamente por sepsis, categorizados como infectados o no infectados de

acuerdo a las características clínicas versus biomarcadores de sepsis, obteniendo resultados muy similares a los de nuestro estudio.

La Organización Mundial de la Salud identificó siete signos clínicos para la identificación de sepsis, como dificultad para alimentarse, convulsiones, frecuencia respiratoria >60 por minuto, dificultad respiratoria severa, y temperatura axilar >37.5 C o <35.5 C°. (18) los mismos que tomamos en cuenta para la sospecha de sepsis, que nos dan la pauta para el inicio del esquema antimicrobiano de forma empírica.

Los parámetros hematológicos y la PCR son de utilidad para fortalecer el diagnóstico de sepsis, sin embargo, tienen sus inconvenientes, principalmente por la heterogeneidad de los valores de corte. Se ha estudiado una amplia gama de biomarcadores alternativos para el diagnóstico de sepsis neonatal, pero ninguno ha demostrado ser ideal. En nuestro estudio ningún biomarcador fue determinante para el inicio de antibióticos, coincidiendo con el estudio realizado por Puello et al (19) quien estudió 198 pacientes para analizar el comportamiento de sepsis neonatal, encontrando un valor predictivo positivo bajo. Al igual que en nuestro estudio, un estudio realizado en la India por Rholi et al (20) estudió 53 recién nacidos prematuros con sepsis, donde compara la precisión diagnóstica de los biomarcadores de la superficie de los glóbulos blancos, la PCR y los parámetros hematológicos para el diagnóstico de sepsis, donde la PCR resulta superior a los otros biomarcadores de detección de sepsis, sin embargo, al igual que nuestro estudio tiene un valor discriminatorio limitado.

Debido a la variabilidad clínica que dificulta el diagnóstico de sepsis, así como su alta mortalidad, y la necesidad de un manejo rápido y oportuno, se han empleado terapéuticas empíricas, para disminuir la mortalidad, sin embargo, puede resultar paradójico debido a las resistencias bacterianas por la administración prolongada de esquemas antimicrobianos aún con cultivos sin desarrollo. No hay guías basadas en evidencia disponibles con respecto a la duración de los antibióticos en neonatos. En nuestro estudio el periodo máximo de antibióticos fue de 21 días en pacientes con neuroinfección con germen aislado. La mayoría de nuestros pacientes recibió un esquema de 7 días, seguido en frecuencia del periodo de 10 días. Coincidiendo con nuestro estudio, Chowdhary (21) realizó un ensayo aleatorizado, comparando la efectividad de un esquema de tratamiento de 7 días versus 14 días, concluyó que los pacientes pueden ser tratado con 7 días de esquema, siempre y cuando la

sintomatología haya remitido para el día 5, si persiste con síntomas deberá cumplir 14 días de tratamiento, al igual que los pacientes que presentan infección corroborada para *S. aureus*. Por otro lado, Gathwala et al (22) no encontraron diferencias entre un manejo de 10 días versus 14 días, en los pacientes cuyos síntomas hayan remitido al séptimo día. Por lo que es de suma importancia individualizar la evaluación del paciente para determinar la duración del tratamiento antimicrobiano, ya que esto conduce a un incremento en la tasa de resistencia, y por tanto incrementa la mortalidad. Es por eso que Carddeti et al (23) determinaron la suspensión del esquema antimicrobiano a las 48-72 horas del inicio, si se cuenta con cultivos negativos, en comparación con nuestro estudio menos de un tercio de los pacientes estudiados obtuvo un cultivo con desarrollo de algún microorganismo específico, en contraste, solo el 15% del total de la muestra tuvo un esquema de 3 o menos días.

En general, de acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro estudio, la indicación del esquema antimicrobiano de acuerdo con las características clínicas estuvo bien indicado en la mayoría de los pacientes, sin embargo, la suspensión del esquema antimicrobiano basado en la mejoría clínica, biomarcadores de sepsis negativos y cultivos sin desarrollo, fue un factor que no se llevó a cabo, ya que a pesar de estas características encontramos esquemas de hasta 10 a 14 días. En contraste, con un estudio realizado en México por Domínguez et al, (24) donde analizaron 66 recién nacidos con sospecha clínica de sepsis donde, en el 73% de su población encontraron hemocultivo negativo, mejoría clínica y PCR negativa, suspendiendo esquema antimicrobiano a las 72 horas del inicio, cumpliendo con las metas establecidas en las guías internacionales.

5. CONCLUSIONES

La incidencia de sepsis neonatal en nuestro estudio fue mayor reportada por otros autores, aunado a el tipo de población que acude a esta unidad hospitalaria, ya que, al ser un centro de referencia, tenemos una mayor incidencia de recién nacidos pretérmino, lo que conlleva a un incremento en el riesgo sepsis, asimismo, la mayoría de las mujeres embarazadas no tiene un control prenatal adecuado.

Con relación a los datos clínicos, la fiebre como única presentación, o asociada a paneas, fueron los que se asociaron con mayor frecuencia a sepsis. Por lo que en general, la indicación del inicio del esquema antimicrobiano empírica ante la sospecha clínica estuvo indicada adecuadamente en la mayoría de nuestra población. Los marcadores de laboratorio de sepsis representan una herramienta útil en la evaluación de un paciente con signos clínicos y complementan la evaluación de un recién nacido. En nuestro estudio, se detectan niveles alterados en el grupo de sepsis probada que en los casos sospechosos de sepsis neonatal. La PCR no fue determinante como indicativo de sepsis en nuestro estudio, probablemente porque existen otros factores tanto maternos como neonatales que pueden alterar el valor de esta, por lo que no puede considerarse como un marcador confiable de sepsis. Sin embargo, en otros estudios se ha visto que puede ser más útil para descartar un proceso infeccioso, dos PCR seriadas negativas en ausencia de expresión clínica tienen un alto valor predictivo negativo.

La dificultad con la que nos encontramos en nuestro estudio fue la suspensión del esquema antimicrobiano a las 48 o 72 horas posterior a no encontrar crecimiento en los cultivos, reactantes de fase aguda negativos, y mejoría clínica asociada. Ya que encontramos que aún con estas características, la duración del esquema antimicrobiano se llevó hasta el séptimo o décimo día, incumpliendo con los estándares internacionales.

La sepsis neonatal continúa siendo un síndrome potencialmente mortal, con alta incidencia a nivel mundial. El manejo óptimo requiere la colaboración de muchas disciplinas, por lo que cada institución deberá contar con protocolos estandarizados, para el reconocimiento específico para evaluar los signos y síntomas tempranos, y una vez identificado, establecer protocolos para el manejo de forma rápida y adecuada para lograr disminuir la mortalidad. La identificación de sepsis en la etapa neonatal continúa siendo un reto, y en especial en recién nacidos prematuros, por la dificultad para establecer rangos normales por la variabilidad de la edad gestacional y edad cronológica. En el Instituto Nacional de Perinatología, contamos con protocolos estandarizados para optimizar la identificación de los pacientes con sepsis neonatal lo cual nos permite diagnosticar oportunamente e iniciar un tratamiento adecuado.

6. ANEXOS

- Anexo 1:

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Unidad de medición	Codificación
Género	Fenotipo femenino o masculino de la persona	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino o Femenino	1= femenino 2= masculino
Apgar al minuto	Escala de valoración dada por médico al recibir un recién nacido de acuerdo con las condiciones clínicas, con puntaje de 0 al 10, al minuto.	Cuantitativa continua	Numérica	Escala 1-10
Apgar a los 5 minutos	Escala de valoración dada por médico al recibir un recién nacido de acuerdo con las condiciones clínicas, con puntaje de 0 al 10, al minuto.	Cuantitativa continua	Numérica	Escala 1-10
Peso	Peso de un niño inmediatamente después de su nacimiento	Cualitativa nominal politómica	Gramos	0= > 3500 gr 1= 2500-3500 gr 2= < 2500 gr 3= < 1500 gr 4= < 1000 gr 5= < 500 gr
Talla	Talla de un niño inmediatamente después de su nacimiento Cuantitativa continua centímetros 30 a 60 cm	Cuantitativa continua	Centímetros	30-60 cm
Perímetro cefálico	Perímetro de la circunferencia del cráneo de un niño inmediatamente después del nacimiento	Cuantitativa continua	Centímetros	23-47 cm
Edad gestacional	Número de semanas de desarrollo intrauterino del producto	Cuantitativa continua	Semanas de gestación	26-42 semanas
Antecedentes maternos de importancia	Antecedentes de la madre, que ponen en riesgo de infección al producto	Cuantitativa nominal politómica	0= Ninguno 1= RPM > 18 horas 2 = Corioamnionitis	0= Ninguno 1= RPM > 18 horas 2 = Corioamnionitis
Diagnósticos iniciales	Diagnósticos iniciales al nacimiento relacionados al peso y morfología del recién nacido	Cuantitativa nominal politómica	1 = RNT /PAEG 2 = RNT / BPEG 3 = RNPT / PAEG 4 = RNPT / PEG	1 = RNT /PAEG 2 = RNT / BPEG 3 = RNPT / PAEG 4 = RNPT / PAEG
Diagnósticos secundarios	Diagnósticos al nacimiento que podrían estar en relación o	Cuantitativa nominal politómica	1= SDR 2= Gastrosquisis/onfalocele 3= Transición alterada	1= SDR 2= Gastrosquisis/onfalocele 3= Transición alterada

	riesgo de proceso infeccioso		4= Cardiopatía congénita 5= RCIU 6= RCIU + SDR 7= Mielomeningocele roto 8= Otro sin riesgo para proceso infeccioso	4= Cardiopatía congénita 5= RCIU 6= RCIU + SDR 7= Mielomeningocele roto 8= Otro sin riesgo para proceso infeccioso
Área de ingreso	Área de UCIREN a la cual ingresa el paciente	Cuantitativa nominal dicotómica	Área de ingreso UCIREN o UCIREN COVID	1 = UCIREN 2 = UCIREN COVID
Causa de antibiótico	Característica principal del paciente, que se tomó en cuenta para el inicio del esquema antibiótico	Cualitativa nominal politómica	1= Hipotermia 2= Fiebre 3= Alteraciones en la Bh 4= Riesgo de sepsis por patología materna 5= Procedimiento quirúrgico 6= Apnea/ dificultad respiratoria 7= Hipo o hiperglucemia 8= parto fortuito 9= Distensión abdominal 10= Cambios de coloración 11= Fiebre + alteración de BH 12= Más de 3 signos/síntomas 13= Fiebre + Apnea 14= Fiebre + factores de riesgo maternos 15= Mielomeningocele roto 16= Resultado de cultivo	1= Hipotermia 2= Fiebre 3= Alteraciones en la Bh 4= Riesgo de sepsis por patología materna 5= Procedimiento quirúrgico 6= Apnea/ dificultad respiratoria 7= Hipo o hiperglucemia 8= parto fortuito 9= Distensión abdominal 10= Cambios de coloración 11= Fiebre + alteración de BH 12= Más de 3 signos/síntomas 13= Fiebre + Apnea 14= Fiebre + factores de riesgo maternos 15= Mielomeningocele roto 16= Resultado de cultivo
Esquema de antibióticos	Antibiótico, ya sea solo o combinado, que se emplea para el manejo de sepsis en el paciente	Cualitativa nominal politómica	1= Ampicilina – amikacina 2= Vancomicina – amikacina 3= Vancomicina – meropenem 4 = vancomicina 5 = Piperacilina/tazobactam 6 = Piperacilina/tazobactam – vancomicina 7 = Anfotericina b 8 = Meropenem 9 = Cefotaxima 10= Cefotaxima + vancomicina	1= Ampicilina – amikacina 2= Vancomicina – amikacina 3= Vancomicina – meropenem 4 = vancomicina 5 = Piperacilina/tazobactam 6 = Piperacilina/tazobactam – vancomicina 7 = Anfotericina b 8 = Meropenem 9 = Cefotaxima 10= Cefotaxima + vancomicina
Biometría hemática	Hallazgos de relevancia en la biometría hemática realizada al inicio del diagnóstico de sepsis	Cualitativa nominal politómica	1 = Normal 2 = Leucopenia 3 = Leucocitosis 4 = Relación b/n alterada 5 = Trombocitopenia 6 = Trombocitosis 7= 2 o más parámetros alterados	1 = Normal 2 = Leucopenia 3 = Leucocitosis 4 = Relación b/n alterada 5 = Trombocitopenia 6 = Trombocitosis 7= 2 o más parámetros alterados
PCR	Prueba realizada para determinar datos de respuesta inflamatoria sistémica asociado al inicio de la sepsis	Cualitativa nominal politómica	1 = Positiva 2 = Negativa 3 = No se realizó	1 = Positiva 2 = Negativa 3 = No se realizó
Examen general de orina	Hallazgos de relevancia en el examen general de orina realizado al	Cualitativa nominal politómica	1 = Patológico 2 = No patológico 3 = No se realizó	1 = Patológico 2 = No patológico 3 = No se realizó

	inicio del diagnóstico de sepsis			
Líquido cefalorraquídeo	Hallazgos de relevancia en la biometría hemática realizada al inicio del diagnóstico de sepsis	Cualitativa nominal politómica	1 = Normal 2 = Bacteriano 3 = Viral 4 = No se realizó	1 = Normal 2 = Bacteriano 3 = Viral 4 = No se realizó
Hemocultivo	Agente desarrollado en el medio de cultivo de una muestra sanguínea	Cualitativa nominal politómica	0 = No se realiza 1 = Negativo 2 = Klebsiella oxytoca 3 = E. coli 4 = Klebsiella pneumoniae 5 = E. faecalis 6 = S. epidermidis 7 = Candida albicans 8 = E. capititis 9 = Clostridium perfringens 10 = Serratia marcescens 11 = S. aureus 12 = Enterococcus 13 = P. aeruginosa	0 = No se realiza 1 = Negativo 2 = Klebsiella oxytoca 3 = E. coli 4 = Klebsiella pneumoniae 5 = E. faecalis 6 = S. epidermidis 7 = Candida albicans 8 = E. capititis 9 = Clostridium perfringens 10 = Serratia marcescens 11 = S. aureus 12 = Enterococcus 13 = P. aeruginosa
Urocultivo	Agente desarrollado en el medio de cultivo de una muestra de orina	Cualitativa nominal politómica	0 = No se realiza 1 = Negativo 2 = E. coli 3 = S. epidermidis 4 = Klebsiella oxytoca 5 = E faecalis 6 = Candida albicans 7 = K. pneumoniae	0 = No se realiza 1 = Negativo 2 = E. coli 3 = S. epidermidis 4 = Klebsiella oxytoca 5 = E faecalis 6 = Candida albicans 7 = K. pneumoniae
Cultivo de LCR	Agente desarrollado en el medio de cultivo de una muestra de líquido cefalorraquídeo	Cualitativa nominal politómica	0 = No se realiza 1 = Negativo 2 = E. faecalis 3 = S. epidermidis 4 = Candida albicans 5 = Serratia marcescens 6 = E. coli 7 = S. aureus	0 = No se realiza 1 = Negativo 2 = E. faecalis 3 = S. epidermidis 4 = Candida albicans 5 = Serratia marcescens 6 = E. coli 7 = S. aureus
Catéter	Tipo de catéter utilizado para mantener una vía central permeable durante el tiempo de hospitalización	Cualitativa nominal politómica	0 = Ninguno 1 = Catéter venoso umbilical 2 = Catéter arterial umbilical 3 = Catéter percutáneo 4 = Venodisección yugular 5 = Catéter venoso central pélvico/femoral	0 = Ninguno 1 = Catéter venoso umbilical 2 = Catéter arterial umbilical 3 = Catéter percutáneo 4 = Venodisección yugular 5 = Catéter venoso central pélvico/femoral
Tiempo de catéter	Número de días de duración de la vía central	Cuantitativa continua	Días	No aplica
Fin del esquema antibiótico	Número de días de duración del esquema de antibióticos	Cuantitativa continua	Días	No aplica

7. REFERENCIAS

1. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770–80.
2. Pérez Morales, Ledys Cruz Hernández, Aymara Pivovet Monzón, Lidervis Alberto Jiménez Pérez LD. Factores de riesgo y microorganismos aislados en pacientes con sepsis neonatal. *MediSur [Internet]*. 2021;19(1):107–14.
3. Mukhopadhyay S, Wade KC, Puopolo KM. Drugs for the Prevention and Treatment of Sepsis in the Newborn. *Clin Perinatol*. 2019;46(2):327–47.
4. Rooney SP, Heffren JC, Song BL, Sanchez AC. Management of Sepsis in the Pediatric Patient. *J Radiol Nurs*. 2020;39(1):24–31.
5. Santos RP, Tristram D. A Practical Guide to the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Neonatal Infections. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(2):491–508.
6. Gardner SL. Sepsis in the Neonate. *Crit Care Nurs Clin North Am [Internet]*. 2009;21(1):121–41.
7. Khan AM, Morris SK, Bhutta ZA. Neonatal and Perinatal Infections. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(4):785–98.
8. Good PI, Hooven TA. Evaluating Newborns at Risk for Early-Onset Sepsis. *Pediatr Clin North Am [Internet]*. 2019;66(2):321–31.
9. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Dele Davies H. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):21–47.
10. Kan B, Razzaghian HR, Lavoie PM. An Immunological Perspective on Neonatal Sepsis. *Trends Mol Med [Internet]*. 2016;22(4):290–302.
11. Fuchs A, Bielicki J, Mathur S, Sharland M, Van Den Anker JN. Reviewing the WHO guidelines for antibiotic use for sepsis in neonates and children. *Paediatr Int Child Health [Internet]*. 2018;38:S3–15.
12. Ding Y, Wang Y, Hsia Y, Sharland M, Heath PT. Systematic review of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae causing neonatal sepsis in China. 2019;18(1).

13. Prusakowski MK, Chen AP. Pediatric Sepsis. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2017;35(1):123–38.
14. Hernandez Navarro I. Sepsis Neonatal. *Pediatría (Santiago)*. 1982;25(3–4):88–92.
15. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2015;61(1):1–13.
16. Grupo E, Inis C. Tratamiento de la sepsis neonatal con inmunoglobulina intravenosa. 2021;1201–11.
17. Sweeney TE, Wynn JL, Cernada M, Serna E, Wong HR, Baker H V., et al. Validation of the sepsis metascore for diagnosis of neonatal sepsis. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(2):129–35.
18. Wynn JL, Guthrie SO, Wong HR, Lahni P, Ungaro R, Lopez MC, et al. Postnatal age is a critical determinant of the neonatal host response to sepsis. *Mol Med*. 2015;21(9):496–504.
19. Puello-Ávila AC, Cataño-Villegas AE. Utilidad de la proteína C-reactiva en la sepsis neonatal temprana. *Rev Chil infectología*. 2021;38(2):169–77.
20. Rohil A, Dutta S, Varma N, Sachdev MS, Bansal A, Kumar P. Cell-Surface Biomarkers, C-Reactive Protein and Haematological Parameters for Diagnosing Late Onset Sepsis in Pre-term Neonates. *J Trop Pediatr*. 2021;67(1):1–10.
21. Chowdhary G, Dutta S, Narang A. Randomized controlled trial of 7-day vs. 14-day antibiotics for neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2006;52(6):427–32.
22. Gathwala G, Sindwani A, Singh J, Choudhry O, Chaudhary U. Ten days vs. 14 days antibiotic therapy in culture-proven neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2010;56(6):433–5.
23. Cardetti M, Rodríguez S, Sola A. Use (and abuse) of antibiotics in perinatal medicine. *An Pediatr* [Internet]. 2020;93(3):207.e1-207.e7.
24. Paulino L, Domínguez I, Marmolejo LC, Medina ÓS. Septicemia neonatal temprana. ¿Cuándo iniciar antibióticos? 2012;79:12–7.