



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX., 2023

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO

DIRECCION DE FORMACION, ACTUALIZACION MEDICA E  
INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN

**PEDIATRIA**

**USO DE ANTIBIOTICOS EN EL HOSPITAL PEDIATRICO DE  
COYOACAN DEL 1 DE ENERO DEL 2021 AL 1 DE ENERO DEL 2022 EN  
PACIENTES DE 1 MES A 17 AÑOS DENTRO DE LA TERAPIA INTENSIVA E  
INFECTOLOGIA PEDIATRICAS**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTADO POR

**DR. ALBERTO IGLESIAS HERNANDEZ**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

**PEDIATRIA**

DIRECTOR DE TESIS

**DRA. FABIOLA CELESTINA JIMENEZ CORTES**



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.

## INDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>3</b>
<b>II. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>4</b>
2.1 Definición. ....	4
2.2 Clasificación. ....	5
2.4 Fisiopatología de la respuesta inflamatoria sistémica .....	6
2.5 Protocolo de manejo de la sepsis de acuerdo con Surviving Sepsis Campaign 2020 .....	7
<b>III. ANTECEDENTES</b> .....	<b>10</b>
<b>V. PREGUNTA DE INVESTIGACION</b> .....	<b>12</b>
<b>VI. JUSTIFICACION</b> .....	<b>13</b>
<b>VI. OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
6.1 OBJETIVO GENERAL .....	14
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
<b>VII METODOLOGÍA</b> .....	<b>14</b>
7.2 Definición de la población .....	14
7.3 Criterios de inclusión .....	15
7.4 Criterios de exclusión .....	15
7.5 Criterios de eliminación .....	15
7.6 Variables a medir .....	15
7.8 Mediciones e instrumentos de recolección de datos .....	17
7.9 Análisis estadístico de datos .....	17
<b>VIII. Consideraciones éticas</b> .....	<b>17</b>
<b>IX. Resultados</b> .....	<b>18</b>
<b>X. Análisis</b> .....	<b>19</b>
<b>XI. Conclusiones</b> .....	<b>21</b>
<b>XII. Graficos y Anexos</b> .....	<b>23</b>
<b>XIII. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>27</b>

## RESUMEN:

Los antibióticos siguen siendo el más importante recurso para el manejo de enfermedades infecciosas a nivel global, el constante incremento de la resistencia a los mismos por parte de los patógenos humanos ha incrementado la preocupación a nivel global por la pérdida de la eficacia de manera creciente del uso de antimicrobianos en el medio hospitalario y comunitario, también la elevada prevalencia de este fenómeno en el mercado se mantiene fuerte con producción de nuevos agentes, en 2018 por ejemplo la FDA aprobó la comercialización de nuevas generaciones de antibióticos dentro de la familia de los amino glucósidos así como de las tetraciclinas, se espera que nuevas resistencias aparezcan en gracias al uso prolongado y el escalamiento de antibióticos en el uso intrahospitalario. En el hospital pediátrico de Coyoacán debido a la población vulnerable que atiende y secundario a la falta de acceso a consultas médicas de primer nivel así como manejo oportuno de infecciones comunitarias se vuelve imperioso la utilización de antibióticos de amplio espectro previo a los resultados de hemocultivos que aporten pautas de manejo específicas, se realiza un estudio longitudinal retrospectivo del 1 de enero del 2021 al 1 de enero del 2022 incluyendo a pacientes que ingresaron en la terapia intensiva así como infectología pediátricas del Hospital Pediátrico Coyoacán con edades de 1 mes a 17 años en los que se utilizó esquema antibiótico así como se realizó toma de muestras para hemocultivos y Procalcitonina como principal reactante de fase aguda, se analizó la tendencia de utilización antibiótica y escalamiento de la misma relacionada a resultados de hemocultivos y Procalcitonina sérica.

## **I. INTRODUCCIÓN**

Los antibióticos siguen siendo el más importante recurso para el manejo de enfermedades infecciosas a nivel global, , el constante incremento de la resistencia a los mismos por parte de los patógenos humanos ha incrementado la preocupación a nivel global por la pérdida de la eficacia de manera creciente del uso de antimicrobianos en el medio hospitalario y comunitario, también la elevada prevalencia de este fenómeno el mercado se mantiene fuerte con producción de nuevos agentes, en 2018 por ejemplo la FDA aprobó la comercialización de nuevas generaciones de antibióticos dentro de la familia de los amino glucósidos así como de las tetraciclinas, se espera que nuevas resistencias aparezcan en gracias al uso prolongado y el escalamiento de antibióticos en el uso intrahospitalario.

Globalmente, la resistencia bacteriana genera al menos 700000 muertes al año, dentro de 30 años se espera que la resistencia bacteriana a antibióticos genere 10 000 000 de muertes por año, excediendo por mucho las predicciones de muerte por cáncer, se espera que esta situación sea una de las más desafiantes situaciones para el año 2050, los antibióticos son un subconjunto de los antimicrobianos que inhiben alguna función esencial del funcionamiento bacteriano. La mayoría de las infecciones antibiótico-resistentes son presenciadas en el medio intrahospitalario, en donde aumentan los riesgos asociados con los tratamientos médicos, disminuyendo de esa manera la capacidad de los hospitales para proveer un lugar seguro para proveer cuidado a los pacientes, cerca de 25% de las infecciones asociadas a cuidados de la salud con causadas por bacterias multirresistentes a antibióticos.

Los hemocultivos son de los exámenes clínicos más importantes a realizar en pacientes con datos de infección a nivel hospitalario ya que nos ayudan a determinar si existe presencia de microorganismos en el torrente sanguíneo. Un hemocultivo se debería ordenar cuando se sospecha de sepsis, asociándose a aproximadamente el 14% de mortalidad, llegando al 35% aproximadamente en pacientes críticamente enfermos, la toma de hemocultivos es recomendada en infecciones con alta probabilidad de ser positivas incluyendo el choque séptico, meningitis, infecciones intravasculares osteomielitis, neumonía adquirida en la comunidad severa, pielonefritis, colangitis previo al inicio de manejo antibiótico,

sin embargo dadas las condiciones actuales del sistema de salud en el país y la falta de recursos en el mismo, obliga al uso de antibióticos de amplio espectro sin tomas previas de hemocultivos para tratar infecciones consideradas como graves.

La procalcitonina es un marcador sérico con incremento en su utilización dentro del abordaje diagnóstico y manejo de la sepsis, se produce como consecuencia de la presencia de endotoxina bacteriana, por lo que la utilización de este reactante de fase aguda es de mucha utilidad para distinguir entre infecciones bacterianas de otras causas de infección o reacción inflamatoria.

El definir la presencia de sepsis en la población pediátrica se considera un reto para el médico tratante considerando los signos vitales específicos para la edad de cada paciente, así también se requiere la continua reevaluación del mismo, así pues se considera sepsis por la presencia de dos o más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la confirmación o la sospecha de la presencia de infección generalizada así como disfunción cardiovascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda o 2 o más disfunción orgánicas.

Por lo que el analizar los datos contenidos en el manejo clínico de pacientes en salas de terapia intensiva e infectología pediátrica es de vital importancia para sopesar el correcto uso de insumos hospitalarios tanto paraclínico como de tratamiento antimicrobiano.

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Definición.**

Se define antibiótico como la sustancia producida por un organismo vivo o de manera sintética que disminuye o anula la producción y reproducción de otros microorganismos.

Se conoce como bacteria a los organismos microscópicos unicelulares, carentes de núcleo, que se multiplican por división sencilla o por esporas.

La procalcitonina es un marcador conocido como reactante de fase aguda, precursor de la calcitonina que se produce de manera fisiológica en las glándulas paratiroides, sin embargo, presenta una producción con alto valor diagnóstico por la inducción producida de parte de las endotoxinas bacterianas iniciando su

producción en diferentes sitios corporales incluidos los pulmones, hígado, riñones y tejido muscular en ocasiones determinadas.

El hemocultivo es uno de los estándares de oro para diagnóstico de sepsis en el paciente críticamente enfermo, consiste en la toma de muestra de sangre de forma periférica o desde catéter central con previa realización de técnica estéril para su toma, cultivándose en medios especiales dependiendo de la sospecha del microorganismo que se quiera aislar e identificar, así pues, si este se encuentra positivo se reportara el agente etiológico de la infección así como las unidades formadoras de colonias apreciadas por campo de visión microscópico y si se cuenta con el recurso de antibiograma también se reportara a los antibióticos a los cuales el agente es sensible o resistente.

## 2.2 Clasificación.

Los antibióticos se pueden clasificar de acuerdo al sitio de acción existiendo varias familias en los mismos como los betalactámicos que tienen su principal efecto de acción al inhibir la síntesis de la pared bacteriana, los aminoglucósidos que inhiben la síntesis de proteínas por acción directa sobre los ribosomas bacterianos en la sub unidad 30 s de los mismos, con mecanismo de acción similar se presentan las tetraciclinas, existiendo también los macrólidos que inhiben la producción de proteínas de una manera similar en la unidad 50 s Ribosomal incluyendo nuevas familiar de antibióticos como las cefalosporinas con efecto similar al propuesto por las penicilinas con mayor espectro bacteriano hacia GRAM negativos conforme sea más actual de las mismas. Así también se pueden clasificar en bactericidas que son los que por sus propiedades farmacológicas logran generar lisis bacteriana sin ocupar algún efecto agregado por parte de la respuesta inmunitaria del hospedador, así como bacteriostáticos, mismos que de la misma manera por acción de sus propiedades farmacológicas evitan la proliferación de las unidades formadoras de colonias bacterianas permitiendo que la respuesta inmunitaria del hospedador pueda ser instaurada en tiempo y forma para de esta manera eliminar la infección.

### 2.3 Etiología

La etiología de la respuesta inflamatoria se podría establecer en condiciones endógenas o exógenas, siendo las respuesta endógenas principales las reacciones autoinmunitarias en las que la función inmune del paciente se encuentra alterada o sensibilizada generando una respuesta inflamatoria ante presencia de antígenos endógenos, así también se encuentra la respuesta infamatoria de origen exógeno, da las cuales podríamos observar la relacionada a efectos de trauma o como respuesta a microorganismos, dentro de ellos respuesta ante virus, bacterias, parásitos u hongos.

### 2.4 Fisiopatología de la respuesta inflamatoria sistémica

Ante una agresión de cualquier etiología, se desencadena un proceso inflamatorio mediado por factores humorales y celulares, que intenta limitar y reparar la lesión producida.

La inflamación localizada es una respuesta de protección estrechamente controlada por el organismo en el lugar de la lesión. La pérdida de este control local o la aparición de una respuesta hiperactivada condiciona una repuesta sistémica que se conoce como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SIRS. La defensa natural del organismo se basa en tres elementos: barrera externa, sistemas inespecíficos, y respuestas antígeno-específicas. La inflamación es la respuesta inicial e inespecífica del organismo ante estímulos mecánicos, químicos o microbianos. Es una respuesta rápida y ampliada, controlada humoral y celularmente (complemento, cininas, coagulación y cascada fibrinolítica) y desencadenada por la activación conjunta de fagocitos y células endoteliales. Es una respuesta beneficiosa si el proceso inflamatorio mantiene un equilibrio entre células y mediadores.

Aparece vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, activación/adhesión celular e hipercoagulabilidad. La vasodilatación y el incremento de la permeabilidad microvascular en el lugar de la inflamación

aumentan la disponibilidad local de nutrientes y de oxígeno, produciendo calor, hinchazón y edema tisular. Los cambios hemodinámicos producen los cuatro síntomas clásicos asociados a la inflamación local: rubor (eritema), tumor (edema), calor y dolor. La respuesta a la agresión induce cambios cardiovasculares (aumento de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad y del gasto cardíaco) y neuroendocrinos (liberación de catecolaminas, cortisol, hormona antidiurética, hormona de crecimiento, glucagón e insulina). Existe atrapamiento de líquidos debido al tercer espacio, e incremento del consumo de oxígeno. La diferencia en la concentración arteriovenosa de oxígeno se mantiene en rangos normales por la adaptación del aporte de oxígeno (DO<sub>2</sub>) pero, si aparece deuda de oxígeno, el organismo adopta rápidamente la vía anaerobia. Asociado al aumento en las necesidades metabólicas, se comprueba una caída en las resistencias vasculares sistémicas. Si no aparece una segunda agresión estas alteraciones fisiológicas locales y sistémicas persisten de tres a cinco días y desaparecen en siete a diez días, con reducción clínica del tercer espacio, aumento de la diuresis y normalización del pulso y de la temperatura. En ocasiones, la intensidad o la repetición de la agresión provocan la pérdida del control local o la activación de unos mecanismos de respuesta que están habitualmente quiescentes y que sobrepasan los sistemas de control, con una reacción sistémica exagerada que se denomina SIRS. Puede desencadenarse por una infección (virus, bacterias, protozoos y hongos) o por una causa no infecciosa (traumatismo, reacciones autoinmunes, cirrosis o pancreatitis).

## 2.5 Protocolo de manejo de la sepsis de acuerdo con Surviving Sepsis Campaign 2020

Las recomendaciones de estas pautas se basan en la mejor evidencia actual, pero no pueden reemplazar la capacidad de toma de decisiones del clínico cuando se le presenta el conjunto único de variables clínicas de un paciente. Estas guías son apropiadas para tratar el shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a la sepsis en un hospital, en una emergencia o en aquellos lugares de atención urgente de pacientes, sin embargo, algunas pautas pueden ser aplicadas en otros lugares. Aunque las recomendaciones se desarrollaron sin tener en

cuenta la disponibilidad de recursos, reconocemos que la variación dentro y entre los sistemas de atención médica y las regiones geográficas determinará la aplicación práctica de estas pautas.

Se recomienda obtener hemocultivos antes de iniciar la terapia antimicrobiana en situaciones donde esto no retrasa sustancialmente la administración de antimicrobianos. En niños con shock/choque séptico, se recomienda comenzar la terapia antimicrobiana lo antes posible, dentro de 1 hora de reconocimiento. En niños con disfunción orgánica asociada a sepsis, pero sin shock/choque, se sugiere comenzar la terapia antimicrobiana tan pronto como sea posible después de una evaluación apropiada, dentro de las 3 horas posteriores al reconocimiento. Se recomienda una terapia empírica de amplio espectro con uno o más antimicrobianos para cubrir todos los patógenos probables pero una vez que el o los patógenos y las sensibilidades estén disponibles, se recomienda reducir la cobertura empírica de terapia antimicrobiana. Si no se identifica ningún patógeno, se sugiere reducir o suspender la terapia antimicrobiana empírica de acuerdo con la presentación clínica, el sitio de infección, los factores de riesgo del huésped y la adecuación de la mejoría clínica en la discusión con enfermedades infecciosas y/o asesoramiento de expertos microbiológicos.

Para niños previamente sanos con sepsis adquirida en la comunidad, una cefalosporina de tercera generación (por ej., ceftriaxona) puede ser suficiente. La vancomicina debe agregarse en entornos donde el SARM o los neumococos resistentes a la ceftriaxona son prevalentes, y la adición de un aminoglucósido o la sustitución de un carbapenem es apropiada en entornos donde la resistencia a la ceftriaxona es común en las bacterias gramnegativas. Para pacientes inmunocomprometidos o sepsis adquirida en el hospital, la terapia antimicrobiana debe comenzar con una cefalosporina antipseudomonal de tercera o más alta generación (por ej., Cefepima), un carbapenem de amplio espectro (por ej., Meropenem, imipenem / cilastatina) o un medicamento combinación de inhibidor de penicilina /  $\beta$ -lactamasa (por ej., piperacilina/tazobactam). Para los recién nacidos, la terapia también debe incluir ampicilina para la listeria y consideración para el aciclovir empírico si existe una preocupación clínica por el VHS. Para los pacientes con una fuente de infección intraabdominal sospechada o documentada, la terapia debe incluir una amplia cobertura de patógenos

gastrointestinales, incluidas las bacterias anaerobias, con una combinación de inhibidor de penicilina/ $\beta$ - lactamasa de rango extendido o carbapenem, o la adición de clindamicina o metronidazol. Los riesgos de la continuación innecesaria de antibióticos de amplio espectro y otras terapias antimicrobianas incluyen efectos secundarios directos y toxicidades (como la nefrotoxicidad u ototoxicidad de aminoglucósidos), infección con *Clostridioides difficile* (anteriormente *Clostridium*) u hongos patógenos, y promoción de la resistencia a los antimicrobianos en el paciente y en la comunidad. Debido a que la mayoría de los cultivos microbiológicos muestran un crecimiento significativo dentro de las 24 a 36 horas de recolección cuando hay un patógeno presente, el tratamiento empírico debe reevaluarse después de no más de 48 horas después del inicio. Si no se identifica ningún patógeno y se considera improbable una infección bacteriana/fúngica, los médicos deben suspender la terapia antimicrobiana empírica para reducir la exposición innecesaria a antibióticos/antifúngicos. Sin embargo, muchos niños con un diagnóstico clínico de shock/choque séptico no tienen un patógeno aislado

Los tres determinantes principales de la eficacia antimicrobiana son:

(1) el tiempo durante el cual la concentración del medicamento permanece por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) del patógeno causante ( $T > CIM$ ) (antibióticos dependientes del tiempo);

(2) la relación de concentración máxima a CIM ( $C_{max}/CIM$ ) (antibióticos dependientes de la concentración); y

(3) la proporción del área de 24 h bajo la curva de concentración-tiempo dividida por el CIM ( $ABC_{24}/CIM$ ) (dependiente de la concentración con antibióticos dependientes del tiempo).

En niños con shock/choque séptico o disfunción orgánica asociada a sepsis que reciben antimicrobianos, recomendamos una evaluación diaria (por ej., evaluación clínica, de laboratorio) para la reducción de la terapia antimicrobiana.

Public Health England sugiere un enfoque pragmático de las cinco opciones de "decisión de prescripción de antimicrobianos" para incluir:

(1) suspender los antimicrobianos si no hay evidencia de infección

- (2) cambiar los antimicrobianos de IV a oral,
- (3) cambiar los antimicrobianos, idealmente a un espectro más estrecho, o más amplio si es necesario,
- (4) continuar y documentar la próxima fecha de revisión o fecha de finalización, y
- (5) terapia antimicrobiana parenteral ambulatoria.

Se recomienda determinar la duración de la terapia antimicrobiana de acuerdo con el sitio de infección, la etiología microbiana, la respuesta al tratamiento y la capacidad de lograr el control de la fuente.

### **III. ANTECEDENTES**

Desde tiempos inmemorables, casi con el propio surgimiento del hombre, las infecciones constituían una de las dolencias que más lo aquejaban, para lo cual buscaban diferentes tipos de remedios, sobre todo de plantas, minerales y algún que otro compuesto animal. Mediante el método de ensayo error, fueron encontrando aquellas con propiedades beneficiosas y el descubrimiento del fuego y su aplicación permitió la elaboración de los primeros preparados farmacéuticos.

El descubrimiento de los colorantes artificiales en el siglo XIX fue un hecho decisivo en la terapia antiinfecciosa, se aplicaron en el mundo de la microbiología, lo que posibilitó la diferenciación y clasificación de las bacterias en función de sus apetencias tintoriales.

El destacado alemán Paul Ehrlich, eminente médico y bacteriólogo, ganador del premio Nobel de Medicina en 1908, fue el primero en aplicar los colorantes con fines terapéuticos en las infecciones. A partir de compuestos arsenicales obtuvo el atoxil y de este una gran cantidad de derivados. Su laboratorio descubrió la arsfenamina, el primer tratamiento medicinal eficaz contra la sífilis, iniciando así y dando nombre al concepto de quimioterapia

Con el descubrimiento de la penicilina y otras sustancias similares capaces de eliminar las bacterias, comenzó la época dorada para el tratamiento de las

enfermedades infecciosas. Tras los primeros y extraordinarios resultados de la administración de antibióticos, la humanidad concibió la idea de eliminar las enfermedades infecciosas, por lo que el uso de los antimicrobianos constituyó un avance sin precedentes en la historia. Fue y es la curación y control de las enfermedades infecciosas lo que permitió modificar favorablemente el panorama de la morbilidad y mortalidad humana.

A todos estos grupos de antimicrobianos, además de su estructura química, los distingue su espectro antibacteriano y sus características farmacocinéticas, lo que permite realizar una prescripción adecuada siguiendo los criterios de eficacia, seguridad, conveniencia y costo y para ello se debe tener en cuenta las características del huésped, del germen y del fármaco.

La procalcitonina se descubrió en 1975 por un grupo de investigadores españoles dirigido por Moya. Es una proteína constituida por 116 aminoácidos, con peso molecular de 13 kDa y constituye la prohormona de la calcitonina producida por las células C del tiroides. Casi toda la procalcitonina producida por estas células es convertida en calcitonina por la acción de determinadas endopeptidasas, por eso sus concentraciones séricas son muy bajas en pacientes sanos, inferiores a 0.05 ng/mL. La producción de procalcitonina es regulada por el gen CALC-1, localizado en el brazo corto del cromosoma 11. Este gen expresa una proteína de 141 aminoácidos, la preprocalcitonina, a partir de la que se produce la procalcitonina por acción de una endopeptidasa. Assicot y sus colaboradores fueron los primeros en describir, en 1993, que en pacientes con infección bacteriana se elevan las concentraciones plasmáticas de procalcitonina. La estructura de la procalcitonina detectada en el plasma de estos pacientes es idéntica a la de las células C de la tiroides, como precursora de la calcitonina. Sin embargo, la regulación de la producción de procalcitonina es sustancialmente distinta en las células C de la tiroides y en los procesos inflamatorios. En 1993 se describieron por primera vez las elevaciones de la concentración sérica de PCT, hasta 1.000 veces su valor normal, en niños con infecciones bacterianas graves, y se descubrió que podrían relacionarse con la gravedad de la infección. Desde aquel momento, la PCT se ha propuesto y desarrollado como un marcador prometedor en el diagnóstico de sepsis.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La sepsis es un importante problema de salud pública a nivel global, en nuestras instituciones no se cuenta con reportes epidemiológicos precisos en pediátricos de incidencia de sepsis, sin embargo la literatura internacional comenta que en Estados Unidos por ejemplo, se considera uno de las principales causas de muerte intrahospitalaria y generan costes mayores a los 24 billones de dólares por año, Los esfuerzos en generar medidas de prevención, incluyendo tanto las infecciones de adquisición comunitaria así como las asociadas a cuidados de la salud podrían reducir la incidencia de la misma, una de las principales estrategias de manejo de sepsis y prevención de resistencias bacterianas ha sido la toma de hemocultivos como Gold standard para simplificar los manejos de acuerdo a la susceptibilidad del agente etiológico, agregándose los reactantes de fase aguda en los últimos años para ser una herramienta auxiliar que ayude a discernir entre procesos infecciosos virales o bacterianos de esta manera poder des escalar el manejo antimicrobiano de la forma más adecuada, por lo que se vuelve de vital importancia análisis de datos que nos puedan ayudar a comprobar la eficiencia de la correlación clínica entre el estado del paciente y sus pruebas de laboratorio para poder tomar decisiones más prudentes en cuanto al tratamiento contra dichos microorganismos

#### **V. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

Con lo previamente comentado surgen interrogantes acerca del manejo de terapia antibiótica en el Hospital Pediátrico de Coyoacán:

¿Está justificado el manejo antibiótico en pacientes hospitalizados en el área de infectología y terapia intensiva pediátricas? Como pregunta general de la cual derivan las siguientes.

¿A cuántos pacientes hospitalizados en esos servicios se les toma hemocultivo y procalcitonina sérica?

¿Hay una correcta correlación entre la clínica y los marcadores de infección?

¿En qué momento se considera el fin de la terapia antibiótica?

## **VI. JUSTIFICACION**

En 2018, la CONAMED Junto a la Organización Panamericana de la Salud Publicaron un artículo acerca de la Sepsis como causa de egreso hospitalario en México, recolectando información de forma retrospectiva de los años 2008 al 2015, siendo la información más actual disponible hasta el momento, en la cual se comenta que de 139062 egresos por sepsis, 111946 fueron por defunción, con un índice de letalidad del 80.5% a nivel nacional siendo 51 % de los casos de sexo femenino, con una tasa de incidencia de sepsis por egresos de 116.3 por cada 100000 habitantes y de 30.8 por cada 10 mil egresos hospitalarios, con una media de estancia hospitalaria por sepsis de 186,779 días para el periodo el 2008-2015 con 121,882 en 2008 en contraste con el año de mayor estancia e incidencia reportando 225,523 días de estancia en 2015, mostrando una gran tendencia en el aumento de incidencia de casos así como egresos por defunción, relacionándose también con bacterias multirresistentes y prescripción inapropiada de antimicrobianos previo a los ingresos hospitalarios por lo que se vuelve de vital importancia prescripción adecuada correlacionando con los recursos de laboratorio tanto clínicos como bacteriológicos para la correcta utilización de fármacos, así evitando resistencias y limitación en los recursos disponibles para el manejo de los pacientes, cabe aclarar que los reportes son generalizados sin tener una estadística precisa para pacientes pediátricos, Razón por la cual se propone la realización de este análisis retrospectivo relacionando la incidencia de sepsis así como el manejo a dichos pacientes con relación a niveles séricos de procalcitonina y reporte de hemocultivos.

## **VI. OBJETIVOS**

### **6.1 OBJETIVO GENERAL**

Valorar la relación en la utilización de antibióticos con pacientes pediátricos y su correlación con hemocultivos periféricos o centrales, así como con procalcitonina sérica para justificar el mantenimiento o el cambio de estos.

### **6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Analizar la relación entre agentes etiológicos aislados, así como su manejo antimicrobiano, la utilización de antibióticos con infecciones virales y en qué momento se suspende el tratamiento con ellos, los días promedio de estancias intrahospitalaria y el desenlace de los pacientes con determinados manejos.

## **VII METODOLOGÍA**

Se realiza un estudio clínico, longitudinal, retrospectivo, con obtención secundaria de datos provenientes de expedientes clínicos del Hospital Pediátrico Coyoacán, de tipo analítico, con un enfoque cuantitativo.

### **7.2 Definición de la población**

Se realiza investigación con pacientes que se hayan encontrado internados en el servicio de terapia intensiva e infectología pediátricas del Hospital Pediátrico de Coyoacán, con edades entre 1 mes a 17 años, en los cuales se utilizaron antibióticos, así como se tomaron muestras de hemocultivos y Procalcitonina sérica, con los siguientes criterios:

### 7.3 Criterios de inclusión

Pacientes hospitalizados en el área de infectología y terapia intensiva pediátrica del Hospital Pediátrico de Coyoacán del 01 enero del 2021 al 31 de julio del 2022 mayores de 1 mes y menores de 17 años.

### 7.4 Criterios de exclusión

Pacientes no hospitalizados en el área de infectología y terapia intensiva pediátrica del Hospital Pediátrico de Coyoacán, que no cuenten con expediente dentro de la unidad hospitalaria

### 7.5 Criterios de eliminación

No utilización de terapia antibiótica toma de hemocultivos o procalcitonina sérica.

### 7.6 Variables a medir

VARIABLE	TIPO	DEFINITION OPERATIVA	UNIDAD DE MEDIDA	INTRUMENTO DE MEDICION
<b>Antibiótico</b>	Cualitativa independiente	Sustancia química producida por un microorganismo o sintética, que desarrolla una actividad antimicrobiana.	continua	Mg/kg

<b>Procalcitonina</b>	Cualitativa dependiente	polipéptido de 116 aminoácidos precursor de la calcitonina	continua	Ng/ml
<b>Hemocultivo central</b>	Cualitativa dependiente	Es un examen de laboratorio para verificar si hay bacterias u otros microbios en una muestra de sangre tomada de vasos periféricos	continua	Unidades formadoras de colonias
<b>Hemocultivo periférico</b>	cualitativa dependiente	Es un examen de laboratorio para verificar si hay bacterias u otros microbios en una muestra de sangre se accesos centrales	continua	Unidades formadoras de colonias
<b>edad</b>	Cuantitativa independiente	Tiempo transcurrido del nacimiento al momento de recibir la terapia antibiótica	continua	1-204 meses
<b>sexo</b>	Cualitativa Nominal dicotómica	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	nominal	1.- masculino 2.- femenino

## 7.8 Mediciones e instrumentos de recolección de datos

Se realizará la revisión de expedientes clínicos, del Hospital Pediátrico Coyoacán del 01 enero de 2021 al 31 de agosto de 2022, que cumplan con los criterios de inclusión.

1. Se recolectará información en una hoja de recolección de datos para posterior elaboración de la hoja de cálculo de Excel y análisis con programa estadístico.
2. Se incluirán variables para lograr los objetivos específicos: tipo de antibiótico, edad, sexo, niveles de Procalcitonina al inicio de manejo antibiótico, niveles de procalcitonina con escalamiento antibiótico, tipo de antibiótico al inicio de tratamiento, tipo de antibiótico si amerita escalamiento, resultados positivos o negativos de hemocultivos, agentes etiológicos aislados en hemocultivos, días de estancia intrahospitalaria, desenlace de estancia intrahospitalaria (mejoría o defunción).
3. Se aplicará estadística descriptiva: Los resultados serán estadísticamente significativos cuando el p\_valor asoció a un  $p < 0.05$ .

## 7.9 Análisis estadístico de datos

Se utilizará el paquete de Microsoft Excel para la captura de los datos. Para el análisis de los resultados se contará con el paquete estadístico minitab statistical software 2022, se utilizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central (media, moda y mediana) para las variables cuantitativas, así como frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas.

## **VIII. Consideraciones éticas**

El presente estudio se apega a los principios de Helsinki de 1964 y su modificación de Tokio de 1975 y su enmienda de Corea en 1983 con relación a los trabajos de investigación biomédica con sujetos humanos, ya que de acuerdo con la Norma Oficial de Investigación ( NOM 313) se sujetará a su reglamentación

ética por lo que responde al principio de proporcionalidad y se considerará los riesgos predecibles en relación con los beneficios posibles, se respetará el derecho del ser humano del sujeto de investigación, sólo se requerirá el consentimiento informado de cuidadores primarios, garantizando la confidencialidad de los resultados, así como la utilización de los mismos sólo para el cumplimiento de los objetivos de estudio. En el presente protocolo se contemplará la reglamentación ética vigente al someterse a un comité de investigación.

## **IX. Resultados.**

Se analizó registro de ingresos y egresos por servicio de la terapia intensiva pediátrica así como de infectología pediátrica (UTIP), recolectando 76 expedientes que cumplen con los criterios de inclusión para su análisis en un periodo comprendido de 1 de enero de 2021 al 31 de julio del 2022, de estos, 27 expedientes de UTIP y 49 expedientes de infectología pediátrica, con 41 hombres y 35 mujeres dentro de la suma total de casos, con un índice de 1.2:1 ingresos con mayor cantidad de ingresos de mujeres que hombres, con una media de días de estancia intrahospitalaria de 12.2 días, una mediana de 7 días así como una moda de 7 días igualmente, al considerar los criterios de inclusión se ingresaron a base de datos edad de pacientes en meses, reportando una media de 12 meses de edad (1 año), una mediana de 24 meses (2 años) así como una moda de 12 meses (1 año), con 68 pacientes que egresaron por mejoría, 7 pacientes por defunción y un egreso por traslado a tercer nivel. Se consideraron valores por encima de 0.5ng/ml de procalcitonina como positivos, de esta manera se reportaron 36 pacientes con niveles de procalcitonina positiva dentro de este análisis, de los cuales se cuenta con registro de 18 pacientes con procalcitonina con niveles positivos y hemocultivo con aislamiento bacteriano siendo el 23% del total de los pacientes, 15 pacientes con hemocultivos con aislamiento pero con niveles negativos de procalcitonina (19%) durante su estancia intrahospitalaria así como 16 (21%) pacientes con niveles de procalcitonina positiva pero hemocultivos negativos, todo esto de un total de 33 hemocultivos positivos y 43 reportados como negativos, se reportan también 28, el 37.3% del total de la muestra, pacientes que

ameritaron escalamiento de manejo antibiótico justificado por condiciones clínicas, se destaca también el aislamiento por panel viral de 7 infecciones de origen viral de tipo neumonía, 4 producidos por influenza y 3 por virus sincitial respiratorio, en su totalidad tratados con cefalosporina de 3ra generación ( cefotaxima) con suspensión de la misma al obtener resultados de panel ya mencionado.

Como se aprecia en la gráfica 1, se reportan 24 diagnósticos de ingreso del cual el de mayor incidencia es el de neumonía adquirida en la comunidad, reportándose en el 34.6 % de los ingresos hospitalarios, seguido choque séptico con el 7.6% e infección de vías urinarias con el 6%, sin embargo, se debería considerar al choque séptico como complicación de una infección previa, así como se agrega al absceso periodontal a los de mayor incidencia con el 5% de los casos registrados en este análisis. Como se aprecia en la gráfica 2, de los 33 aislamientos presenta mayor incidencia el virus de la influenza representando el 12%, el virus sincitial respiratorio con un 9% y el aislamiento conjunto de Klebsiella oxytoca, Candida albicans y Pseudomonas aeruginosa con un 9%. En cuanto al manejo antibiótico se incluye registro de 21 esquemas diferentes de uso antibiótico de manera empírica, 6 esquemas con antimicrobiano único y 15 en combinación de estos siendo la cefotaxima de manera individual la mayormente utilizada con un 21% de utilización, seguido de la clindamicina 12% y ceftriaxona 10%, el resto de los antibióticos utilizados se esquematiza de mejor manera en la gráfica 3 de este documento. De los 28 pacientes que ameritaron cambio de esquema antibiótico (grafica 4), el los carbapenémicos fueron los de mayor elección siendo el meropenem el más utilizado con 17.6% del total de pacientes, la combinación de meropenem/ aciclovir 11% así como ciprofloxacino 11%, el resto de los esquemas utilizados se puede observar en la gráfica 4, encontrándose 11 pacientes con procalcitonina positiva al momento del cambio de antibiótico (39%) y 17 ( 60.7%) con aislamientos positivos.

## **X. Análisis**

Una vez comentados los hallazgos en este análisis retrospectivo se puede considerar lo siguiente: Se cuenta ya con reporte de estudios publicados acerca de la correlación de niveles positivos de procalcitonina con la presencia de hemocultivos de sangre periférica positivos, como el estudio publicado en enero

de 2021 por Bakhtiar y Cols. (3), reportan correlación de ambos marcadores dentro del 67% de los casos, diferenciándose con un volumen de muestra ligeramente mayor con 93 pacientes así como criterios de inclusión diferentes siendo el más representativo la edad de inclusión siendo en el estudio ya comentado de 34 +/- 10 años de edad, por lo tanto realizándose en población adulta sin embargo también en este análisis dirigido a población pediátrica encontramos el mayor porcentaje a la correlación entre procalcitonina y hemocultivos positivos, ya que de manera aislada se encontraron en menor cantidad de pacientes solo con procalcitonina positiva o solo con hemocultivos positivos y procalcitonina negativa, también en cuanto a relaciones de procesos infecciosos con procalcitonina como biomarcador de respuesta inflamatoria secundaria a bacteriemia, se confirma la ausencia de la elevación de la misma con infecciones virales documentadas, habiéndose tratado de la mejor manera dentro de la unidad siguiendo las sugerencias de la campaña sobreviviendo a la sepsis que indica el inicio de tratamiento antibiótico empírico dentro de las primeras 3 horas de ingreso hospitalario si es que el paciente no se encuentra con datos de choque así mismo siendo retirados posteriormente con la corroboración de agente etiológico viral. En nuestra unidad se reportan 23% de pacientes con procalcitonina positiva sin germen aislados, de los que cuentan con germen aislado como se reporta en la gráfica 1 el 34.6 % de la población que se ingresó con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, estos datos coinciden con la información de incidencia de focos infecciosos causantes de ingreso hospitalario y sepsis como un estudio publicado en 2022 por Armas y cols (3) reportando incidencias del 34% para sepsis de foco no identificado seguido del 25 % por neumonías adquiridas en la comunidad, en dicho estudio se incluye a la población pediátrica exclusivamente en un hospital de segundo nivel, sin embargo siendo la muestra mayor (4781 pacientes).

Un hallazgo relevante representa el 36% del total de la muestra que fueron los pacientes que ameritaron al cambio de esquema antibiótico con ampliación del espectro de acción del mismo siendo comentado en las notas de evolución con justificación solo por condiciones clínicas, sin embargo al verter los resultados valores de procalcitonina así como resultados de hemocultivo destaca que el 58% de los mismos continuo con aislamiento del agente causal con cultivos continuos y solo el 2 % con niveles de procalcitonina positivos, siendo también la correlación

de ambos presente en el 31% y la ausencia de ambos marcadores 36% siendo en esta última la presencia de ausencia de justificación médica considerando las recomendaciones de la academia americana de pediatría así como a la campaña sobrevivir a la sepsis 2021 que indica que en ausencia de agente etiológico bacteriano aislado por cultivos se recomienda el retiro de antibióticos con fin de reducir las resistencias bacterianas posteriores. En lo procedente al tiempo de instauración de manejo antibiótico se aprecia el número máximo de días de uso antibiótico en un paciente en 16 días, sin embargo, con una media de manejo de 6 días, una mediana y una moda de 5 días, acoplándose de manera adecuada a las recomendaciones de la academia americana de pediatría en su Redbook de infectología 2021 siendo 7 días el tiempo mínimo recomendado para manejo intrahospitalario de infecciones que ameriten internamiento. Al final del recabado y análisis de los datos se obtiene una sensibilidad del 52 % y especificidad de 58% de la utilización de procalcitonina en nuestra unidad, difiriendo de la especificidad y sensibilidad reportadas en literatura internacional como en el artículo de Stockmann y cols. Publicado en marzo del 2018 que reporta una sensibilidad de 85% y una especificidad del 45%.

## **XI. Conclusiones**

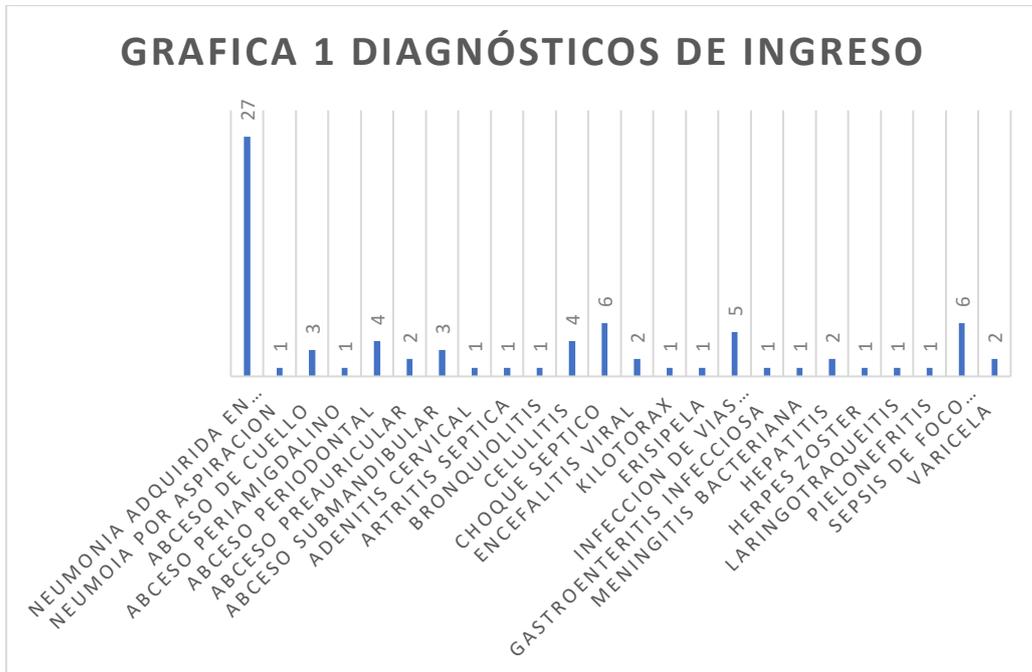
Posterior a realizar este análisis longitudinal retrospectivos se concluye que todos los pacientes con sospecha de sepsis que fueron ingresados a las áreas de terapia intensiva e infectología pediátricas contaron con controles periódicos de procalcitonina y cultivos, una vez teniendo los mismos en los cuales se encontró aislamiento de agente causa, se dio tratamiento específico, sin embargo se cuenta con un alto porcentaje de pacientes a los que se les realizó cambio y aumento de espectro antibiótico sin correlación bacteriológica de cultivos así como manteniendo niveles de procalcitonina negativos, de esta manera se sugiere el reforzamiento proporcionando evidencia o agregando médicos infectólogos al equipo de trabajo para la toma de decisiones relacionándose con estudios paraclínicos, apegándose a las guías de práctica clínica tanto nacionales como internacionales, de esta manera evitando el aumento de la presencia de bacterias multirresistentes. Se corrobora el adecuado manejo de infecciones virales una vez

identificado con el retiro de antimicrobianos de manera inmediata, así como la finalización de esquemas antibióticos con un tiempo mínimo de 7 días corroborando mejoría clínica, azasí como de niveles de reactantes de fase aguda.

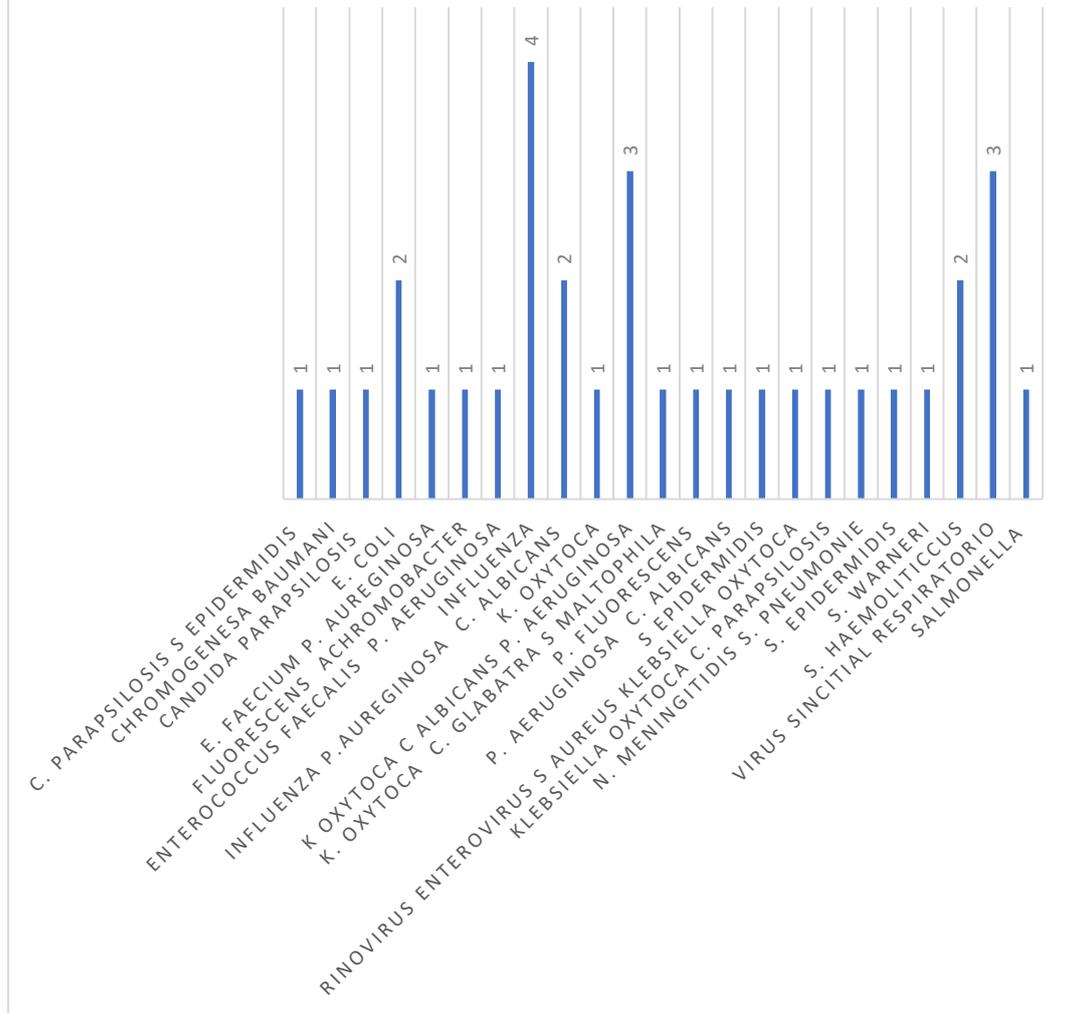
Limitaciones del estudio: Se consideran como áreas de oportunidad para un mejor manejo de los pacientes en esta unidad la opción de obtener niveles de procalcitonina cuantitativa, ya que de esta manera se podrían plantear un estudio más extenso acerca de la respuesta al manejo antibiótico valorando descensos continuos de la mismas, a su vez contar con medios de cultivo especializado para diferentes tipos de microorganismos.

Perspectivas: Se espera este análisis sea de utilidad en la unidad hospitalaria para identificar áreas de oportunidad en el manejo clínico de los pacientes que ahí se encuentren, correlacionando de manera más adecuada los reactantes de fase aguda así como el mantener en estrecha vigilancia la aparición de cepas multirresistentes, a considerar también el agregar a dicha base de datos solo pacientes con aislamiento de agentes etiológicos y agregando a todos los hospitales pediátricos de la red para mejorar el tamaño de las muestras, mejorando así el análisis de sensibilidad y especificidad tanto de la procalcitonina como de los cultivos realizados en las unidades.

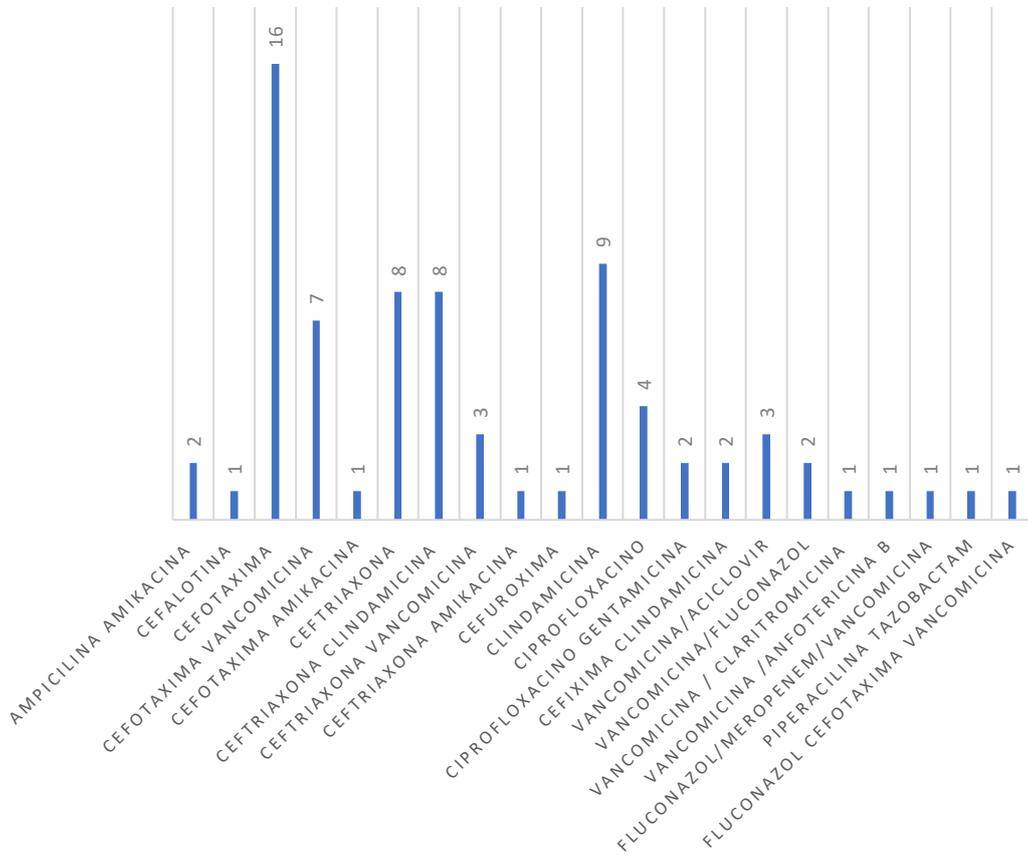
## XII. Graficos y Anexos



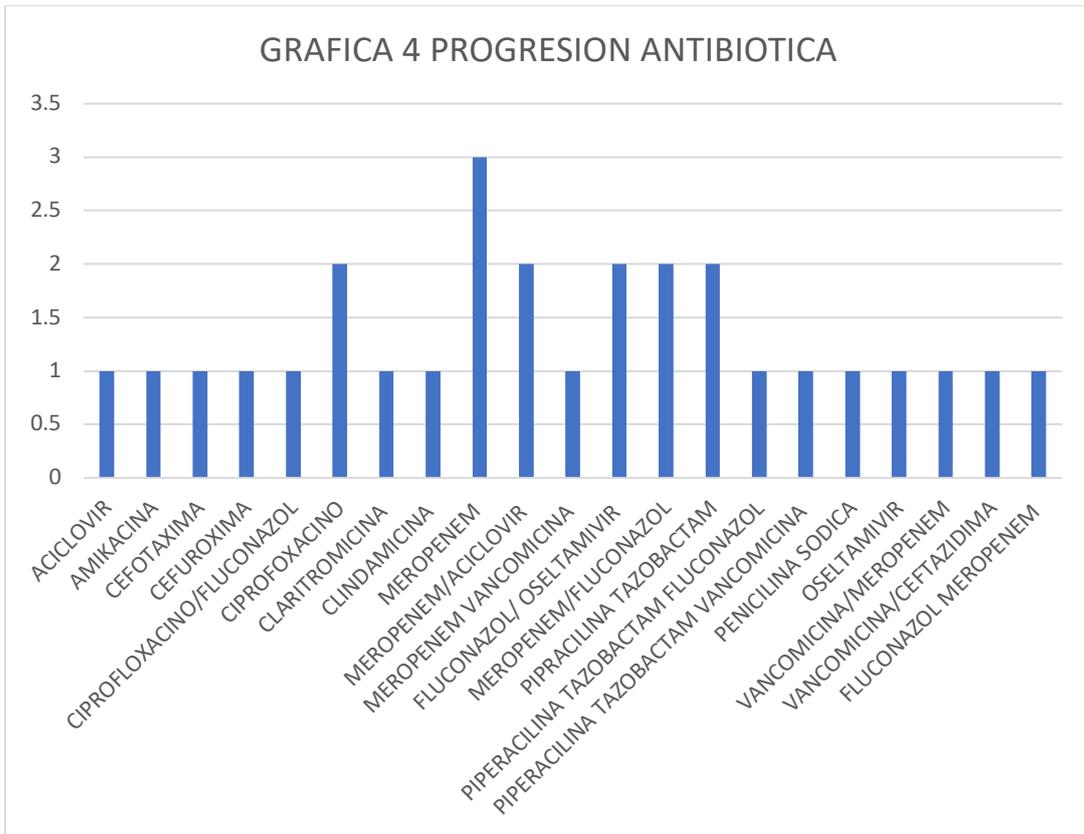
## GRAFICA 2 AGENTES AISLADOS



### GRAFICA 3 ANTIBIOTICOS DE INGRESO



GRAFICA 4 PROGRESION ANTIBIOTICA



### XIII. BIBLIOGRAFIA

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 31st ed, CLSI supplement M100, Wayne, Pennsylvania 2021.
2. Accuracy of Procalcitonin Levels for Diagnosis of Culture-Positive Sepsis in Critically Ill Trauma Patients: A Retrospective Analysis 2021 Jan 29. doi: [10.7759/cureus.12988](https://doi.org/10.7759/cureus.12988)
3. Roberlan Cardoso Arma sepsis en pediatría Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias. 2021;20(2):e806
4. stockmann y cols. Procalcitonin Accurately Identifies Hospitalized Children with Low Risk of Bacterial Community-Acquired Pneumonia Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, Volume 7, Issue 1, March 2018
5. Tamma PD, Doi Y, Bonomo RA, et al. A Primer on AmpC  $\beta$ -Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World. Clin Infect Dis 2019; 69:1446.
6. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. Clin Infect Dis 2018
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard, 13th ed, CLSI standard M02, Wayne, Pennsylvania 2018
8. Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. Clin Infect Dis 2009
9. Fabre V, Sharara SL, Salinas AB, et al. Does This Patient Need Blood Cultures? A Scoping Review of Indications for Blood Cultures in Adult Nonneutropenic Inpatients. Clin Infect Dis 2020
10. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, et al. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients with Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. Ann Intern Med 2019
11. Berger I, Gil Margolis M, Nahum E, et al. Blood Cultures Drawn from Arterial Catheters Are Reliable for the Detection of Bloodstream Infection in Critically Ill Children. Pediatr Crit Care Med 2018

12. Bell M, Bogar C, Plante J, et al. Effectiveness of a Novel Specimen Collection System in Reducing Blood Culture Contamination Rates. *J Emerg Nurs* 2018
13. Zimmerman FS, Assous MV, Zevin S, Wiener-Well Y. Reducing blood culture contamination using an initial specimen diversion device. *Am J Infect Control* 2019
14. Kraus EM, Pelzl S, Szecsenyi J, Laux G. Antibiotic prescribing for acute lower respiratory tract infections (LRTI) - guideline adherence in the German primary care setting: An analysis of routine data. *PLoS One* 2017
15. Williams DJ, Edwards KM, Self WH, et al. Effectiveness of  $\beta$ -Lactam Monotherapy vs Macrolide Combination Therapy for Children Hospitalized With Pneumonia. *JAMA Pediatr* 2017
16. Kronman MP, Hersh AL, Newland JG, Gerber JS. Getting Over Our Inpatient Oral Antibiotic Aversion. *Pediatrics* 2018
17. Mani CS. Acute pneumonia and its complications. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed, Long SS, Prober CG, Fischer M (Eds), Elsevier, Philadelphia 2018
18. Downes KJ, Cowden C, Laskin BL, et al. Association of Acute Kidney Injury With Concomitant Vancomycin and Piperacillin/Tazobactam Treatment Among Hospitalized Children. *JAMA Pediatr* 2017
19. Cook KM, Gillon J, Grisso AG, et al. Incidence of Nephrotoxicity Among Pediatric Patients Receiving Vancomycin With Either Piperacillin-Tazobactam or Cefepime: A Cohort Study. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019
20. Same RG, Amoah J, Hsu AJ, et al. The Association of Antibiotic Duration With Successful Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021