



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA

TÍTULO DE TESIS:

“ USO ACTUAL DE ANTIMICROBIANOS Y DESENLACE DE LOS PACIENTES
CON SEPSIS NEONATAL DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
NEONATALES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”

PRESENTA:

DRA. ITZEL VILLANUEVA GARCÍA

TUTOR DE TESIS:

DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL

CO-AUTOR DE TESIS:

DR. CÉSAR ALEJANDRO GALVÁN DÍAZ

TUTOR METODOLÓGICO:

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
LIC. FERNANDO GALVÁN CASTILLO
M. EN C. ÓSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ**



Cd. Mx. Octubre, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

1. ANTECEDENTES

La emergencia de microorganismos multidrogosresistentes es considerada una amenaza para la salud y el desarrollo mundial según la Organización Mundial de la Salud. ⁽¹⁾ El uso inadecuado de antimicrobianos se considera el principal factor para la generación de resistencias impactando con tasas de mortalidad elevadas, discapacidad que generan estos patógenos, estancias hospitalarias prolongadas, mayor número de infecciones asociadas a la atención de la salud y costos elevados ⁽²⁾

Dentro de las intervenciones destinadas a contener y reducir la emergencia de microorganismos multidrogosresistentes (MDR), se incluye la optimización del uso de antimicrobianos y generación de programas de vigilancia farmacológica. Si bien, la mayoría del uso de antibióticos se indica en medio ambulatorio, el consumo hospitalario suele ser de mayor espectro. El establecimiento de programas de control de infecciones y comités para la supervisión del uso de antimicrobianos en el medio hospitalario es indispensable. ⁽³⁾

Los Programas de Optimización de Antibióticos (PROA) emergen ante la necesidad de promover el uso racional de antimicrobianos. Priorizar las iniciativas de administración correcta para poblaciones vulnerables con alto riesgo de infecciones y elevada utilización de antibióticos, como los recién nacidos (RN) en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) es necesario. ⁽⁴⁾

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades infecciosas representan una de las principales causas de morbilidad en la infancia ⁽⁵⁾ y son la segunda causa de mortalidad en el periodo neonatal. El estudio Global Burden of Disease 2016/2017 estimó una incidencia de 1.3 millones de casos anuales de sepsis neonatal a nivel mundial. ⁽⁶⁾

De manera global, el 27,5% de las muertes neonatales son secundarias a infecciones; la sepsis neonatal, neumonía y meningitis representan el 22,5%, que traduce en 800,000 muertes neonatales secundarias a infecciones potencialmente prevenibles. Se estima que cada año, entre 252.000 y 552.000 muertes neonatales por sepsis, neumonía o meningitis ocurren en países en desarrollo. ⁽⁷⁾

Los recién nacidos se ven mayormente afectados en países de bajos y medianos recursos, con alta prevalencia de enfermedades infecciosas y acceso deficiente a instalaciones sanitarias con equipo y personal adecuados. ⁽⁸⁾ La tasa de sepsis neonatal en países desarrollados es de 1 a 8 casos por cada 1000 nacidos vivos (RNV) mientras que en países en desarrollo es de 49 hasta 170 casos por cada 1000 RNV. ⁽⁷⁾

En México, la incidencia de sepsis neonatal es de 4 a 15.4 casos por 1000 nacidos vivos. ⁽⁹⁾ En el 2020 se reportaron 10,136 defunciones en el periodo perinatal y el 25.4% (2574) fueron atribuibles a enfermedades infecciosas. ⁽¹⁰⁾

Se han reconocido múltiples factores que predisponen al neonato a infecciones. La incidencia de sepsis neonatal mostró una fuerte correlación inversa con el peso al nacimiento ⁽¹¹⁾, siendo de 34,8% en menores de 750 grs, 14,8% de 750 a 999 grs, 9,4% de 1000 a 1499 grs, 2,5% de 1500 a 1999 grs y 0,2% en los pacientes 2000 grs o más. ⁽⁸⁾ La mayor supervivencia de los lactantes con muy bajo peso al nacimiento (MBPN) se acompaña de mayor riesgo de infecciones asociadas a la atención sanitaria, conllevando al incremento en el uso de antibióticos. ⁽⁷⁾ La menor edad gestacional, ruptura prematura de membranas, infección materna periparto, parto traumático o séptico e hipoxia o asfixia fetal son determinantes importantes. ⁽⁴⁾

El uso de antimicrobianos en las UCIN es elevado, se ha reportado su uso hasta en el 72% de los neonatos hospitalizados y la principal indicación es sepsis neonatal. ⁽¹²⁾
^{(13).}

1.2 SEPSIS NEONATAL Y EMERGENCIA DE INFECCIÓN POR MICROORGANISMOS MULTIDROGORRESISTENTES (MDR)

La sepsis neonatal es una síndrome caracterizado por datos de respuesta inflamatoria con signos locales y sistémicos de infección en el primer mes de vida, se clasifica en temprana o tardía si se instaura antes o después de las 72 horas de vida.^{(14) (15)} Los signos y síntomas de sepsis en los RN suelen ser altamente inespecíficos como dificultad respiratoria, hipotensión, letargo, apnea, fiebre o distermias, convulsiones, taquicardia, vómitos, diarrea, distensión abdominal, hiporexia o ictericia.^{(16) (17)}

Diversas causas no infecciosas semejan cuadros de sepsis neonatal,⁽¹⁸⁾ especialmente en prematuros. El inicio de terapia antimicrobiana empírica es indicada de manera precoz debido a la alta morbilidad y mortalidad en el inicio tardío en pacientes verdaderamente infectados.⁽¹⁹⁾ Esto conlleva a un elevado uso de antimicrobianos en la etapa neonatal, que en ocasiones se continúa a pesar de descartar etiología infecciosa.

Las guías internacionales de diagnóstico y tratamiento de sepsis neonatal. indican solicitud de biometría hemática, hemocultivos, reactantes de fase aguda y punción lumbar en casos específicos para descartar meningitis así como el inicio de terapia antimicrobiana empírica. De confirmarse, se dirige la terapia y se deberá suspender el tratamiento antibiótico al no contar con aislamientos microbiológicos o evidencia de infección en sitio específico después de 36 a 48 horas de su inicio. El uso prolongado de antibióticos sin evidencia de infección no se encuentra justificado especialmente en el neonato de buena apariencia.^(14,15) Sin embargo, es frecuente la continuación de antimicrobianos a pesar de haber descartado el diagnóstico de sepsis lo que deriva en selección antimicrobiana y generación de microorganismos resistentes.

Los principales agentes causales de sepsis neonatal temprana dependen de la epidemiología de cada país, en nuestro medio son los bacilos Gram negativos de la familia Enterobacteriaceae como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. El estreptococo beta hemolítico del grupo B (*Streptococcus agalactiae*: GBS) tiene una

baja prevalencia en México reportada en <1% de los casos, sin embargo en países como Estados Unidos (EU) es la principal etiología en hasta el 37.8% de los casos. ^{(7) (20)}. *Listeria monocytogenes* es un potencial agente causal con altas tasas de mortalidad neonatal, por lo que su cobertura antimicrobiana empírica es importante, sin embargo con tasas de incidencia bajas en nuestro país cercanas a 1%. ⁽⁹⁾

Los estafilococos coagulasa negativos (CON's) especialmente *Staphylococcus epidermidis* son la principal etiología de sepsis neonatal tardía, ya que se asocian a dispositivos de invasión como catéteres, sondas o equipo de monitoreo en recién nacidos hospitalizados. De igual manera, *Staphylococcus aureus* se encuentra altamente relacionado a infecciones asociadas a la atención de la salud, con una alta mortalidad reportada de hasta 23%, siendo un agente importante en sepsis neonatal tardía. ⁽⁸⁾

Dentro de la familia Enterobacteriaceae, suelen expresar algún tipo de resistencia a al menos una clase de antibióticos. La resistencia a aminoglucósidos, ampliamente utilizados como terapia empírica en la UCIN, ha aumentado entre las enterobacterias. Si bien los genes codificantes para enzimas que confieren resistencias de alto nivel a aminoglucósidos, pueden expresar resistencia a la gentamicina, suelen continuar siendo susceptibles a otros aminoglucósidos especialmente amikacina, por lo que ha incrementado su uso en nuestro medio. ⁽²¹⁾

La emergencia de enterobacterias resistentes productoras de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) es una emergencia de salud pública, con incremento de aislamientos resistentes de la comunidad derivado al uso inapropiado de antibióticos. Los bacilos Gram negativos productores de carbapenemasas (ECP), si bien, afortunadamente no son agentes comunes en sepsis neonatal, se han reportado casos en la literatura derivados de la colonización del neonato secundario a la alta incidencia en las UCIN. Las infecciones por *P. aeruginosa* MDR es infrecuente en los RN, sin embargo su aislamiento va en aumento. ⁽²²⁾

El GBS es altamente sensible a la penicilina por lo que ampicilina continúa siendo la terapia de elección. Se han descrito casos de aumento de las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) de penicilina y ampicilina para algunas cepas. La prevalencia de resistencia entre cepas de GBS en los Estados Unidos oscila entre el 25% y el 32% para la eritromicina y entre el 13% y el 20% para la clindamicina. ⁽²³⁾

Los aislamientos de CONs son resistentes en un 80 a 90% a penicilinas, por lo que los glucopéptidos son la terapia de elección. De igual manera suelen ser resistentes a macrólidos y lincosamidas. El *Staphylococcus aureus*, resistente a penicilinas en el 90% de los casos por la expresión de *blaZ*. Los *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) perfilan como agentes importantes de infección en el RN prematuros y en estado crítico en las UCIN especialmente en Estados Unidos, reportando tasa de RN colonizados o infectados con MRSA entre el 0,6% y el 8,4%. En nuestro medio, los aislamientos de *S. aureus* tanto de la comunidad como hospitalarios son altamente sensibles a oxacilina con tasas de >90%. ⁽²²⁾

Dentro de las cocáceas Gram positivas, los enterococos son patógenos poco frecuentes en el contexto de sepsis neonatal, sin embargo altamente relacionados a infecciones asociadas a la atención de la salud. Dentro de las especies de relevancia y emergencia sanitaria, las tasas *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina va en ascenso reportándose en Estados Unidos hasta en el 60% de los aislamientos. ⁽²²⁾

El uso inapropiado de antimicrobianos contribuye a la selección de patógenos multidrogosresistentes (MDR) que colonizan a los neonatos en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) hasta en un 28.4%, donde la prematuridad, el bajo peso al nacer, estancia hospitalaria mayor a 10 días y el uso de antimicrobianos de amplio espectro y prolongados figuran como los principales factores de riesgo.

⁽²⁴⁾. La colonización neonatal por bacilos Gram negativos de la familia Enterobacteriaceae (*Klebsiella spp.*, *Serratia marcescens*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*) productoras de BLEE se detectaron en el 87.6% de los casos y *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) en el 6.9%. Cabe destacar que el 1.4% de los agentes colonizantes en el RN eran productores de carbapenemasas. La persistencia de colonización por microorganismos MDR puede incluso prolongarse posterior al

egreso hospitalario del neonato hasta en promedio 5.2 meses después.⁽²⁵⁾ Lo anterior cobra relevancia ya que en situaciones favorecedoras, los patógenos colonizantes cuentan con el potencial de generar infecciones.⁽²⁴⁾

1.3 USO DE ANTIMICROBIANOS EN EL PERIODO NEONATAL Y SU IMPACTO

En el 2018, la Asociación Americana de Pediatría (AAP) en conjunto con el Comité de Enfermedades Infecciosas del Feto y RN emiten las guías de manejo de sepsis neonatal temprana (SNT). La terapia antibiótica empírica de elección continúa siendo la combinación de aminoglucósido (gentamicina o amikacina) ofreciendo adecuada cobertura contra enterobacterias Gram negativas *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, principales agentes etiológicos, así como aminopenicilina (ampicilina) para cobertura de *Streptococcus agalactiae* y *Listeria monocytogenes*. Los microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido son extraordinarios en SNT, por lo que el uso empírico de antibióticos de amplio espectro no está justificado en RN de término o prematuros. En los neonatos con alto riesgo de sepsis neonatal por incompetencia cervical, parto pretérmino secundario a corioamnionitis o infección intrauterina, el uso de antibióticos de mayor espectro puede ser considerado.^{(15) (16)}

La terapia empírica en sepsis neonatal tardía dependerá de las condiciones del RN, días de estancia hospitalaria, cirugías, vías de invasión. El inicio de vancomicina para cobertura de CONs como principal agente causa y *S. aureus* sensible y resistente a meticilina debe considerarse así como cefalosporinas de tercera generación para cobertura de enterobacterias sensibles.^{(16) (26)} El ajuste a antibióticos del menor espectro posible y corta duración debe ser guiada por expertos y valoración por un infectólogo considerarse en todos los casos complicados por meningitis, infecciones sitio específico y por microorganismos atípicos o resistentes.⁽¹⁴⁾

El uso indiscriminado de antibióticos en las unidades intensivas neonatales ha ido en aumento. Aproximadamente el 47-72% de los neonatos en UCIN reciben al menos un antibiótico durante su hospitalización⁽¹¹⁾. La mayoría de los lactantes de muy bajo

peso al nacer (MBPN) reciben tratamiento antibiótico empírico en los primeros días de vida, a pesar de evidencia de cultivos estériles. En RN que reciben antibióticos empíricos, sólo del 1% al 5% tienen hemocultivos iniciales positivos ⁽¹¹⁾.

El uso no indicado de antimicrobianos profilácticos por procedimientos invasivos (colocación de catéteres umbilicales, sondas de drenaje torácico o incluso tubo endotraqueal), no sólo no previene el desarrollo de sepsis, sino que promueve la selección de organismos resistentes.

En un estudio de prevalencia nacional realizado para la Red de Prevención Pediátrica en 29 UCIN en Estados Unidos, el 43,3% de los pacientes se encontraban recibiendo antimicrobianos. El 22,7% un agente, el 58,5% dos agentes, el 15,5% tres, el 2,9% cuatro y el 0,4% cinco. Los antibióticos más comunes fueron gentamicina (22,3%), ampicilina (20,4%), vancomicina (10,9%), cefotaxima (6,6%) y tobramicina (3,1%). ⁽²⁷⁾ Diversos estudios in vitro e in vivo han demostrado que los cursos aún cortos de cefalosporinas de tercera generación o carbapenémicos propician selección bacteriana y resistencias, favoreciendo la producción de BLEE y carbapenemasas. ⁽²²⁾

La exposición a antibióticos en el RN no se limita al periodo neonatal, ya que hasta en el 32% al 45% de los RN han sido expuestos a distintos antimicrobianos antes del parto, ⁽²⁸⁾ ya sea de manera profiláctica a la madre previo a una cesárea o ante la sospecha de corioamnionitis o potencial infección materna. ⁽²⁹⁾

El impacto del uso excesivo e inapropiado de antibióticos se ve reflejado en emergencia de patógenos resistentes tanto en neonatos de término como prematuros e incrementa la incidencia de infecciones fúngicas invasivas, implica riesgo de efectos tóxicos o reacciones secundarias con la acumulación de dosis y la posibilidad de resistencia cruzada, de igual manera incrementa el riesgo enterocolitis necrotizante (ECN), displasia broncopulmonar, trastornos gastrointestinales y disrupción del microbioma intestinal que se ha asociado al riesgo de alergias y atopia así como obesidad en la infancia ⁽³⁰⁾ ⁽⁴⁾.

La terapia antibiótica empírica durante más de 5 días en neonatos de peso extremadamente bajo al nacimiento con hemocultivos negativos se asocia con mayores probabilidades de muerte y desarrollo de ECN. ^(22,31) La prescripción inadecuada incrementa la estancia hospitalaria para concluir esquemas de tratamiento, ocasionando aumento en los costos en la atención hospitalaria y riesgo de infecciones asociadas a la atención de la salud. ⁽³²⁾

1.4 PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS (PROA)

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reportan que más de la mitad de la prescripción de antibióticos en medio hospitalario no fue consistente con las prácticas de prescripción recomendadas, su uso fue innecesario en adultos hasta en el 79% de los pacientes con neumonía extrahospitalaria y 77% de los pacientes con infecciones del tracto urinario, por lo que generar recomendaciones sobre el uso apropiado de antimicrobianos y evitar el uso indiscriminado nace como una necesidad primordial en cuestión de salud pública. ⁽³³⁾

Los PROA se reconocen como una intervención crítica de calidad y seguridad del paciente para combatir la aparición de microorganismos resistentes y preservar la actividad de los antimicrobianos existentes. El objetivo principal es controlar y optimizar el uso de antibióticos, aumentar las tasas de curación de cuadros infecciosos y reducir fallas en el tratamiento, efectos adversos, resistencia antimicrobiana, costos y duración de la estadía hospitalaria. El impacto de estos programas es mayor en poblaciones de riesgo como la neonatal, quienes por múltiples factores como la prematurez, inmadurez inmunológica implican mayor riesgo de infecciones. ⁽²⁷⁾

En 2014, los CDC publican The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs, con su última actualización en 2019, puntualizando que la optimización del uso de antibióticos es necesaria para tratar eficazmente las infecciones, proteger a los pacientes de los daños causados por el uso innecesario de antibióticos y combatir la resistencia a los antibióticos. ^(27,33)

La implementación de medidas de mejoramiento de calidad en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales ha demostrado un gran efecto benéfico en el pronóstico de neonatos prematuros y la optimización del uso de antibióticos es una de ellas. La meta de la Infectious Disease Society of America (IDSA) con los PROA es mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes minimizando las consecuencias no deseadas del uso de antimicrobianos, incluida la toxicidad, la selección de organismos patógenos y la aparición de resistencias. ^{(33) (34)}

Para la creación de un PROA, es necesario el nombramiento de una comisión de infecciones o antibióticos, liderada por un infectólogo capaz de dirigir el control de antimicrobianos en el centro hospitalario apoyado por un equipo de enfermeras de control de infecciones, microbiólogo, epidemiólogo, farmacéutico y en UCIN neonatólogo para controlar uso, duración y dosis administradas de antibióticos. Llevar a cabo las tareas del PROA como vigilancia, prescripción y retiro oportuno de los antimicrobianos. ⁽¹⁹⁾ El diseño del PROA debe ser adaptado a las características del centro hospitalario en cuanto recursos humanos y técnicos disponibles.

El PROA debe ser presentado y aprobado por el comité de infecciones, protocolos de calidad, dirección médica y el resto de la estructura de gobierno del hospital, con el fin de contar con el aval, reconocimiento y difusión del centro de tal manera que el cumplimiento del mismo sea colectivo. Cabe destacar que para el hospital, la institucionalización del PROA se incluye como parte de certificación.

Los objetivos del PROA deben ser claros y medibles con base en indicadores de proceso y de resultados. ⁽²⁷⁾ Los parámetros a evaluar y reportar son el consumo de antimicrobianos en dosis diaria definida (ddd): dosis media de mantenimiento diaria de un fármaco para su indicación, días de tratamiento (ddt) y dosis diarias prescritas (ddp); monitorización de resistencias general y resistencias de impacto relativo de la presión antimicrobiana como enterobacterias BLEE, carbapenemasas, *Enterococcus spp.* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Clostridioides difficile* y multidrogorresistencia en *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. ⁽²⁷⁾

Los PROA brindan intervenciones multidisciplinarias diseñadas para garantizar la adecuada prescripción de antibióticos. Su implementación en unidades especialmente enfocadas en el tratamiento y cuidado de población de riesgo como las UCIN es inaplazable. Lo anterior, con el fin de reducir la emergencia, colonización e infección por microorganismos multidrogorresistentes, evitar los efectos secundarios de los antimicrobianos en el recién nacido, disminuir días de estancia intrahospitalaria y los costos de la atención a la salud. ⁽¹⁹⁾

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia a antibióticos se considera una crisis emergente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emite una alerta internacional para el uso racional de antibióticos, estimando cerca de 10 millones de muertes debido a resistencia a antimicrobianos para el 2050 y será la principal causa de defunción, por arriba de enfermedades crónicas degenerativas y oncológicas ⁽³⁵⁾. Las infecciones por microorganismos multidrogorresistentes son un importante problema de salud pública ya que condicionan un incremento exponencial en la mortalidad y morbilidad en el paciente.

Existen brechas significativas entre las recomendaciones de los CDC y la capacidad de las prácticas actuales de administración de antibióticos en las terapias neonatales con importante variación en la tasa de uso de antibióticos y continuación de tratamiento antibiótico en ausencia de resultados de cultivos positivos, en gran medida debido al temor de suspensión de esquemas antimicrobianos por el posible deterioro clínico del paciente, prescripción de esquemas de mayor espectro antimicrobiano como justificación de mejores desenlaces clínicos y deficiencias en infraestructura y capacidad organizativa inadecuadas, contribuyen al uso excesivo e irracional de los antibióticos. ⁽⁵⁾

La necesidad de implementar estrategias para uso racional de antibióticos en los grupos vulnerables como los recién nacidos es evidente, y para hacerlo, es necesario conocer los desenlaces de las prácticas actuales de antibióticos para identificar los puntos más débiles para emprender conductas de cambio y mejoría en la atención clínica.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el impacto del uso actual de antimicrobianos en el desenlace de los pacientes con sepsis neonatal de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría?

4. JUSTIFICACIÓN

En México se publicó en junio de 2018 la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos, sin embargo no se han desarrollado PROA's destinados especialmente a Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). La atención del RN en las UCIN está a cargo de neonatólogos y pediatras quienes deciden el inicio, espectro y duración de la terapia antimicrobiana. La valoración por un experto no siempre se encuentra disponible, por lo que la generación de guías que permitan la estandarización de prácticas de uso de antibióticos para el personal de salud responsable del tratamiento de los recién nacidos con sepsis neonatal es inaplazable.

El uso inapropiado de antibióticos en los recién nacidos son diversos, de manera inmediata impactando en la alteración de microbiota, mayor morbilidad como riesgo de enterocolitis necrotizante y mortalidad en los pacientes de la UCIN. Se ha relacionado con la aparición de microorganismos resistentes y multidrogorresistentes.

Sin embargo, para realizar guías o consensos, es necesario contar con un diagnóstico situacional para implementar herramientas prospectivas. Conociendo el desenlace de las prácticas actuales del uso de antimicrobiano, estas son utilizadas como determinantes para evaluar cambios antes y después de la implementación de un PROA. Se espera que con estas acciones se reduzca la morbilidad y emergencia de microorganismos MDR así como costos en atención en salud. Los resultados obtenidos en esta tesis sentarán las bases para la posterior creación e implementación de un PROA en la UCIN del Instituto Nacional de Pediatría.

5. HIPÓTESIS

¿El uso inapropiado de antibióticos en la UCIN se asocia a mayores desenlaces desfavorables clínicos y microbiológicos en los pacientes con sepsis neonatal en la Unidad de cuidados intensivos neonatales?

6. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar el impacto del uso actual de antimicrobianos en el desenlace de los pacientes con sepsis neonatal de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría de 2015-2021

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir desenlaces clínicos (días de estancia hospitalaria, días de ventilación mecánica (VM), días de terapia antimicrobiana, muerte) y de laboratorio (aislamientos microbiológicos y microorganismos resistentes) en los pacientes con sepsis neonatal en la Unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital de tercer nivel de atención
-
- Identificar los esquemas antimicrobianos empleados y su duración de manera histórica en un hospital de tercer nivel de atención en la Unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital de tercer nivel de atención
-
- Comparar esquemas antimicrobianos actuales con desenlaces clínicos y de laboratorio en los pacientes con sepsis neonatal en la Unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital de tercer nivel de atención

7. DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizará un estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo.

8. POBLACIÓN DE ESTUDIO

- A. **Población objetivo:** recién nacidos de cualquier edad gestacional, menores de 60 días de vida extrauterina con diagnóstico de sepsis neonatal
- B. **Población elegible:** atendidos en la UCIN del Instituto Nacional de Pediatría del año 2015-2021.

9. CRITERIOS DE SELECCIÓN

9.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Neonatos de cualquier edad gestacional, menores a 60 días de vida extrauterina de pacientes de cualquier sexo con diagnóstico de sepsis neonatal
-
- Inclusión del número total de eventos de cada paciente de sepsis neonatal.

9.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes incompletos con menos 80% de información de pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría
- Diagnóstico de sepsis neonatal extra INP con más de 48 horas de uso de antimicrobianos

10. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Escala de medición
Variables independientes			
Sexo	Condición biológica que distingue a los hombres de las mujeres	Cualitativa nominal politómica	1= hombre 2= mujer 3= indeterminado
Edad gestacional	Semanas gestacionales cumplidas al nacimiento	Cuantitativa continua	semanas
Peso al nacimiento	Peso registrado al nacer	Cuantitativa continua	gramos
Clasificación peso al nacimiento	Escala cualitativa del peso al nacimiento	Cualitativa nominal politómica	1= PEBN 2= PMBN 3= PBN 4= PAN 5= PEN
Fecha de ingreso	Fecha de ingreso hospitalario	Cualitativa nominal	dd/mm/aaaa
Fecha de egreso	Fecha de egreso hospitalario	Cualitativa nominal	dd/mm/aaaa
Sepsis neonatal	Signos y síntomas de respuesta inflamatoria sistémica (inespecíficos) secundarios a probable infección < 72 horas (temprana) o > 72 horas de vida (tardía)	Cualitativa nominal dicotómica	1= temprana 2= tardía
Días de estancia hospitalaria	Total de días de estancia intrahospitalaria	Cuantitativa discreta	N
Número de esquemas antimicrobianos	Número total de esquemas o cambios en tratamiento necesarios durante el evento de sepsis neonatal	Cuantitativa ordinal	Número de esquemas
Antimicrobiano	Identificación de sustancia farmacológica capaz de destruir bacterias u hongos.	Cualitativa nominal politómica	1= ampicilina 2= amikacina 3= otro
Fecha inicio de antimicrobianos	Fecha de inicio del esquema antimicrobiano inicial	Cualitativa nominal	dd/mm/aaaa
Fecha término antimicrobianos	Fecha de término del esquema antimicrobiano inicial	Cualitativa nominal	dd/mm/aaaa
Número de días de antimicrobianos	Número total de días acumulados de antibióticos para cada antibiótico	Cuantitativa discreta	Número de días

Conducta terapéutica	Racional del inicio de la terapia antimicrobiana	Cualitativa nominal dicotómica	1= empírico 2= dirigido
Servicio que indica	Servicio médico quien prescribe el antibiótico	Cualitativa nominal dicotómica	1= infectología 2= neonatología n
Fecha de inicio de ventilación mecánica (VM)	Especificar fecha de inicio de VM	Cualitativa nominal	dd/mm/aaaa
Fecha de término de VM	Especificar fecha de término de VM	Cualitativa nominal	dd/mm/aaaa
Días de ventilación mecánica	Requerimiento de intubación orotraqueal durante evento de sepsis neonatal	Cuantitativa discreta	Número de días
Aislamiento microbiológico	Agente etiológico recuperado mediante cultivos	Cualitativa nominal politómica	1= Ninguno 2= <i>Escherichia coli</i> 3= <i>Klebsiella pneumoniae</i> 4= otro
Resistencia antimicrobiana	Presencia o no de patrones de resistencia de relevancia clínica en aislamientos microbiológicos	Cualitativa nominal politómica	1= penicilina 2= ampicilina 3= otro
Sitio de aislamiento	Sitio de toma cultivo y aislamiento microbiológico	Cualitativa nominal politómica	1= hemocultivo 2= orina 3= otro
Microorganismo multidrogorresistente	Identificación de multidrogorresistencia como indicador	Cualitativa nominal dicotómica	1= si 2= no
Desenlace	Desenlace final al periodo de sepsis neonatal	Cualitativa nominal politómica	1= recuperación 2= complicación 3= muerte

11. RECURSOS

11.1 RECURSOS HUMANOS

Se solicitó apoyo al personal de archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría para la búsqueda de los expedientes clínicos físicos. Se contó con el apoyo del laboratorio de Microbiología molecular para facilitar los resultados de las pruebas de sensibilidad. La revisión de expedientes tanto en su formato físico como electrónico y el llenado de la base de datos se realizaron por la autora de esta tesis. Para el análisis estadístico se contó con el apoyo del tutor metodológico.

11.2 RECURSOS MATERIALES

Para la realización de la base de datos y análisis estadístico, se utilizó una computadora del Instituto Nacional de Pediatría con acceso al sistema de expedientes electrónicos así como al sistema de laboratorio.

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

12.1 MÉTODOS

La recolección de datos se realizará mediante la revisión de expedientes físicos y electrónicos de pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana o tardía del año 2015 a 2021. De cada caso se completará una base de datos que documentará las múltiples variables expuestas previamente. Se especificarán la totalidad de las variables expuestas para todos los eventos de sepsis de cada paciente.

Se indicará el tratamiento antibiótico empírico utilizado, días de tratamiento, modificación de esquema antibiótico y número total de esquemas indicados. De igual manera se registrarán los aislamientos microbiológicos de los cultivos, sitio de toma de muestra para cada cultivo, antibiograma de cada patógeno aislado, complicaciones y desenlaces para cada caso.

12.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se reclutaron todos los pacientes con el diagnóstico de sepsis neonatal que cumplan los criterios de selección durante el periodo 2015-2021, por lo cual no utilizaremos ningún procedimiento de muestreo. Se elaborará una base de datos en el programa Excel que incluya todas las variables seleccionadas para el estudio. Posteriormente se exportarán los datos al programa estadístico SPSS versión 21.

Se utilizará estadística descriptiva con proporciones y razones para las variables cualitativas, para las cuantitativas se utilizarán medidas de resumen y dispersión de acuerdo a su distribución. Se presentarán los datos mediante tablas y gráficas.

Se utilizará estadística descriptiva con proporciones y razones para las variables cualitativas, mientras que para las variables cuantitativas se utilizará las medidas de resumen y dispersión de acuerdo a su distribución. Para el análisis comparativo bivariado de las variables cualitativas se calculará Chi cuadrada, para las variables cuantitativas se calculará prueba de T cuando tengan distribución normal, en caso contrario la prueba U de Mann-Whitney. Utilizaremos análisis de regresión logística multivariante para identificar el impacto en conjunto de las variables independientes con las dependientes. Los resultados se reportaron en tablas y gráficos correspondientes.

13. ASPECTOS ÉTICOS

- Estudio retrospectivo de riesgo mínimo, apegado a lo establecido en el Reglamento de la Ley General De Salud en Materia de Investigación para la salud, título segundo artículo 17, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos.
-
- Confidencialidad: No se utilizan datos sensibles o personales de los pacientes, los datos clínicos utilizados en el estudio no se divulgarán indiscriminadamente y en ninguna forma para asociar a datos sensibles o personales.

RESULTADOS

Dentro del tiempo de estudio, se obtuvo una muestra de 99 casos de sepsis neonatal, presentados en 90 pacientes. Del total de los casos, 58 (58.5%) correspondieron al sexo masculino, 39 (39.3%) al sexo femenino y 2 (2.02%) casos con sexo indeterminado. Treinta y cinco casos se catalogaron con el diagnóstico de sepsis neonatal temprana (35.3%), mientras que el 64.6% (n=64) como sepsis neonatal tardía. **Figura 1.**

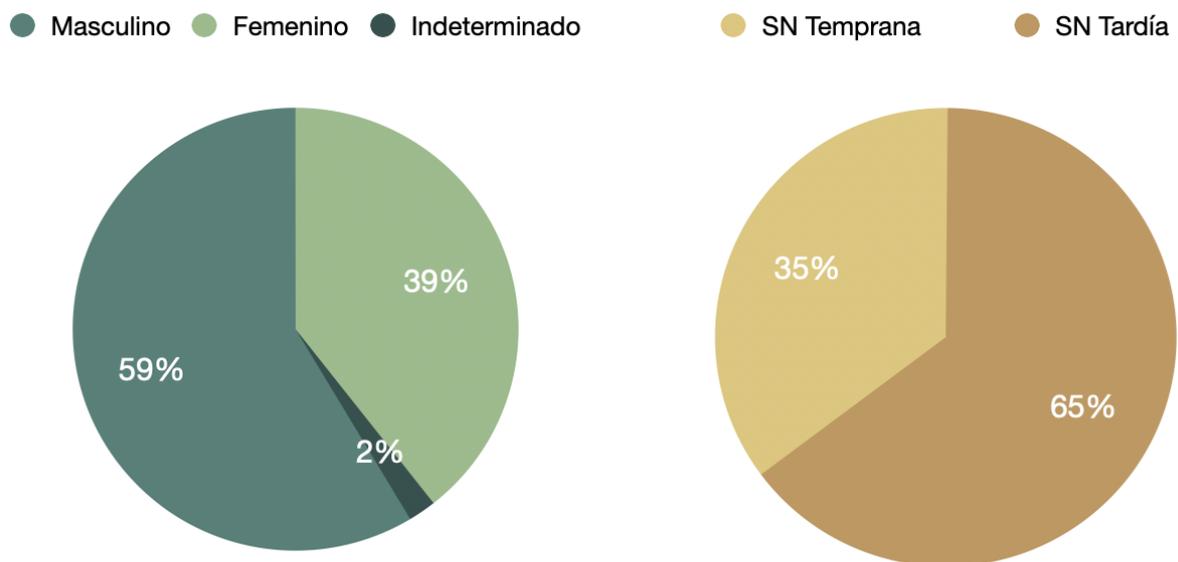


Figura 1. Distribución global de sexo y presentación de sepsis neonatal.
SN: Sepsis neonatal

Con base en el peso al nacimiento, el 43% de los casos fueron recién nacidos de peso adecuado y en segundo lugar el 23% con peso bajo al nacimiento, el resto de la distribución se muestra en la **Tabla 1**. La edad media al ingreso a la UCIN fue de 8.8 días (rango de 1 a 29 días) para todos los casos. La media de días de estancia hospitalaria en los casos con sepsis neonatal temprana fue de 19.2 días (2-61 días) mientras en el grupo de sepsis neonatal tardía fue de 34.2 días (rango 4 a 129 días).

Tabla 1.

	N (%)
Total	99 (100)
Sexo	
Masculino	58 (58.5)
Mujeres	39 (39.3)
Indeterminado	2 (2.02)
Edad gestacional	
Prematuro extremo <28 SDG	6 (6.06)
Prematuro 28 SDG-33.6 SDG	25 (25.2)
Prematuro tardío 34-36.6 SDG	16 (16.1)
De término 37-41.6 SDG	51 (51.5)
Postérmino >42 SDG	1 (1.01)
Peso al nacimiento	
Extremadamente bajo peso <1000 grs	12 (12.1)
Muy bajo peso < 1500 grs	14 (14.1)
Peso bajo < 2500 grs	23 (23.2)
Peso adecuado 2500-3500 grs	43 (43.4)
Peso elevado > 3500 grs	7 (7.07)
Clasificación de sepsis neonatal	
Temprana	35 (35.3)
Tardía	64 (64.6)
Días de estancia hospitalaria (media)	
Sepsis neonatal temprana	19.2 días
Sepsis neonatal tardía	34.2 días

Tabla 1. Características epidemiológicas de los casos de sepsis neonatal temprana y tardía.

La distribución de pacientes con sepsis neonatal temprana y tardía con base en edad gestacional se muestra en la **Figura 2**.

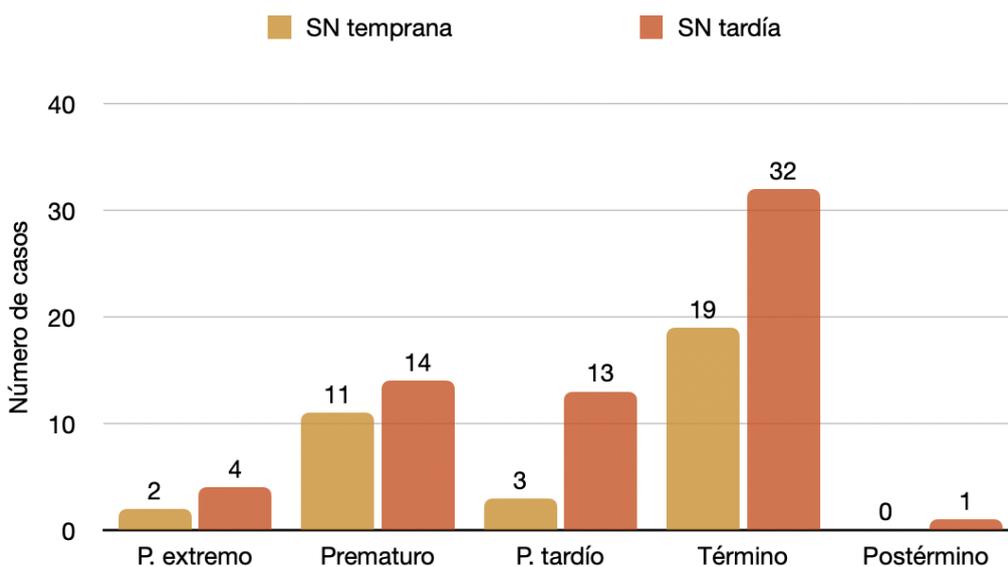


Figura 2. Distribución de sepsis neonatal temprana y tardía con base en edad gestacional

SN: Sepsis neonatal P. Prematuro

El 52% de los casos ingresados con sepsis neonatal fueron pacientes de término, en segundo lugar los pacientes prematuros en el 25% de los casos y en tercer lugar los prematuros tardíos con 16%. Considerando el peso al nacimiento, el 43% de los casos fueron pacientes con PAN, en segundo lugar los pacientes con PBN en 23% y en tercer lugar pacientes con PMBN correspondieron al 14% de los casos. **Figura 3.**

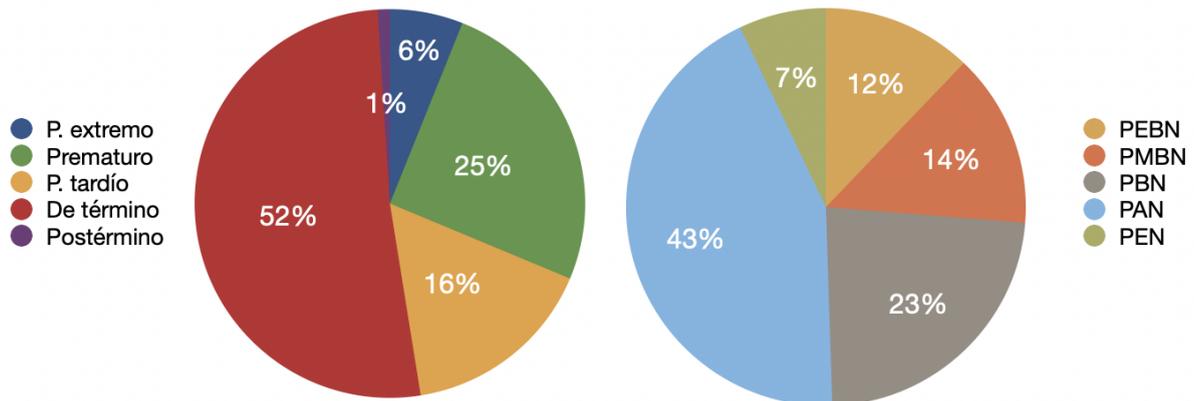


Figura 3. Distribución de casos de sepsis neonatal temprana y tardía con base en edad gestacional y peso al nacimiento

P: Prematuro, PEBN: Peso extremadamente bajo al nacimiento, PMBN: Peso muy bajo al nacimiento, PBN: Peso bajo al nacimiento, PAN: Peso adecuado al nacimiento, PEN: Peso elevado al nacimiento.

Se determinó la duración de estancia hospitalaria con base en la edad gestacional y el peso al nacimiento. En el grupo de pacientes prematuros (< 37 SDG) tuvieron una media de 34.8 días de estancia hospitalaria (2-67 días) En especial, los casos de pacientes prematuros extremos con media de 44.4 días de estancia hospitalaria (4-67 días). El promedio de estancia hospitalaria en pacientes de término o postérmino fue de 23.6 días (2-129 días) **Figura 4.**

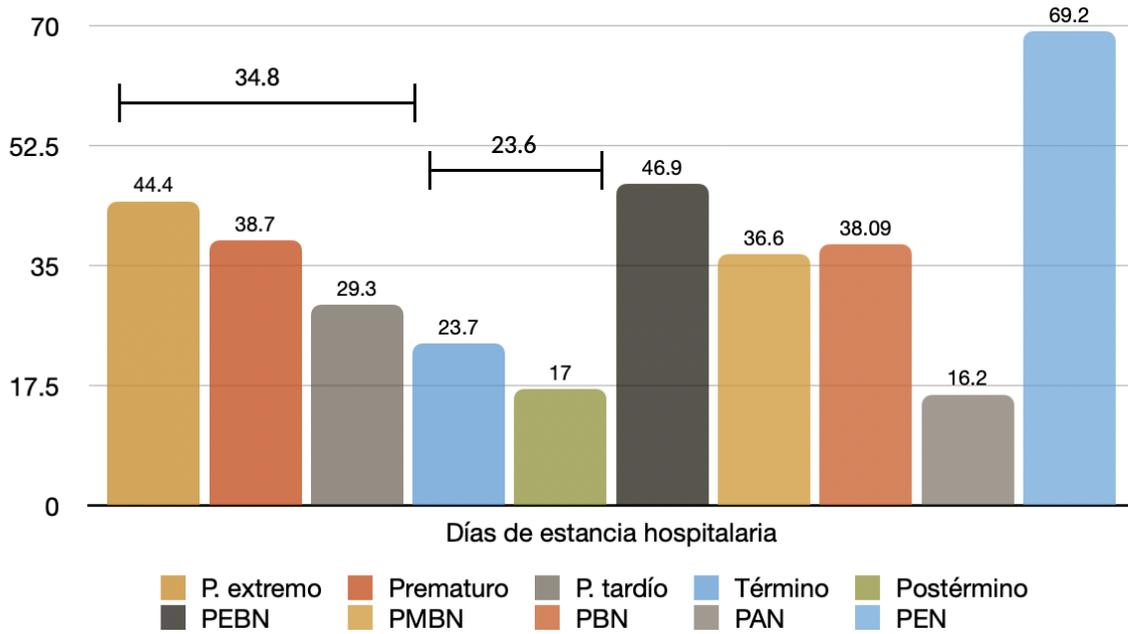


Figura 4. Días de estancia hospitalaria con base en edad gestacional y peso al nacimiento

P: Prematuro, PEBN: Peso extremadamente bajo al nacimiento, PMBN: Peso muy bajo al nacimiento, PBN: Peso bajo al nacimiento, PAN: Peso adecuado al nacimiento, PEN: Peso elevado al nacimiento.

Con base en el peso al nacimiento, la media de estancia hospitalaria en pacientes de PEBN fue de 46.9 días (4-67 días), en pacientes con PMBN de 36.6 días (2-54 días), el resto se determina en la **Figura 4**. Para los casos de pacientes con PEN, la media de estancia fue de 69.2 días (17-129 días).

Uso de antimicrobianos

De manera global, se identificó la frecuencia de prescripción de antibióticos para todos los casos de SN. Se indicaron un total de 246 antibióticos en el tiempo estudiado. El antibiótico mayormente prescrito fue ampicilina en 49 casos (18.2%), en segundo lugar amikacina en 45 casos (18.2%), seguido por cefotaxima en 42 casos (17%), vancomicina en 30 casos (12.1%) y meropenem en 28 casos (11.3%), correspondiendo a los 5 principales antibióticos indicados. Dentro de los antifúngicos, fluconazol se indicó en 5 casos (2.3%) y caspofungina en 1 paciente (0.4%). **Figura 5.**

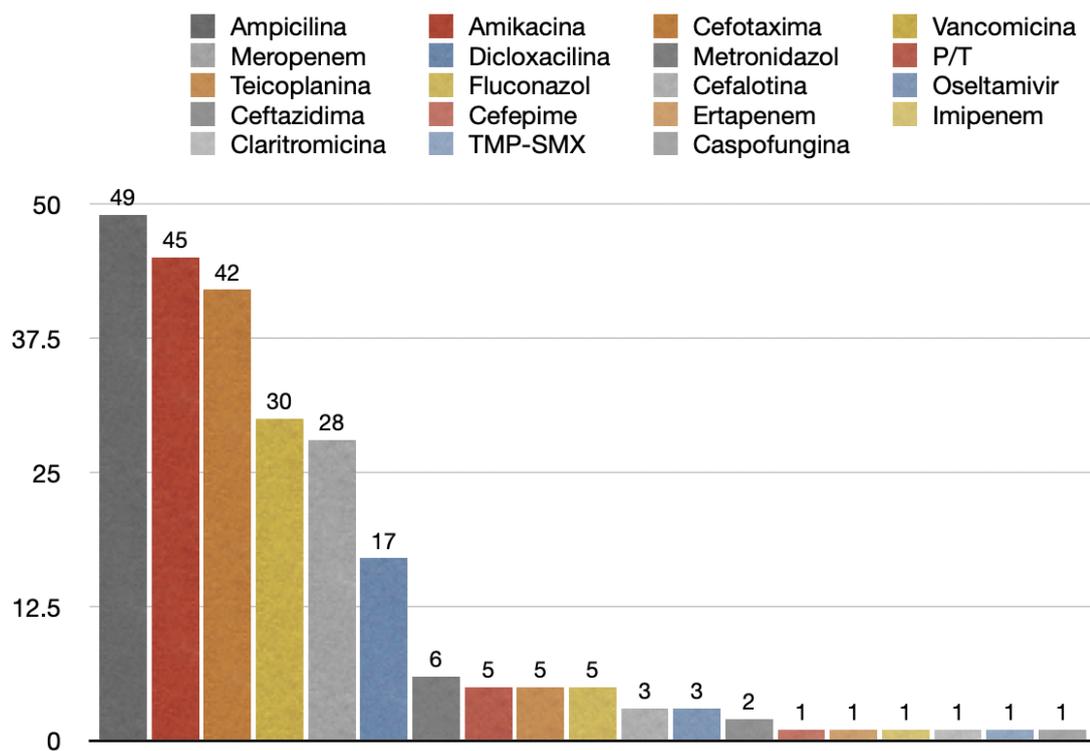


Figura 5. Uso de antimicrobianos y frecuencia de indicación en esquemas de tratamiento para sepsis neonatal temprana y tardía

La indicación del inicio de antimicrobianos fue a cargo del servicio de neonatología en 39 casos (39.3), donde el 48% (n= 19) correspondieron a casos de sepsis neonatal temprana y 51.2% (N= 20) a casos de sepsis neonatal tardía. En un paciente con SN temprana el inicio de antimicrobianos fue a cargo del servicio de urgencias.

Se solicitó la valoración por el servicio de infectología para el inicio de tratamiento en 43 casos (43.4%), donde únicamente 3 casos (6.9%) correspondieron a valoración inicial de pacientes con SN temprana y 40 casos en pacientes con SN tardía (93%).

Se recibieron dieciséis pacientes en las primeras 48 horas de inicio de antimicrobianos por externo, en donde en el 68.7% de los casos (n= 11) se continuó dicho esquema y en 5 casos (31.2%) se suspendió para iniciar un nuevo esquema antimicrobiano.

La necesidad del uso de más de 1 esquema antimicrobiano se presentó en un tercio de los casos (31.3%), identificando 23 eventos con 2 esquemas de antimicrobianos, 7 casos con 3 esquemas y únicamente 1 caso con 4 esquemas antimicrobianos, mientras que en 68 casos (68.6%) necesitaron únicamente un esquema antimicrobiano. **Tabla 2.**

Numero total de pacientes	99 (100%)
Número total de esquemas antimicrobianos	
1	68 (68.6)
2	23 (23.2)
3	7 (8.07)
4	1 (1.01)
5 o más	0

Tabla 2. Número total de esquemas antimicrobianos en sepsis neonatal

Considerando el grupo de casos de sepsis neonatal temprana, el 65.7% de los pacientes requirió un curso de antimicrobianos mientras que 25.7% de los casos fueron tratados con 2 esquemas y el 8.5% de los casos con 1. Para los casos de sepsis neonatal tardía, el 65.6% de los casos ameritó un esquema antimicrobiano y el 34.3% ameritó 2 a 4 esquemas antimicrobianos. **Tabla 3 y 4**

En los casos de sepsis neonatal temprana, el esquema más prescrito fue ampicilina-amikacina en 82% como terapia inicial, en segundo lugar ampicilina-cefotaxima en 8.5% de los casos, mientras esquemas alternos con base en padecimiento actual se prescribieron en menos del 10% de los casos, Como parte del ajuste en pacientes que requirieron 2 o 3 esquemas, meropenem y cefotaxima fueron los antibióticos más indicados, seguidos de dicloxacilina, vancomicina y teicoplanina. **Tabla 3.**

Sepsis Neonatal Temprana N= 35 (100)	
No. De esquemas	
1	23 (65.7)
2	9 (25.7)
3	3 (8.5)
Antibióticos utilizados	
Primer esquema	
Ampicilina - Amikacina	29 (82.8)
Ampicilina - Cefotaxima	3 (8.5)
Cefotaxima - Metronidazol	2 (5.7)
Cefotaxima - Vancomicina	1 (2.8)
Dicloxacilina - Amikacina	1 (2.8)
Segundo esquema	
Dicloxacilina	2 (5.7)
Cefotaxima	1 (2.8)
Ampicilina	1 (2.8)
Amikacina	1 (2.8)
Meropenem	2 (5.7)
Cefotaxima - Vancomicina	2 (5.7)
Meropenem - Teicoplanina	1 (2.8)
Piperacilina/tazobactam - Fluconazol	1 (2.8)
Cefotaxima - Dicloxacilina - Metronidazol	1 (2.8)
Tercer esquema	
Cefotaxima	1 (2.8)
Meropenem	1 (2.8)
Vancomicina	1 (2.8)

Tabla 3. Esquemas antimicrobianos en sepsis neonatal temprana

En los casos de sepsis neonatal tardía, el esquema más prescrito fue cefotaxima-dicloxacilina en el 17% como terapia inicial, en segundo lugar ampicilina-amikacina y meropenem-vancomicina en 12.5% de los casos respectivamente y en tercer lugar cefotaxima-vancomicina en 10.9% de los casos. En pacientes que necesitaron más de 2 esquemas antimicrobianos, la terapia iniciada más común fue meropenem-vancomicina 4.6% seguida de cefotaxima, meropenem-teicoplanina y meropenem monoterapia correspondiendo al 3.1% de los casos respectivamente **Tabla 4.**

Sepsis Neonatal Tardía N= 64 (100)	
No. De esquemas	
1	42 (65.6)
2	18 (28.1)
3	3 (4.6)
4	1 (1.5)
Antibióticos utilizados	
Primer esquema	
Ampicilina	1 (1.5)
Ampicilina - Amikacina	8 (12.5)
Ampicilina - Cefotaxima	3 (4.6)
Ampicilina - Vancomicina	1 (1.5)
Amikacina - Metronidazol	1 (1.5)
Ampicilina - Amikacina - Oseltamivir	1 (1.5)
Ampicilina - Amikacina - Metronidazol	1 (1.5)
Amikacina - Dicloxacilina	1 (1.5)
Cefotaxima	3 (4.6)
Cefotaxima - Dicloxacilina	11 (17.1)
Cefotaxima - Cefalotina	2 (3.1)
Cefotaxima - Vancomicina	7 (10.9)
Cefotaxima - Metronidazol	1 (1.5)
Cefotaxima - Teicoplanina	1 (1.5)
Cefotaxima - Cefalotina - Oseltamivir	1 (1.5)
Vancomicina	2 (3.1)
Ceftazidima - Vancomicina	1 (1.5)
Meropenem - Vancomicina	8 (12.5)
Meropenem - Amikacina	1 (1.5)
Meropenem	4 (6.2)
Ertapenem	1 (1.5)
Fluconazol	2 (3.1)
Piperacilina/tazobactam - Vancomicina	1 (1.5)
Imipenem - Vancomicina	1 (1.5)
Segundo esquema	
Dicloxacilina	1 (1.5)
Vancomicina	1 (1.5)
Cefepime	1 (1.5)
Amikacina	1 (1.5)
Fluconazol	1 (1.5)
Oseltamivir	1 (1.5)
Cefotaxima	2 (3.1)
Meropenem	2 (3.1)
Meropenem - Vancomicina	3 (4.6)
Meropenem - Teicoplanina	2 (3.1)
Meropenem - Fluconazol	1 (1.5)
Vancomicina - Ampicilina	1 (1.5)
Meropenem - Piperacilina/tazobactam	1 (1.5)
Meropenem - Teicoplanina - Claritromicina	1 (1.5)
Tercer esquema	
Piperacilina/tazobactam	1 (2.8)
Piperacilina/tazobactam - Caspofungina	1 (2.8)
Trimetoprim/sulfametoxazol	1 (2.8)
Ceftazidima	1 (2.8)
Cuarto esquema	
Meropenem - Vancomicina	1 (2.8)

Tabla 4. Esquemas antimicrobianos en sepsis neonatal tardía

En 89 casos (89.8%), el inicio de terapia en el primer esquema antimicrobiano fue de empírico, mientras que en 10 casos fue de manera dirigida por infectología en el 80% de los casos. En el segundo esquema, el 57.1% del inicio de tratamiento fue de manera empírica, mientras que en el 42.8% fue de manera dirigida y el cambio se realizó por infectología en el 100% de los casos, debido a aislamiento microbiológico y sensibilidades. La distribución de esquemas empíricos o dirigidos para el tercer y cuarto esquema se describen en la **Figura 6**.

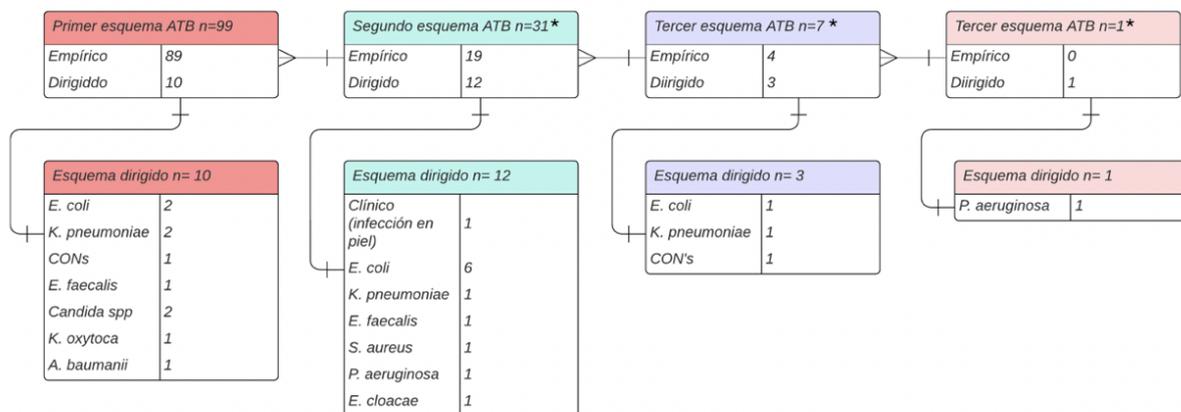


Figura 6. Características de inicio de terapia ATB para cada esquema antibiótico

*Se considera la totalidad de esquemas, por lo que los casos con 2, 3 y 4 esquemas se incluyen en el grupo previo ATB: antibiótico

Se calculó el promedio de días de tratamiento para cada antimicrobiano. La media global de duración fue de 8.27 días. El 89% de los antimicrobianos prescritos tuvo una duración menor a 14 días, y el 52.6% menor a 7 días. El tratamiento con mayor duración fue ceftazidime con 21 días (1 caso) y en segundo lugar teicoplanina (1 caso).

Para los antimicrobianos más prescritos, la media de duración de ampicilina fue de 4.9 días, amikacina 5.9 días, cefotaxima 6.7 días, dicloxacilina 5.4 días y vancomicina 10.1 días. **Figura 7**.

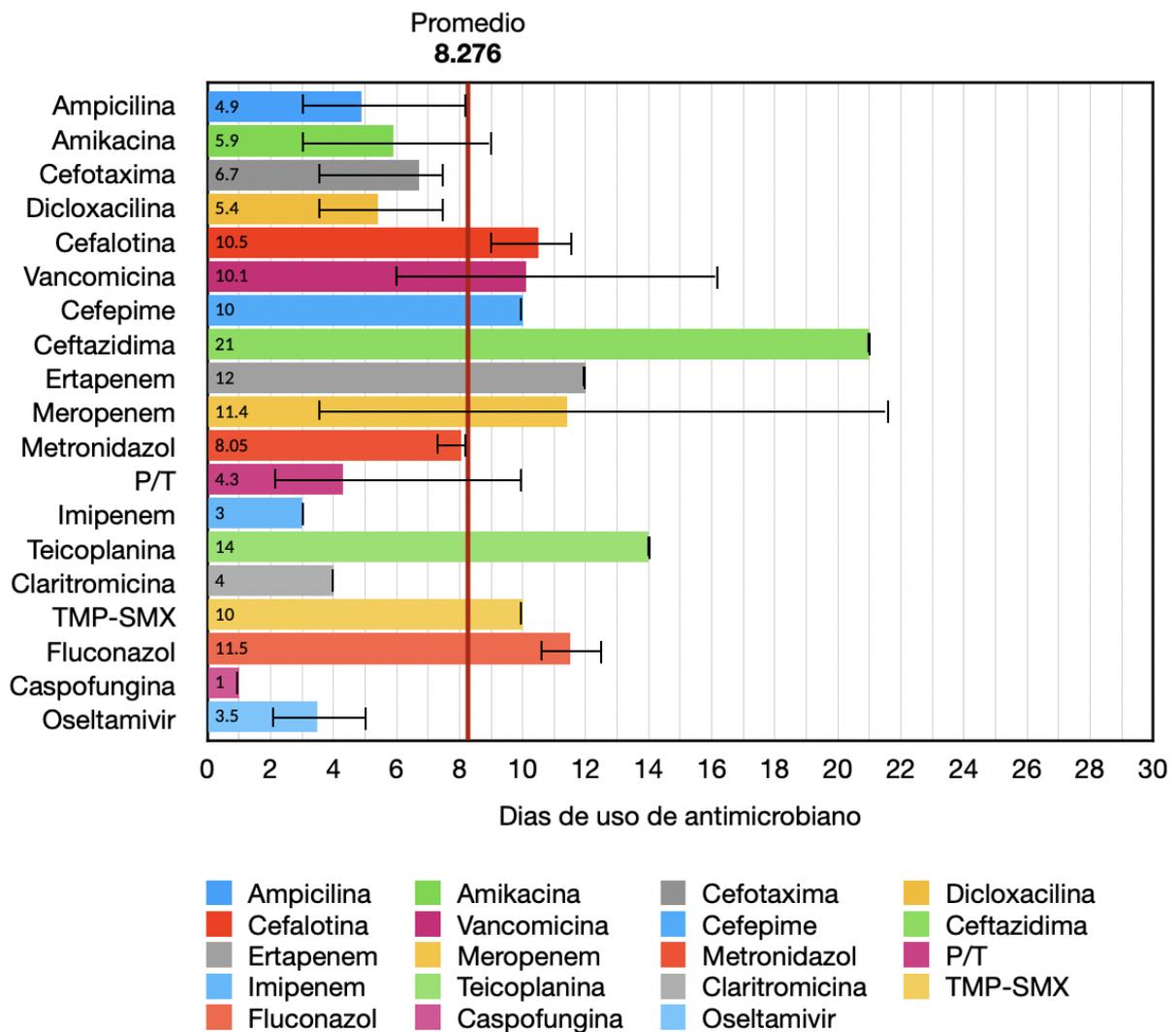


Figura 7. Tiempo de duración de antimicrobianos.
P/T: Piperacilina-tazobactam, TMP-SMX: Trimetoprim-Sulfametoxazol

Aislamientos microbiológicos

De los 99 casos de sepsis neonatal, se identificó en 42 casos (42.4%) algún aislamiento microbiológico, de los cuales 35 tuvieron 1 solo aislamiento y 7 casos 2 aislamientos durante el evento de sepsis. Cincuenta y siete casos (57.5%) no tuvieron aislamiento microbiológico. De los 49 aislamientos totales, el 95.9% fueron agentes bacterianos (N=47) y 2 aislamientos, 1 VSR y 1 Bocavirus, aislados en SN tardía. **Figura 8**

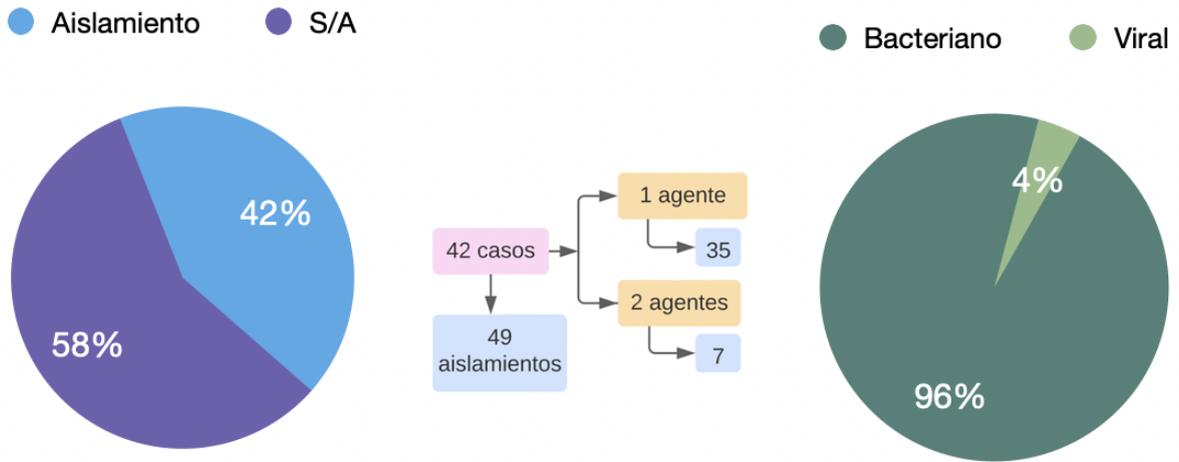


Figura 8. Porcentaje de aislamientos microbiológico
S/A: Sin aislamiento

En la **Figura 9** se presentan los 49 aislamientos identificados en esta serie. Se identificaron 33 bacilos Gram negativos, el agente más comúnmente aislado fue *Escherichia coli* en 12 casos, 2 en SN temprana y 10 en SN tardía, en segundo lugar *Klebsiella pneumoniae* con 6 aislamientos, 2 en SN temprana y 4 en SN tardía y en tercer lugar *Klebsiella oxytoca* en 2 aislamientos de SN tardía.

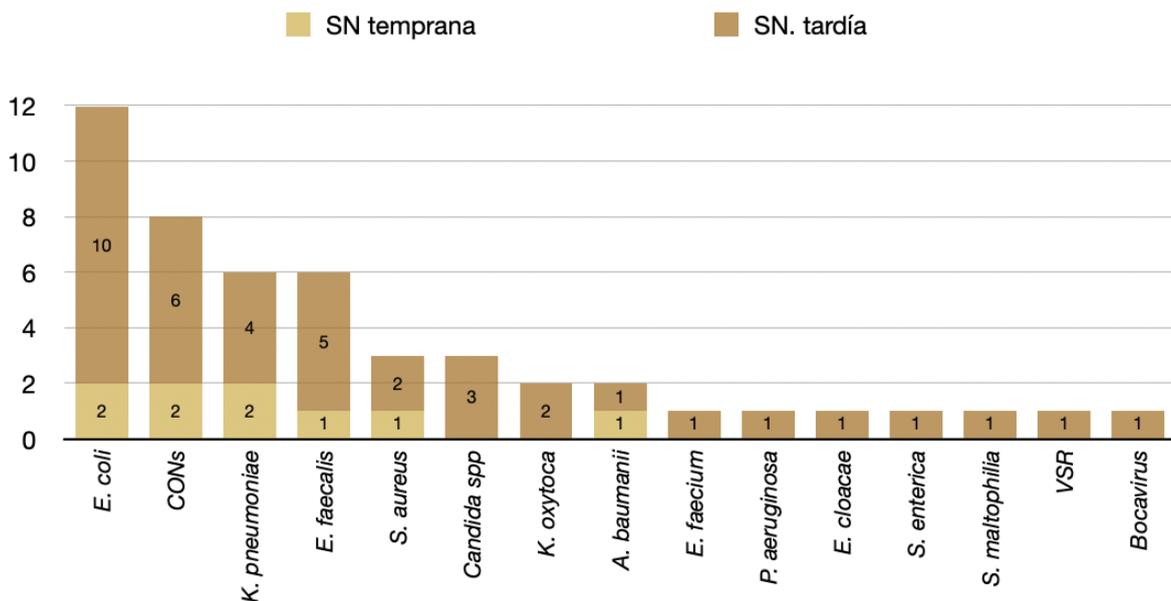


Figura 9. Aislamientos microbiológico distribuidos en SN temprana y tardía
SN: sepsis neonatal CONS: *Staphylococcus coagulasa negativos* VSR: virus sincital respiratorio

Para los cocos Gram positivos, el agente más frecuente fueron los *Staphylococcus coagulasa negativos* con 8 aislamientos, 2 en SN temprana y 6 en SN tardía, en segundo lugar *Enterococcus faecalis* con 6 aislamientos, 1 en SN temprana y 5 en SN tardía y en tercer lugar *Staphylococcus aureus* en 3 casos, 1 en SN temprana y 2 en SN tardía. **Figura 9.**

Considerando el sitio de recuperación microbiológica, 29 aislamientos de identificaron en sangre, 4 de aspirado bronquial, 3 aislamientos en orina, 2 de catéter venoso central, y 1 aislamiento en líquido cefalorraquídeo, cultivo de herida quirúrgica, absceso hepático y secreción de onfalitis respectivamente. Se describen los aislamientos correspondientes en la **Tabla 5.**

Sitio de aislamiento	Agente aislado	%
Hemocultivo n=37	<i>Escherichia coli</i>	9
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3
	<i>Staphylococcus coagulasa negativos</i>	7
	<i>Staphylococcus aureus</i>	3
	<i>Enterococcus faecalis</i>	6
	<i>Enterococcus faecium</i>	1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	2
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
	<i>Salmonella enterica</i>	1
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1
	<i>Candida spp</i>	1
	Orina n= 3	<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		1
<i>Candida spp</i>		1
LCR n=1	<i>Staphylococcus coagulata negativos</i>	1
CVC n=1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
	<i>Candida spp</i>	1
Aspirado bronquial n=5	<i>Escherichia coli</i>	1
	<i>Enterococcus faecalis</i>	1
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
	Bocavirus	1
	VSR	1
Herida quirúrgica n=1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
Absceso hepático n=1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
Secreción onfalitis n=1	<i>Escherichia coli</i>	1

Tabla 5. Sitios de aislamiento los agentes microbiológicos en sepsis neonatal
VSR: *virus sincitial respiratorio*.

En cuanto al perfil de resistencia, dentro de los bacilos Gram negativos, 15 aislamientos presentaron resistencia a cefalosporinas de tercera generación con 13 aislamientos productores de BLEE y 2 con patrón de resistencia AmpC, no se identificó ningún aislamiento resistente a carbapenémicos, a excepción de resistencia intrínseca (*S. maltophilia*). Dentro del grupo Gram positivos, los 3 aislamientos de *S. aureus* fueron sensibles a meticilina y el aislamiento de *E. faecium* fue sensible a vancomicina. **Figura 10.**

Patrón de susceptibilidad	Aislamiento	N (%)
S. A cefalosporinas 3a gen	<i>E. coli</i>	4
	<i>K. pneumoniae</i>	1
	<i>K. oxytoca</i>	1
	<i>A. baumannii</i>	2
	<i>S. enterica</i>	1
BLEE	<i>E. coli</i>	7
	<i>K. pneumoniae</i>	4
	<i>P. aeruginosa</i>	1
	<i>K. oxytoca</i>	1
AmpC	<i>E. coli</i>	1
	<i>K. pneumoniae</i>	1
	<i>E. cloacae</i>	1
R. A carbapenémicos (intrínseca)	<i>S. maltophilia</i>	1

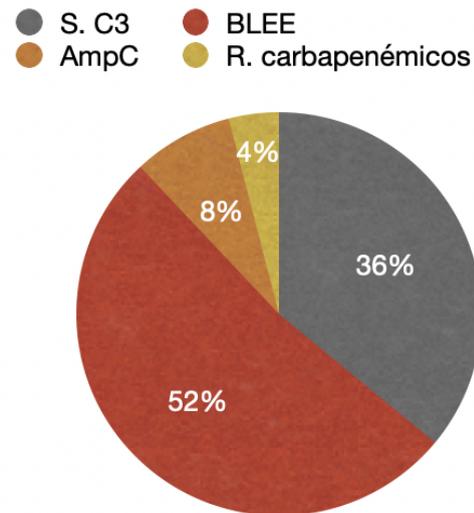


Figura 10. Bacilos Gram negativos, patrones de resistencia
S.C3: sensibles a cefalosporinas 3a generación; BLEE: Beta-lactamasas de espectro extendido

Desenlace

Un total de 45 pacientes requirieron VM, de los cuales, 19 fueron casos pacientes con SN temprana, lo que significó intubación en el 54.2% de los casos; 40.6% de los casos de SN tardía ameritaron VM, siendo 26 casos en total.

La media de días de VM fue de 10.6 días (1-47 días). Los pacientes con SN temprana presentaron una media de VM de 5.7 días (1-25 días), mientras que los casos de SN tardía presentaron media de VM de 14.2 días (1-47 días).

Con base en el peso al nacimiento, el 66% de los pacientes prematuros extremos ameritaron VM con una media de 15 días mientras que los prematuros tardíos requirieron el mayor número de días VM con 20.3 días, sin embargo sólo el 37.5% lo requirieron. Con respecto al peso al nacimiento, el 75% de los casos con PEBN ameritaron VM con una media de 14.3, seguido de los casos con PBN con 11.1 días en promedio, requiriendo en el 30.4% de los casos. **Figura 11.**

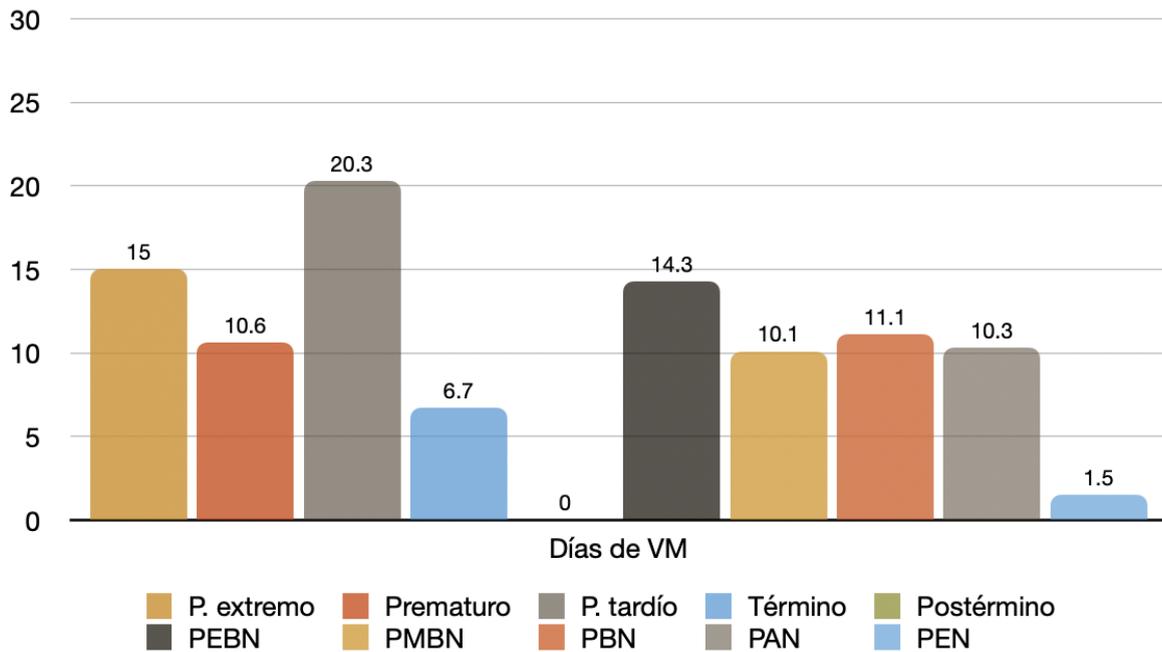


Figura 11. Días de ventilación mecánica con base en edad gestacional y peso al nacimiento

P: Prematuro, PEBN: Peso extremadamente bajo al nacimiento, PMBN: Peso muy bajo al nacimiento, PBN: Peso bajo al nacimiento, PAN: Peso adecuado al nacimiento, PEN: Peso elevado al nacimiento.

Se reportaron 9 defunciones, correspondiendo al 9% de los casos, con mejoría en el 90.9% de los pacientes. El grupo de casos con mayor mortalidad fueron los prematuros extremos con 50% y los PEBN con 15%, excluyendo estos grupos, la sobrevivida fue mayor del 90% en todos los casos. **Tabla 6.**

Desenlace	N (%)
Mejoría	
Total	90 (90.9)
SN Temprana	30 (85.8)
SN Tardía	60 (93.7)
PE	3 (50)
P	24 (96)
PT	15 (93.7)
DT	47 (92.2)
PostT	1 (100)
PEBN	9 (75)
PMBN	13 (92.9)
PBN	23 (100)
PAN	38 (90.4)
PEN	7 (100)
Defunción	
Total	9 (9.09)
SN Temprana	5 (14.2)
SN Tardía	4 (6.3)
PE	3 (50)
P	1 (4)
PT	1 (6.3)
DT	4 (7.8)
PostT	0 (0)
PEBN	3 (15)
PMBN	1 (7.1)
PBN	0 (0)
PAN	5 (9.6)
PEN	0 (0)

Tabla 6. Desenlace de los casos de sepsis neonatal temprana y tardía, con base en edad gestacional y peso al nacimiento

P: Prematuro, PEBN: Peso extremadamente bajo al nacimiento, PMBN: Peso muy bajo al nacimiento, PBN: Peso bajo al nacimiento, PAN: Peso adecuado al nacimiento, PEN: Peso elevado al nacimiento.

Análisis estadístico

Mediante el análisis comparativo de las variables independientes y dependientes, se encontraron las siguientes asociaciones. Mostró tendencia al significado estadístico el BPN y EBPN así como más de 3 esquemas antimicrobianos con mortalidad con una $p = .064$ y $p = .099$ respectivamente. **Tabla 7**

VD	VI	χ^2
Mortalidad	EBPN, BPN	0.067
Mortalidad	> 3 esquemas ATB	0.099

Tabla 7. Análisis estadístico, mediante tablas de contingencia, variables con tendencia a la significancia por Chi cuadrada

PEBN: Peso extremadamente bajo al nacimiento, PMBN: Peso muy bajo al nacimiento, VM: ventilación mecánica

Las variables independientes que mostraron asociación estadísticamente significativa fue el EBPN y BPN con mayor tiempo de ventilación mecánica $p = .005$, menos de 8 días de antimicrobianos con 1 esquema ATB $p = .008$, más de 3 esquemas antimicrobianos y días de VM $p = .05$, más de 8 días de antimicrobianos con sepsis neonatal $p = .035$, . Se describe cada una en la **Tabla 8**.

VD	VI	χ^2
Ventilación mecánica	EBPN, BPN	0.005
< 8 días de ATB	1 esquema ATB	0.008
> 8 días de ATB	SN tardía	0.035
Ventilación mecánica	> 3 esquemas ATB	0.053

Tabla 8. Análisis estadístico, mediante tablas de contingencia, variables estadísticamente significativas por Chi cuadrada

PEBN: Peso extremadamente bajo al nacimiento, PMBN: Peso muy bajo al nacimiento, VM: ventilación mecánica

Se realizó un análisis exploratorio multivariante mediante regresión logística multinomial. Utilizamos un modelo hacia atrás con razón de verosimilitud, que arrojó pseudo $r^2 = .68$; la única variable que mostró contribución significativa al modelo predictivo para VM fue la edad gestacional, $p < .0001$ para menores de 34 SDG.

No hubo asociación entre edad gestacional, peso al nacimiento o tipo de SN, número y tipo de antimicrobiano con mortalidad. Los aislamientos microbiológicos no se asociaron a desenlaces desfavorables como mortalidad, ventilación mecánica o mayor días de antibiótico ($p = .62$, $p = .77$ y $p = .90$ respectivamente)

DISCUSIÓN

En las series de casos de sepsis neonatal, se ha reportado globalmente mayor incidencia de sepsis neonatal tardía. En un estudio multicéntrico en Suiza, identificaron que el 80% de 429 ingresos por SN, eran secundarios a SN tardía, de los cuales el 78% fueron asociados a la atención de la salud. ⁽³⁶⁾. En nuestro centro, el porcentaje de pacientes con sepsis neonatal tardía correspondió al 64.6% del total.

En cuanto a la edad gestacional, acorde a los reportes de admisión a las UCIN en California, el 80% de los ingresos son RN > 34 SDG, ⁽³⁷⁾. En un segundo estudio de evaluación de 35 UCIN en California, el 70.4% de los ingresos eran pacientes de 37 a 40 SDG ⁽³⁸⁾. Similar a lo reportado en la literatura, en nuestro estudio, el grupo más frecuente de ingreso fueron los pacientes de 37 a 41.6 SDG en el 51.5% de los casos.

Se ha identificado al bajo peso al nacimiento, menor edad gestacional, malformaciones congénitas y APGAR < 5 como factores asociados a mayor probabilidad de ingreso a una UCIN así como a estancias más prolongadas ⁽³⁸⁾. En nuestra UCIN, los pacientes con SN tardía obtuvieron mayor estancia hospitalaria que los casos con SN temprana (34.2 contra 19.2 días). En nuestro estudio, el EBPN y BPN mostró tendencia a la significancia a mortalidad $p = .067$, no se demostró asociación a mayor días de estancia hospitalaria.

En un estudio multicéntrico de UCIN en México, se investigó la prevalencia del uso de antibióticos en pacientes con SN, donde el 73.9% de los pacientes contaba con indicación de al menos 1 antibiótico, siendo en el 72.1% de los casos indicado de manera profiláctica. En nuestra serie el 90% del inicio de antimicrobianos fue empírico. ⁽³⁹⁾, sin embargo los esquemas subsecuentes fueron dirigidos en el 42.8% asociado a aislamientos microbiológicos. Se demostró asociación estadística a menor días de tratamiento < 8 días en pacientes con 1 esquema antimicrobiano $p = .008$.

En un estudio multicéntrico en Canadá, evaluó la asociación de las tasas de uso de antibióticos (TUA) y el efecto de la exposición a antibióticos en el desenlace en mortalidad y morbilidad entre los recién nacidos de MBPN sin diagnóstico de sepsis neonatal o ECN, identificando que un aumento del 10 % en la TUA se asoció con un aumento de complicaciones como mortalidad ORa, 2,04; IC del 95 %, 1,87-2,21, y retinopatía del prematuro en estadio 3 o superior ORa, 1,18; IC del 95 %, 1,06-1,32.⁽³⁷⁾ En nuestra serie, el uso de más de 3 esquemas antimicrobianos tendió a la significancia estadística con $p = .099$.

Será interesante el realizar un estudio local sobre los efectos y complicaciones del uso de antibióticos en pacientes sin diagnóstico de sepsis neonatal para evaluar el impacto del uso inadecuado de antibióticos.

En un estudio prospectivo de vigilancia de consumo de antibióticos en dos UCIN en Arabia Saudita, Balhy et al reportan el cálculo de días de terapia (DDT) para los distintos antibióticos prescritos en su unidad. Los aminoglucósidos fueron el principal agente indicado en el 45,4% de los antimicrobianos utilizados. En segundo lugar, en este estudio se reportó el uso de cefalosporinas en 30,4 %, vancomicina en 13,6 % y carbapenémicos en 8,3%. Su tasa de consumo total fue de 324 DDT por 1000 días-paciente. No se especifica en este estudio el uso de ampicilina⁽⁴⁰⁾.

De igual manera, en un estudio del University of Texas Southwestern Medical Center, reportaron un consumo de antibióticos en UCIN de Texas de 252 días por cada 1000 días pacientes, los aminoglucósidos, ampicilina y oxacilina como los principales antibióticos indicados, con un DDT 128, 138 y 30 por cada 1000 días paciente, respectivamente.⁽⁴¹⁾

En un segundo estudio en Estados Unidos, se evaluaron 143 centros donde 725 recién nacidos recibieron antibióticos, la mayoría recibió ampicilina ($n = 431$; 60 %) y/o gentamicina ($n = 461$; 64 %). La vancomicina representó el tercer antibiótico más utilizado con un 14 % ($n = 100$). Fluconazol se indicó en el 11 % de los casos ($n = 81$)⁽⁵⁾.

En nuestra serie, la ampicilina fue el antibiótico más utilizado en el 18.2% de los casos, y similar a lo reportado, los aminoglucósidos fueron el segundo antibiótico más utilizado en el 18%. En nuestra serie, las cefalosporinas y vancomicina corresponden al tercer y cuarto lugar de uso con 17 y 12.1% respectivamente, correspondiendo a los antibióticos de primera elección empíricos para el tratamiento de SN temprana y tardía. Asimismo, dichos antibióticos se indicaron por menos de 10 días en promedio. Como consideración, algunos antibióticos se utilizaron en un sólo paciente, por lo que los días de antibiótico reflejan valores más altos a la media.

Sin embargo, el uso de estos antibióticos no siempre se encuentra indicado. De manera interesante, un centro en Florida identificó el aumento de uso inapropiado de cefotaxima-ampicilina de manera sistemática en pacientes con SN temprana, por lo que evaluaron las diferencias en pacientes lactantes tratados con cefotaxima o gentamicina para identificar posibles factores asociados a mortalidad. Observaron que los recién nacidos tratados con ampicilina/cefotaxima tenían más probabilidades de morir OR 1,5 IC 95 %: 1,4-1,7 así como menos probabilidades de egreso temprano que los recién nacidos tratados con ampicilina/gentamicina. ⁽⁴²⁾.

Considerando el tipo de antibiótico prescrito, las cefalosporinas se asocian notoriamente con la selección de resistencias a los antibióticos, incluidas las bacterias Gram negativas productoras de BLEE ⁽⁴³⁾. El uso de cefalosporinas de tercera generación en neonatos también es un factor de riesgo de candidiasis ⁽²¹⁾

No se estableció asociación entre los diferentes esquemas antibióticos prescritos en nuestra unidad con mortalidad o riesgo de resistencia mediante análisis multivariado.

La recuperación microbiológica en pacientes con sepsis neonatal suele ser baja, reportado en algunas series hasta el 15.6% ⁽³⁹⁾ probablemente asociado a la ausencia real de sepsis en algunos casos. En una auditoría transversal en Oxford sobre evaluación de uso de antibióticos en 2016, se identificó que sólo en el 87% de los pacientes se obtuvieron hemocultivos antes de comenzar la terapia con antibióticos. Pocos tenían cultivos de orina (15%) o cultivos de líquido cefalorraquídeo (8%) obtenidos antes de iniciar los antibióticos. Finalmente, 540 de 632 (85%) de los hemocultivos no revelaron un organismo ⁽⁵⁾.

En nuestro estudio, menos del 50% de los pacientes tuvieron un aislamiento microbiológico. De manera interesante, en el 95% de los casos se solicitó abordaje infectológico con cultivos, sin embargo, no hay evidencia de que la toma de las muestras se realizara previo al inicio de antibióticos.

En una cohorte de 21 recién nacidos en Argentina, el 86% de los aislamientos correspondieron a hemocultivos⁽⁴⁴⁾, porcentaje similar en nuestro estudio con 75% de los aislamientos identificados en sangre, seguido de urocultivos en 9,5% de los casos comparado con 6.2% en nuestro centro.

Previamente, en nuestra Institución se realizó un estudio para determinar la etiología de sepsis neonatal en un periodo de 5 años de 2008 a 2013, donde CON's en el 44.6% de los casos, sin embargo, el aislamiento se consideró como contaminación en algunos casos, en segundo lugar *E.coli* y *K. pneumoniae* con 13.4% respectivamente. No se especificó el aislamiento con respecto a SN temprana o tardía⁽⁴⁵⁾.

Sin embargo, en nuestro estudio, se pudo determinar que *E. coli* es el principal agente causal de sepsis neonatal y se identificó en el 22% de los casos de SN temprana y en el 24.3% de SN tardía con agente identificado. No se estableció en nuestra serie asociación entre los aislamientos microbiológicos o patrones de resistencia a mortalidad $p = .988$ mediante T student.

La emergencia de microorganismos resistentes y multidrogosresistentes se encuentra en aumento. Considerando únicamente los aislamientos de bacilos Gram negativos, el porcentaje de producción de BLEE en nuestro centro fue del 52%, siendo mayor al de los agentes sensibles. En una serie de pacientes con SN en Oxford, de todos los agentes aislados, el 5% eran productores de BLEE's⁽⁵⁾ Si consideramos en nuestro estudio la totalidad de los agentes aislados, los productores de BLEEs corresponden al 26.5%.

Se han identificado diversos factores de riesgo para la emergencia de microorganismos multidrogosresistentes, como el uso de antibióticos previos, incremento de estancia hospitalaria e invasiones como CVC. ⁽⁴⁴⁾

La prematurez, el peso extremadamente bajo al nacer y la lactancia materna no exclusiva al alta hospitalaria se han asociado a la colonización del recién nacido por microorganismos multirresistentes hasta en un 35,9% de los bebés colonizados con *Klebsiella* spp. BLEE. ⁽²⁴⁾

De igual manera, Sakai et al, describieron el porcentaje de colonización de de MDR en recién nacido, siendo la producción de BLEEs el patrón de resistencia más común, en el 88.3% de los casos el resto, aislamientos productores de carbapenemasas, que ha ido en aumento progresivo ⁽²⁴⁾. En nuestro estudio, de igual manera el principal mecanismo de resistencia fue mediante producción de BLEEs.

En Sudáfrica, recientemente se ha demostrado que la principal causa de muerte en el periodo neonatal son las infecciones por microorganismos resistentes y las asociadas a la atención de la salud, afectando de manera desproporcionada a los recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer, siendo responsables del 58 % de las muertes en general frente al 70 % de las muertes en bebés prematuros ⁽⁴⁶⁾

En una revisión retrospectiva sobre mortalidad y morbilidad por sepsis neonatal en el INP, el aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* en sangre se asoció de manera significativa a mayor riesgo de mortalidad con una $p=0.0001$. **(9)**

En cuanto a la etiología viral, un estudio en Alemania se analizaron 137 episodios de SN tardía. Seis RN fueron diagnosticados con una infección viral respiratoria con 2 VSR, y 4 picornavirus aislados. ⁽⁴⁷⁾. En nuestra serie, 2 pacientes presentaron neumonía viral en SN tardía, correspondiendo al 2.02% de los casos. Si bien, la principal causa de SN tanto temprana y tardía son agentes bacterianos, se deben reconocer a los agentes virales como posible causa, cuando la clínica lo determine.

En nuestra serie, el 45.4% de los pacientes requirieron de VM. En el estudio multicéntrico en Suiza, la tasa de letalidad fue mayor en los lactantes que requerían VM (HR 5,09, IC 95% 1,55-26,6) y en los lactantes con choque séptico (HR 3,47, IC 95% 1,79-6,91) en comparación con los que no la tenían. ⁽³⁶⁾.

Se asoció de manera estadística tanto el EBPN y BPN así como el uso de > 3 de esquemas antimicrobianos al requerimiento de VM $p = .005$ y $p = .53$ respectivamente.

Los resultados en el análisis multivariado con tendencia a la significancia estadística tanto EBPN/BPN y > 3 esquemas asociados a mortalidad, dependen en gran medida del tamaño muestral, por lo que es un evento a considerar en un siguiente protocolo. Es importante aumentar el tamaño muestral para que dichos hallazgos puedan reflejar significancia.

CONCLUSIONES

Es crucial priorizar las iniciativas de administración de antimicrobianos para las poblaciones vulnerables que tienen un alto riesgo de infecciones y que tienen una alta utilización de antibióticos, como los recién nacidos en las UCIN, las habitaciones con varias camas, hacinamiento así como bebés en contacto físico frecuente con médicos, enfermeras y otro personal de apoyo son factores que contribuyen al riesgo de transmisión de infecciones y, por extensión, al uso de antibióticos.

Idealmente, el uso de antibióticos en la UCIN podría orientarse con precisión para que solo los bebés con infección comprobada reciban antibióticos, e incluso entonces, sólo el antibiótico efectivo de espectro más reducido. Estos son principios fundamentales del uso racional de antibióticos. Alcanzar este nivel de especificidad con la terapia con antibióticos reduciría el uso total de antibióticos en la UCIN en >90% ⁽⁴⁸⁾.

Optimizar el uso de antibióticos en la UCIN es un desafío dada la vulnerabilidad de los recién nacidos a infecciones, pero es necesario dados los efectos adversos del mal uso de los antibióticos.

Los riesgos de la resistencia antimicrobiana han sido reconocidos como un asunto de seguridad de las naciones en la 66.ª Asamblea Mundial de la Salud en 2013 y es uno de los temas más importantes que debe abordar la comunidad médica. En este punto, es esencial preservar la eficacia de los medicamentos existentes a través de medidas para minimizar el desarrollo y la propagación de resistencia a los mismos, mientras continúan los esfuerzos para desarrollar nuevas opciones de tratamiento.

Conocer las tendencias del uso de antimicrobianos en nuestras UCIN es necesario, nos brinda información importante para dirigir estrategias de uso racional de antibióticos mediante PROAs, enfocados en los principales problemas asociados a desenlaces desfavorables, especialmente mortalidad.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antibióticos [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020 [cited 2021 Aug 19]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibioticos>
2. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020 [cited 2021 Aug 19]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
3. OMS. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. *Rev Panam Salud Publica*. 2001 Oct;10(4):284–93.
4. Johnson CL, Saiman L. A blueprint for targeted antimicrobial stewardship in neonatal intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017 Oct;38(10):1144–6.
5. Ho T, Buus-Frank ME, Edwards EM, Morrow KA, Ferrelli K, Srinivasan A, et al. Adherence of Newborn-Specific Antibiotic Stewardship Programs to CDC Recommendations. *Pediatrics*. 2018 Dec;142(6).
6. Fleischmann C, Reichert F, Cassini A, Horner R, Harder T, Markwart R, et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2021 Jan 22;
7. Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y. Neonatal Infections: A Global Perspective. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 8th ed. 2016. p. 24–53.
8. Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA. Bacterial Sepsis and Meningitis. In: *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, editor. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 8th ed. 2016. p. 217–71.
9. Rodríguez Weber MA, López Candiani C, Arredondo García JL. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. *Salud pública de México*. 2003
10. Características De Las Defunciones Registradas En México Durante 20201, Preliminar. 2021 Jul 29;
11. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics*. 2006 Jun;117(6):1979–87.
12. Aleman Rafael B, Carsi Bocanegra Ee, Saurez Cardenas M, Robledo Galvan Ae. Uso de antibióticos en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, uso terapéutico, (parte I) ¿racional o irracional? *Rev Esp Med Quir*. 2016 Jun;21(4):117–26.

13. Silva R, Nieto D, Estrada JV. Prevalencia del uso de antibióticos y sus indicaciones en unidades de cuidados intensivos neonatales. ENF INF MICROBIOL. 2008;
14. Puopolo Km, Benitz We, Zaoutis Te, Committee On Fetus And Newborn, Committee On Infectious Diseases. Management Of Neonates Born At ≥ 35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics. 2018 Dec;142(6).
15. Puopolo Km, Benitz We, Zaoutis Te, Committee On Fetus And Newborn, Committee On Infectious Diseases. Management Of Neonates Born At ≤ 34 6/7 Weeks' Gestation With Suspected Or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics. 2018 Dec;142(6).
16. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet. 2017 Oct 14;390(10104):1770–80.
17. Mukhopadhyay S. Antibiotic stewardship in neonates and in neonatal intensive care units. Semin Perinatol. 2020 Dec;44(8):151321.
18. Steinmann KE, Lehnick D, Buettcher M, Schwendener-Scholl K, Daetwyler K, Fontana M, et al. Impact of empowering leadership on antimicrobial stewardship: A single center study in a neonatal and pediatric intensive care unit and a literature review. Front Pediatr. 2018 Oct 12;6:294.
19. Patel SJ, Saiman L. Principles and strategies of antimicrobial stewardship in the neonatal intensive care unit. Semin Perinatol. 2012 Dec;36(6):431–6.
20. Gonzalez Saldaña N, Saltigeral Simental P. Infectología Neonatal. 2nd ed. Acosta F, editor. 2006.
21. Gray JW, Ubhi H, Milner P. Antimicrobial treatment of serious gram-negative infections in newborns. Curr Infect Dis Rep. 2014 Feb;16(2):400.
22. Tzialla C, Borghesi A, Pozzi M, Stronati M. Neonatal infections due to multi-resistant strains: Epidemiology, current treatment, emerging therapeutic approaches and prevention. Clin Chim Acta. 2015 Dec 7;451(Pt A):71–7.
23. CDDC. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: Revised Guidelines from CDC, 2010 [Internet]. CDC Centers of Disease Control and Prevention. 2010 [cited 2021 Aug 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5910a1.htm>
24. Sakai AM, lensue TNAN, Pereira KO, De Souza NAA, Silva CM, Salvador MS de A, et al. Colonization by multidrug-resistant microorganisms of hospitalized newborns and their mothers in the neonatal unit context. J Infect Dev Ctries. 2020 Jul 31;14(7):765–71.
25. Sakai Am, lensue Tnan, Pereira Ko, Silva RL da, Pegoraro LG de O, Salvador MS de A, et al. Colonization profile and duration by multi-resistant organisms in a prospective cohort of newborns after hospital discharge. Rev Inst Med Trop

- Sao Paulo. 2020 Mar 30;62:e22.
26. Fernandes CJ, Pammi M, Katakam L. Guidelines for Acute Care of the Neonate. Baylor College of Medicine. Texas Children's Hospital. 2018 Jul;
 27. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Jan;30(1):22.e1-22.e23.
 28. Tapiainen T, Koivusaari P, Brinkac L, Lorenzi HA, Salo J, Renko M, et al. Impact of intrapartum and postnatal antibiotics on the gut microbiome and emergence of antimicrobial resistance in infants. *Sci Rep*. 2019 Jul 23;9(1):10635.
 29. Nzegwu NI, Rychalsky MR, Nallu LA, Song X, Deng Y, Natusch AM, et al. Implementation of an antimicrobial stewardship program in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017 Oct;38(10):1137–43.
 30. Fanaroff AA, Fanaroff JM. Advances in neonatal infections. *Am J Perinatol*. 2020 Sep 8;37(S 02):S5–9.
 31. Rooney AM, Timberlake K, Brown KA, Bansal S, Tomlinson C, Lee K-S, et al. Each additional day of antibiotics is associated with lower gut anaerobes in neonatal intensive care unit patients. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 10;70(12):2553–60.
 32. Astorga MC, Piscitello KJ, Menda N, Ebert AM, Ebert SC, Porte MA, et al. Antibiotic Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: Effects of an Automatic 48-Hour Antibiotic Stop Order on Antibiotic Use. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019 Sep 25;8(4):310–6.
 33. US Department of Health and Human Services,. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. . 2019;
 34. Dukhovny D, Buus-Frank ME, Edwards EM, Ho T, Morrow KA, Srinivasan A, et al. A collaborative multicenter QI initiative to improve antibiotic stewardship in newborns. *Pediatrics*. 2019 Dec;144(6).
 35. O M S. New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis [Internet]. OMS. 2019 [cited 2021 Aug 19]. Available from: <https://www.who.int/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>
 36. Gianoni E. et al. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study.*J Pediatr* 201
 37. Schulman J, Braun D, Lee HC, Profit J, Duenas G, Bennett MV, et al. Association between neonatal intensive care unit admission rates and illness acuity. *JAMA Pediatr*. 2018;172:17–23

38. Hidari ES et al. Hospital variation in admissions to neonatal intensive care units by diagnosis severity and category. *Journal of Perinatology* (2021) 41:468–477
39. Villegas R. et al. Prevalencia del uso de antibióticos y sus indicaciones en unidades de cuidados intensivos neonatales. *Enf Inf Microbiol* 2008 28 (2): 60-70
40. Balkhy H. et al. Antimicrobial consumption in three pediatric and neonatal intensive care unit in Saudi arabia: 33 -month surveillance. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* (2019) 18:20
41. Cantey J et al. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1178–84
42. Clark RH et al. Empiric Use of Ampicillin and Cefotaxime, Compared With Ampicillin and Gentamicin, for Neonates at Risk for Sepsis Is Associated With an Increased Risk of Neonatal Death. *PEDIATRICS* Volume 117, Number 1, January 2006
43. Le J, Nguyen T, Okamoto M, et al. Impact of empiric antibiotic use on development of infections caused by extended-spectrum beta- lactamase bacteria in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:314
44. Berberian G, Brizuela M, Rosanova MT, Travaglianti M, et al. Infecciones por bacilos Gram-negativos multirresistentes en neonatología. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):6-11
45. Guerrero AM, Candiani C. Etiología de la sepsis neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2008 al 2013. Mexico 2014
46. Dramowski a. et al. National Neonatal Sepsis Task Force launch: Supporting infection prevention and surveillance, outbreak investigation and antimicrobial stewardship in neonatal units in South Africa. *S Afr Med J* 2020;110(5):360-36
47. Kidzun A, et al. Viral Infections in Neonates with Suspected Late- Onset Bacterial Sepsis—A Prospective Cohort Study. *Am J Perinatol* 2017;34:1–7
48. Cantey JB and Hersh AL. Antibiotic Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: Lessons From Oxygen. *Pediatrics.* 2019;143(3): e20183902

**Cronograma de Actividades
Servicio de Infectología
INP**

Actividades	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO
Búsqueda bibliográfica	x											
Marco Teórico - Antecedentes - Planteamiento del Problema		x										
Justificación,Objetivos /General y Específicos)			x									
Material y Métodos				x								
Plan de análisis					x							
Recolección de la información						x						
Procesamiento de la información							x	x				
Análisis de la información									x			
Redacción de la Tesis										x	x	
Presentación de tesis												x