



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

**Evaluación de la antibioterapia en
pacientes con sepsis de la Unidad de
Cuidados Intensivos Neonatales del
Hospital Materno Infantil "Josefa Ortiz
De Domínguez", ISEM**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
Químico Farmacéutico Biólogo

P R E S E N T A:

Beltrán Pinzón Luis Enrique

DIRECTORA

Mtra. María Teresa Hernández Galindo

ASESORES

M en E.S Wendolyne Leticia
Martínez Rosas

Dr. Roberto Cruz González
Meléndez

SINODALES

Mtra. Carina Gutiérrez
Iglesias

QFB. Ana Lilia Gutiérrez
Romero



FES ZARAGOZA, CIUDAD DE MÉXICO; FEBRERO 2025



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.

Índice

Introducción	8
Marco teórico	9
Neonatos	9
Consideraciones farmacocinéticas en los neonatos	10
Consideraciones farmacodinámicas en los neonatos	14
Infecciones.....	15
Infección bacteriana.....	15
Clasificación de las infecciones perinatales.....	15
Sepsis neonatal	16
Causalidad de la sepsis	16
Microorganismos involucrados en la sepsis neonatal.....	18
Objetivo del tratamiento de la sepsis neonatal	19
Recomendaciones del manejo de sepsis neonatal según la GPC-SS-283-19.....	19
Antibióticos.....	20
Antibioterapia	20
Antibioterapia adecuada	20
Antibioterapia óptima	20
Antibioterapia en la terapia intensiva	20
Guía de práctica clínica en sepsis.....	21
Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Materno Infantil Josefa Ortiz De Domínguez.....	24
Planteamiento del problema.....	24
Pregunta de investigación	25
Objetivos	25
Objetivo general	25
Específicos:	26
Metodología	26
Tipo de estudio	26
Población de estudio.....	26
Criterios de inclusión.....	26
Criterios de eliminación.....	26

Variables de estudio.....	26
Operacionalización de las variables	27
Análisis de datos	29
Método.....	29
Selección de la población	29
Recolección de datos	29
Paciente	29
Medicamentos	29
Análisis de datos	29
Identificación de los problemas relacionados a la medicación (PRM) y errores de medicación (EM)	29
Evaluación de la optimización de la antibioterapia	30
Evaluación del apego a las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica	31
Diagrama de flujo.....	32
Resultados	33
Población	33
Evaluación de la antibioterapia	35
Optimización vs Dosis.....	36
Optimización vs Interacciones	37
Optimización vs SRAM.....	40
Apego a la Guía de Práctica Clínica	42
Discusión	44
Población	44
Uso antibiótico.....	45
Dosis	45
Interacciones farmacológicas	48
Sospecha de Reacciones Adversas	49
Guía de Práctica Clínica	51
Conclusiones.....	53
Perspectivas y recomendaciones.....	54
Referencias/Bibliografía	55
Anexos.....	59

Anexo 1. Formatos de recolección de datos	59
Formato 1 Perfil farmacoterapéutico/Anverso	59
Formato 1 Perfil farmacoterapéutico/Reverso.....	60
Formato 2 Registro de peso y talla	61
Formato 3 Resultados de laboratorios alterados.....	62
Formato 4 Interacciones fármaco-fármaco	63
Formato 5 Registro de Sospecha de Reacción Adversa (SRAM)	64
Formato 6 Porcentaje de apego a la Guía de Práctica Clínica	65
Anexo 2. Instructivo de uso herramientas Micromedex y Medscape	66
Instructivo Micromedex	66
Instructivo Medscape	70
Anexo 3. Monografías de antibióticos	71
Primer esquema Ampicilina + Amikacina	71
Segundo esquema Cefotaxima + Vancomicina	78
Tercer esquema Meropenem o Cefepime.....	84
Esquema adicional	91

AGRADECIMIENTOS

A mí madre Paulina Pinzón Torres, te agradezco por todo el apoyo, el amor, dedicación y enseñanzas que me ayudaron a formarme como un profesional. Agradezco por esas noches de desvelo que pasaste apoyándome incondicionalmente y cuidando de mi todo el tiempo, sin duda nada de esto sería posible si ti. Gracias mamá, te amo.

A mí padre José Luis Beltrán Tirado, por todo tu apoyo, por siempre alentarme a seguir adelante y ser más fuerte todos los días, por el tiempo que me has dedicado, por tu cariño y deseo de verme ser mejor siempre, por ser esa persona que me enseñó que lograr lo que quiero requiere de esfuerzo y dedicación. Gracias papá, te amo.

A mis abuelos Rigoberto Pinzón Xolalpa y Gloria Torres Jiménez, por ser mi apoyo en los buenos y malos momentos, por estar siempre para mí y enseñarme a cuidar de todos, para ustedes que fueron mis primeros maestros, gracias por cuidarme desde siempre y por brindarme su cariño, amor y un lugar seguro. Gracias, los amo.

A mis maestros, gracias por formar parte de mi a lo largo de la vida y ser pilares fundamentales en mi desarrollo y mi formación. Especialmente quiero agradecer a la Mtra. María Teresa Hernández Galindo, por siempre alentarme a seguir adelante y confiar en mi incluso en momentos en los que yo decaía, gracias porque sin usted no lo hubiera logrado, le tengo y siempre le tendré un inmenso cariño.

A mis familiares, aquellos que me acompañaron en este viaje desde el principio y que siempre estuvieron al pendiente de mí, que me han apoyado siempre que lo he necesitado a ustedes Sra. Concepción Torres Jiménez, Sr. Armando Díaz Estrada, Sr. Luis Arévalo Padilla, Sra. Anabel Beltrán Tirado. A mis primos de toda la vida con quienes he pasado muchos de los mejores momentos Ariel Arévalo Beltrán y Manuel Arévalo Beltrán, gracias los amo a todos.

A mis amigos, Sebastián, Miguel, Litzay, Oscar, Ana, Paloma y todos aquellos que siempre estuvieron acompañándome, que a pesar de la distancia tienen un lugar especial en mi corazón. Gracias por ser como son, los amo mucho.

A mí fiel compañero Canelo que has estado siempre en todo momento a mi lado, eres mi mejor amigo, te amo y te adoro.

IN MEMORIAM

Hatchi, Camila, Luna, Layka, Lluvia y Mila, que siempre fueron la representación de lo más bueno y bonito que esta vida puede darnos.

RESUMEN

Introducción: El descubrimiento de los antibióticos fue un gran avance en la medicina, haciendo posible el tratamiento de infecciones bacterianas, sin embargo, el incremento en su uso no adecuado en la actualidad como son duplicidades, prescripción en infecciones no bacterianas o uso prolongado incrementa el riesgo de aparición de efectos negativos como el fracaso en el control de infecciones, efectos adversos, toxicidad, interacciones farmacológicas y desarrollo de resistencias bacterianas. Por tanto este proyecto busca identificar los antibióticos y evaluar su uso adecuado y no adecuado en el tratamiento de sepsis neonatal conforme a la GPC-SS-283-19. **Objetivo:** Evaluar la antibioterapia implementada en el tratamiento de sepsis neonatal de acuerdo a la guía de práctica clínica GPC-SS-283-19 dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Materno Infantil Chalco Josefa Ortiz De Domínguez en el periodo Agosto de 2022 a Febrero de 2023. **Método:** Se realizó una selección sistemática de la población realizando dos pases de visita diarios (visita farmacéutica 8:00 AM; visita médica 12:00 PM) con el objetivo de revisar los expedientes nuevos y de seguimiento recopilando datos de identificación y evolución de los pacientes, además de información sobre los perfiles farmacoterapéuticos de los mismos, enfatizando la obtención de datos sobre el uso antibiótico. Posteriormente se procedió a evaluar cada uno de los antibióticos de manera individual en búsqueda de problemas relacionados a la medicación (PRM) y errores de medicación (EM), además de obtener los porcentajes de optimización relacionada a su uso adecuado y no adecuado. A seguir se realizó una evaluación del apego a las recomendaciones sugeridas en la GPC-SS-283-2019 para el uso antibiótico en el tratamiento de la sepsis neonatal. **Resultados:** De una población de 20 neonatos, 13(65%) masculinos y 7(35%) femeninos, al menos el 50% se clasificaron como hipotroóficos, dentro de las diferentes sepsis la temprana fue la más común, 9 (45%) de los pacientes presentaron este diagnóstico, dejando al 20% con diagnóstico único de tardía, además 7 (35%) neonatos presentaron ambos diagnósticos. Por otra parte los antibióticos más utilizados resultantes son Ampicilina y Amikacina ambos en el 95% de los casos, seguidos por Cefotaxima y Vancomicina en el 80%, Meropenem con 30%, y Cefepime y Gentamicina en el 15%. Además de eso durante la evaluación de la optimización dividida en 3 criterios: dosis, interacciones (menor: 55.88%; moderada: 23.53%; mayor: 20.58%) y sospecha de reacciones adversas SRAM (leve: 33.68%; moderada: 34.73%; severa: 31.57%)se obtuvieron porcentajes de optimización general (Op: Optimo; nOp: No optimo), donde: dosis (Op: 32.8%; nOp: 67.2%), interacciones (Op: 71.1%; nOp: 28.9%), SRAM (Op: 72.48%; nOp:31.57%). A seguir en relación al apego a las recomendaciones de la GPC-SS-283-2019 se obtuvo un porcentaje de apego general del $33 \pm 8 \%$. **Conclusiones:** El uso de antibióticos fue apegado a lo descrito en la guía de práctica clínica utilizando como terapia empírica. Se detectaron algunos problemas relacionados a la medicación con relación a los antibióticos como: carencias en el apego a las dosis recomendadas por la GPC-SS-283-19, sin embargo, la evaluación del resto de recomendaciones fue limitada por los recursos e infraestructura. Por otra parte es importante la constante actualización de los profesionales de la salud así como los protocolos y se recomienda realizar investigaciones que den continuidad a las problemáticas presentes.

Índice de Figuras

- Figura 1. Algoritmo de sospecha de sepsis neonatal (GPC-SS-283-19)
- Figura 2. Agentes patógenos más comunes en sepsis neonatal (GPC-SS-283-19)
- Figura 3. Antibioticoterapia más comúnmente usada em sepsis neonatal (GPC-SS-283-19)
- Figura 4. Diagrama de selección de la población
- Figura 5. Gráfico de diagnósticos contra frecuencia
- Figura 6. Gráfico de antibióticos contra promedio de días de uso
- Figura 7. Gráfico de medicamentos más utilizados concomitantes con antibióticos
- Figura 8. Gráfico de porcentaje de apego a recomendaciones por paciente

Índice de Cuadros

- Cuadro 1. Factores de riesgo para sepsis neonatal
- Cuadro 2. Antibióticos (dosis por edad postnatal y peso)
- Cuadro 3. Operacionalización de variables
- Cuadro 4. Variables que relacionan al paciente-antibiótico-diagnóstico
- Cuadro 5. Descripción poblacional
- Cuadro 6. Frecuencia de uso antibiótico
- Cuadro 7. Optimización vs Dosis
- Cuadro 8. Frecuencia de interacciones farmacológicas
- Cuadro 9. Optimización vs Interacciones
- Cuadro 10. Clasificación de SRAM por antibiótico
- Cuadro 11. Optimización vs SRAM
- Cuadro 12. Porcentaje de apego total a la GPC

Introducción

El descubrimiento de los agentes antimicrobianos fue uno de los avances más importantes para la medicina y puso en marcha la implementación de tratamientos contra enfermedades infecciosas ocasionadas por bacterias, sin embargo, en la actualidad, el incremento en su uso recurrente e irracional de antibióticos como duplicidades, prescripciones inadecuadas en infecciones bacterianas no confirmadas y tratamientos prolongados; sumado a, el incremento de los huéspedes susceptibles, procedimientos y dispositivos invasivos utilizados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) ha dado una pauta importante para la generación de mecanismos de resistencia bacterianos y consecuentemente la presencia de fracasos ocasionales en el control de infecciones, como son los casos de sepsis; por tanto, son de vital importancia la implementación de evaluaciones sobre los esquemas de antibioterapia utilizados en los pacientes de alto riesgo, como es el caso de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).¹

Estas evaluaciones proveen de resultados positivos y puntos de mejora, traducidos en la implementación de estrategias para el uso racional de antibióticos, conllevando a un uso seguro de los mismos, con el cual pueda obtenerse el mayor beneficio de la terapia y una minimización de los riesgos como fallas terapéuticas, aparición de efectos tóxicos, reacciones adversas, interacciones o toxicidades que pongan en riesgo la vida de los pacientes hospitalizados.

Por esta razón en el presente proyecto el objetivo es evaluar la antibioterapia implementada en el tratamiento de sepsis de los pacientes hospitalizados dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital Materno Infantil Chalco Josefa Ortíz De Domínguez.

Marco teórico

Neonatos

En las diferentes etapas del desarrollo humano se presentan diversos cambios a nivel biológico dando lugar a variaciones importantes en los procesos metabólicos del organismo, una de las etapas donde existe mayor variabilidad es aquella posterior al nacimiento o etapa neonatal. Se considera neonato o recién nacido al producto de la concepción desde el nacimiento hasta los 28 días de edad.²

- **Recién nacido:** Producto de la concepción desde el nacimiento hasta los 28 días de edad.
- **Recién nacido vivo:** Se trata de todo producto de la concepción proveniente de un embarazo de 21 semanas o más de gestación que después de concluir su separación del organismo materno manifiesta algún tipo de vida, tales como movimientos respiratorios, latidos cardiacos o movimientos definidos de músculos voluntarios.²

Es importante que previo a la implementación de un tratamiento para un recién nacido, se conozcan sus características físicas generales, implementando una clasificación que ayude a identificarlas. Es posible implementar diversas maneras de agrupar a los recién nacidos y de esta manera lograr una descripción de la situación actual o los antecedentes del paciente como la categorización por edad gestacional o por peso corporal al nacer.

Clasificación de los recién nacidos de acuerdo con la edad gestacional:

- **Recién nacido pretérmino:** 28 semanas a menos de 37 semanas de gestación.
- **Recién nacido inmaduro:** 21 semanas a 27 semanas de gestación o de 500 gramos a menos de 1,000 gramos.
- **Recién nacido prematuro:** 28 semanas a 37 semanas de gestación, que equivale a un producto de 1,000 gramos a menos de 2,500 gramos.
- **Recién nacido a término:** 37 semanas a 41 semanas de gestación, equivalente a un producto de 2,500 gramos o más.
- **Recién nacido posttérmino:** 42 semanas o más de gestación.²

Clasificación de los recién nacidos de acuerdo con el peso al nacer:

- **De bajo peso (hipotrófico):** Inferior al percentil 10 de la distribución de los pesos correspondientes para la edad de gestación.
- **De peso adecuado (eutrófico):** El peso corporal se sitúa entre el percentil 10 y 90 de la distribución de los pesos para la edad de gestación.
- **De peso alto (hipertrofico):** El peso corporal sea mayor al percentil 90 de la distribución de los pesos correspondientes a la edad de gestación.^(2,3)

Una de las características principales de la etapa neonatal es la presencia de un sistema inmune aun en desarrollo y por tanto una susceptibilidad mayor a las enfermedades infecciosas, sin embargo, cuando se requiere dar tratamiento farmacológico se deben considerar las características

metabólicas del recién nacido pues estas pueden interferir directamente con la farmacocinética y farmacodinamia de cada medicamento.

Consideraciones farmacocinéticas en los neonatos

Los procesos farmacocinéticos ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) generalmente se muestran disminuidos en el recién nacido, por esta razón se deben considerar al momento de realizar una prescripción. Las fuentes principales de variación farmacocinética han sido identificadas como: tamaño, edad y función del órgano. El tamaño es una de las variables más utilizada para determinar la dosis en neonatos, esto a pesar de que la variación del peso con relación a la edad es grande. Por sí solo, el tamaño es insuficiente para describir parámetros como el aclaramiento y por tanto se requiere adicionar un efecto de maduración proporcionado por la edad. Además uno de los papeles más importantes lo desempeña la función orgánica de aquellos órganos encargados de realizar procesos como el metabolismo o la eliminación de los fármacos, pues esta función orgánica puede verse comprometida por enfermedades críticas.^(4,5)

A continuación se describen cada uno de los procesos farmacocinéticos considerando como base las principales características presentes en los recién nacidos que pueden afectarlos.

Absorción

Uno de los principales factores que afecta a la absorción en neonatos es el flujo sanguíneo, especialmente en administraciones intramusculares o subcutáneas. Cuando existe una escasa masa muscular y se aplica una inyección, la absorción es irregular y escasamente predecible debido a que el fármaco permanece un tiempo más prolongado en el músculo y su absorción es más lenta. La mayoría de los neonatos ubicados en el servicio de terapia intensiva padecen complicaciones relacionadas a la vida de nacimiento o inclusive son mayormente propensos a enfermedades crónicas; algunas de las patologías recurrentes capaces de modificar la absorción se encuentran relacionadas a trastornos vasculares como la insuficiencia cardíaca o vasoconstricciones.⁶

Otros factores que pueden afectar a la absorción de un fármaco son aquellos que derivan de la vía enteral como la función gastrointestinal (puede verse afectada por padecimientos como la diarrea o el vómito) y la composición de la flora bacteriana. En los neonatos la vía gastrointestinal presenta algunas diferencias bioquímicas y fisiológicas que son importantes al momento de la administración de un medicamento, uno de ellos es la acidez gástrica tanto en producción como secreción, al nacer el pH se encuentra normalmente entre 6 y 8; incrementándose en los primeros 10 días vida, en aquellos clasificados como lactantes prematuros, la secreción del ácido gástrico presenta una mayor lentitud que aquellos nacidos a término; esto puede influir directamente en la presencia de fármacos clasificados como bases débiles pues se presentarían en una mayor proporción como compuestos ionizados.^(4,6)

La velocidad de vaciamiento gástrico es otro factor de la función gastrointestinal que afecta la absorción, pues en los neonatos este puede prolongarse de 6 a 8 horas en el primer día de vida y también puede verse afectado por la presencia de alimento, como es el caso de los alimentos azucarados donde estos retrasan el vaciamiento gástrico. El retraso del vaciamiento gástrico provoca que aquellos fármacos administrados por la vía oral y que tienen por objetivo ser

absorbidos a nivel gástrico pero que además poseen la característica de un tiempo máximo de absorción escaso tengan una absorción más rápida.⁶

Además, la composición de la flora bacteriana influye en la motilidad gastrointestinal, el metabolismo de las sales biliares, nutrientes y de los fármacos; su composición es dependiente de la edad del paciente, del tipo de nacimiento, su alimentación y de la farmacoterapia implementada. En el recién nacido se ven disminuidas la capacidad metabólica y la función de la microflora intestinal ya que es aún inmaduro. La flora bacteriana puede verse afectada por fármacos como los antibióticos administrados de forma concomitante. Asociado a esto también existen microorganismos que pueden dañar la función gastrointestinal, provocando vómito (impide de manera inadvertida la absorción de medicamento al ser expulsado del organismo), diarrea, peristaltismo aumentado o disminuido, etc. Algunos fármacos que se absorben principalmente en el intestino delgado pueden variar su absorción y afectar su efecto terapéutico pues el peristaltismo del recién nacido es irregular y generalmente más lento.^(4,6)

Cuando el movimiento intestinal es lento, puede ocasionar una mayor absorción del fármaco y también un mayor riesgo de toxicidad; mientras que si el movimiento es mayor puede ocasionar el efecto contrario debido a la disminución de la superficie de contacto y llevar a concentraciones no efectivas provocando la falla terapéutica.⁴

Los mecanismos por los cuales los fármacos son absorbidos dependen en gran parte de la vía de administración utilizada, mientras que la utilización de catéteres con administración continua no posee una cualidad de absorción, el resto de las vías como intramuscular, subcutánea, tópica, oral, rectal o inclusive la vía inhalatoria poseen grados diferentes de absorción asociados al diseño de su tecnología farmacéutica y a su vez de la superficie o tejido con el cual tiene contacto el medicamento. En los neonatos, y aún más en los prematuros, la piel puede ser dañada o lesionada con facilidad por las grandes cantidades de agua que contiene; el riesgo de implementar aplicaciones tópicas radica en que el neonato puede desencadenar efectos tóxicos ya que en cuestión del área de superficie del recién nacido es aproximadamente tres veces mayor que la del adulto y esto puede a su vez triplicar la biodisponibilidad de la dosis tópica.^(4,6)

Como última instancia existe la posibilidad de que el neonato reciba parte de la dosis de un fármaco a través de la leche materna y debido a esto presentar efectos adversos asociados a medicamentos no prescritos para el recién nacido sino para la madre. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de las propiedades fisicoquímicas de los fármacos empleados durante la lactancia ya que puede ser una vía de entrada con un riesgo considerable.⁶

Distribución

Este parámetro depende de diversos factores como el volumen de agua (líquido intracelular y extracelular) en los organismos, en los neonatos este nivel tiende a ser marcadamente mayor, alrededor del 70% de su peso corporal y puede aumentar cerca del 85% cuando el neonato es pequeño. Además, respecto al líquido extracelular en los neonatos corresponde al 40% del peso corporal. Existen gran cantidad de fármacos que se difunden a través de los espacios extracelulares utilizando el agua como un vehículo; a lo largo del desarrollo los volúmenes de distribución de los fármacos pueden variar, por lo que se puede concluir que la edad es una variable determinante. Al

aumentar el volumen de distribución (Vd) se puede alterar la penetración en los tejidos y la depuración de medicamentos, siendo este tipo de alteraciones de gran importancia en aquellos fármacos con propiedades hidrosolubles.^(4,6)

La composición de la grasa corporal en el neonato es aproximadamente del 0.5% y se ve incrementada desde el nacimiento hasta un 15-20% a los seis meses de edad. Esta composición también es importante en la distribución de los fármacos, y debe considerarse en aquellos órganos que tienden a acumular concentraciones elevadas de fármacos liposolubles retrasando su eliminación.⁵

Otro de los factores más importantes es la unión a proteínas plasmáticas, debido a que muchos fármacos se unen a estas para desplazarse dentro del organismo y llegar a su sitio de acción. Una de las principales proteínas de transporte es la albúmina, ya que es la que tiene mayores propiedades de fijación y transporte de medicamentos; sin embargo, en los neonatos esta unión es mucho menor. Las concentraciones de albúmina pueden verse afectadas por fallas orgánicas como lo es una disfunción del hígado; cuando las concentraciones de albúmina se encuentran disminuidas, los fármacos que posean la característica de ser transportados por esta se encontrarán libres afectando directamente la estancia del fármaco en el organismo.^(4,6)

La unión a proteínas puede verse reflejada en el Vd y la depuración corporal del fármaco. Existen moléculas endógenas y exógenas que tienen afinidades de unión a diferentes sitios de la albúmina, sin embargo, la principal problemática se refleja cuando dos o más moléculas compiten por un mismo sitio de unión, cuando una molécula posee mayor afinidad que otra por un mismo sitio es posible que desplace a la anterior generando así interacciones importantes a nivel de fijación y transporte. Algunos fármacos que compiten por los sitios de unión muestran este tipo de interacción, convirtiendo en un riesgo importante la implementación de la polifarmacia en el recién nacido. Una molécula endógena que puede presentar este tipo de interacción es la bilirrubina sérica la cual puede incrementar por razones fisiológicas o patológicas y que puede desplazar a diversos fármacos al competir por el mismo sitio de unión causando toxicidad por el fármaco libre. Así mismo los fármacos de naturaleza ácida pueden desplazar a la bilirrubina del sitio de unión aumentando el riesgo de una probable lesión cerebral.⁶

La interacciones ocasionadas por desplazamientos de los sitios de unión a proteínas tiene repercusiones importantes en el recién nacido, como un ejemplo se puede decir que si un fármaco disminuye de un 99% a un 98% el resultado sería la duplicación de la concentración del fármaco libre del 1% al 2% aumentando el riesgo de aparición de toxicidad. La fijación a la albúmina no es la única que existe, pues dentro de las proteínas de transporte también se pueden encontrar las alfa-1-glicoproteína ácida, sin embargo, ambas comparten la característica de encontrarse en bajos niveles conllevando a que grandes cantidades de fármaco se encuentren libres en el organismo y así aumentar el riesgo de presentar efectos adversos.⁶

Metabolismo

El proceso de metabolismo de los fármacos es llevado a cabo mayoritariamente en el hígado. Sin embargo, en el neonato las concentraciones de enzimas oxidasas que son dependientes del citocromo P450 de función mixta y de las enzimas de la conjugación son de alrededor del 50-70%

de las del adulto. La reacción de fase II como la conjugación de ácido glucurónico no alcanza los valores del adulto hasta los 3 o 4 años de vida. Por estas razones los neonatos tienen una capacidad de metabolismo limitada y si esto además se suma a aquellos fármacos que poseen depuraciones lentas y vidas medias prolongadas, pueden aumentar el tiempo de estancia dentro del organismo e incrementar a su vez el riesgo de alcanzar concentraciones tóxicas, por tanto es importante considerar un ajuste pertinente en la prescripción para determinados fármacos.^{4,6}

La gran parte de la actividad metabólica está generalmente reducida en el recién nacido incluyendo a las reacciones de biotransformación de fase I (estas son aún más reducidas en los prematuros), que no alcanzan los valores de los adultos hasta los 2 a 3 años de edad, la hidroxilación se encuentra muy reducida en los primeros meses mientras que la des-alquilación tiene menor grado de reducción en comparación al adulto. De las reacciones de conjugación, la sulfatación es la única actividad enzimática totalmente madura al momento del nacimiento; en general la actividad enzimática se va incrementando de forma gradual hacia el primer año de vida en conjunto con las proteínas plasmáticas.⁴

Las reducciones en el metabolismo hepático y en la eliminación renal, por lo general, modifican el intervalo de dosificación para mantener las concentraciones de los fármacos dentro del intervalo terapéutico, evitando así que las concentraciones del fármaco libre se acumulen llegando a niveles altos que puedan provocar efectos indeseados.⁵

Excreción

Los fármacos son eliminados del organismo de manera inalterada en la mayoría de los casos o como metabolitos activos o inactivos.⁴ Las vías de eliminación más importantes están compuestas por los sistemas hepatobiliar, renal y respiratorio, los cuales experimentan diferentes grados de madurez posterior al nacimiento. El riñón es el principal órgano excretor de fármacos, este inicia su maduración durante el embarazo y termina durante la primera infancia. El aclaramiento hepatobiliar mediante isoenzimas del citocromo P450 está presente en el neonato a término y alcanza aproximadamente el 85% del nivel del adulto a las 44 semanas de edad gestacional corregida.⁵

La eliminación de los fármacos depende al igual que otros procesos farmacocinéticos de otros factores como el índice de filtración glomerular, el cual es mucho menor en el recién nacido antes de las 34 semanas de gestación que los nacidos a término (en ellos representa un valor de entre el 30 o 40% del adulto).⁶ La tasa de filtración glomerular alcanza el 10% de su valor maduro a las 25 semanas, el 35% a término y el 90% del valor del adulto al año de edad. Además a su vez este es menor al de los lactantes mayores.⁵ Este índice se calcula por medio de la superficie corporal. Durante la primera semana de vida el índice de filtración glomerular y el flujo plasmático renal se incrementan cerca de un 50%, a la tercera semana un 50-60% del valor del adulto y de los 6 a los 12 meses alcanzan el valor de un adulto; por tanto, aquellos fármacos que dependen mayoritariamente de la función renal, son depurados de forma enlentecida en las primeras semanas de vida.⁶

La reducción en la tasa de filtración glomerular tiene consecuencias directas en el ajuste de los intervalos de dosificación de los fármacos eliminados a través del aclaramiento renal (a la capacidad que tiene el organismo de limpiar la sangre de los fármacos u otras sustancias se le denomina

aclaramiento). El aclaramiento es importante ya que interviene en la determinación de las dosis de mantenimiento o la velocidad de infusión de los fármacos.⁵

Los fármacos se excretan principalmente por filtración glomerular y secreción tubular activa y estos siguen los mismos pasos y/o mecanismos de los productos del metabolismo intermediario, de esta manera los fármacos filtrados por el glomérulo sufren un proceso de reabsorción tubular pasiva. Además la filtración glomerular depende de la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas (solo la fracción libre del fármaco puede ser filtrada), el flujo sanguíneo renal y la superficie de filtración; por tanto, existen diferencias interindividuales debido a que estos factores son modificados con la maduración (Ej. Un recién nacido de menos de 34 semanas posee menos nefronas que un recién nacido a término; así mismo la velocidad de filtración glomerular y el flujo renal alcanzan los valores del adulto a los 2 años de vida).⁴

Consideraciones farmacodinámicas en los neonatos

Para evaluar las implicaciones farmacodinámicas de los medicamentos en los neonatos es primordial comprender que *“los niños no son adultos pequeños”* y a su vez *“los bebés no son niños pequeños”*, durante el desarrollo de los seres humanos, los órganos y las vías metabólicas experimentan procesos de maduración progresivos desde el momento de su nacimiento; pues se considera que el desarrollo de células, tejidos y órganos involucrados en el metabolismo de fármacos en adultos es completo, mientras que en los recién nacidos este desarrollo es cambiante con el paso del tiempo y muy variable. Se considera que aproximadamente alrededor del 65% de los medicamentos utilizados para tratar a los recién nacidos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) no contienen una indicación específica en su etiqueta para la implementación de un tratamiento en esta etapa de la vida y es necesario realizar ajustes para optimizar su administración. Además otro factor importante se encuentra en la misma formulación del medicamento, pues este último contiene excipientes capaces de ser potencialmente dañinos en algunas ocasiones presentando efectos relacionados a la toxicidad.⁷

Los regímenes de dosificación en neonatos por lo general derivan empíricamente de las experiencias con adultos mediante una extrapolación lineal que se basa en el peso corporal. Los procesos de desarrollo en el neonato son considerados altamente dinámicos, es posible que esta gran variabilidad interfiera en más de una ocasión en los tratamientos implementados y provoquen la aparición de efectos no deseados (toxicidad) o inclusive provocar una falla terapéutica; sin embargo, también debe considerarse que al encontrarse en una unidad de cuidados intensivos existen factores ambientales, enfermedades concomitantes (incluidas malformaciones o lesiones) y la administración de otros medicamentos que pueden interferir en los tratamientos.⁷

Para los antibióticos en particular además de las alteraciones fisiopatológicas o del desarrollo del neonato también se deben considerar las interacciones farmacodinámicas entre el antibiótico y el microorganismo, los dos parámetros principales en esta interacción son la susceptibilidad del microorganismo (relacionada directamente con la concentración mínima inhibitoria; MIC), y las características de destrucción del antibiótico (antibióticos: tiempo dependientes, concentración dependientes o exposición dependientes). Los objetivos farmacodinámicos comunes en los

antibióticos son las concentraciones de fármaco libre de tiempo que está por encima de la MIC en el sitio de infección ($F_t > MIC$), la concentración máxima sobre la CMI (C_{max}/MIC) y el área bajo la curva sobre MIC (AUC/MIC), respectivamente.⁸ Los neonatos tienen reservas de grasa corporal relativamente reducidas y una medida de agua total corporal más elevada en comparación con el de los bebés de término, además tienen un número reducido de nefronas y a menudo están expuestos a medicamentos potencialmente nefrotóxicos. Los bebés prematuros tienen un mayor riesgo de sobredosis debido a una función renal inmadura, especialmente cuando el peso al nacer es menor de 1500 g.⁷ Por estas razones los recién nacidos prematuros requieren de estrategias de farmacovigilancia adaptadas a sus diferentes etapas de su desarrollo y se necesitan más estudios al respecto.

Periódicamente el uso de antibióticos es habitual en el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias, existen una amplia gama de antibióticos que son utilizados en monoterapia o en esquemas combinados de los mismos para la erradicación de los patógenos causantes de las infecciones bacterianas.

Infecciones

Infección bacteriana

Se define como la invasión y multiplicación de gérmenes en el cuerpo, en este caso específicamente de bacterias. Las infecciones comienzan en cualquier parte del cuerpo y a veces pueden diseminarse por el organismo causando merma en la salud de quien la padece. Normalmente cuando el sistema inmunitario es fuerte puede combatir dichas infecciones, sin embargo, en la mayoría de los casos lo más común es recibir un tratamiento antibacteriano.⁹

Clasificación de las infecciones perinatales

Infecciones adquiridas en el útero

Son aquellas en las cuales se lleva implícita una infección materna, sintomática o no sintomática; en la mayor parte de los casos estas afectan las vías respiratorias, tracto urinario y gastrointestinal, y la más frecuente vía de infección que es la hematógena.¹

Infecciones adquiridas por la vía de nacimiento

Incluyen aquellas relacionadas con la ruptura prematura de membranas y aquellas que se asocian al tipo de nacimiento ya sea por una infección uterina al momento del parto o relacionada a un procedimiento quirúrgico por el nacimiento.¹

Infecciones adquiridas en el periodo neonatal

Son aquellas que se relacionan con la edad gestacional, el peso al nacimiento, patologías adyacentes de carácter no infeccioso, procedimientos especiales, deficiencia en las medidas profilácticas y relacionadas con el control hospitalario.¹

Uno de los principales ejemplos de infección tratados en la unidad de cuidados intensivos neonatales es la sepsis neonatal la cual puede ser clasificada en temprana o tardía, y cada una de estas posee características que deben ser consideradas primordialmente para brindar un tratamiento adecuado.

Sepsis neonatal

Es una infección invasiva, generalmente de carácter bacteriano producida durante el periodo neonatal. Los signos son múltiples e inespecíficos, incluyen la disminución de la actividad espontánea, succión menos enérgica, apnea, bradicardia, inestabilidad térmica, dificultad respiratoria, vómitos, diarrea, distensión abdominal, inquietud, convulsiones e ictericia. El diagnóstico es clínico y se confirma mediante cultivos. Sin embargo, la sepsis también puede ser generada por hongos o virus en el torrente sanguíneo.¹⁰

Sepsis temprana

Por lo general se debe a microorganismos adquiridos intraparto, es conocida también como sepsis de transmisión vertical cuando son causadas por gérmenes localizados en el canal genital materno y contaminan al feto por vía ascendente o por contacto directo del feto con secreciones contaminadas al pasar por el canal de parto. La mayoría de los recién nacidos presentan síntomas dentro de las primeras 6 horas del parto. (≤ 3 días desde el nacimiento)¹⁰

Sepsis tardía

Por lo general se contagia del ambiente, están incluidas las infecciones nosocomiales, las cuales son producidas por microorganismos localizados en el ambiente de hospitalización y que colonizan al niño a través del personal sanitario y/o por el material de diagnóstico y/o tratamiento contaminados. (después de 3 días)¹⁰

Causalidad de la sepsis

De acuerdo con la Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal existen factores de riesgo, que son base fundamental para aumentar la probabilidad de aparición de sepsis neonatal temprana o tardía (Ver Cuadro 1); además, el neonato puede presentar una serie de signos con mayor valor predictivo a sepsis como: dificultad de alimentación, convulsiones, temperatura axilar ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ o $\leq 35.5^{\circ}\text{C}$), cambio en el nivel de actividad, taquipnea/frecuencia respiratoria (≥ 60 rpm), disociación del tórax grave, quejido y cianosis.¹¹

Cuadro 1. Factores de riesgo para sepsis neonatal¹¹

Sepsis neonatal temprana	Sepsis neonatal tardía
<ul style="list-style-type: none"> • Falta de cuidados prenatales • Infección invasiva por estreptococo del grupo B en hijos previos • Colonización por estreptococos del grupo B materno, bacteriuria o infección en el embarazo actual • Ruptura de membranas antes del trabajo de parto • Parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación) • Bajo peso al nacer • Sospecha o confirmación de ruptura prematura de membranas durante más de 18 horas en el parto prematuro • Fiebre intraparto superior a 38°C • Sospecha o confirmación de corioamnionitis • Tratamiento antibiótico parenteral dado a la mujer por infección bacteriana invasiva confirmada o sospechada en cualquier momento durante el trabajo de parto, o en los periodos de 24 horas antes y después del nacimiento (esto no se refiere a la profilaxis antibiótica intraparto) • Infección sospechada o confirmada en otro neonato en el caso de un embarazo múltiple • Obesidad materna 	<ul style="list-style-type: none"> • Cateterismo prolongado • Ventilación mecánica (presión positiva en la vía aérea o cánula endotraqueal) • Falta de alimentación enteral • Patología del tracto gastrointestinal (incluida la enterocolitis necrosante) • Neutropenia • Concentraciones séricas basales disminuidas de suero de inmunoglobulina G • Hiperalimentación • Duración prolongada de nutrición parenteral • Estancia hospitalaria prolongada • Bajo peso • Retraso en el tiempo para recuperar el peso al nacer • Conducto arterioso permeable • Colonización materna por estreptococos del grupo B (predominantemente el serotipo III)

Como parte complementaria previa al diagnóstico de sepsis neonatal, la Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal publicada por el CENETEC (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud), propone un algoritmo para determinar un posible diagnóstico de sepsis neonatal. (Figura 1)

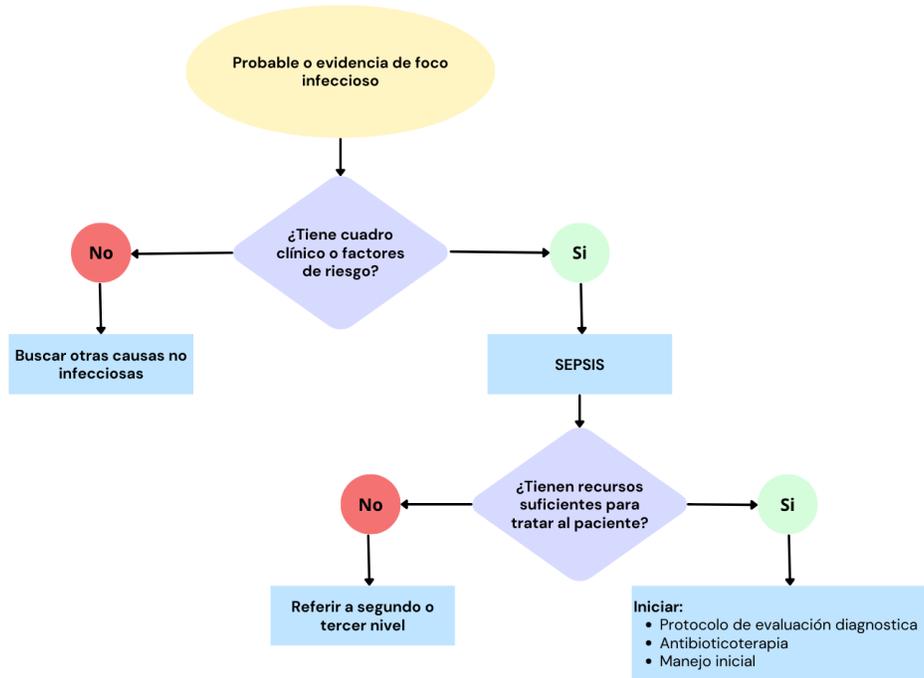


Figura 1. Algoritmo de sospecha de sepsis neonatal (GPC-SS-283-19)¹¹

Microorganismos involucrados en la sepsis neonatal

Existen diversos microorganismos causantes de la sepsis neonatal temprana y tardía, según la guía de práctica clínica (GPC-SS-283-19) para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal las bacterias grampositivas y gramnegativas más comunes son (Figura 2).¹¹

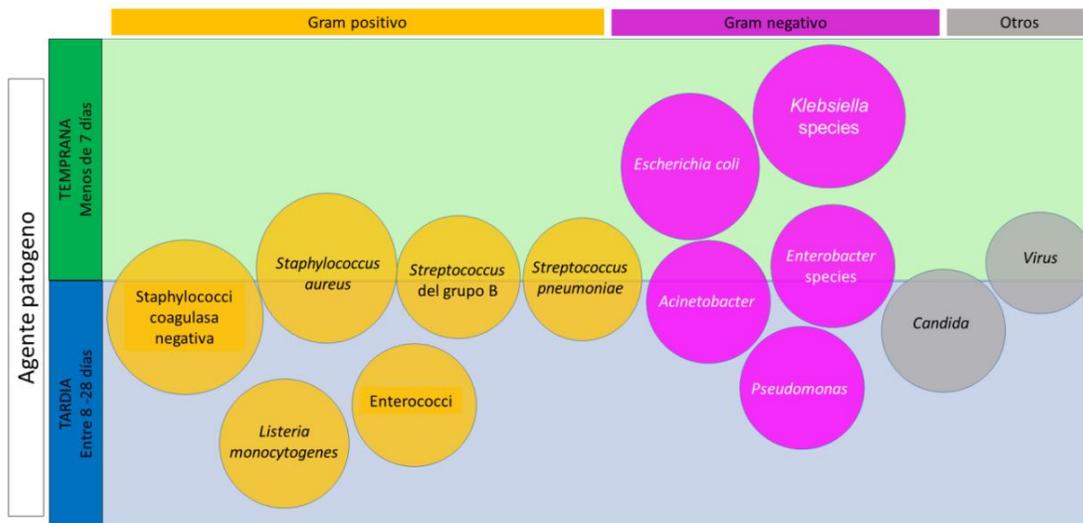


Figura 2. Agentes patógenos más comunes en sepsis neonatal (GPC-SS-283-19; 2019)¹¹

Objetivo del tratamiento de la sepsis neonatal

El objetivo principal del tratamiento antibiótico contra la sepsis neonatal ya sea temprana o tardía es la eliminación del microorganismo patógeno causante de la enfermedad, el uso de antibióticos es la herramienta principal, sin embargo, es importante que estos se usen de manera adecuada, de lo contrario puede ocasionar un resultado no favorable. Los antibióticos en general poseen mecanismos de acción específicos por los cuales inhiben la replicación bacteriana y promueven la muerte de las bacterias, dicho lo anterior, se puede considerar un segundo objetivo eliminar al patógeno causando la menor cantidad de efectos negativos en el paciente.

Recomendaciones del manejo de sepsis neonatal según la GPC-SS-283-19

- i. Considerar los factores de riesgo para sepsis neonatal temprana y tardía antes de definir el tratamiento.
- ii. El uso de probióticos reduce la incidencia de enterocolitis necrosante y la mortalidad por sepsis, sin embargo, debido a la falta de consenso sobre la posología, tipo de probiótico y duración del tratamiento en la sepsis neonatal, no se puede recomendar como una terapia estándar.
- iii. En recién nacidos prematuros, se recomienda no administrar profilácticamente inmunoglobulina estándar para disminuir la aparición de sepsis o la mortalidad.
- iv. La pentoxifilina puede considerarse, en caso de contar con el recurso, como terapia adyuvante en el recién nacido prematuro con sepsis neonatal.
- v. El uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-FEC) no debe considerarse como tratamiento de rutina.
- vi. Los recién nacidos que sufren de sepsis neonatal enfrentan un mayor riesgo de muerte prematura y alteraciones neurológicas.¹¹
- vii. Existen complicaciones:
 - a. Corto plazo
 - A. Choque séptico
 - B. Meningitis
 - C. Enterocolitis necrosante
 - D. Síndrome de dificultad respiratoria
 - E. Hemorragia intraventricular
 - F. Leucomalacia periventricular
 - G. Disfunción orgánica múltiple
 - b. Largo plazo
 - A. Alteraciones en el neurodesarrollo (dificultad en el aprendizaje, parálisis cerebral)
 - B. Sordera o hipoacusia
 - C. Alteraciones en la visión
 - D. Ceguera
 - E. Displasia broncopulmonar

Además dentro de las complicaciones existe la posibilidad de que los pacientes tratados con antibióticos adquieran nuevas infecciones donde puede requerirse un monitoreo cerrado de los antibióticos y de esta manera identificar con mayor detalle la causalidad de las complicaciones relacionadas al uso de antibióticos.

Antibióticos

Antibioterapia

De manera general se puede definir como aquel o aquellos esquemas terapéutico(s) empleados para el tratamiento de enfermedades infecciosas ocasionadas por microorganismos patógenos. Sin embargo, la definición suele enfocarse con mayor énfasis en la antibioticoterapia cuya definición se textualiza como “la terapia farmacológica empleada para el tratamiento de enfermedades infecciosas ocasionadas por bacterias”.¹²

Antibioterapia adecuada

Se le conoce de esta manera al régimen terapéutico con actividad demostrada in vitro frente al microorganismo causal. Por ejemplo, cuando el microorganismo aislado de la muestra clínica es sensible al tratamiento empírico inicialmente prescrito. Sin embargo, el perfil de sensibilidad del microorganismo (S:sensible; I:intermedio o R:resistente) no aporta información sobre la dosificación más apropiada, y puede existir la posibilidad de que al prescribir el antibiótico al cual la bacteria diana es sensible, la evolución clínica no sea favorable. Por tanto, la idoneidad del tratamiento no solo está condicionada a una adecuada selección del antibiótico (microorganismo sensible in vitro), sino que también va a depender del régimen de dosificación utilizado¹³

Antibioterapia óptima

Se le conoce como la selección del antimicrobiano y el régimen de dosificación adecuados que consiguen los mejores resultados clínicos con los mínimos efectos adversos para el paciente y el mínimo impacto en el desarrollo de resistencias.¹³

Antibioterapia en la terapia intensiva

Dentro de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) tanto neonatal como la terapia adulta se encuentran los pacientes cuyos diagnósticos y situación física requieren de cuidados y procesos especiales en los cuales se requiere una invasión de las barreras defensivas mecánicas del paciente, ya sea por el uso de catéteres, entubación endotraqueal, etc. En estas unidades se concentran poblaciones bacterianas con mayor probabilidad de resistencia a los antimicrobianos y además se dan circunstancias que pueden facilitar la transmisión de enfermedades infecciosas entre pacientes, ocasionada por prácticas deficientes de higiene por parte del personal o por otro tipo de vectores, desarrollando así infecciones con una dificultad de tratamiento mayor. Así mismo puede aumentar la mortalidad relacionada a la sepsis cuando el antimicrobiano utilizado inicialmente no es adecuado.¹⁴

Los neonatos desde su hospitalización en una Unidad de Cuidado Intensivos Neonatales (UCIN), están expuestos a una gran variedad de medicamentos, el uso de antimicrobianos en este tipo de pacientes se debe a que presentan alto riesgo de adquirir infecciones graves, debido a factores como

su inmadurez inmunológica, una delgada barrera cutánea, la reducida respuesta humoral y la disminuida diversidad de su microbiota intestinal.¹⁵

Investigaciones previas sugieren que se han diseñado estrategias para reducir la resistencia a los antimicrobianos en las UCI, dichas estrategias requieren políticas estrictas en el uso de los antibióticos, tales como la reducción de la duración de la profilaxis antibacteriana quirúrgica y en el trauma, así como el uso de una rotación periódica de antimicrobianos empíricos. Estudios previos realizados muestran que existe una relación entre la duración del tratamiento antibiótico y el desarrollo de la resistencia bacteriana posicionando esta característica como un factor desencadenante.¹⁴

Una de las estrategias más importantes que se ha llevado a cabo se ha denominado “**de-escalamiento**”: en los pacientes con infecciones graves se procede a la toma de las muestras bacteriológicas apropiadas y se inicia un esquema antimicrobiano empírico de amplio espectro; una vez identificado el agente se reduce el espectro de la terapia mediante la suspensión de los antimicrobianos innecesarios y eventualmente la modificación del antibacteriano activo por otro de espectro más estrecho, si ello es posible”.^(14,16)

Es un aspecto fundamental considerar las dosis e intervalos de dosificación empleados en la administración adecuada de la antibioterapia, con la finalidad de obtener los mayores beneficios traducidos en la supresión máxima del inoculo bacteriano y conjuntamente reducir la ventana de selección de mutaciones en las bacterias evitando en la medida de lo posible el desarrollo de resistencia bacteriana.

En México se cuenta con la Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal la cual busca establecer un referente a nivel nacional que oriente la toma de decisiones en el ámbito clínico basada en la mejor evidencia posible para segundo y tercer nivel de atención denominada por el código GPC-SS-283-19.

Guía de práctica clínica en sepsis

Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal GPC-SS-283-19

Dentro de la GPC-SS-283-19 se ofrecen una serie de recomendaciones para el manejo de la sepsis neonatal que responden a interrogantes como:

- a) Con respecto a la antibioterapia empírica en sepsis neonatal temprana ¿Qué régimen debe preferirse respecto a la mortalidad, comparando ampicilina más un aminoglucósido (gentamicina o amikacina) contra ampicilina con cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, entre otras)?.

Se deben monitorear las tasas de fracaso terapéutico y los perfiles de sensibilidad a los antibióticos de los microorganismos identificados en cada institución, para guiar de forma más precisa la selección de esquemas antibióticos de primera línea. (Figura 3; Cuadro 2)¹¹

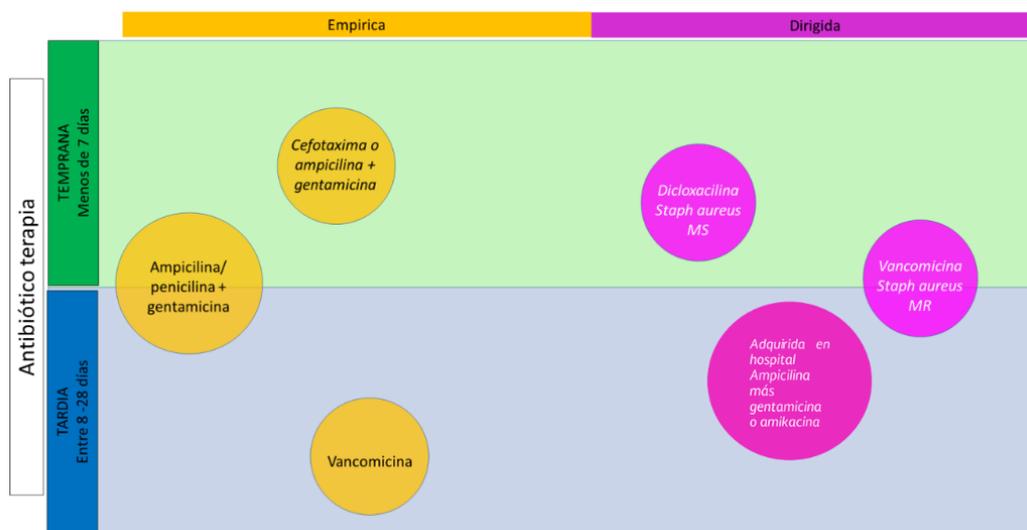


Figura 3. Antibioticoterapia más comúnmente usada en sepsis neonatal (GPC-SS-283-19; 2019)¹¹

Cuadro 2. Antibióticos (dosis por edad postnatal y peso)¹¹

Antibiótico	Dosis para ≤ 7 días de nacido		Dosis para ≥ 8 a 28 días de nacido	
	≤ 2 Kg	> 2kg	≤ 2 Kg	> 2kg
Peso				
Ampicilina	50 mg/Kg/12 h	50 mg/Kg/8 h	50 mg/Kg/8 h	50 mg/Kg/6 h
Penicilina G	25,000 a 50,000 U/Kg/12 h	25,000 a 50,000 U/Kg/12 h	25,000 a 50,000 U/Kg/8 h	25,000 a 50,000 U/Kg/8 h
Dicloxacilina	25 mg/Kg/12 h	25 mg/Kg/8 h	25 mg/Kg/8 h	25 mg/Kg/6 h
Gentamicina	5 mg/Kg/48 h	4 mg/Kg/24 h	4 a 5 mg/Kg/24 a 48 h	4 a 5 mg/Kg/12 a 24 h
Cefotaxima	50 mg/Kg/12 h	50 mg/Kg/8 o 12 h	50 mg/Kg/12 h	50 mg/Kg/8 h
Vancomicina	10 a 15 mg/Kg/8 a 12 h	10 a 15 mg/Kg/8 o 12 h	10 a 15 mg/Kg/8 a 12 h	10 a 15 mg/Kg/6 a 8 h
Anfotericina B	1 mg/Kg/24 h	1 mg/Kg/24 h	1 mg/Kg/24 h	1 mg/Kg/24 h

- Se recomienda iniciar en el recién nacido pretérmino y a término como esquema antibiótico inicial (empírico) para infección neonatal temprana: ampicilina más un aminoglucósido (gentamicina o amikacina)
- Usar las cefalosporinas de tercera generación en monoterapia o combinadas como antibioterapia de segunda línea
- Agregar en sepsis bacteriana por gramnegativos otro antibiótico activo contra este tipo de bacterias (cefepime, cefotaxima o carbapenémico, entre otros)
- Indicar dicloxacilina más gentamicina en sospecha de infección por *Staphylococcus* sensibles a metilina (MS) (pústulas cutáneas extendidas, absceso y onfalitis, agregado a los signos de sepsis), en lugar de penicilina más gentamicina

- Indicar vancomicina para recién nacidos con infecciones por *Staphylococcus aureus* metilino resistente (MR) como manejo de primera línea

b) En caso de no contar con gentamicina o cefalosporinas de tercera generación, se debe:

Considerar el uso de amikacina o de piperacilina con tazobactam como monoterapia en casos de resistencia conocida al tratamiento estándar.

c) En pacientes con infección asociada a cuidados de la salud (IACS):

- Se deben considerar a los microorganismos bacterianos como causantes de la IACS, para lo cual, se pueden emplear diferentes combinaciones, que incluyan:
 - Cefalosporinas de 3ra y 4ta generación (cefotaxima y cefepima, respectivamente, entre otras),
 - Carbapenémico (meropenem, imipenem, entre otros), o
 - Vancomicina en caso de ser oxacilino resistente
- Se debe considerar la flora nosocomial y la susceptibilidad reportada al menos en los últimos 5 años
- Ertapenem no de forma empírica pues su espectro no cubre *Pseudomonas*
- En caso de identificarse *Candida spp*, debe usarse anfotericina B, de preferencia liposomal o de dispersión coloidal

d) En circunstancias especiales (prematuridad, lesión renal, entre otras):

- Se deben ajustar los aminoglucósidos de acuerdo con la función renal
- La ceftriaxona esta contraindicada en neonatos a término y prematuros con hiperbilirrubinemia o que reciban calcio
- Debe ajustarse el tratamiento en pacientes con condiciones especiales al nacimiento
 - Defectos de pared abdominal (gastrosquisis y onfalocele)
 - Malformaciones de vías urinarias (hidronefrosis)
 - Defectos del tubo neural que ameriten colocación de válvula de derivación ventriculoperitoneal

e) Tiempo por el cual debe considerarse el tratamiento antibiótico:

- Se recomienda continuar el tratamiento por 7 a 10 días, en caso de ser el resultado de los hemocultivos positivos o en cultivos negativos, pero con sospecha de sepsis neonatal temprana sin meningitis
- En recién nacidos con sospecha de infección inicial, con baja probabilidad clínica de infección, laboratorios normales y hemocultivos negativos, se recomienda

suspender el tratamiento antibiótico entre las 36 y 72 h, dependiendo de la disponibilidad de los resultados microbiológicos

- En caso de considerar el uso de los antibióticos más allá de las 36 h, a pesar de los hemocultivos negativos, se debe revalorar al paciente cada 24 h, para considerar suspender los antibióticos
- Considerar suspender los antibióticos a las 36 h en neonatos cuyos niveles de la PCR se estabilicen, presenten cultivos negativos, la sospecha de infección inicial no tenga sustento y mejoren sus condiciones clínicas.¹¹

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Materno Infantil Josefa Ortiz De Domínguez

El Hospital Materno Infantil Chalco “Josefa Ortiz De Domínguez” perteneciente al Instituto de Salud del Estado de México (ISEM) es un hospital de segundo nivel de atención especializado en la atención materno-infantil ubicado en Jazmín 10, Santa María, 56623 Santa Catarina Ayotzingo, Chalco; Estado de México, posee una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) que cuenta con 7 camas (cunas), de las cuales solo una es un cuarto aislado. El hospital cuenta también con servicios de área clínica como: hospitalización pediátrica y materna, alojamiento conjunto, infectología (no se cuenta con un infectólogo), urgencias, unidad de tococirugía, Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, área COVID, consulta externa, módulo de lactancia materna, banco de sangre, banco de leche, laboratorios, radiología, vacunas, biomédica y una farmacia subrogada.

Dentro de la UCIN se reciben los pacientes neonatos en estado delicado o crítico provenientes de la unidad de tococirugía, la mayoría de estos pacientes presentan problemas al nacer y requieren apoyo especial como soporte vital, pueden presentar enfermedades o circunstancias que pongan en riesgo su vida. Dentro de esta unidad se trata la sepsis neonatal y su principal referencia sobre su manejo es la Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC).

Planteamiento del problema

Uno de los retos principales dentro de una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), es el tratamiento pluripatológico de los pacientes hospitalizados, como parte de estas patologías se encuentran las enfermedades infecciosas ocasionadas por bacterias, ya sean adquiridas por problemas relacionados con la vía de nacimiento, infecciones adyacentes dentro del útero materno o aquellas que son adquiridas mediante la estancia hospitalaria, dentro de las más frecuentes se encuentra la sepsis neonatal.

En el estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) en México sobre calidad en la atención de las UCIN, se reportó como un indicador la presencia de sepsis neonatal la cual es una de las principales causas de mortalidad neonatal; en este estudio se habla de un inicio de antibiótico correcto con un tratamiento empírico aceptable en la mayoría de los hospitales con un 81.9% como estimación conjunta de cumplimiento, sin embargo, el diagnóstico no se completa adecuadamente

y no se orientan medidas útiles para el tratamiento de sepsis tardía, además, en los 28 hospitales que se evaluaron existía mucha heterogeneidad sobre su manejo, mencionando que los hospitales del sur poseen un menor cumplimiento de su indicador.¹⁷ En el HMI Josefa Ortiz De Domínguez, se reporta que la antibioterapia para el manejo de esta enfermedad está basado en la Guía de Práctica Clínica (GPC-SS-283-2019), sin embargo, se desconoce el porcentaje de apego a la guía en relación a su tratamiento y por tanto es importante conocerlo, así mismo si hay presencia de errores de medicación o algún otro problema relacionado a la medicación (PRM) durante el uso de la antibioterapia, con la finalidad de identificar las áreas de mejora relacionadas a su manejo.

En la UCIN del HMI Josefa Ortiz De Domínguez se recibe a los pacientes críticos provenientes de la unidad Tococirugía para sus cuidados y atención enfocada en el soporte vital y apoyo respiratorio. En relación al enfoque de la seguridad del paciente se enfatiza siempre en la correcta identificación, comunicación efectiva, el manejo de equipo médico y administración de medicamentos, sin embargo la identificación de eventos adversos relacionada al uso de medicamentos requiere de mejoras y una constante actualización por parte del personal de la salud en general. Así mismo UCIN se emplean tratamientos múltiples para diferentes diagnósticos exponiendo al paciente a procedimientos invasivos y administración de polifarmacia, siendo las principales comorbilidades las relacionadas a complicaciones del sistema respiratorio. Si bien todos los diagnósticos son importantes el presente estudio se concentra en la calidad con la cual se brinda tratamiento para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana y tardía, pues este es uno de los principales diagnósticos causantes de muerte en pacientes críticamente enfermos en los países en vías de desarrollo; cinco millones de pacientes fallecen en el periodo neonatal al año con un porcentaje de 98% en países tercermundistas, las infecciones en neonatos provocan alrededor de 1.6 millones de muertes, siendo la mayoría sepsis y meningitis.¹⁸

Pregunta de investigación

¿Cuál será el porcentaje de apego a la guía de práctica clínica para el manejo de sepsis neonatal (GPC-SS-283-19) en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Materno Infantil Josefa Ortiz De Domínguez?

¿Cuáles son los principales problemas relacionados a la medicación (PRM) en el manejo de la sepsis neonatal dentro del HMI Josefa Ortiz De Domínguez?

Objetivos

Objetivo general

Evaluar la antibioterapia implementada en el tratamiento de sepsis neonatal de acuerdo a la guía de práctica clínica GPC-SS-283-19 dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Materno Infantil Chalco Josefa Ortiz De Domínguez en el periodo Agosto de 2022 a Febrero de 2023.

Específicos:

- Identificar los antibióticos utilizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
- Identificar los principales PRM durante el manejo antibiótico de la sepsis neonatal.
- Determinar el porcentaje de apego que se tiene a la GPC-SS-283-19.

Metodología

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, prolectivo, longitudinal y descriptivo sin grupo control.¹⁹

Población de estudio

Pacientes neonatos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Materno Infantil Josefa Ortiz De Domínguez durante el periodo de Agosto de 2022 a Febrero del 2023.

Criterios de inclusión

- Recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana o tardía.
- Hospitalizados en el período Agosto de 2022 a Febrero de 2023

Criterios de eliminación

- Recién nacidos que durante el periodo de estudio hayan fallecido dentro de la UCIN.
- Recién nacidos que no cursaron por el servicio de UCIN.
- Pacientes ingresados en el servicio de UCIN a los cuales no se les administró antibiótico al menos en la primera semana de estancia.

Variables de estudio

- Tiempo de estancia desde el ingreso a la UCIN hasta su alta del servicio de Hospitalización pediatria.
- De la población (pacientes): peso, edad, sexo, vía de parto, antecedentes, diagnósticos (sepsis temprana o tardía)
- De los medicamentos: los esquemas de antibioterapia utilizados durante su estancia en la UCIN; dosis, vía de administración y días de tratamiento.
- Porcentaje de apego a la guía de práctica clínica.
- Antibioterapia optima. (Se mide en optima y no optima)
- Número de antibióticos prescritos.

Operacionalización de las variables

Cuadro 3. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN
Sexo	Se refiere al género asignado al momento del nacimiento	Cualitativa	M: Masculino F: Femenino
Tiempo de estancia total	Se refiere al tiempo total que transcurre desde el ingreso a la UCIN hasta su alta del servicio de Hospitalización pediatría	Cuantitativa	Días
Tiempo de estancia en la UCIN	Se refiere al tiempo de estancia en la UCIN	Cuantitativa	Días
Número de PRM (problemas relacionados a la medicación) por antibióticos	Se refiere a la cantidad numérica de SRAM (sospecha de reacciones adversas) ocasionadas por antibióticos manifestadas como signos, síntomas y/o alteraciones en pruebas de laboratorio, además duplicidades	Cuantitativa	Cantidad total de PRM
Días de tratamiento totales	Número de días en los cuales se le administro terapia antibiótica sin importar el esquema utilizado	Cuantitativa	Días
Días con ampicilina/ amikacina/ cefotaxima/ vancomicina/ cefepime/ meropenem/ gentamicina	Número de días totales usando el antibiótico prescrito	Cuantitativa	Días
Numero de antibióticos utilizados	Número total de antibióticos administrados durante su estancia total	Cuantitativa	Cantidad total de antibióticos utilizados
Porcentaje de apego a la GPC	Cantidad porcentual posterior a la evaluación del apego a la guía de práctica clínica	Cuantitativa	Porcentaje
Apego a la GPC	Se refiere al veredicto final de cada caso basado en el porcentaje para determinar si existe o no un apego a la GPC	Cualitativa	Si/No

Las variables que se enlistan a continuación son de carácter cualitativo.

Cuadro 4. Variables que relacionan al paciente-antibiótico-diagnóstico

VARIABLE		MEDICIÓN	DEFINICIÓN
Respecto a:	Consideración	Optimo/No optimo	
Huésped	Dosis con respecto al peso	Optimo	Dosis es exacta o se encuentra dentro de un rango permitido con respecto a las recomendaciones en GPC o artículos
		No optimo	Se encuentra por encima o por debajo de la dosis que necesita aun considerando un rango
	Diagnóstico	Optimo	Durante su uso cursa con diagnóstico de sepsis u otra infección
		No optimo	Su uso no está justificado ya que no cuenta con diagnóstico de sepsis u otra infección
Antibioterapia	Interacciones farmacológicas	Optimo	El antibiótico no muestra interacciones o tiene interacciones leves que no ponen en riesgo la vida del paciente
		No optimo	El antibiótico muestra interacciones moderadas-mayores que pueden poner en riesgo la vida del paciente
	Sospechas de Reacciones Adversas (SRAM)	Optimo	El paciente muestra consecuencias leves-moderadas de una reacción adversa o no desarrolla reacciones adversas durante el uso del antibiótico
		No optimo	El paciente muestra una posible reacción adversa grave durante el uso del antibiótico
Microorganismo	Antibiótico contra microorganismo	Optimo	El antibiótico empleado se usa acorde al diagnóstico y los probables microorganismos causantes de este
		No optimo	El antibiótico utilizado no está relacionado con el microorganismo o diagnostico que se busca tratar

Análisis de datos

Determinar frecuencias y realizar estadística descriptiva.

Método

Selección de la población

Se realizó una selección sistemática de la población de estudio aplicando los criterios de inclusión al total de los recién nacidos durante el periodo estipulado, posteriormente del total de los pacientes seleccionados por criterios de inclusión se utilizaron los criterios de eliminación para completar el total de pacientes que fueron incluidos en el estudio.

Recolección de datos

Paciente

Realizar al menos dos pases de visita diarios (visita farmacéutica 8:00 AM; visita médica 12:00 PM) con el objetivo de revisar los expedientes nuevos y de seguimiento; posteriormente se somete a una evaluación a los nuevos expedientes contra los criterios de inclusión; a seguir, recolectar los datos de cada paciente que cumpla con los criterios. Primero recopilar datos de identificación: cama, número de expediente, género, fecha de nacimiento e ingreso, además de datos de relevancia clínica como: antecedentes, factores de riesgo, procedimientos previos (entubación, maniobras de reanimación, etc.), diagnósticos presuntivos y confirmatorios. (Formato 1 anverso y reverso, Anexo 1). Además registrar el peso y talla diarios (Formato 2, Anexo 1), pues al ser pacientes donde existe una variación peso constante, se debe evaluar si las dosis administradas son las adecuadas considerando las características actuales del paciente, estas variaciones en el peso son un factor determinante en la farmacocinética de los antibióticos administrados y del resto de los medicamentos. Así mismo las alteraciones en pruebas de laboratorio referentes a química clínica, biometría hemática y cultivos microbiológicos se deben registrar con fecha y hora de la toma y procesamiento de la muestra (Formato 3, Anexo 1). Registrar la información obtenida en la base de datos general y subsecuentes para su posterior análisis estadístico.

Medicamentos

Recopilar los datos relacionados con la prescripción y administración de medicamentos, directamente de las hojas de indicación médica y hojas de enfermería respectivamente, obteniendo de esta manera la información principal para la construcción del perfil farmacoterapéutico que consta del medicamento administrado (denominación genérica o principio activo), dosis, vía de administración, hora de administración, pauta y duración del tratamiento. (Formato 1 anverso, anexo 1).

Análisis de datos

Identificación de los problemas relacionados a la medicación (PRM) y errores de medicación (EM)

Para la identificación de los problemas relacionados a la medicación (PRM) y errores de medicación (EM) considerar la información relacionada con las relaciones dosis/características del paciente, sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM) e información sobre interacciones

farmacológicas, estos datos serán evaluados y transcritos directamente del perfil farmacoterapéutico, notas de evolución médica y hojas de enfermería.

Revisión de dosis

Vaciar directamente en la base de datos los datos sobre la prescripción recopilados del formato 1 anexo 1 anverso y realizar los cálculos necesarios considerando el peso y las características del paciente, para clasificar las dosis administradas por día en infradosis, sobredosis o dosis correctas por antibiótico. Al finalizar este procedimiento para cada uno de los pacientes se debe cuantificar el total de las dosis administradas por antibiótico y por paciente así como la totalidad de infradosis, sobredosis y dosis correctas calculando los porcentajes de cada una de ellas.

Identificación de interacciones farmacológicas potenciales

Identificar y evaluar las posibles interacciones fármaco-fármaco utilizando herramientas bibliográficas (libros de farmacología, fichas técnicas y diccionarios de medicamentos) y electrónicas como Medscape Drug interactions checker²⁰ o Micromedex Drug interactions²¹ (descripción del funcionamiento en el Anexo 2) para la obtención de información con un mayor nivel de confianza, una vez obtenidas las interacciones, recopilar la información relevante de estas (Formato 4, Anexo 1) y en breve evaluar la presencia de estas interacciones traducidas en alteraciones de laboratorio o manifestaciones clínicas descritas en las notas de evolución médica; a seguir, clasificar cada una de estas interacciones en menor, moderada y mayor de acuerdo a la descripción presente en Micromedex o Medscape. Clasificar y cuantificar el total de interacciones identificadas: menores, moderadas y mayores, y calcular el porcentaje por cada uno de los antibióticos administrados que las presentan.

Identificación de sospechas de reacción adversa a medicamentos (SRAM)

Utilizando los datos de manifestaciones clínicas y alteraciones de resultados de laboratorio obtenidos de las hojas de evolución médica y las hojas de laboratorio clínico respectivamente, identificar y analizar las probables reacciones adversas por medio de un análisis de causalidad implementando el algoritmo de naranjo, además de realizar una revisión sistemática de la literatura para cada uno de los antibióticos prescritos en la medicación actual; recopilar esta información (Formato 5, Anexo 1), posteriormente evaluar las manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio más comunes por antibiótico de acuerdo a lo registrado previamente; a seguir, clasificar cada sospecha de reacción adversa a medicamentos (SRAM) por su gravedad en leve, moderada y severa. Clasificar y cuantificar la cantidad de sospechas (leve, moderada y severa) y calcular su porcentaje para cada uno de los antibióticos y para cada una de las sospechas.

Evaluación de la optimización de la antibioterapia

Optimización de la dosis

Utilizando los datos de dosis obtenidos por antibiótico evaluar y determinar la optimización del uso antibiótico con respecto a la dosis, calculando y clasificando el número de dosis y sus respectivos porcentajes que están apegados a un uso óptimo y no óptimo. Considerar aquellas dosis adecuadas

como “óptimas”, y la suma de infradosis y sobredosis como “no óptimas”. Colocar los datos obtenidos en la base de datos correspondiente.

Optimización relacionada a interacciones farmacológicas

Utilizando los datos obtenidos de las interacciones farmacológicas por antibiótico evaluar y determinar la optimización del uso antibiótico, clasificar el número de interacciones por antibiótico y por su nivel de severidad así como sus respectivos porcentajes, considerar la ausencia de interacciones y las interacciones leves como “óptimas”, y la suma de las interacciones moderadas y mayores o contraindicaciones como “no óptimas”. Colocar los datos obtenidos en la base de datos correspondiente.

Optimización relacionada a SRAM

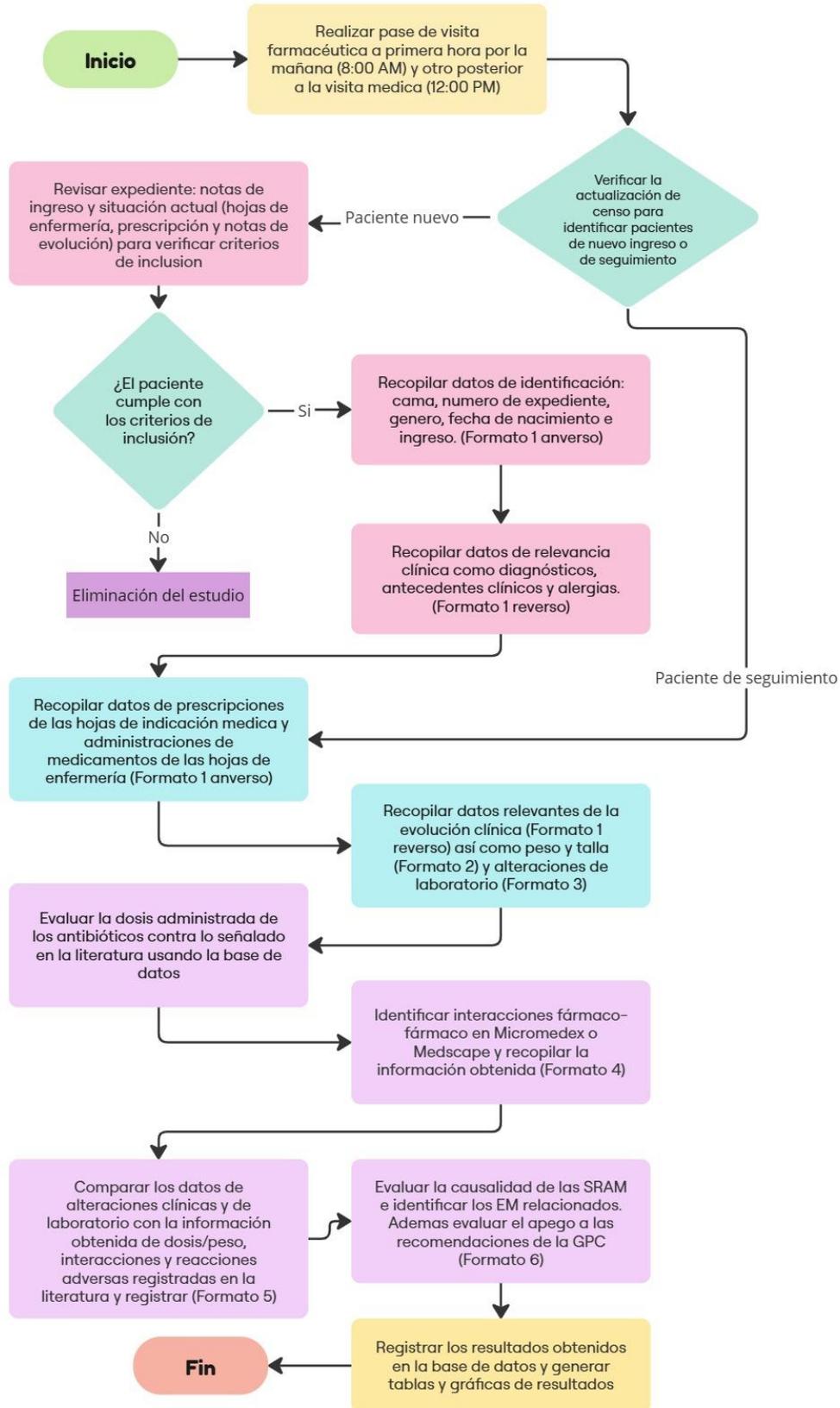
Utilizando los datos obtenidos de las SRAM por antibiótico evaluar y determinar la optimización del uso respecto a las reacciones adversas, clasificar el número de SRAM por antibiótico y por su nivel de gravedad así como sus respectivos porcentajes, considerar la suma de las SRAM leves y moderadas como “óptimas”, y las SRAM severas como “no óptimas”. Colocar los datos obtenidos en la base de datos correspondiente.

Evaluación del apego a las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica

Obtener de la GPC los puntos de buena práctica y recomendaciones correspondientes al apartado de tratamiento y evaluar las acciones efectuadas durante la estancia hospitalaria para cada paciente en el manejo de la sepsis (Formato 6, Anexo 1) para obtener un valor porcentual del apego a las recomendaciones presentes en la GPC. Registrar los datos obtenidos directamente en la base de datos correspondiente. Al finalizar calcular la media y desviaciones estándar correspondientes al porcentaje de apego tanto por recomendación como de manera general. Con el valor obtenido dictaminar el grado de apego a la GPC en un valor porcentual.

Nota: Este seguimiento se realizó diariamente desde el ingreso de cada paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) hasta su egreso de la unidad de Hospitalización pediátrica.

Diagrama de flujo



Resultados

Población

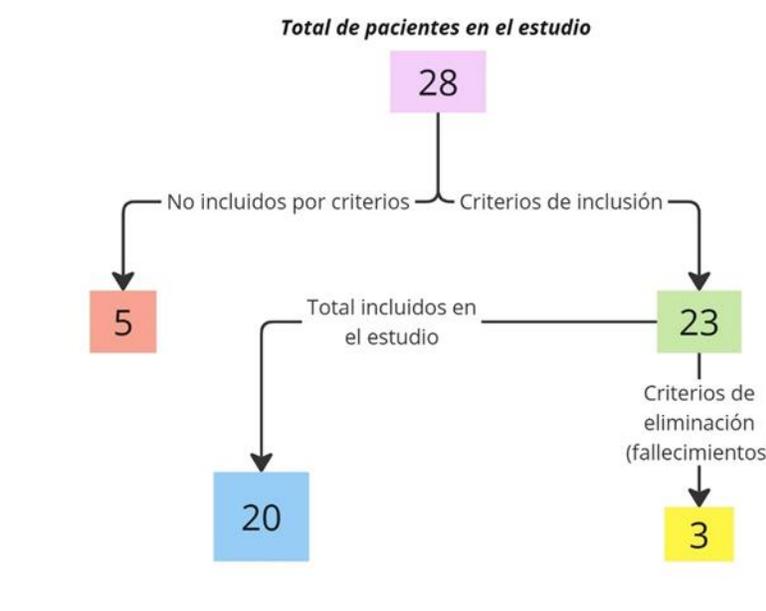


Figura 4. Diagrama de selección de la población

La muestra de estudio fue conformada por 20 neonatos (Figura 4) de los cuales 13 (65%) pertenecen al sexo masculino y 7 al femenino (35%), cada uno de ellos iniciando tratamiento antibiótico entre los 0 a 5 días de nacidos, todos cuentan con diagnóstico de sepsis temprana, tardía o ambas durante su hospitalización. El diagnóstico de sepsis neonatal temprana es el más común dentro de la muestra de estudio, ya que 9 (45%) de los pacientes presentaron este diagnóstico, además 7 (35%) neonatos presentaron ambos diagnósticos durante su estancia; por lo tanto, al menos 16 (80%) pacientes cursaron con el diagnóstico de sepsis neonatal temprana. Por otra parte los pacientes con diagnóstico de sepsis tardía corresponden únicamente al 20%, sin embargo este porcentaje se eleva al considerar aquellos pacientes que cursaron con ambas sepsis elevando el porcentaje de diagnósticos de sepsis tardías hasta 55%. Además al menos el 50% de los recién nacidos fue clasificado como hipotrófico, es decir que tenían un bajo peso al nacer en comparación con lo normal de acuerdo a las semanas de gestación.

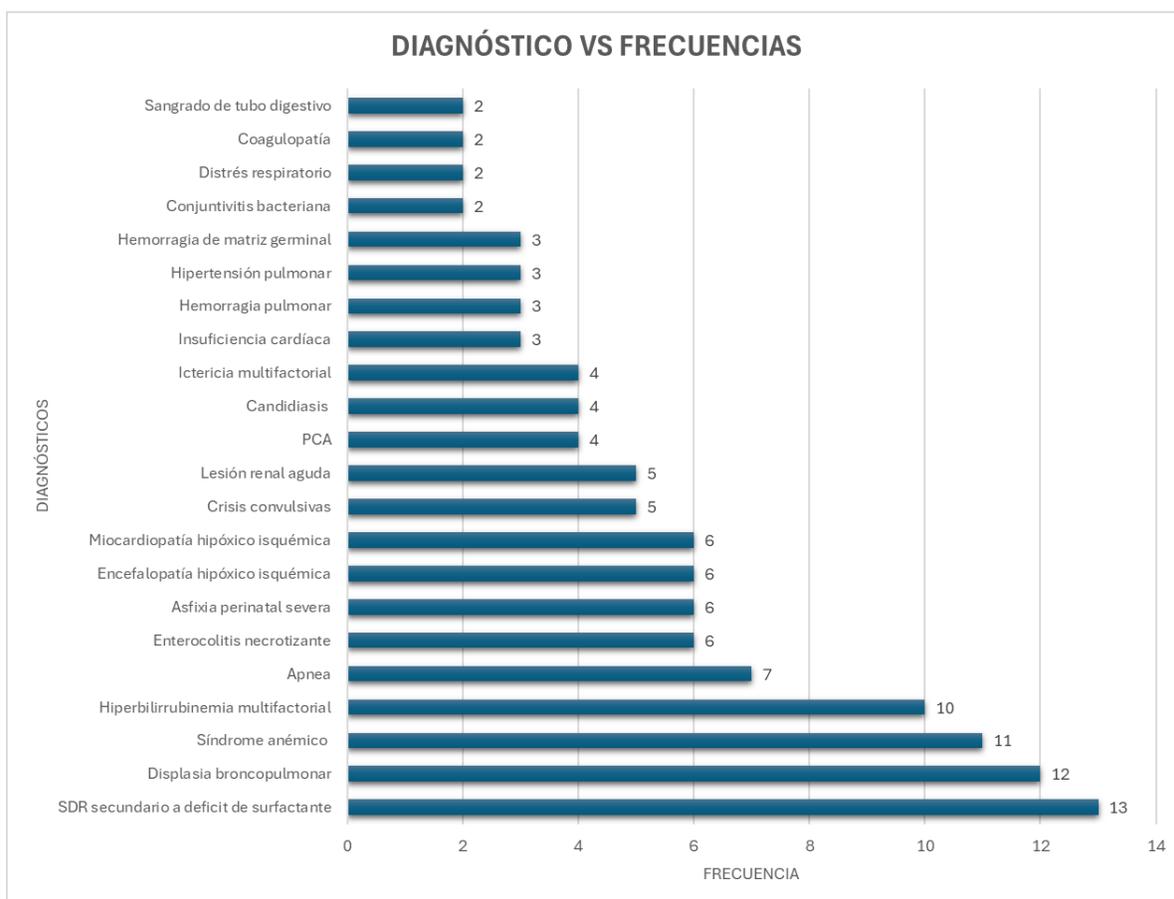
Los tiempos de estancia total promedio para un recién nacido en cada uno de los servicios de hospitalización son: UCIN de 28 ± 13 días, hospitalización pediatría de $14-15 \pm 9$ días y estancia total alrededor de $42-43 \pm 17$ días. En el cuadro 5 se describen cada una de la variables por cada uno de los pacientes.

Cuadro 5. Descripción poblacional

Variable/Paciente RN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Total	Promedio (DE)
<i>Edad al inicio del tratamiento (días)</i>	5	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	2	2	0	1	1	0	0	2	2	18	0.9 (1.29)
<i>Tiempo de estancia hospitalaria (días)</i>																						
<i>UCIN</i>	12	43	21	30	43	35	26	43	15	40	18	34	18	54	18	12	19	40	14	26	851	28.05 (12.66)
<i>Pediatría</i>	16	14	8	5	14	24	28	20	3	17	15	6	3	12	13	7	4	24	26	31	561	14.5 (8.74)
<i>Total</i>	28	57	29	35	57	59	54	63	18	57	33	40	21	66	31	19	23	64	40	57	290	42.55 (16.79)
<i>Genero</i>																						
<i>Masculino</i>	1		1	1				1	1	1		1	1	1	1	1	1	1			13	(65%)
<i>Femenino</i>		1			1	1	1				1								1	1	7	(35%)
<i>Diagnostico sepsis</i>																						
<i>Temprana</i>				1						1	1	1	1			1	1		1	1	9	(45%)
<i>Tardía</i>	1		1			1									1						4	(20%)
<i>Temprana/Tardía</i>		1			1		1	1	1					1					1		7	(35%)
<i>Clasificación por peso al nacer</i>																						
<i>Hipotrófico</i>		1		1	1			1	1	1		1	1			1		1			10	(50%)
<i>Eutrófico</i>	1		1			1	1				1			1	1		1		1	1	10	(50%)
<i>Hipertrófico</i>																					0	(0%)

DE: Desviación estándar

Es importante destacar que los pacientes pertenecientes a este estudio cursaron con otros diagnósticos además de la sepsis neonatal, estos diagnósticos acompañaron al paciente durante gran parte de su estancia hasta ser remitidos. El diagnóstico más frecuente y que además propicio la entrada a la UCIN fue el Síndrome de Dificultad Respiratoria secundario al déficit de surfactante, tratado con la administración de surfactante. Cabe destacar que la aparición de displasia broncopulmonar también posee una proporción considerablemente importante junto a la presencia del síndrome anémico. (Grafica 1)



PCA: Persistencia de Conducto Arterioso; SDR: síndrome de Dificultad Respiratoria

Figura 5. Gráfico de diagnósticos contra frecuencia

Evaluación de la antibioterapia

El antibiótico mayormente utilizado es la Vancomicina con 177 días totales y un promedio de 9 ± 5 y el menos utilizado es la Gentamicina con un total de 5 días y un promedio de 0.25 ± 0.75 días, este valor es pequeño ya era administrado normalmente como dosis única y en multidosis (3 dosis) en una ocasión. Así mismo los antibióticos más frecuentemente utilizados son Ampicilina y Amikacina siendo prescritos en 19 de los 20 pacientes, ambos son considerados dentro del hospital como el primer esquema empírico en el tratamiento de sepsis neonatal temprana, seguido de la combinación cefotaxima-vancomicina el cual es utilizado como tratamiento de segunda línea. (Cuadro 6)

Cuadro 6. Frecuencias de uso antibiótico

Uso antibiótico			
Antibióticos	Pacientes con antibiótico (%)	Días de tratamiento totales (rango/días)	Promedio días de prescripción (DE)
Ampicilina	19 (95)	128 (3-11)	6.4 (3.25)
Amikacina	19 (95)	97 (1-10)	4.85 (2.89)
Cefotaxima	16 (80)	153 (5-15)	7.65 (4.50)
Vancomicina	16 (80)	176 (5-17)	8.8 (5.28)
Meropenem	6 (30)	66 (8-11)	3.3 (5.57)
Cefepime	3 (15)	27 (5-11)	1.35 (3.48)
Gentamicina	3 (15)	5 (1-3)	0.25 (0.72)

DE: Desviación estándar

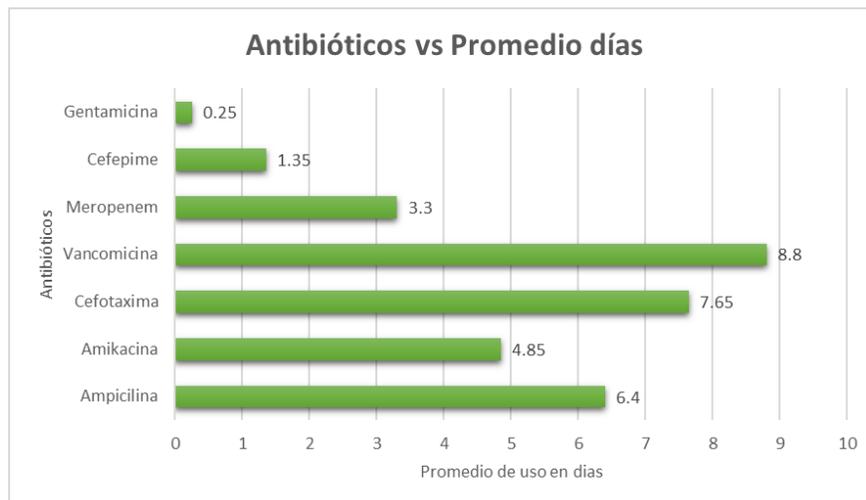


Figura 6. Gráfico de antibióticos contra promedio de días de uso

Optimización vs Dosis

La evaluación de la optimización de la antibioterapia con respecto a dosis/peso, se realizó tomando en cuenta las posologías descritas en la guía de práctica clínica, sin embargo, algunos de los antibióticos prescritos no contaban con una posología dentro de la GPC-SS-283-2019 y, por tanto, se consideró como apoyo el “Manual de prescripción pediátrica y neonatal”²² utilizado como referencia en el hospital, los cálculos fueron realizados dentro del programa Excel y depositados en una base de datos, de esta manera se logró clasificar cada una de las dosis en infradosis, sobredosis y dosis adecuadas, además de ser identificadas mediante un código de colores (amarillo: infradosis, rojo: sobredosis y verde: dosis adecuada).

Es importante señalar que los resultados obtenidos son la suma del total de las dosis individuales para cada antibiótico y por cada uno de los pacientes. De un total de 7 antibióticos diferentes, se

evaluaron 652 dosis de las cuales pertenecen a: Ampicilina (128 dosis), Amikacina (97 dosis), Cefotaxima (153 dosis), Vancomicina (176 dosis), Meropenem (66 dosis), Cefepime (27 dosis) y Gentamicina (5 dosis).

Cuadro 7. Optimización vs Dosis

	Dosis					
	% Clasificación de dosis				Optimización	
	Infradosis	Sobredosis	Dosis adecuada	Total de dosis	Optimo	No optimo
Antibióticos						
Ampicilina	64(50%)	53(41.4%)	11(8.6%)	128	8.60%	91.40%
Amikacina	30(30.9%)	0(0%)	67(69.1%)	97	69.10%	30.90%
Cefotaxima	72(47.1%)	52(34%)	29(19%)	153	18.90%	81.10%
Vancomicina	95(54%)	1(0.5%)	80(45.5%)	176	45.50%	54.50%
Meropenem	43(65.2%)	2(3%)	21(31.8%)	66	31.80%	68.20%
Cefepime	9(33.3%)	16(59.3%)	2(7.4%)	27	7.40%	92.60%
Gentamicina	0(0%)	1(20%)	4(80%)	5	80.00%	20.00%
Totales	313(48%)	125(19.2%)	214(32.8%)	652	32.80%	67.20%

Para la mayoría de los antibióticos se presentan porcentajes elevados en relación a la no optimización de la terapia respecto a la dosis y únicamente en el caso de Amikacina existe un mejor apego al cálculo y administración de la dosis que es adecuada para el paciente (69.1%). Del análisis de las dosis totales, se obtiene un valor porcentual general que indica que de las 652 dosis administradas, únicamente el 32.8% pertenecen a dosis adecuadas u optimas mientras que el 67.2% se encuentran por debajo (infradosis) o por encima (sobredosis) de los valores óptimos. (Cuadro 7)

Optimización vs Interacciones

Las interacciones farmacológicas son importantes al momento de evaluar un tratamiento, pues en algunas ocasiones la presencia o ausencia de interacciones puede ser perjudicial o beneficioso en el resultado final del tratamiento. Primeramente se debe conocer el perfil farmacoterapéutico y la medicación concomitante, en este estudio particular el uso de la polimedición es habitual dentro de la UCIN, aquellos medicamentos más utilizados en conjunto con el tratamiento antibiótico son enlistados a continuación por orden de frecuencia. Únicamente fueron considerados aquellos medicamentos administrados en conjunto con el tratamiento antibiótico. (Grafica 3)

De esta manera se identifica a la metoclopramida un agente procinético como uno de los medicamentos que se administra con mayor frecuencia durante el tratamiento concomitantemente con antibióticos, seguido de broncodilatadores como el Combivent (Bromuro de ipratropio/Salbutamol) y glucocorticoides como Pulmicort (Budesónida), además del citrato de cafeína; estos últimos con un enfoque al tratamiento de afecciones relacionadas al sistema respiratorio.

Al conocer los medicamentos que son administrados en conjunto con antibióticos es posible determinar evaluando a cada uno de los pacientes las frecuencias de las probables interacciones, el grado de interacción, sus consecuencias directas y emitir un breve juicio

farmacéutico/recomendación para los casos particulares, las interacciones encontradas se enlistan a continuación.(Cuadro 8)

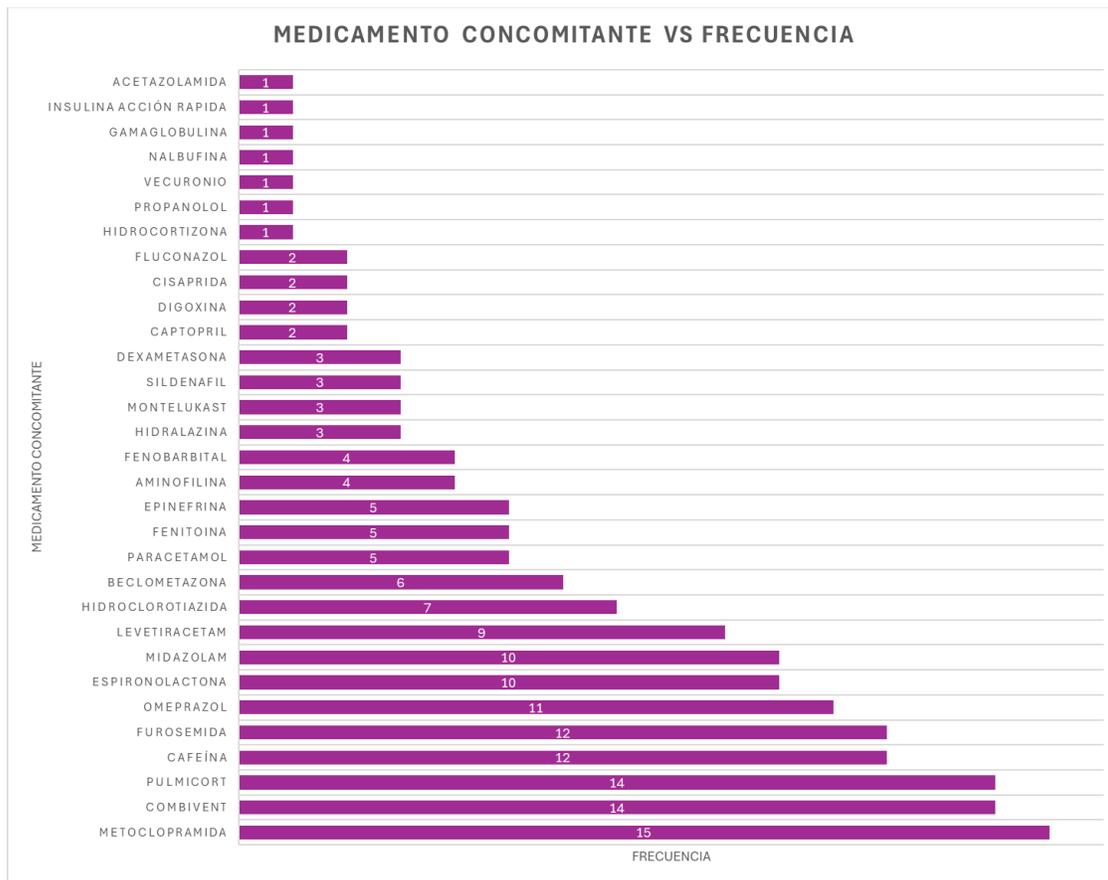


Figura 7. Gráfico de medicamentos más utilizados concomitantemente con antibióticos

Cuadro 8. Frecuencia de interacciones farmacológicas

Antibiótico-fármaco interactuante	Total de interacciones detectadas	Clasificación	Consecuencia de la interacción	Juicio farmacéutico
Ampicilina				
• Amikacina	18 (90%)	Menor	El uso concurrente de aminoglucósidos y penicilinas puede provocar una pérdida de eficacia en los aminoglucósidos	Monitorear la evolución de la infección bacteriana
• Espironolactona	1 (5%)	Moderada	La ampicilina aumenta los efectos de la espironolactona por un mecanismo no específico; además de causar hiperpotasemia	Mantener bajo monitoreo por posible aparición de efectos adversos relacionados a espironolactona
Amikacina				
• Furosemida	5 (25%)	Mayor	Aumento de la toxicidad de cualquiera de ellos por sinergismo farmacodinámico. Mayor riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad	Evitar el uso concomitante de estos fármacos o utilizar otras alternativas
• Fenobarbital	3 (15%)	Moderada	Disminución del efecto de la amikacina mediante el transportador de eflujo de la glucoproteína P (MDR1)	Monitorear la evolución clínica del paciente relacionada al tratamiento por infección bacteriana
• Fenitoína	1 (5%)	Moderada	El uso concomitante puede resultar en un mayor riesgo de toxicidad por fenitoína	Se recomienda un control cuidadoso de las concentraciones de fenitoína, y vigilar posibles reacciones como: ataxia, hiperreflexia, nistagmo y temblores
Gentamicina				
• Furosemida	1 (5%)	Mayor	Incremento de las concentraciones plasmáticas y tisulares de gentamicina, ocasionando ototoxicidad y/o nefrotoxicidad aditivas	Evitar el uso concomitante. En caso de ser administrados monitorear posibles reacciones adversas por gentamicina
• Digoxina	1 (5%)	Mayor	Pueden incrementarse las concentraciones plasmáticas de digoxina	Reducir la dosis de digoxina en un 30-50% modificando la frecuencia de administración
• Espironolactona	2 (10%)	Moderada	La espironolactona incrementa y la gentamicina disminuye el potasio sérico, no se especifica el efecto	Monitorear los niveles de potasio sérico
• Fluconazol	1 (5%)	Menor	El fluconazol puede disminuir los niveles de gentamicina por un mecanismo aun desconocido	De ser posible monitorear los niveles de gentamicina
• Hidroclorotiazida	1 (5%)	Moderada	Ambos disminuyen el potasio sérico	Monitorear los niveles de potasio sérico

El mayor porcentaje de interacciones farmacológicas (90%) se encuentra entre los dos principales antibióticos usados como esquema empírico ampicilina-amikacina, sin embargo, la clasificación de esta interacción es menor por lo cual no se considera perjudicial para su uso concomitante. Sin embargo la interacción importante clasificada como mayor es causada por la administración concomitante de un antibiótico aminoglucósido (amikacina o gentamicina) en conjunto con furosemida (diurético de asa) que se caracteriza por la intensificación los efectos tóxicos del antibiótico aminoglucósido comprometiendo el funcionamiento ótico y renal, por lo cual debe ser estrechamente vigilada. Así mismo la interacción moderada de mayor importancia es la presente entre amikacina y fenobarbital, pues al disminuir las concentraciones del antibiótico puede llevar a un problema relacionado a la falla terapéutica en el tratamiento de la infección.

Como parte de las evaluaciones principales en la optimización de la antibioterapia, se considera las interacciones fármaco-fármaco, pues en una unidad de cuidados intensivos la presencia de polimedicación en los perfiles farmacoterapéuticos es altamente frecuente y, por tanto, evaluar el riesgo de una posible interacción que ponga en riesgo la vida (mayor) debe considerarse para una evaluación del uso antibiótico. Se consideró que la optimización es que los antibióticos al ser administrados de manera concomitante con otros medicamentos no posean interacciones mayores que resulten en la muerte, incapacidad o prolongación de la estancia hospitalaria. Mayoritariamente las interacciones mostradas para cada uno de los antibióticos fue de menor a moderada. Así la ausencia de complicaciones relacionadas a la interacción de medicación concomitante se traduce en que la mayoría de los antibióticos utilizados son óptimos. En una evaluación de las 52 interacciones detectadas se obtiene que el 71.1% de ellas pertenecen a las clasificaciones menor-moderada y por tanto se traducen en un uso óptimo de los antibióticos respecto a sus interacciones. (Cuadro 9)

Cuadro 9. Optimización vs Interacciones

	<i>Interacciones</i>				<i>Optimizacion</i>	
	% Clasificación de interacciones (gravedad)			Total interacciones	Optimo	No optimo
<i>Antibióticos</i>	Menor	Moderada	Mayor			
<i>Ampicilina</i>	18 (95%)	1 (5%)	0 (0%)	19	95.00%	5.00%
<i>Amikacina</i>	18 (66.7%)	4 (14.8%)	5 (18.5%)	27	66.70%	33.30%
<i>Cefotaxima</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Vancomicina</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Meropenem</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Cefepime</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Gentamicina</i>	1 (16.7%)	3 (50%)	2 (33.3%)	6	50.00%	50.00%
Totales	37(71.1%)	8(15.4%)	7(13.5%)	52	71.10%	28.90%

NA: No aplica (no existen interacciones registradas)

Optimización vs SRAM

Previo a la evaluación de la optimización se clasificaron las Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos por antibiótico, de esta manera se obtuvo que el antibiótico que presenta mayor porcentaje de SRAM es el Meropenem con 32.63% de las sospechas totales. Del total de las reacciones relacionadas al uso de Meropenem el 38.7% son severas, estando relacionadas en mayor proporción a alteraciones en los niveles de células sanguíneas. Además cabe resaltar que como dato general el 31.7% de las reacciones generales fueron severas, siendo la mayoría pertenecientes a alteraciones sanguíneas como: trombocitopenia y neutropenia; seguido de elevaciones del nitrógeno ureico en sangre (BUN) relacionado al mal funcionamiento renal. Otro antibiótico que presenta un porcentaje elevado de reacciones es la Ampicilina con 24.21%, sin embargo el porcentaje de reacciones severas es menor comparado con otros antibióticos, aunque mantiene la relación de presentar mayormente reacciones relacionadas a las alteraciones sanguíneas como: trombocitopenia, neutropenia y eosinofilia. (Cuadro 10)

Cuadro 10. Clasificación de SRAM por antibiótico

Tipo de reacción/Antibiótico	Ampicilina	Amikacina	Cefotaxima	Vancomicina	Meropenem	Cefepime	Gentamicina	Clasificación (cantidad) por SRAM			
								Total	Leve	Moderada	Severa
Manifestaciones clínicas											
Distermia	3							3(3.2%)	3		
Anemia		1						1(1.05%)			1
Vomito			2					2(2.1%)		2	
Taquicardia			1					1(1.05%)		1	
Fiebre				1				1(1.05%)		1	
Prurito						1		1(1.05%)	1		
Apnea					2			2(2.1%)	1		1
Edema pulmonar					1			1(1.05%)			1
Bradycardia					1			1(1.05%)		1	
Alteraciones en pruebas de laboratorio											
Trombocitopenia	8		1		2	1	1	13(13.7%)	2	5	6
Neutropenia	10		4	9	2	4		29(30.5%)	12	11	6
Eosinofilia	2	1	2	2	2	1		10(10.52%)	6	2	2
Leucopenia					1			1(1.05%)	1		
Nitrógeno ureico elevado (BUN)			5		3	1		9(9.5%)	1	2	6
Creatinina elevada			1					1(1.05%)		1	
Fosfatasa alcalina elevada					1	1		2(2.1%)			2
Bajo hematocrito					4	1		5(5.3%)	1	4	
Baja hemoglobina					4			4(4.21%)	2	1	1
Leucocitosis					6			6(6.31%)	2	2	2
Aumento de TGO					1			1(1.05%)			1
Aumento de TGP					1			1(1.05%)			1
Total	23(24.21%)	2 (2.1%)	16(16.84%)	12 (12.63%)	31 (32.63%)	10(10.52%)	1 (1.05%)	95(100%)	32(33.68%)	33(34.73%)	30(31.57%)
Leve	10(43.47%)	1 (50%)	4 (25%)	5 (41.66%)	8 (25.8%)	4 (40%)	0 (0%)				
Moderada	7 (30.43%)	0 (0%)	7 (43.75%)	5 (41.66%)	11 (35.48%)	2 (20%)	1 (100%)				
Severa	6 (26.1%)	1 (50%)	5 (31.25%)	2 (16.66%)	12 (38.7%)	4 (40%)	0 (0%)				

TGO: Transaminasa glutámico oxalacética; TGP: Transaminasa glutámico pirúvica

De manera general todos los antibióticos poseen reacciones adversas, algunos de ellos más significativas que otras. Para visualizar una mejor comparación es necesario clasificar y cuantificar estas reacciones pero siempre tener en cuenta el número de reacciones totales identificadas en el estudio, así aunque los porcentajes sean altos no es un indicio de su gravedad, sino que el análisis que considera la proporción general indica que el Meropenem posee mayor cantidad de reacciones severas de un total de 31 reacciones a diferencia de Amikacina que posee porcentajes más elevados pero únicamente se identificaron 2 reacciones.

Para la evaluación de optimización contra SRAM se consideró a todos los antibióticos administrados contra las reacciones adversas registradas en la literatura, así como las proporcionadas por las bases de datos como Micromedex y Medscape; para la evaluación se definió la optimización como aquellas SRAM categorizadas en menor-moderada mientras que la no optimización hace referencia a aquellas SRAM que pueden poner en riesgo la vida del paciente, provocar alguna discapacidad permanente y prolongar el tiempo de estancia hospitalaria. De manera general hay una mayor cantidad de porcentajes apegados a la optimización, dando como resultado un total del 72.48% y un total de 31.57% en relación a la no optimización. (Cuadro 11)

Cuadro 11. Optimización vs SRAM

	Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento (SRAM)					
	% Clasificación de SRAM (gravedad)				Optimización	
	Leve	Moderada	Severa	Total SRAM	Optimo	No optimo
Antibióticos						
Ampicilina	10 (43.47%)	7 (30.43%)	6 (26.1%)	23	73.90%	26.10%
Amikacina	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	2	50.00%	50.00%
Cefotaxima	4 (25%)	7 (43.75%)	5 (31.25%)	16	68.75%	31.25%
Vancomicina	5 (41.66%)	5 (41.66%)	2 (16.67%)	12	83.32%	16.67%
Meropenem	8 (25.80%)	11 (35.5%)	12 (38.7%)	31	61.30%	38.70%
Cefepime	4 (40%)	2 (20%)	4 (40%)	10	60.00%	40.00%
Gentamicina	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1	100.00%	0.00%
Totales	32(33.68%)	33(34.73%)	30(31.57%)	95	72.48%	31.57%

Apego a la Guía de Práctica Clínica

El promedio de porcentaje de apego al apartado de tratamiento referente a la Guía de Práctica Clínica es de $33 \pm 8\%$, siendo este valor sumamente bajo ya que la mayoría de las recomendaciones no concuerdan con la infraestructura y recursos del hospital para ser evaluados. Aquellas recomendaciones no evaluadas les fue colocada la asignación "NA" indicando que no aplica, puesto que la mayoría de estas recomendaciones también se encuentra encaminada al procedimiento post detección y aislamiento del microorganismo bacteriano causante de la sepsis y su tratamiento específico. Aquellas recomendaciones que fue posible evaluar cumplen en la mayoría de los casos con un porcentaje aceptable de apego a la recomendación de entre el 70%-100%. (Cuadro 12)

Cuadro 12. Porcentaje de apego total a la GPC

Recomendación GPC	Total de cumplimientos	Promedio (DE)
Inicia tratamiento empírico con ampicilina + aminoglicosido	18 (90%)	9 (3.08)
Uso de cefalosporinas de tercera generación combinadas o en monoterapia como segunda línea	14 (70%)	7 (4.70)
Adición de cefepima, cefotaxima o carbapenemico en infección originada por gram negativos	NA	NA
Se indicó doxiciclina + gentamicina en sospecha de Staphylococcus sensibles a metilicina en lugar de penicilina + gentamicina	NA	NA
Se indicó vancomicina en primera línea contra infección por Staphylococcus metilicino resistente	NA	NA
El tratamiento se continua durante 7 a 10 días	14 (70%)	7 (4.70)
Se suspende tratamiento a las primeras 36 - 72 horas en RN con sospecha de infección inicial, con baja probabilidad de infección, laboratorios normales y hemocultivos negativos	NA	NA
Se evalua cada 24 horas a los RN con hemocultivos negativos donde se uso el antibiótico mas alla de las 36 horas	20 (100%)	10 (0)
Se lleva a cabo un monitoreo del fracaso terapéutico de los perfiles de sensibilidad antibióticos de los microorganismos para guiar mas precisamente la elección de antibióticos de primera línea	NA	NA
Los ajustes de dosis son realizados conforme a lo sugerido en la GPC	NA	NA
Totales	660	33%(8.01%)

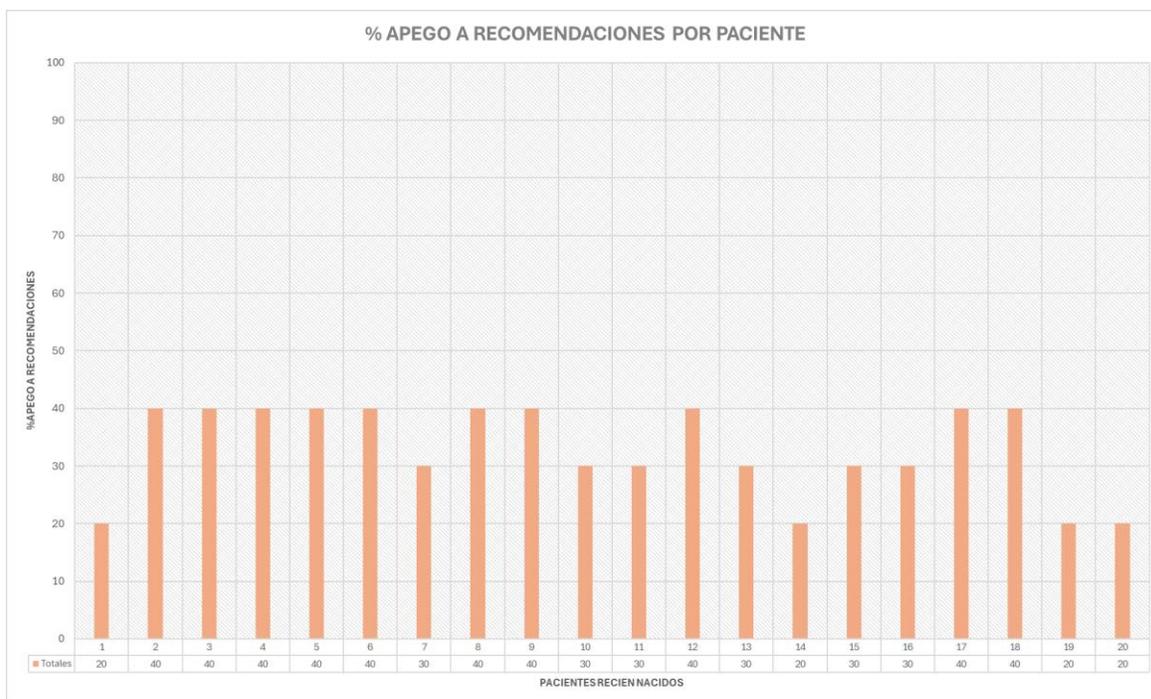


Figura 8. Gráfico de porcentaje de apego a recomendaciones por paciente

En la mayoría de los casos existe una moda de apego a las recomendaciones relacionadas al tratamiento del 40%, además de que el resto de valores son menores a esta cantidad. Lo anterior pone en evidencia que desafortunadamente no es posible cumplir con al menos el 50% de las recomendaciones estipuladas en la GPC-SS-283-2019 por causas multifactoriales. (Figura 8)

Discusión

Población

La UCIN es un servicio perteneciente al área de hospitalización donde se internan a los neonatos que presentan diagnósticos con características de alto riesgo ofreciéndoles una mayor seguridad en su cuidado.²³ Según Coronell y col's,¹⁸ el diagnóstico de infecciones durante la hospitalización en UCIN es entre 33% y 66% de los pacientes ingresados, siendo que en América Latina la incidencia de sepsis neonatal se encuentra entre 3.9 y 8.9 por ciento. En el presente estudio durante los 7 meses ingresaron 28 pacientes, de los cuales 23 (82.14%) similar al 79.91%¹ obtenido en otro estudio desarrollaron sepsis neonatal (falleciendo 3 de ellos por complicaciones relacionadas a otros padecimientos), 45% temprana y 20% tardía, siendo valores muy similares a 43.64%¹ para sepsis temprana en otro estudio similar; aunque la cantidad de pacientes es menor dadas las características del hospital y los traslados de los pacientes más graves a un hospital de especialidades con los recursos necesarios, por tanto quedando únicamente 20 pacientes en el materno infantil para su manejo.

Las características de riesgo en los pacientes neonatales están relacionadas a la prematuridad e inmadurez inmunológica, delgadas barreras físicas, una reducida respuesta humoral, implementación de procedimientos invasivos de reanimación, apoyo respiratorio, soporte vital y una disminuida diversidad de la microbiota intestinal, así como antecedentes considerados factores de riesgo son de extrema importancia para el diagnóstico oportuno de la sepsis, pues brindan un panorama más amplio que ayuda a seleccionar de mejor manera el inicio oportuno del tratamiento.¹⁵ Mismas características que presentó la población de estudio como se describió en el Cuadro 1, siendo las más sobresalientes el bajo peso al nacer y la condición de prematuridad, siendo para este estudio el 80% de los casos neonatos prematuros similar al 81.16% en un estudio realizado según Bolívar y col's¹, esta característica compromete en mayor medida su sistema inmune, donde a mayor prematures mayor riesgo, siendo hasta la semana 32 donde comienza la transferencia placentaria materna con IgG.¹⁸ La población de estudio compuesta por 20 neonatos comparte características que se muestran en artículos como "Estudio de utilización de antibióticos en la unidad de cuidado intensivo de neonatos en un hospital de Bogotá"¹ y "Seguridad en el neonato hospitalizado. Aproximaciones y propuestas"²³, clasificándolos como una población vulnerable y en una situación complicada para la vida, requiriendo de apoyo y/o soporte vital. Añadido a lo anterior, las complicaciones relacionadas a un incremento en el tiempo de estancia hospitalaria, lo cual expone al paciente a nuevas infecciones o a ambientes de riesgo.

Los tratamientos para el manejo de la sepsis están descritos en la GPC siendo específicos y con el mejor grado de evidencia, sin embargo la evaluación relacionada al apego de estas recomendaciones se ha realizado en escasos estudios y por tanto no se cuenta con evidencia para

determinar su relevancia; por otra parte, existen estudios enfocados en la evaluación del tratamiento e idoneidad del mismo donde describen que el uso racional de antibióticos puede contribuir a reducir la morbimortalidad asociada a infecciones, el fracaso terapéutico, toxicidad (efectos adversos), mortalidad y aparición de resistencias.^{13,15} Por lo que a continuación se expresa lo encontrado en este estudio.

Uso antibiótico

Los antimicrobianos corresponden al grupo de medicamentos más utilizados en las UCIN, sin embargo su uso ha sido asociado a constantes errores de medicación, llegando a incidencias de entre 38% al 65% del total de medicamentos utilizados en comparación con el 33.36% de este estudio, además aún se carece de consensos para una administración adecuada de estos medicamentos y aún existe desinformación al respecto de los procesos de dosificación, administración y manipulación de los mismos en los neonatos, estando así limitada la administración de antibióticos por la falta de formulaciones con dosis apropiadas para el neonato y como consecuencia resultar en un uso fuera de etiqueta (off-label) de las mismas formulaciones creadas para adultos; obligando al profesional encargado de la administración a la manipulación de los medicamentos para su preparación (uso de diluciones o reconstituciones), generando como consecuencia problemas relacionados a una dosis no adecuada como: subdosificación (falla terapéutica) y sobredosificación (efectos adversos).²⁴

La fisiología altamente variable de los neonatos sumada a múltiples diagnósticos y el uso de polimedición, pueden alterar la efectividad y seguridad de la antibioticoterapia. Por esta razón el tratamiento antimicrobiano siempre debe estar basado en un panorama epidemiológico local que considere la resistencia bacteriana, características poblacionales y situación médica general del paciente, además de realizar los ajustes y cálculos necesarios para una adecuada dosificación que ayude a minimizar la aparición de problemas relacionados al uso de los antibióticos.

Dosis

La dosificación de los antibióticos ha significado un desafío durante mucho tiempo puesto que depende directamente diversos factores como la excreción renal (la tasa de filtración glomerular es muy baja en neonatos a término y aún más en prematuros), características fisiológicas del recién nacido, la medicación concomitante y comorbilidades que pueden alterar la farmacocinética y farmacodinamia de los antibióticos.¹⁵ Comúnmente las dosificaciones para los neonatos suelen ser extrapolaciones de estudios realizados en niños o adultos sin considerar las características fisiológicas tan diferentes que existen entre ellos y por consiguiente llevar a complicaciones.²⁵

En este estudio se realizó una evaluación general relacionando las comorbilidades de los pacientes, sus características fisiológicas y los perfiles farmacoterapéuticos, logrando de esta manera calcular las dosis adecuadas para cada paciente. Los resultados obtenidos exponen una realidad alarmante relacionada a un desapego a las recomendaciones para el uso de antibióticos al utilizar dosis no adecuadas. Los resultados obtenidos fueron porcentajes elevados de infradosis y sobredosis siendo estas del 48% y 19.2% respectivamente de las 652 dosis evaluadas en total que pueden llevar a

problemas importantes ya antes mencionados como la falla terapéutica y a la aparición de efectos adversos relacionados a la toxicidad.

La falla terapéutica al usar antibióticos en dosis inferiores está relacionada con la falta de efectividad y complicaciones de la infección inicial, por consecuencia la necesidad del escalamiento del esquema antibiótico que en la mayoría de las ocasiones puede ser evitado siguiendo un primer esquema de manera correcta. Por otra parte la sobredosificación desencadena problemas relacionados a las altas concentraciones del fármaco libre resultando en incrementos de la aparición de efectos adversos e inclusive un aumento en la gravedad de los mismos, a continuación se discuten los antibióticos utilizados en los neonatos estudiados.

Ampicilina

La ampicilina es el antibiótico betalactámico más utilizado en la UCIN para el tratamiento empírico de la sepsis neonatal temprana, brindando cobertura para microorganismos como *Streptococcus del grupo B*, *Listeria monocytogenes* y *Escherichia coli*.^{15,25} Sin embargo, durante el estudio las dosis no adecuadas correspondientes al 91.4% de las dosis totales de ampicilina (128 dosis) empleadas superan con creces las adecuadas (8.6%), además al mantener un porcentaje mayor de infradosis 50% en la mayoría de los casos fue necesario el escalamiento de esquema antibiótico justificado por los signos clínicos de una probable sepsis de aparición tardía. Así mismo el porcentaje elevado de sobredosis (41.4%) puede ser uno de los principales agentes causales de mayor porcentaje de efectos adversos.

Amikacina

Los aminoglucósidos se encuentran entre los más utilizados en el periodo neonatal siendo la amikacina es el tercero más utilizado, sin embargo debe ser manejado con precaución pues los efectos negativos relacionados a la ototoxicidad y nefrotoxicidad pueden hacerse presentes.^{15,25} La amikacina fue comúnmente utilizada conjuntamente con ampicilina como primer esquema, sin embargo a diferencia de otros antibióticos, de las dosis totales de amikacina (97 dosis) el 69.1% fueron adecuadas contra un 30.9% de no óptimas, siendo uno de los antibióticos mejor manejados en relación a la dosis, por tanto hay una ausencia en los reportes de efectos relacionados a concentraciones tóxicas de este antibiótico.

Cefotaxima

Las cefalosporinas tienen espectro de acción extendido que va desde gramnegativos a grampositivos resistentes, incluyendo microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa*. Aunque su mecanismo de acción es similar como tal a los β -lactámicos su espectro de acción aumenta directamente dependiendo de su clasificación generacional, los médicos los usan generalmente para el tratamiento de sepsis y meningitis en el periodo neonatal; la cefotaxima es una cefalosporina de tercera generación con menor proporción a alterar la bilirrubina o albúmina.^{15,25} En el presente estudio de las 153 dosis evaluadas el 81.1% de ellas no fueron adecuadas y posee una alta tendencia al uso de infradosis (47.1%) y 34% de sobredosis, sin embargo no se relaciona la presencia de falla terapéutica debido al uso concomitante de vancomicina.

Vancomicina

La vancomicina es un glucopéptido comúnmente utilizado para microorganismos grampositivos resistentes a la metilina (MRSA) como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* resistente a ampicilina o *Staphylococcus coagulasa* negativo, este antibiótico posee un régimen de dosificación variable según algunos estudios debido a que es dependiente del desarrollo y cambios fisiológicos en el neonato, y además se recomienda seguir de cerca la función renal en neonatos.^{15,25} En el presente estudio el uso del total de las dosis de vancomicina (176 dosis) siendo el antibiótico con mayor cantidad de dosis administradas, el 54.5% de estas dosis no fueron optimas teniendo una leve tendencia al uso de infradosis (54.5%) y un porcentaje de dosis adecuadas de 45.5% siendo moderadamente aceptable, si bien las infradosis están relacionadas a la falla terapéutica la adición de cefotaxima a este esquema puede ser un punto importante que refuerza en cierta medida el tratamiento.

Meropenem

El meropenem es un antibiótico carbapenémico de amplio espectro que incluye patógenos gramnegativos y positivos tanto aerobios como anaerobios, productores de β -lactamasa cromosómicas, incluye microorganismos como los géneros *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas*. Naturalmente en neonatos se prescribe para tratamiento de infecciones intrabdominales complicadas como infecciones polimicrobianas, enterocolitis necrotizante y sepsis por gramnegativos resistentes o meningitis.^{15,25} Durante el estudio este antibiótico fue utilizado en menor medida con un total de 66 dosis de las cuales el 68.2% fueron no optimas y con una marcada tendencia a la infradosis (65.2%) siendo en la mayoría de los casos necesario el uso de cefepime como esquema posterior para el tratamiento de la sepsis por lo que se puede relacionar que la falla terapéutica está asociada al uso de las dosis inadecuadamente inferiores durante su uso.

Cefepime

El cefepime es una cefalosporina de cuarta generación con un amplio espectro de actividad que incluye microorganismos productores de β -lactamasa cromosómica, comúnmente utilizado para sepsis y meningitis por gramnegativos.^{15,25} Durante el presente estudio se evaluaron únicamente 27 dosis de las cuales el 92.6% se clasificaron como no optimas con tendencia a la sobredosis (59.3%) sin embargo el uso de cefepime fue como monoterapia, es decir que no se administró concomitantemente con ningún otro antibiótico, posterior a su uso en todos los casos fue remitido el diagnóstico de sepsis neonatal por lo cual a pesar del manejo con dosis superiores a las adecuadas la efectividad para tratar la sepsis neonatal puede ser considerada como buena.

Gentamicina

Un esquema combinado con ampicilina es usado más comúnmente en la sepsis temprana y relacionada a la presencia de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) durante hipotermia terapéutica, además se ha comprobado con estudios que existe gran variabilidad interindividual en para el uso de gentamicina y depende directamente del estado de maduración y crecimiento del paciente.^{15,25} Durante el estudio la aparición de la EHI fue comúnmente observada (30% de los casos) así como el tratamiento de hipotermia terapéutica, sin embargo se prefirió el uso de amikacina por sobre la gentamicina, esto debido a que no se contaba con una forma de monitorización terapéutica

de medicamentos (TDM) para cuantificar el fármaco en sangre. En este estudio las dosis totales de gentamicina fueron significativamente menores en comparación con otros antibióticos pues únicamente se evaluaron 5 dosis de las cuales el 80% fueron adecuadas, por lo que no se le atribuyen problemas relacionados a su uso.

Cabe mencionar que el uso indiscriminado de antibióticos con dosis inadecuadas puede desencadenar otras complicaciones relacionadas a un incremento en las probabilidades de interacciones farmacológicas relacionadas a la polimedición derivada de la pluripatología del paciente siendo necesaria la justificación del uso antibiótico creando directrices relacionadas a un uso racional de los mismos.

Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas son el resultado de una competencia farmacocinética y farmacodinámica entre dos o más medicamentos administrados de manera previa o concomitante y que puede expresarse como una manifestación clínica, esta puede ser visible (síntomas) o no (alteraciones de pruebas de laboratorio), pueden ser positivas o negativas y manifestarse en diferente gravedad.

En el caso de los antibióticos es común que en los pacientes que cursan por una unidad de cuidados intensivos sea complicado establecer un esquema terapéutico seguro y eficaz, especialmente por la condición crítica de los pacientes que a menudo exige la administración de múltiples fármacos, siendo este uno de los principales factores que aumenta el riesgo de aparición de posibles interacciones y que estas mismas tengan consecuencias importantes.^(26,27) No obstante es importante identificar y prevenir las interacciones negativas puesto que según Marín y cols²⁶ mediante una revisión de tema comentan que las interacciones están relacionadas al 4.4% de las hospitalizaciones atribuidas a medicamentos y que a su vez representan el 4.6% de las reacciones adversas. Existen diversos factores capaces de generar cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos, en el caso de los antibióticos destacan la alteración de la microbiota intestinal y el cambio de volumen en los fluidos corporales.²⁶

En el presente estudio se detectaron múltiples interacciones farmacológicas (34 interacciones) de las cuales el 79.41% están clasificadas con una gravedad de leve-moderada dejando únicamente 20.58% como reacciones de relevancia clínica (7 interacciones) y a su vez estas mismas representando el 7.36% de las SRAM, donde 6 de ellas pertenecen a la interacción entre un aminoglucósido (amikacina y gentamicina) y un diurético de asa (furosemida) y un caso aislado de aminoglucósido (gentamicina) y un glucósido cardiotónico (digoxina). Siendo la interacción amikacina-furosemida y gentamicina-furosemida una interacción común se recomienda evitar el uso concomitante de estos fármacos pues se incrementa de forma importante la probabilidad de aparición de efectos relacionados a la ototoxicidad (pérdida de la audición) y nefrotoxicidad (insuficiencia renal no oligúrica, aumento lento de creatinina sérica y producción urinaria hipoosmolar después de varios días) que puede desencadenar un daño permanente en el paciente imposibilitándolo por el resto de su vida.^(27,28) Por otra parte la interacción aislada de gentamicina y digoxina puede deberse principalmente a una exacerbación de los efectos nefrotóxicos de la

gentamicina, pues esta última al tener la posibilidad de afectar el funcionamiento renal también puede impedir la correcta eliminación de la digoxina provocando un aumento de las concentraciones séricas y por tanto efectos adversos.²⁹ Cabe destacar que en este estudio se encontró que el manejo de los aminoglucósidos es cuidadosamente tratado respecto a las dosis evaluadas con anterioridad y por tanto las evidencias de interacciones farmacológicas de relevancia clínica son imperceptibles.

Es importante prevenir el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad, puesto que las alteraciones clínicamente relevantes derivadas de ambos problemas suelen manifestarse como un daño permanente que limita la calidad de vida de los pacientes. Para aquellas interacciones que alteran la situación médica del paciente con manifestaciones clínicas visibles o alteraciones de resultados en diversos análisis pueden ser consideradas como parte de las sospechas de reacciones adversas derivadas del uso de medicamentos. A continuación se evalúan los resultados de cada una de las sospechas encontradas en el estudio.

Sospecha de Reacciones Adversas

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) forman parte de las herramientas clave para evaluar la seguridad del paciente relacionada al uso de medicamentos en un hospital pues con la detección, análisis y evaluación de las mismas se proporciona una idea universal de la relación riesgo-beneficio del uso de determinados medicamentos. En gran medida las reacciones adversas y su importancia en el impacto de la salud del paciente pasan desapercibidas, siendo consideradas en la mayoría de los casos como resultados normales de la administración de determinado medicamento y como parte de un efecto secundario. Sin embargo, es importante destacar que ninguna manifestación por leve que sea se puede considerar como algo normal y debe ser reportado como un incidente ante las autoridades correspondientes.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) una reacción adversa derivada del uso de medicamentos es “la reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar alguna función biológica”.³⁰ En este estudio de los 20 pacientes al menos el 90% de ellos presenta por lo menos una RAM dando como resultado que en 18 pacientes se reportaron 95 RAM, resultado que es claramente superior a investigaciones similares realizadas en dos hospitales de Colombia, uno en Bogotá (31) donde, de 85 pacientes (neonatos y pediátricos) su frecuencia de RAM es de 43.7% hallando 97 RAM en 37 pacientes de los cuales 64.5% eran neonatos y otro en Barranquilla (30) donde de 284 pacientes neonatos 78 de ellos presentaron RAM con una incidencia de 27.4% ya que de esos 78 pacientes se reportaron en total 123 RAM. Esta diferencia puede ser causada debido a que en el presente estudio se realizó un seguimiento farmacoterapéutico continuo desde la hospitalización hasta el egreso del paciente, llevando de esta manera un contacto directo con los médicos tratantes y la observación directa de la evolución del paciente, por lo cual los cambios y alteraciones eran mayormente detectadas y discutidas con el personal médico.

Por otra parte en este estudio las reacciones adversas fueron cuantificadas y clasificadas encontrando que los sistemas más afectados por las reacciones fueron hematológicas (56.82%), alteraciones renales (10.55%) y alteraciones hepáticas (4.2%); en comparación con los estudios mencionados con anterioridad en Bogotá se presentan resultados de afectaciones relacionadas a nefrotoxicidad (38.1%), alteraciones hematológicas (24.7%) y hepatotoxicidad (15.5%) sin embargo de estos porcentajes no se especifica cuantos pertenecen a neonatos y pediátricos; en Barranquilla son alteraciones hematológicas (34%), del sistema digestivo (33.6%) y del sistema urinario (9.7%) especificadas en neonatos. Las principales diferencias con el hospital de Bogotá es la nefrotoxicidad que puede estar relacionada a un mayor uso de Gentamicina y Amikacina que son aminoglucósidos que pueden causar principalmente este problema y hepatotoxicidad posiblemente también relacionada con un mayor uso de Meropenem. Por otra parte el hospital de Barranquilla difiere en la alteración del sistema digestivo, sin embargo, este puede ser uno de los principales sesgos en ambos estudios puesto que los síntomas clínicos siempre son consultados con el médico para evaluar su causalidad y por tanto considerarlos RAM o no depende en mayor medida de la opinión médica. A pesar de lo descrito anteriormente una constante en las RAM son las alteraciones hematológicas por lo que podemos decir que el uso antibiótico es uno de los principales causantes de alteraciones en la sangre en los neonatos. Además en el estudio realizado en Barranquilla se presenta que los antibióticos con mayor índice de reacciones adversas son Ampicilina (46.3%) y Meropenem (14%), que si bien difieren en porcentaje con lo encontrado en este estudio para ambos antibióticos Ampicilina (24.21%) y Meropenem (32.63%) se mantiene constante que son los dos antibióticos más relacionados a reacciones adversas.

En relación a la clasificación de las RAM en este estudio se obtuvieron porcentajes similares en las tres categorías: leves (33.68%) consideradas como aquellas que no requieren de las intervenciones como medicación en cascada, retiro del medicamento o modificación de la dosis y que no ponen en riesgo la vida del paciente, moderadas (34.73%) aquellas que requieren de intervenciones como administración de otro medicamento para el manejo de la reacción, modificación de la dosis o suspensión de tratamiento pero aun así no ponen en riesgo la vida del paciente y severas (31.57%) que son aquellas que requieren el uso de un medicamento para tratar la reacción o la suspensión inmediata del medicamento causal y que pueden comprometer la vida del paciente de manera inmediata o no; donde, en el caso del hospital de Bogotá se encuentran 64.9% son leves y 35.1% moderadas y en Barranquilla 58.5% son leves, 31.7% moderadas y 9.8% graves. Estas diferencias pueden deberse directamente a que los tipos de seguimiento son diferentes en ambos estudios, tomar en cuenta la opinión médica sobre las diferentes reacciones y diferencias en las definiciones para su clasificación.

En muchas ocasiones la identificación de las reacciones adversas pueden verse sesgadas debido a un desconocimiento por parte del personal de salud sobre los síntomas o alteraciones específicas de una reacción adversa. Principalmente en una unidad de cuidados intensivos el correcto diagnóstico es muy importante. El diagnóstico es el eje central del tratamiento y así mismo conocer los signos y síntomas ayudan a identificar de manera más eficiente si la aparición de nuevas

manifestaciones clínicas o alteraciones en estudios se debe a una reacción derivada del uso de medicamentos o no.³²

Además en el estudio realizado por Rivas y col's³² donde en una muestra de 313 neonatos se detectaron 116 RAM diferentes los antibióticos de uso sistémico es uno de los primeros grupos que con más frecuencia se les asocia a la aparición de RAM reforzando la reflexión de la importancia de evaluar el uso adecuado de antibióticos durante la hospitalización de neonatos. El uso antibiótico reduce la mortalidad por sepsis neonatal, justificadamente los recién nacidos con factores de riesgo e indicios de sepsis neonatal reciben antibiótico de manera empírica, sin embargo, la exposición temprana a los antibióticos y su uso constante produce otros efectos negativos durante la etapa neonatal como alteración de la microbiota intestinal (colonización por bacterias multirresistentes), pero también con resultados negativos para etapas posteriores de la vida como: obesidad, alergias y enfermedad inflamatoria intestinal.

En algunos estudios donde se revisa las relaciones del uso antibiótico con efectos negativos, se relaciona principalmente con la aparición de Enterocolitis Necrotizante (ECN) y las Infecciones Fúngicas Invasivas (IFI) tras una prolongada exposición de antibióticos; sin embargo, también es sabido que la patogenia de la ECN no es bien conocida pero suele ser relacionada con la colonización bacteriana en las etapas tempranas, y en el caso de IFI se encontró una relación estrecha con el uso de cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos principalmente manifestándose infecciones por *Candida*.³³ En el presente estudio aunque no se encuentran dentro de los diagnósticos más incidentes, la presencia de ECN e IFI, se presentan en el 30% y 20% de los casos respectivamente donde la mayoría de los casos el uso antibiótico va de entre 4 a 5 antibióticos diferentes a lo largo de su hospitalización, por lo cual existe una relación directa donde el uso prolongado puede ser una de las causas principales de aparición de este tipo de resultados negativos. En otro estudio similar Al-Matary y col's³⁴ encontraron en una muestra de 237 neonatos el 9.3% de toda la cohorte presentó ECN y además el 35% presentó displasia broncopulmonar (DBP) que es una incidencia menor comparada con el presente estudio donde el 60% de los casos cursaron con DBP; lo anterior puede deberse a las condiciones del entorno hospitalario o inclusive al tipo de población y factores que predisponen al paciente a padecer esta enfermedad.

Se debe considerar esencialmente el apego a recomendaciones establecidas para el uso de antibióticos en las unidades de cuidado intensivo neonatal, para ello emplear documentos como las guías de práctica clínica que promueven el uso racional de los antibióticos como una tarea multidisciplinaria entre médicos, personal de enfermería y los profesionales farmacéuticos, siendo un documento utilizado en la mayoría de los sistemas de salud rediciendo el tiempo de estancia hospitalaria que puede verse prolongado por el uso irracional de los antibióticos.

Guía de Práctica Clínica

Al evaluar el apego a la GPC este estudio se limita al aparatado correspondiente a uno de los grandes desafíos que es el tratamiento de la sepsis neonatal, considerada como la principal causa de mortalidad en bebés a nivel mundial; además, como farmacéutico clínico es uno de los intereses principales el uso racional de los medicamentos enfatizando en la antibioticoterapia.

Actualmente el diagnóstico carece de criterios específicos, puesto que los signos y síntomas a menudo son difíciles de distinguir y pueden evolucionar hasta convertirse a una disfunción orgánica con riesgo de muerte o discapacidades permanentes, sin embargo, se mantiene como estándar de oro al hemocultivo, también considerado así dentro de la GPC-SS-283-2019. De acuerdo con un estudio multicéntrico la incidencia de sepsis fue del 8.2% y la mortalidad ocurrió en 1 de cada 4 neonatos. Por lo anterior el correcto diagnóstico e inicio de una terapia antibiótica oportuna y adecuada puede ser una pieza fundamental en el resultado del tratamiento y la evolución del paciente; una recomendación presentada por Surviving Sepsis Campaign (SSC) es que se debe iniciar el tratamiento antibiótico intravenoso empírico durante la primera hora posterior al diagnóstico de sepsis para la reducción de la tasa de mortalidad.^{34,35} Aunque en la GPC-SS-283-2019 no se establece un tiempo determinado del inicio del uso antibiótico, una de las recomendaciones principales es que al sospechar de sepsis neonatal y cumplir con determinados factores de riesgo se debe iniciar una terapia antibiótica empírica, no obstante el inicio y mantenimiento de esta terapia antibiótica debe considerar un enfoque estructurado basado en: 1) determinación de la incidencia basal de sepsis en la población, 2) evaluación de factores de riesgo (signos clínicos, laboratorios y otros posibles diagnósticos) antes de iniciar el tratamiento, 3) evaluación de la evolución de los signos clínicos y laboratorios durante el tratamiento como herramienta de confirmación y posteriormente 4) confirmación definitiva o remisión del diagnóstico.³⁵

Tomando en cuenta lo mencionado anteriormente en el presente estudio se toma en consideración que la GPC recomienda como esquema empírico inicial el uso de Ampicilina-aminoglucósido siendo de elección en este hospital Amikacina, sin embargo en la mayoría de los casos este esquema debe escalar al siguiente por no lograr remitir los signos y síntomas considerados por los médicos están relacionados a la sepsis neonatal. El potencial fracaso terapéutico antes mencionado puede estar relacionado con el hecho de que la infección puede estar causada comúnmente por bacterias resistentes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y *Klebsiella spp*³⁴, otra causa principal puede deberse a los escasos estudios sobre el uso antibióticos en este tipo de poblaciones o inclusive deficiencias nutricionales de los neonatos ya que al menos el 50% de ellos presenta un bajo peso al nacer además de las condiciones de prematureidad. Desafortunadamente durante este estudio no se logró identificar mediante hemocultivos y aislamientos las bacterias patógenas causales obteniendo en los cultivos un resultado negativo, por lo que el tratamiento se enfocaba exclusivamente en signos y síntomas así como la experiencia médica, es decir un tratamiento empírico a diferencia de otros estudios similares donde fue posible identificar algunos microorganismos como *Staphylococcus epidermidis* (24.1%), *Klebsiella pneumoniae* (9.7%), *Staphylococcus epidermidis* sensible a la meticilina (8%) y *Escherichia coli* (7.6%).³⁴

Existen otros estudios como los realizados por Cotten y Smith donde de igual manera no es posible detectar un desarrollo bacteriano en hemocultivos reportando a estos como estériles y explicando que la mayoría de los laboratorios utilizan cultivos de crecimiento bacteriano rápido pero aunque estos pudieran detectar crecimiento en hasta 1 mL de muestra, se debe ser flexible puesto que las concentraciones de microorganismos pueden ser mínimas y no ser detectables, sin embargo aun

poseen la capacidad de causar problemas de salud. Además de que una exposición profiláctica antes de la realización de los cultivos puede reducir la probabilidad en la identificación. Por otra parte este mismo estudio refuerza que la remisión del uso antibiótico debe ser en casos específicos donde se tengan pruebas de laboratorio sin alteraciones y no se muestren signos o síntomas relacionados a la sepsis, y se refuerza el uso de otras pruebas como la proteína C reactiva (PCR). Así mismo la duración del tratamiento antibiótico es importante puesto que un uso prolongado puede llevar al desarrollo de consecuencias negativas, aun mas en pacientes que no cuentan con indicios de infección y por tanto no se justifique el uso antibiótico.³⁶ Si bien la evaluación del apego a las GPC no es una práctica común es posible encontrar información internacional sobre el impacto de otras guías como es el caso de la Instituto Nacional de Salud y Excelencia en la Atención (NICE)³⁷ para sepsis neonatal en la cual se promueve el uso de parámetro bioquímicos, clínicos y factores de riesgo para el manejo de la sepsis neonatal, en una evaluación realizada por Mukherjee y col's³⁸ describen el uso de pruebas como PCR y punción lumbar (PL) recomendadas por la NICE como fundamentales para la toma de decisiones y el manejo respecto al tratamiento antibiótico de la sepsis neonatal. Lo anterior pone en evidencia la importancia del apego a las recomendaciones de guías con estándares de calidad en la atención que refuerzan puntos importantes para considerar en nuestras guías nacionales brindando de esta manera mejores herramientas para el cuidado y atención de los pacientes. Sin embargo como se comenta en el artículo es importante reconocer las carencias para seguir las recomendaciones en las guías, tomando en cuenta el tipo de población, los procedimientos internos de cada hospital y los recursos con los cuales se cuenta en dichas instituciones.

Finalizando el análisis del apego a la GPC-SS-283-2019, aquellas recomendaciones relacionadas al uso antibiótico que fueron como la probable suspensión del antibiótico cada 24 horas (100% de apego), la iniciación de una terapia empírica basada en el uso de Ampicilina + aminoglucósido cumpliéndose en el 90% de los casos, seguida del uso de una cefalosporina como monoterapia o combinada para tratamiento de segunda línea (70%) y la duración del tratamiento de 7-10 días con el mismo porcentaje (70%), dando así un total promedio del $33\% \pm 8.01\%$ de apego total. (Cuadro 12) Aunque posee limitaciones marcadas principalmente por la carencia de determinados recursos en el sector público de salud, y por tanto para realizar una evaluación más completa se requiere de una actualización de los protocolos, la infraestructura y del personal permitiendo a los servicios de salud cumplir con determinados estándares y proporcionar una evaluación más realista proporcionando todas las herramientas necesarias para un incremento en la calidad de los servicios de salud.

Conclusiones

El uso de antibióticos fue apegado a lo descrito en la guía de práctica clínica utilizando como terapia empírica para sepsis temprana un esquema combinado de Ampicilina más un aminoglucósido (Amikacina) seguido de un segundo esquema doble para el manejo de sepsis tardía de una cefalosporina de tercera generación (Cefotaxima) donde a pesar de no contar con aislamientos confirmatorios de microorganismos metilcilino resistentes se adicionó el uso de Vancomicina (glucopéptido). Durante la estancia aquellos casos más complicados donde la sepsis tardía no era

remitida se utilizó en monoterapia Meropenem (carbapenémico) y en otros casos se escaló hasta el uso de una cefalosporina de cuarta generación (Cefepime), dejando el uso de Gentamicina solo para algunos pacientes y en pautas reducidas como dosis únicas.

Posterior a la identificación de los antibióticos, se detectaron algunos problemas relacionados a la medicación con relación a los antibióticos como: carencias en el apego a las dosis recomendadas por la GPC-SS-283-19, teniendo una mayor tendencia dosis no optimas en infradosis o sobredosis, potenciales interacciones farmacológicas de relevancia clínica como la probable alteración de concentraciones de los antibióticos y reacciones adversas donde su mayoría se traducían en alteraciones de laboratorio (86.34%) y menos como síntomas clínicos (13.7%).

Además, es importante resaltar que al ser un hospital de segundo nivel de atención ofrece en su mayoría servicios variados de atención médica y pruebas de laboratorio más específicas además de las pruebas básicas; sin embargo, no están exentos de cursar por problemas relacionados al desabasto de insumos (material de curación y diagnóstico, dispositivos médicos y medicamentos). En gran medida para evaluar el apego a las recomendaciones de la GPC relacionadas al tratamiento requieren del apoyo de pruebas de laboratorio como la cuantificación de niveles del fármaco/metabolito activo en sangre y se carece de la infraestructura para llevar a cabo este tipo de monitorización, por tanto en este estudio las recomendaciones relacionadas a esta situación no fueron evaluadas. Por otra parte aquellas que pudieron evaluarse poseen un porcentaje bastante bueno de apego dando así con un total promedio del $33\% \pm 8.01\%$, teniendo en la mayoría de los casos una atención detallada por parte del personal médico y de enfermería hacia los pacientes.

Es imprescindible que los profesionales de la salud así como las GPC se mantengan actualizados y se tomen en consideración para el manejo adecuado de los pacientes ya que estas guías proporcionen información para un diagnóstico, tratamiento y manejo eficiente y seguro basado en evidencia de calidad. Además, se recomienda realizar nuevas investigaciones que proporcionen evidencias y experiencias nuevas en el manejo de la sepsis neonatal, propiciando una cultura de uso responsable de los antibióticos.

Perspectivas y recomendaciones

Una mejora en el manejo con antibióticos respecto a la dosis podría demostrar que los PRM son causados por agentes externos ajenos a un manejo inadecuado de la antibioticoterapia y posibilitar un análisis más profundo de la causalidad de las manifestaciones clínicas, refiriendo nuevas explicaciones a las infecciones como agentes patógenos diferentes, considerando a los virus u hongos como otros posibles agentes causales, para quienes el tratamiento es sustancialmente diferente mediante la utilización de antivirales o antifúngicos respectivamente.

El principal comunicado para el personal médico es: la importancia en aprender a reconocer y evaluar que los riesgos y los beneficios se encuentren en equilibrio, además de reducir las probabilidades de aparición de efectos negativos mediante el uso de barreras como: evitar la combinación de fármacos con efectos adversos similares o metabolismos similares con relación al bloqueo o activación de determinados sistemas enzimáticos; y además, reforzar lo anterior

mediante monitoreo constante de las interacciones farmacodinámicas significativas hasta lograr una infraestructura que permita realizar una monitorización terapéutica de medicamentos (TDM).

Es importante la implementación de protocolos adecuados de farmacovigilancia a cada una de las áreas de hospitalización, debido a que cada servicio cuenta con diferencias en cuanto al manejo y uso de medicamentos, siendo los pacientes y su mismo entorno variables importantes al momento de detectar una sospecha de reacción adversa y posteriormente confirmar esta reacción adversa. Así mismo, se debe sensibilizar al resto de profesionales de la salud en todo momento en cuanto a la prevención, detección y seguimiento de las interacciones farmacológicas y reacciones adversas e incluir como parte del personal a un profesional farmacéutico como apoyo para realizar intervenciones profesionales oportunas que logren enriquecer la atención y el cuidado del paciente.

Referencias/Bibliografía

1. Bolívar A, Prieto S, López J. Estudio de utilización de antibióticos en la unidad de cuidado intensivo de neonatos en un hospital de Bogotá. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*. 2002; 31: 77-84
2. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C, Aceves-Gómez M. Clasificación de los niños recién nacidos. *Revista Mexicana de Pediatría* [Internet]. 2012;79(1):32–9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2012/sp121g.pdf>
3. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. Myers JE, editor. *PLOS Medicine*. 2017 Jan 24;14(1):e1002220.
4. Saavedra S. I, Quiñones S. L, Saavedra B M, Sasso A. J, León T. J, Roco A. A. Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Revista Chilena Pediatría*. 2008;79(3):249–258
5. Martín LD. Principios básicos de la anestesia neonatal. *Revista Colombiana de Anestesiología*. 2017;45(1):54–61. Doi: 10.1016/j.rca.2016.07.006
6. Juárez-Olguín H, Buendía-Soto E, Lares-Asseff I. Farmacología del feto y el recién nacido. *Gaceta Médica de México*. 2014;151:387–395
7. De Rose DU, Cairoli S, Dionisi M, Santisi A, Massenzi L, Goffredo BM, et al. Therapeutic Drug Monitoring Is a Feasible Tool to Personalize Drug Administration in Neonates Using New Techniques: An Overview on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Neonatal Age. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(5898): 1-25. Doi: 10.3390/ijms21165898
8. Hartman SJF, Brüggemann RJ, Orriëns L, Dia N, Schreuder MF, de Wildt SN. Pharmacokinetics and Target Attainment of Antibiotics in Critically Ill Children: A Systematic Review of Current Literature. *Clinical Pharmacokinetics*. 2019;59(2):173–205. Doi: 10.1007/s40262-019-00813
9. Diccionario de cáncer del NCI Infección [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. United States of America: Instituto Nacional del Cancer, [citado 15 de Agosto de 2022] Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/infeccion>

10. Tesini BL. Sepsis neonatal [Internet]. University of Rochester School of Medicine and Dentistry. Manual MSD versión para profesionales. Manuales MSD; 2019 [actualizado Julio 2022; citado Agosto 2022]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/pediatr%C3%Ada/infecciones-en-reci%C3%A9n-nacidos/sepsis-neonatal>
11. Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis neonatal. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2019 [15 de Agosto de 2022]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-283-19/ER.pdf>
12. Werth BJ. Introducción a los antibióticos [Internet]. University of Washington School of Pharmacy. Manual MSD versión para público general. Manuales MSD; 2020 [actualizado Mayo 2022; citado Agosto 2022]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-mx/hogar/infecciones/antibi%C3%B3ticos/introducci%C3%B3n-a-los-antibi%C3%B3ticos>
13. Canut Blasco A, Aguilar Alfaro L, Cobo Reinoso J, Giménez Mestre MJ, Rodríguez-Gascón A. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013 10;3(1):48–57. Doi: 10.1016/j.eimc.2013.04.023
14. Beltrán B. C. Antimicrobianos en Unidades de Cuidados Intensivos: Formas de administración. *Revista Chilena Infectología*. 2003;20(1):80–86
15. Sandoval C. A, Aravena U. M, Cofré S. F, Delpiano M. L, Hernández M. R, Hernández E. M, et al. Antimicrobianos en neonatología. Parte I: Recomendaciones de dosificaciones basadas, en la más reciente evidencia en recién nacidos. *Revista Chilena de Infectología*. 2020;37(5):490–508
16. Arancibia JM. Estrategias para el uso de antibióticos en pacientes críticos. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2019;30(2):151–159. Doi: 10.1016/j.rmclc.2019.03.001
17. Saturno-Hernández PJ, Poblano-Verástegui O, Flores-Hernández S, Martínez-Nicolas I, Vieyra-Romero W, Halley-Castillo ME. Carencias y variabilidad en la calidad de la atención a neonatos hospitalizados en México. Estudio transversal en 28 hospitales públicos. *Salud Pública de México*. 2021;63(2):180–189. Doi: 10.21149/11616. Disponible en: <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/11616>
18. Coronell W, Pérez C, Guerrero C, Bustamante H. Sepsis neonatal. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* [Internet]. 2009 Octubre [citado 2024 Diciembre];13(90):57–68. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2009/eip094f.pdf>
19. Mendoza Núñez VM, Romo Pinales MR, Sánchez Rodríguez MA, Hernández Zavala MS. *Investigación Introducción a la Metodología*. 1st ed. Ricaurte Quijano P, editor. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM; 1997

20. Medscape. Drug interactions checker - medscape drug reference database [Internet]. Medscape. 2023. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
21. Biblioteca Digital-Acceso Remoto BiDi UNAM [Internet].unam.mx. 2024. Disponible en: <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/ssl/true>
22. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Manual de Prescripción Pediátrica y Neonatal. 18va ed. Enriquez Cotera G, Pedroza Soberanis C, Lerma Ortiz M. Vol. 1. México: Lexicomp; 2014
23. Sánchez Bañuelos LG, Pérez Gutiérrez J, Tamariz Velázquez FE, Delgado Rubio M. Seguridad del neonato hospitalizado. Aproximaciones y propuestas. Enfermería Universitaria. 2012 Apr;9(2):27–36
24. Klahn A. P, Barraza O. M, González M. C, Hernández M. R, Sandoval C. A. Antimicrobianos en neonatología. Parte II: Recomendaciones para la dilución y administración de antimicrobianos utilizados en el recién nacido. Revista chilena de infectología. 2021 Agosto;38(4):471–9
25. Rivera-Chaparro ND, Cohen-Wolkowicz M, Greenberg RG. Dosing antibiotics in neonates: review of the pharmacokinetic data. Future Microbiology. 2017;12(11):1001-1016. doi:10.2217/fmb-2017-0058
26. Pino-Marín DE, Madrigal-Cadavid J, Amariles P. Relevancia clínica de interacciones de antibióticos relacionadas con cambios en la absorción: revisión estructurada. Access Medicina [Internet]. 2018 Diciembre [citado 09 Enero 2025];32(3):235–49. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052018000300235
27. Radkowski P, Derkaczew M, Michał Mazuchowski, Moussa A, Katarzyna Podhorodecka, Justyna Dawidowska-Fidrych, et al. Antibiotic–Drug Interactions in the Intensive Care Unit: A Literature Review. Antibiotics [Internet]. 2024 Mayo 29 [citado 09 Enero 2025];13(6):503–3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11201170/>
28. Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: Nephrotoxicity. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999 May 1;43(5):1003–12
29. Alkadi HO, Nooman MA, Raja'a YA. Effect of gentamicin on serum digoxin level in patients with congestive heart failure. Pharm World Sci. 2004 Apr;26(2):107-9. doi: 10.1023/b:phar.0000018594.26809.87. PMID: 15085946.
30. De las Salas R, Díaz-Agudelo D. Adverse drug reactions in neonates of neonatal intensive care unit in Barranquilla, Colombia. Biomédica. 2016 Octubre 31;37
31. Vallejos A. Reacciones adversas por antibióticos en una unidad de cuidado intensivo pediátrico y neonatal de Bogotá. Biomédica [Internet]. 2007 Marzo 1;27(1):66–75. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572007000100007
32. Belén Rivas A, Arruza L, Pacheco E, Portoles A, Diz J, Vargas E. Adverse drug reactions in neonates: a prospective study. Archives of Disease in Childhood. 2016 Jan 27;101(4):371–6

33. Esaiassen E, Widding Fjalstad J, Kristine Juvet L, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2017 Marzo 24 [citado 2024 Diciembre 20];72:1858–70. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/72/7/1858/3089662>
34. Al-Matary A, Al Sulaiman M, Al-Otaiby S, Qaraqei M, Al-Matary M. Association between the timing of antibiotics administration and outcome of neonatal sepsis. *Journal of Infection and Public Health*. 2022 Jun;15(6):643–7
35. Stocker M, Fillistorf L, Carra G, Giannoni E. Early detection of neonatal sepsis and reduction of overall antibiotic exposure: Towards precision medicine. *Archives de Pédiatrie* [Internet]. 2024 Oct 31;31(8):480–3. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X24001799?via%3Dihub>
36. Cotten CM, Smith PB. Duration of empirical antibiotic therapy for infants suspected of early-onset sepsis. *Current Opinion in Pediatrics*. 2013 Abril;25(2):167–71.
37. NICE. Overview | Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment | Guidance | NICE [Internet]. www.nice.org.uk. 2021. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng195>
38. Mukherjee A, Davidson L, Anguvaa L, Duffy DA, Kennea N. NICE neonatal early onset sepsis guidance: greater consistency, but more investigations, and greater length of stay. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2014 Julio 25;100(3):F248–9.

Formato 1 Perfil farmacoterapéutico/Reverso

Observaciones:		ANÁLISIS DE PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO				
		Tipo y descrip. de PRIM	Tipo y descrip. de RNM	Intervención farmacéutica		
Datos de ingreso de relevancia clínica: (fecha y motivo de ingreso, antecedentes patológicos y no patológicos, exploración física, tratamientos previos)	Datos de evolución clínica de significancia: (evolución de padecimiento, y/o cambios agregados durante su estancia intrahospitalaria)	Descripción de error de medicación tipo de error				

Formato 3 Resultados de laboratorios alterados

Paciente: _____ Servicio: _____	
Expediente: _____ Cama: _____ Sexo: _____	
Estudios y Resultados alterados	Probable explicación RAM
Fecha de realización del estudio:	
Fecha de realización del estudio:	
Fecha de realización del estudio:	

Formato 5 Registro de Sospecha de Reacción Adversa (SRAM)

Instituto de Salud del Estado de México Hospital Materno Infantil "Josefa Ortiz De Domínguez" Unidad de Farmacovigilancia	
Fecha de realización:	
SRAM	
Medicamento	Sospechas

Formato 6 Porcentaje de apego a la Guía de Práctica Clínica

Evaluacion de apego a GPC en el apartado de tratamiento		
#Pregunta	Pregunta relacionada al punto de buena practica	Valor (%) 0%=No apegado 10%=Apegado
1	¿Se inicio el tratamiento empirico utilizando ampicilina en conjunto con un aminoglicosido como gentamicina o amikacina?	0
2	¿Se usaron cefalosporinas de tercera generacion en monoterapia o combinadas como antibioticos de segunda linea?	0
3	¿Se añadio un antibiotico como cefepima, cefotaxima o carbapenemico cuando la infeccion fue originada por microorganismos gram negativos?	0
4	¿Se indico doxiciclina mas gentamicina en sospecha de infeccion por Staphylococcus sensibles a metilcilina en lugar de penicilina mas gentamicina?	0
5	¿Se indico vancomicina como primera linea en recién nacidos con infeccion por Staphylococcus aureus metilcilino resistente?	0
6	¿El tratamiento se continuo durante 7 a 10 dias?	0
7	¿En RN con sospecha de infeccion incial, con baja probabilidad de infeccion, laboratorios normales y hemocultivos negativos se suspendio el tratamiento entre las primeras 36-72 horas?	0
8	Cuando se considero el uso de antibiotico mas alla de las 36 horas a pesar de hemocultivos negativos, ¿se evaluo al paciente cada 24 horas para suspender el antibiotico?	0
9	¿Se lleva a cabo un monitoreo del fracaso terapeutico de los perfiles de sensibilidad de antibioticos de los microorganismos para guiar de manera mas precisa la eleccion de antibioticos de primera linea?	0
10	Los ajustes en la dosificacion son realizados conforme a lo sugerido en la GPC confomre a las necesidades dadas por las condiciones del paciente?	0
Total		0

Anexo 2. Instructivo de uso herramientas Micromedex y Medscape

Instructivo Micromedex

Para el uso de esta herramienta:

b.1 Página principal

Merative **Micromedex**[®] Mi Subsc

Inicio Interacciones de fármacos Compatibilidad IV Identificación de fármacos Comparación de fármacos CareNotes NeoFax[®] / Pediatrics Búsqueda de productos tóxicos y fármacos Calculadoras

Buscar fármaco, enfermedad, toxicología y mucho más

Todo Fármaco Enfermedad Toxicología

Keyword search

Micromedex Assistant
Search Micromedex drug information
Type a quick question...

Últimas novedades

- October Clinical Challenge!
- Updated Drug Monograph Navigation -...
- Content Update Highlights
- New/Expanded Indications Aug/Sept
- New Drug Approvals Aug/Sept

Read Top News

Soporte & formación

- Training Center
- User Guide
- Micromedex Compendia Resources
- Citing Micromedex

Support Request

b.2 Seleccionar en el menú superior “Interacciones de fármacos”

Interacciones de fármacos

Escriba el nombre del fármaco (marca o genérico) en el campo de búsqueda. Seleccione el fármaco y haga clic en el [bc]

Introducir término de búsqueda:

Nombres de fármacos coincidentes: (5937)

- A & D
- A & D Jr
- A & D Ointment
- A Thru Zinc
- A To Z
- A&B Otic
- A+D (Dimethicone/Zinc Oxide)
- A+D (Lanolin/Petrolatum)
- A+D First Aid Ointment
- A-200 Pyrinate
- A-25
- A-3 Revised
- A-4 Revised
- A-42 Revised

Fármacos por comprobar: Add Allergies

Un producto en mayúsculas con asterisco (*) indica alergia.

Borrar Enviar

b.3 Introducir en el término de búsqueda el nombre del principio activo o inclusive la denominación genérica o distintiva de un medicamento en idioma inglés y seleccionar

Interacciones de fármacos

Escriba el nombre del fármaco (marca o genérico) en el campo de búsqueda. Seleccione el fármaco y haga clic en el  botón

Introducir término de búsqueda:

Nombres de fármacos coincidentes: (22)

- Metoclopramide
- Metoclopramide HCl
- Metoclopramide HCl Intensol
- Metoclopramide HCl-Sodium Chloride
- Metoclopramide Hydrochloride
- Metoclopramide Hydrochloride/Sodium Ch...
- Metoclopramide Novaplus
- Metocurine Iodide
- Metolazone
- metOLazone
- Metopirone
- Metoprolol SR
- Metoprolol Succ ER
- Metoprolol Succinate

Fármacos por comprobar:

Add Alergies

Un producto en mayúsculas con asterisco (*) indica alergia.

Borrar

Enviar

b.4 Con las flechas que se encuentran entre ambos recuadros se debe dar click en la flecha que apunta a la derecha (>) para añadir el medicamento al recuadro de “Fármacos por comprobar”

Interacciones de fármacos

Escriba el nombre del fármaco (marca o genérico) en el campo de búsqueda. Seleccione el fármaco y haga clic en el  botón

Introducir término de búsqueda:

Nombres de fármacos coincidentes: (22)

- Metoclopramide
- Metoclopramide HCl
- Metoclopramide HCl Intensol
- Metoclopramide HCl-Sodium Chloride
- Metoclopramide Hydrochloride
- Metoclopramide Hydrochloride/Sodium Ch...
- Metoclopramide Novaplus
- Metocurine Iodide
- Metolazone
- metOLazone
- Metopirone
- Metoprolol SR
- Metoprolol Succ ER
- Metoprolol Succinate

Fármacos por comprobar:

Add Alergies

Metoclopramide

Un producto en mayúsculas con asterisco (*) indica alergia.

Borrar

Enviar

b.4 Una vez añadidos los fármacos dar click en el botón “Enviar” para que el sistema proporcione los resultados de la evaluación

Interacciones de fármacos

Escriba el nombre del fármaco (marca o genérico) en el campo de búsqueda. Seleccione el fármaco y haga clic en el  botón

Introducir término de búsqueda:

Nombres de fármacos coincidentes: (6)

- Digox
- Digoxin
- Digoxin AvPak
- Digoxin Immune Fab (Ovine)
- Digoxin Novaplus
- Digoxin Pediatric

Fármacos por comprobar:

Add Alergies

Digoxin
Metoclopramide

Un producto en mayúsculas con asterisco (*) indica alergia.

Borrar

Enviar

Enviar

b.5 El sistema proporcionara varios resultados, esto depende de las posibles interacciones encontradas

Merative Micromedex®

Keyword search

Inicio | Interacciones de fármacos | Compatibilidad IV | Identificación de fármacos | Comparación de fármacos | CareNotes | Noif ax® / Pediatrics | Búsqueda de productos tóxicos y fármacos | Calculadoras

Drug Interaction Results Modificar interacciones Imprimir

Redefinir por: Fármacos: All | Gravedad: All | Documentación: All | Tipo: All

Saltar a: FÁRMACO-FÁRMACO (1) | Duplicación de ingrediente (0) | ALERGIA (0) | COMIDA (1) | ETANOL (1) | LABORATORIO (0) | TABACO (0) | EMBARAZO (2) | LACTANCIA (2)

Drug-Drug Interacciones (1)

Fármacos:	Gravedad:	Documentación:	Resumen:
DIGOXIN - METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	S Mayor	Good	Concurrent use of DIGOXIN and METOCLOPRAMIDE may result in decreased digoxin levels.

Duplicación de ingrediente (Sin coincidencias)

Drug-ALERGIA Interacciones (Sin coincidencias)

Drug-COMIDA Interacciones (1)

Fármacos:	Gravedad:	Documentación:	Resumen:
DIGOXIN	S Mayor	Fair	Concurrent use of DIGOXIN and FOOD HIGH IN BRAN may result in decreased digoxin concentrations.

Drug-ETANOL Interacciones (1)

Fármacos:	Gravedad:	Documentación:	Resumen:
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	S Mayor	Fair	Concurrent use of METOCLOPRAMIDE and ETHANOL may result in increased risk of CNS depression.

Drug-LABORATORIO Interacciones (Sin coincidencias)

Drug-TABACO Interacciones (Sin coincidencias)

Drug-EMBARAZO Interacciones (2)

Fármacos:	Gravedad:	Documentación:	Resumen:
DIGOXIN	I Moderata	Unknown	Available evidence is inconclusive or inadequate for determining fetal risk when used in pregnant women.
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	I Moderata	Unknown	Available evidence is inconclusive or inadequate for determining fetal risk when used in pregnant women.

Drug-LACTANCIA Interacciones (2)

Fármacos:	Gravedad:	Documentación:	Resumen:
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	S Mayor	Unknown	According to the American Academy of Pediatrics, Metoclopramide has unknown effects and may be of concern during breast-feeding.
DIGOXIN	M Menor	Unknown	According to the American Academy of Pediatrics, Digoxin is compatible with breast-feeding.

Definiciones

Gravedad: **C** Contraindicado **S** Importante **I** Moderada **M** Secundario **?** Desconocida

Documentación: Excelente Buena Suficiente Desconocida

Micromedex Acetivert

b.6 Además al seleccionar en la columna de fármaco-fármaco la interacción, el sistema desplegará un recuadro con información más detallada de la interacción

INTERACTION DETAIL

Warning:
Concurrent use of DIGOXIN and METOCLOPRAMIDE may result in decreased digoxin levels.

Clinical Management:
Coadministration of digoxin and metoclopramide may decrease digoxin plasma concentrations due to increased gastrointestinal motility caused by metoclopramide resulting in decreased digoxin absorption. Monitor for decreased therapeutic effect of digoxin (Prod Info REGLAN® oral tablets, 2017). Measure digoxin concentrations prior to initiation of concurrent use. Increase the digoxin dose (by approximately 20% to 40% with oral preparations), if necessary, and continue monitoring digoxin plasma concentration levels (Prod Info LANOXIN® oral tablets, 2013; Prod Info digoxin oral solution, 2012).

Onset:
Not Specified

Severity:
Mayor

Documentation:

IMPRIMIR CERRAR

b.7 De acuerdo con el sistema las interacciones se clasificarán con base a su gravedad en:

DEFINICIONES
Gravedad:

-  **Contraindicado**
Los fármacos están contraindicados para su uso simultáneo
-  **Importante**
La interacción puede causar la muerte y/o requerir intervención médica para minimizar o evitar efectos adversos graves.
-  **Moderada**
La interacción puede agravar la condición del paciente y/o requerir una alteración de la terapia.
-  **Secundario**
La interacción puede tener efectos clínicos limitados. Los síntomas pueden incluir un aumento de la frecuencia o la gravedad de los efectos adversos pero, en general, no requerirán una alteración importante de la terapia.
-  **Desconocida**
Desconocida.

IMPRIMIR  CERRAR 

b.8 De igual manera el grado de la información también se clasificará de acuerdo con el nivel de confianza de la documentación en:

DEFINICIONES
Documentación:

- Excelente** Los estudios controlados han establecido claramente la existencia de interacción.
- Buena** La documentación sugiere plenamente que existe interacción, pero faltan estudios bien controlados.
- Suficiente** La documentación disponible es escasa pero las consideraciones farmacológicas han llevado a los médicos a sospechar de la existencia de interacción; o la documentación es buena para un fármaco similar farmacológicamente.
- Desconocida** Desconocida.

IMPRIMIR  CERRAR 

Instructivo Medscape

Para el uso de esta herramienta:

a.1 Página principal

The screenshot shows the Medscape website's Drug Interaction Checker page. At the top, the Medscape logo is centered, with a navigation menu below it containing: NOTICIAS Y PERSPECTIVAS, MEDICAMENTOS Y ENFERMEADES, EDUCACIÓN Y FORMACIÓN MÉDICA CONTINUA, VIDEO, and PUNTO DE DECISIÓN. The main heading is "Drug Interaction Checker" with a green pill icon. Below this is a search input field with the placeholder text "Ingrese un medicamento, de venta libre o suplemento herbal:" and a "Imprimir" button. To the right of the search field is a "Comprobador de interacciones farmacológicas" section with two bullet points: "Utilice el campo de búsqueda de arriba para buscar medicamentos recetados o de venta libre y suplementos herbales." and "Agregue un régimen de medicamentos completo y vea las interacciones". On the right side, there is a "MEDICAL MENTOR" podcast advertisement featuring an illustration of two doctors and a "Listen now" button. Below the advertisement is a "Reporte Inteligencia artificial en medicina" section with a small image of a person's face.

a.2 Ingresar los medicamentos como principio activo

This screenshot shows the same Medscape Drug Interaction Checker page as above, but with the search dropdown menu open. The search input field contains the text "meto". The dropdown menu lists the following options under the heading "Drogas": metoclopramida, metoclopramida intranasal, metolazona, Metopirona, metoprolol, metoprolol/ hidroclorotiazida, and ODT de metazolol. The rest of the page content, including the navigation menu, the "Comprobador de interacciones farmacológicas" section, and the "MEDICAL MENTOR" advertisement, remains visible in the background.

a.3 Una vez ingresados el sistema proporcionará un resultado de la interacción entre los fármacos seleccionados con una breve descripción de la misma

Drug Interaction Checker

Ingrese un medicamento, de venta libre o suplemento herbal: Imprimir

digoxina 1 Interacciones encontradas

Régimen del paciente Limpiar todo

metoclopramida

digoxina

Vigilar de cerca

metoclopramida + digoxina

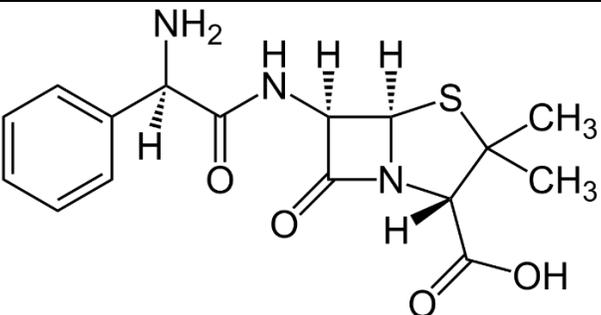
La metoclopramida disminuye los niveles de digoxina al inhibir la absorción gastrointestinal. Se aplica únicamente a la forma oral de ambos agentes. Usar con precaución y controlar.

[Volver al inicio](#)



Anexo 3. Monografías de antibióticos

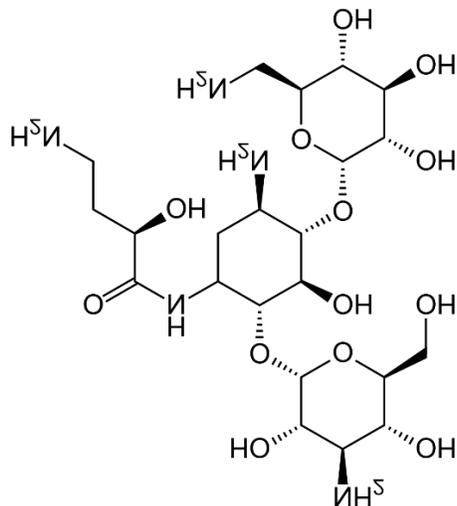
Primer esquema Ampicilina + Amikacina

Denominación genérica: Ampicilina	
	
Sinónimos: Aminobencilpenicilina; Ampicilina sódica; Trihidrato de ampicilina	
Familia: Betalactámico, penicilina A	
Espectro de acción: Posee un amplio espectro antimicrobiano frente a bacterias grampositivas, gramnegativas (<i>Neisseria sp.</i> , <i>H. influenzae</i> no productor de betalactamasas y algunas enterobacterias) y anaerobios.	
Mecanismo de acción: Interfiere con la síntesis de la pared bacteriana por unión a una o más proteínas fijadoras de penicilina durante la multiplicación activa; inhibe la etapa final de la transpeptidación en la síntesis de peptidoglucanos, y causa destrucción de la pared celular con consiguiente actividad bactericida contra microorganismos sensibles.	
Farmacocinética neonatal:	Dosis neonatal:
<ul style="list-style-type: none"> Absorción: oral 50%. En el caso de una administración parenteral como es utilizado en la UCIN no existe un proceso de absorción. Distribución: hacia la bilis; penetra en el líquido cefalorraquídeo solo cuando las meninges están inflamadas. Unión a proteínas en recién nacidos es 10%. 	<ul style="list-style-type: none"> EPN ≤ 7 días: <ul style="list-style-type: none"> ≤ 2000 g: <ul style="list-style-type: none"> Infeción general: 50 mg/Kg/día dividido en dosis cada 12 horas. Meningitis: 100 mg/Kg/día dividido en dosis cada 12 horas. > 2000 g: <ul style="list-style-type: none"> Infeción general: 75 mg/Kg/día dividido en dosis cada 8 horas.

<ul style="list-style-type: none"> • Vida media en recién nacidos: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 a 7 días: 4 horas ○ 8 a 14 días: 2.8 horas ○ 15 a 30 días: 1.7 horas ○ Anúricos: 8 a 20 horas • Eliminación: ≈ 90% se excreta en la orina sin modificaciones en 24 horas; se excreta en la bilis. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Meningitis</u>: 150 mg/Kg/día dividido en dosis cada 8 horas. ▪ <u>Meningitis estreptocócica Grupo B</u>: 200-300 mg/Kg/día dividido en dosis cada 8 horas. • EPN > 7 días: <ul style="list-style-type: none"> ○ < 1200 g: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Infección general</u>: 50 mg/Kg/día dividido en dosis cada 12 horas. ▪ <u>Meningitis</u>: 100 mg/Kg/día dividido en dosis cada 12 horas. ○ 1200-2000 g: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Infección general</u>: 75 mg/Kg/día dividido en dosis cada 8 horas. ▪ <u>Meningitis</u>: 150 mg/Kg/día dividido en dosis cada 8 horas. ○ > 2000 g: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Infección general</u>: 100 mg/Kg/día dividido en dosis cada 6 horas. ▪ <u>Meningitis</u>: 200 mg/Kg/día dividido en dosis cada 6 horas. ▪ <u>Meningitis estreptocócica Grupo B</u>: 300 mg/Kg/día dividido en dosis cada 6 horas.
<p>Uso: Tratamiento de infecciones bacterianas sensibles causadas por estreptococos, neumococos, enterococos, estafilococos no productores de penicilinas, <i>Listeria</i>, meningococos; algunas cepas de <i>H. influenzae</i>, <i>P. mirabilis</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>E. coli</i>, <i>Enterobacter</i> y <i>Klebsiella</i>; terapéutica empírica inicial de recién nacidos con sospecha de sepsis bacteriana o meningitis en combinación con un aminoglucósido o cefotaxima; profilaxis de endocarditis.</p>	<p>Reacciones adversas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sistema Nervioso Central (SNC): convulsiones, cefalea, mareo y fiebre inducida por fármacos. • Dermatológicas: exantema, urticaria, dermatitis exfoliativa y Síndrome de Stevens-Johnson. • Gastrointestinales: diarrea (20%), náusea, vómito, glositis, enterocolitis pseudomembranosa y candidiasis bucal. • Hematológicas: eosinofilia, anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia y prolongación del tiempo de sangrado.
<p>Administración: <u>Parenteral:</u> puede administrarse por vía intravenosa rápida en 3 a 5 minutos a una velocidad máxima de 100 mg/min o mediante infusión intermitente, en 15 a 30 minutos; la concentración final para administración IV no</p>	<p>Interacción con laboratorios: Glucosa urinaria falsa positiva; Coombs positivo (directo). La ampicilina puede dar como resultado una medición de glucosa en orina falsamente positiva con la solución de Benedict, la solución de Fehling o la tableta de Clinitest® debido a un mecanismo desconocido.</p>

debe exceder 100 mg/mL (por vía intravenosa rápida) o 30 mg/mL (infusión intermitente).	
Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la ampicilina (penicilinas) o cualquier componente de la fórmula.	Interacciones medicamentosas: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Evitar uso concomitante:</u> Vacuna BCG • <u>Incremento del efecto y la toxicidad:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Puede aumentar los niveles y efectos de metotrexato. ○ Sus niveles y efectos pueden aumentar por alopurinol y probenecid. • <u>Reducción del efecto:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Puede disminuir los niveles y efectos de BCG, micofenolato y vacuna antitiroidea. ○ Sus niveles y efectos pueden disminuir por cloroquina, ácido fusídico y derivados de tetraciclinas.
Advertencias: La infección por virus de Epstein Barr	Interacciones alimentarias: El alimento disminuye velocidad y grado de absorción en administración oral.
Precauciones: Podría ser necesario ajustar las dosis en pacientes con disfunción renal (Dcr < 10 a 15 mL/min); usar con cautela en enfermos alérgicos a cefalosporinas.	Estabilidad: Las soluciones reconstituidas para uso IM o IV directo deben aplicarse en el transcurso de 1 hora; las soluciones para infusión se inactivan por glucosa a temperatura ambiente; si se utilizan soluciones que contienen glucosa como diluyente, la solución resultante solo es estable 2 horas, en comparación con 8 horas para las soluciones que contienen solución salina normal.
Parámetros para vigilancia: Con el tratamiento prolongado, vigilar en forma periódica las funciones renal, hepática y hematológica; observar en busca de cambios en la frecuencia de defecaciones.	Implicaciones para enfermería: Ampicilina y gentamicina no deben mezclarse en las mismas líneas IV ni administrarse de forma concurrente.
Información adicional: Es necesario valorar con cuidado la aparición de exantema a fin de diferenciar el exantema no alérgico por ampicilina de una reacción de hipersensibilidad. El exantema por ampicilina ocurre en 5-10% de los niños que reciben ampicilina, es maculopapular, rojo mate y suele presentarse 3-14 días después de iniciar el tratamiento. Por lo general comienza en el tronco y se disemina a la mayor parte del cuerpo. Puede ser más intenso en áreas de presión, codos y rodillas. La incidencia de exantema por ampicilina es más alta en pacientes con infecciones virales, mononucleosis infecciosa, leucemia linfocítica o en individuos con hiperuricemia que reciben alopurinol.	

Denominación genérica: Amikacina



Sinónimos: Sulfato de amikacina

Familia: Aminoglucósido

Espectro de acción: Espectro antimicrobiano frente a bacterias gramnegativas (incluidas muchas resistentes a la gentamicina y/o la tobramicina), con alguna cobertura de bacterias grampositivas (estafilococos principalmente, aunque muestra sinergia con en combinación con antibióticos betalactámicos frente a otros tipos de microorganismos grampositivos).

Mecanismo de acción: Inhibe la síntesis de proteínas en bacterias susceptibles, al unirse a subunidades ribosómicas 30s de forma irreversible. Ingresan a través de la membrana que posee carga negativa al estar cargados positivamente, posteriormente ingresa a la membrana citoplásmica, vía enzimas respiratorias (involucradas en la respiración aerobia); finalmente se unen a la subunidad 30s afectando el inicio de la traducción y la elongación, esta última se ve afectada por la liberación de proteínas incompletas.

Farmacocinética neonatal:

- Distribución: sobre todo en el líquido extracelular (muy hidrofílico); 12% de la concentración sérica penetra las secreciones bronquiales; penetración deficiente en la barrera hematoencefálica aunque las meninges estén inflamadas; el Vd aumenta en los recién nacidos y pacientes con edema, ascitis y sobrecarga hídrica, en tanto que disminuye en sujetos deshidratados.
- Vida media:
 - Recién nacidos y lactantes
 - Bajo peso al nacer, 1 a 3 días de edad: 7 horas.
 - De término >7 días: 4 a 5 horas.

Dosis neonatal: No está bien definida la dosis en los lactantes prematuros por lo que debe vigilarse. La dosis debe basarse en el peso real a menos que el paciente tenga hidrocefalia o hidrops fetal; considerar la prolongación del intervalo de dosificación cuando se administra conjuntamente con ibuprofeno o indometacina o en recién nacidos con antecedentes de: depresión al nacer, hipoxia/asfixia al nacer o una cardiopatía congénita cianótica.

Intravenosa: dosificación con intervalo prolongado.

Nota: La edad postmenstrual (EPM) es la suma de la edad gestacional (semanas) y la edad postnatal (semanas).

<ul style="list-style-type: none"> ○ Anuria: 28 a 86 horas; vida media y depuración dependen de la función renal. • Tiempo máximo: <ul style="list-style-type: none"> ○ IM: 45 a 120 minutos ○ IV: 30 minutos después de una infusión de 30 minutos. • Eliminación: 94 a 98% se excreta sin cambios en la orina mediante filtración glomerular, en un lapso de 24 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> • EPM ≤ 27 semanas: 15-20 mg/Kg/dosis cada 48 horas. • EPM 28-33 semanas: 15-20 mg/Kg/dosis cada 36 horas. • EPM ≥ 34 semanas: 15 mg/Kg/dosis cada 24 horas. <p>La dosificación usual para administraciones IM e IV son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para lactantes y niños: 15 a 22.5 mg/Kg/día divididos cada 8 horas; algunos médicos recomiendan dosis iniciales de 30 mg/Kg/día divididos cada 8 horas en pacientes que podrían requerir dosis mayores. • Tratamiento para infección por bacterias no tuberculosas: 15 a 30 mg/Kg/día divididos cada 12 a 24 horas como parte de un régimen con múltiples fármacos. <p><u>Ajuste de dosis en disfunción renal:</u> La dosis de carga es de 5 a 7.5 mg/Kg; la dosis y frecuencia de administración posteriores se determinan mejor si se miden las concentraciones séricas y valora la insuficiencia renal.</p> <p><u>Nota:</u> Algunos pacientes requieren dosis mayores o más frecuentes si las concentraciones séricas así lo demuestran (fibrosis quística o granulocitopenia febril); el fabricante recomienda una dosis diaria máxima de 15 mg/Kg/día (o 1.5 g/día en pacientes más pesados). Es posible que se justifiquen dosis mayores con base en la vigilancia de los niveles o la información sobre sensibilidad.</p>
<p>Uso: Tratamiento de infección entérica comprobada por gramnegativos resistentes a gentamicina o tobramicina; la amikacina suele ser eficaz contra <i>Pseudomonas</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Serratia</i>, <i>Proteus</i> y <i>E. coli</i>; infección comprobada por micobacterias sensibles a amikacina.</p>	<p>Reacciones adversas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sistema Nervioso Central: fiebre, cefalea, mareo, somnolencia, ataxia y vértigo. • Dermatológicas: exantema • Gastrointestinales: náusea y vómito. • Hematológicas: eosinofilia, anemia y leucopenia. • Neuromusculares y esqueléticas: bloqueo neuromuscular, temblor,

	<p>parestesia, debilidad y marcha inestable.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Óticas: ototoxicidad. • Renales: nefrotoxicidad.
<p>Administración: <u>Parenteral:</u> administrar por vía IM o por infusión IV intermitente durante 30 minutos hasta una concentración final que no exceda 10 mg/mL. Administrar otros antibióticos como penicilinas o cefalosporinas cuando menos 1 hora antes o después de una dosis de amikacina.</p>	<p>Interacción con laboratorios: Sin interacciones registradas.</p>
<p>Contraindicaciones: Hipersensibilidad al sulfato de amikacina o cualquier componente de la formula; puede existir sensibilidad cruzada con otros aminoglucósidos.</p>	<p>Interacciones medicamentosas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evitar uso concomitante: vacuna BCG y nitrato de galio. • Incremento del efecto y la toxicidad <ul style="list-style-type: none"> ○ Puede aumentar los niveles y efectos de: toxina abobotulínica A, bifosfonatos, carboplatino, colistimetato, ciclosporina, nitrato de galio, bloqueadores neuromusculares, toxina onabotulínica A y toxina rimabotulínica. ○ Sus niveles y efectos pueden aumentar por: anfotericina B, capreomicina, cisplatino, diuréticos de asa, AINE y vancomicina. • Reducción del efecto <ul style="list-style-type: none"> ○ Pueden disminuir los niveles y efectos de: BCG y vacuna antitiroidea. ○ Sus niveles y efectos pueden disminuir por: penicilinas.
<p>Advertencias: Los aminoglucósidos se relacionan con nefrotoxicidad considerable; puede inducir ototoxicidad vestibular y auditiva bilateral permanente; el tinnitus o el vértigo son indicadores de lesión vestibular y sordera bilateral irreversible inminente. El riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad aumenta cuando se usa en pacientes con disfunción renal, y terapia con dosis altas o prolongada. El riesgo de nefrotoxicidad se incrementa cuando se administra en forma concomitante con otros agentes con potencial nefrotóxico; la lesión renal suele ser reversible. El riesgo de ototoxicidad es mayor si se utilizan también</p>	<p>Interacciones alimentarias: Sin interacciones registradas.</p>

<p>diuréticos potentes. Podría inducir bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria; el riesgo de estos trastornos se incrementan si se aplica anestesia o algún relajante muscular. Algunos productos contienen sulfitos, que podrían causar reacciones alérgicas en individuos susceptibles.</p>									
<p>Precauciones: Usar con cautela en neonatos (a causa de su inmadurez renal, que induce vida media prolongada) y pacientes con trastornos preexistentes como deterioro renal, auditivo o vestibular, hipocalcemia, miastenia grave y afecciones que deprimen la transmisión neuromuscular; la dosis, la frecuencia de administración o ambas deben modificarse en pacientes con disfunción renal. Es necesario vigilar la función renal y del octavo par craneal en pacientes en quienes existe o se sospecha de disfunción renal.</p>	<p>Estabilidad: La solución para infusión intravenosa deberá contener la siguiente proporción de amikacina:</p> <table data-bbox="824 583 1347 655"> <tr> <td>Amikacina:</td> <td>100 mg</td> <td>250 mg</td> <td>500 mg</td> </tr> <tr> <td>Solución:</td> <td>40 mL</td> <td>100 mL</td> <td>200 mL</td> </tr> </table> <p>La solución podrá ser cloruro de sodio al 0.9% o glucosa al 5%, esta solución se deberá administrar en un periodo de 30 a 60 minutos.</p>	Amikacina:	100 mg	250 mg	500 mg	Solución:	40 mL	100 mL	200 mL
Amikacina:	100 mg	250 mg	500 mg						
Solución:	40 mL	100 mL	200 mL						
<p>Parámetros para vigilancia: Examen general de orina, diuresis, BUN, creatinina sérica, concentraciones séricas máxima y mínima de amikacina; estar alerta por cualquier indicio de ototoxicidad.</p> <p>No todos los lactantes y niños que reciben aminoglucósidos requieren vigilancia de las concentraciones séricas de aminoglucósidos. Las indicaciones para realizar esta vigilancia incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento > 5 días. • Pacientes con función renal disminuida o inestable. • Pacientes con respuesta terapéutica deficiente. • Menores de 3 meses. • Constitución corporal atípica (obesidad, expansión del volumen de líquido extracelular). • Necesidad clínica de dosis mayores o intervalos menores (p. ej., fibrosis quística, quemaduras, endocarditis, meningitis, pacientes con enfermedad grave, microorganismos relativamente resistentes). • Pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria crónica. Signos de nefrotoxicidad u ototoxicidad. 	<p>Implicaciones para enfermería: Los niveles de aminoglucósido determinados en sangre tomada de catéteres centrales de Silastic pueden estar falsamente elevados; las muestras para medir las concentraciones séricas máximas deben tomarse 30 minutos después de concluir una infusión de 30 minutos; las muestras para medir las concentraciones séricas mínimas se toman durante los 30 minutos anteriores a la dosis siguiente; procurar la hidratación óptima del paciente. La amikacina no deberá ser mezclada con ningún otro medicamento.</p>								

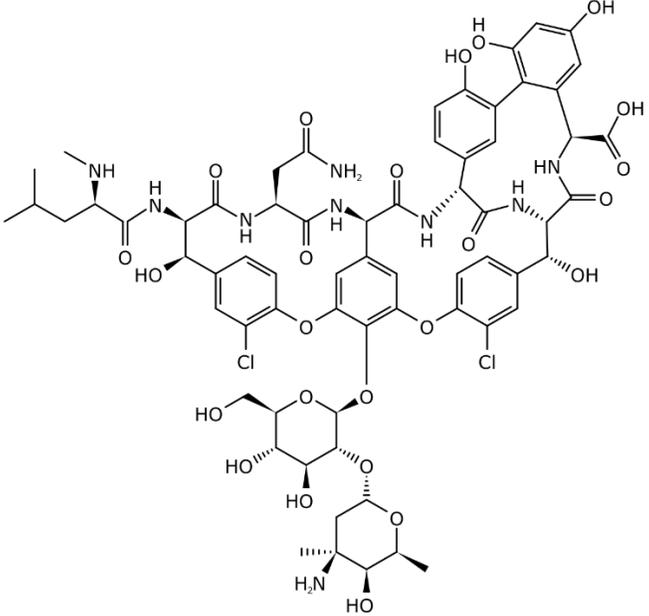
<ul style="list-style-type: none"> • Uso concomitante de otros agentes nefrotóxicos. 	
Información adicional: El paciente deberá informar en caso de pérdida auditiva, percepción de campanilleo o ruido en oídos, o sensación de plenitud de la cabeza (solo aplicable en pacientes adultos).	

Segundo esquema Cefotaxima + Vancomicina

Denominación genérica: Cefotaxima	
Sinónimos: Cefotaxima sódica	
Familia: Betalactámico, cefalosporina de tercera generación	
Espectro de acción: Amplio espectro, es altamente resistente a muchas de las betalactamasas bacterianas, pero no a las de espectro extendido y tiene buena actividad frente a bacterias aerobias grampositivas (con excepción de los estafilococos metilín resistentes, enterococos y listerias) y gramnegativas (con excepción de la mayoría de cepas de <i>Acinetobacter</i> , <i>Pseudomona</i> y algunas de <i>Serratia</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> y otras).	
Mecanismo de acción: Inhibe la síntesis de la pared bacteriana al unirse a una o más de las proteínas fijadoras de penicilina; inhibe la etapa de transpeptidación final de la síntesis de peptidoglucanos, con lo que destruye la pared del microorganismo.	
Farmacocinética neonatal: <ul style="list-style-type: none"> • Distribución: se distribuye a las secreciones bronquiales, derrames de oído medio, hueso, bilis y penetra en líquido cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas. • Unión a proteínas: 31 a 50%. • Metabolismo: metabolismo hepático parcial hasta el metabolismo activo desacetilcefotaxima. • Vida media: <ul style="list-style-type: none"> ○ RN prematuro: < 1 semana: 5 a 6 horas. ○ RN de término: < 1 semana: 2 a 3.4 horas; 1 a 4 semanas: 2 horas. • Tiempo máximo: IM 30 minutos. 	Dosis neonatal: IM, IV: Nota: para el tratamiento de meningitis, usar solo la vía IV, la dosis superior del rango de dosificación, con el intervalo de dosificación más corto y dar tratamiento durante un mínimo de 21 días. <ul style="list-style-type: none"> • EPN 0 a 28 días y < 1200 g: 100 mg/Kg/día dividido en dosis cada 12 horas. • EPN < 7 días: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1200 a 2000 g: 100 mg/Kg/día dividido en dosis cada 12 horas. ○ > 2000 g: 100 a 150 mg/Kg/día dividido en dosis cada 12 horas. • EPN ≥ 7 días: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1200 a 2000 g: 150 mg/Kg/día dividido en dosis cada 8 horas.

<ul style="list-style-type: none"> • Eliminación: 40 a 60% de la dosis se excreta sin cambios y 24% como desacetilcefotaxima en la orina. • Diálisis: moderadamente dializable (20 a 50%) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ > 2000 g: 150 a 200 mg/Kg/día dividido en dosis cada 6 horas. <p>Ajuste de dosis en disfunción renal: Dcr < 20 mL/min: disminuir 50% de la dosis.</p>
<p>Uso: Tratamiento de infecciones sensibles de vías respiratorias inferiores, piel y estructura cutánea, huesos y articulaciones, abdomen y vías genitourinarias; tratamiento en caso de diagnóstico o sospecha de meningitis por microorganismos sensibles como <i>H. influenzae</i> y <i>N. meningitidis</i>; indicada contra infecciones por <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (que incluye gonorrea cervicouterina y uretral no complicada, y enfermedad pélvica inflamatoria gonorreica); infecciones por bacilos gramnegativos distintos de <i>Pseudomonas</i>, en pacientes con riesgo de nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos, ototoxicidad o ambos problemas; infección por un microorganismo cuya sensibilidad se orienta con claridad hacia el empleo de cefotaxima, y no por cefuroxima o un aminoglucósido.</p>	<p>Reacciones adversas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovasculares: arritmias. • Sistema Nervioso Central: fiebre y cefalea. • Dermatológicas: exantema y prurito. • Gastrointestinales: colitis pseudomembranosa por antibióticos, diarrea, náusea y vómito. • Hematológicas: neutropenia transitoria, trombocitopenia, eosinofilia y leucopenia. • Hepáticas: elevación transitoria de enzimas hepáticas. • Locales: flebitis y dolor en el sitio de inyección. • Renales: incremento transitorio de BUN y creatinina sérica.
<p>Administración: Parenteral</p> <ul style="list-style-type: none"> • IV: la cefotaxima puede administrarse en bolo en 3 a 5 minutos con concentración máxima de 100 mg/mL o en infusión IV intermitente en 15 a 30 minutos con concentración de 20 a 60 mg/mL; en pacientes sometidos a restricción de líquidos puede administrarse en bolo con concentración de 150 mg/mL; la administración rápida por esa vía en un lapso menor de 1 minuto puede ocasionar arritmias. • IM: inyección IM profunda en una masa muscular grande, como el cuadrante superior externo del glúteo. Las dosis altas (p. ej., de 2 g) deben fraccionarse y administrarse en dos sitios diferentes. Es posible diluir el contenido de un frasco ampola en agua estéril para inyección hasta obtener una concentración de 230 a 300 mg/mL. 	<p>Interacción con laboratorios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En la prueba de Coombs directa puede dar como resultado un falso positivo (menor). • Puede dar lugar a una prueba de glucosa en orina falsamente positiva (moderada). • Puede provocar aumentos falsos en los niveles de teofilina debido a la interferencia del ensayo de teofilina (menor).

<p>Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la cefotaxima, cualquier componente de la formula o cefalosporinas.</p>	<p>Interacciones medicamentosas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evitar uso concomitante: vacuna BCG • Incremento del efecto y la toxicidad: sus niveles y efectos pueden aumentar por probenecid. • Reducción del efecto: puede disminuir los niveles y efectos de vacuna BCG y antitifoidea.
<p>Advertencias: Su uso prolongado puede ocasionar sobreinfección; no emplear en sujetos con reacciones de hipersensibilidad inmediata a penicilinas. La inyección IV rápida de cefotaxima (en un lapso < 1 minuto a través de catéter venoso central) se relaciona con arritmias que pueden ser letales.</p>	<p>Interacciones alimentarias: Sin interacciones registradas.</p>
<p>Precauciones: Usar con cautela en pacientes con antecedente de hipersensibilidad a penicilina, deterioro de la función renal o colitis; modificar la dosificación en individuos con Dcr < 20 mL/min.</p>	<p>Estabilidad: La solución reconstituida es estable 24 horas a temperatura ambiente y 10 días en refrigeración. Debe protegerse de la luz.</p>
<p>Parámetros para vigilancia: Con administración prolongada, vigilancia periódica de la función renal, hepática y hematológica; número y tipo de evacuaciones en busca de diarrea.</p>	<p>Implicaciones para enfermería: Una vez hecha la mezcla con el diluyente administrarse de inmediato y desechar el sobrante.</p>
<p>Información adicional: Contenido de sodio en 1 gramo 2.2 mEq.</p>	

<p>Denominación genérica: Vancomicina</p>
 <p>The image shows the chemical structure of Vancomycin, a glycopeptide antibiotic. It features a central vancomycin core with a decylammonium side chain, a glycolic acid side chain, and a trimethylammonium side chain. The core is linked to a glucose molecule, which is further linked to a ribitol molecule, and finally to a ribose molecule. The structure is highly complex and contains several chiral centers.</p>
<p>Sinónimos: Clorhidrato de vancomicina</p>

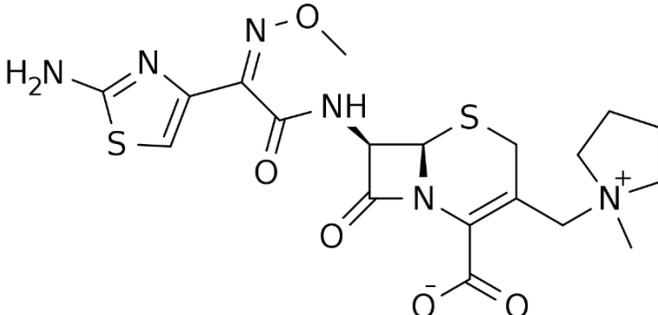
Familia: Glucopéptido	
Espectro de acción: Amplio frente a la mayoría de las bacterias grampositivas (aerobias y anaerobias)	
Mecanismo de acción: Inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana; altera la permeabilidad de la membrana celular de las bacterias; bloquea la polimerización de glucopéptidos del complejo fosfodisacárido-pentapéptido, en la segunda etapa de la síntesis de la pared celular al unirse firmemente a la porción D-alanil-D-alanina del precursor. En grampositivas inhiben la glucosil transferasa y transpeptidasa en las proteínas de unión a la penicilina. En gramnegativas al ser moléculas de peso molecular alto, no pueden acceder por medio de porinas, por lo anterior se infiere que son naturalmente resistentes a este tipo de bacterias (son bactericidas, pero de acción lenta).	
Farmacocinética neonatal: <ul style="list-style-type: none"> • Absorción: <ul style="list-style-type: none"> ○ Oral: deficiente. ○ IM: errática. ○ Intraperitoneal: puede producirse absorción sistémica del 38%. • Distribución: la vancomicina se distribuye con amplitud en los tejidos y líquidos corporales, incluidos líquidos pericárdico, pleural, ascítico y sinovial; las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son bajas (se elevan cuando las meninges están inflamadas) • Unión a proteínas: 55% • Metabolismo: < 3% • Vida media: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bifásica: muy prolongada en caso de disfunción renal. ○ Terminal: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Recién nacidos: 6 a 10 horas. ▪ 3 meses a 4 años: 4 horas. ▪ > 3 años: 2.2 a 3 horas. • Eliminación: principalmente por filtración glomerular; se excreta como medicamento sin cambios en orina (80 a 90%); las dosis orales se excretan sobre todo en las heces; la presencia de cáncer en niños se relaciona con incremento de la depuración de vancomicina. • Diálisis: no dializable (0 a 5%). 	Dosis neonatal: Recomendaciones de dosificación inicial. <ul style="list-style-type: none"> • Intravenosa <ul style="list-style-type: none"> ○ EPN < 7 días: <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 1200 g: 15 mg/Kg/dosis cada 24 horas ▪ 1200 a 2000 g: 10 a 15 mg/Kg/dosis cada 12 a 18 horas. ▪ > 2000 g: 10 a 15 mg/Kg/dosis cada 8 a 12 horas. ○ ENP ≥ 7 días: <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 1200 g: 15 mg/Kg/dosis cada 24 horas. ▪ 1200 a 2000 g: 10 a 15 mg/Kg/dosis cada 8 a 12 horas. ▪ > 2000 g: 10 a 15 mg/Kg/dosis cada 6 a 8 horas. <p>Intratecal/Intraventricular: 5 a 10 mg/día.</p>
Uso: <u>Parenteral:</u> tratamiento de los siguientes trastornos o infecciones por <i>S. aureus</i> resistente a metilina documentadas o	Reacciones adversas: La infusión rápida se relaciona con síndrome de cuello rojo: reacción semejante a eritema multiforme con prurito intenso, taquicardia, hipotensión y exantema

<p>sospechadas, o por <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo resistente a betalactámicos; infecciones graves o letales (p. ej., endocarditis, meningitis, osteomielitis) con etiología comprobada o probable por estafilococos o estreptococos en pacientes alérgicos a penicilinas o cefalosporinas; terapéutica empírica de infecciones secundarias a catéteres centrales, derivados ventriculoperitoneales, fístulas para hemodiálisis, injertos vasculares, prótesis de válvulas cardíacas (autorizado por la FDA para niños y adultos).</p>	<p>que afecta la cara, cuello, parte superior del tronco, dorso, y brazos; el síndrome del hombre rojo o del cuello rojo suele desarrollarse durante la infusión rápida de vancomicina o con dosis ≥ 15 a 20 mg/Kg/h; la reacción suele ceder en el transcurso de 30 a 60 minutos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovasculares: paro cardíaco. • Sistema Nervioso Central: fiebre y escalofríos. • Dermatológicas: síndrome del cuello rojo o de hombre rojo, urticaria y exantema macular. • Gastrointestinales: náusea. • Hematológicas: neutropenia y eosinofilia. • Locales: flebitis. • Neuromusculares y esqueléticas: lumbalgia. • Óticas: ototoxicidad. • Renales: nefrotoxicidad (podría relacionarse con concentraciones séricas altas). • Diversas: reacciones de hipersensibilidad. • < 1%, posmercadeo e informes de caso: exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos, trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo.
<p>Administración:</p> <p><u>Oral:</u> la dosis de solución oral puede diluirse aún más en agua o con un jarabe con saborizante para mejorar su gusto.</p> <p><u>Parenteral:</u> administrar vancomicina por infusión IV intermitente en un lapso de 60 minutos con una concentración no mayor de 5 mg/mL; si aparece exantema papular en cara, cuello, tronco y extremidades superiores, reducir la velocidad de infusión para administrar la dosis en un lapso de 90 a 120 minutos, e incrementar el volumen de dilución; la reacción suele disiparse en el transcurso de 30 a 60 minutos; la administración de antihistamínicos justo antes de la infusión</p>	<p>Interacción con laboratorios: Sin interacciones registradas.</p>

<p>también puede prevenir o minimizar la reacción.</p> <p><u>Intratecal o Intraventricular:</u> diluir en solución salina normal sin conservadores hasta obtener una concentración de 2 a 5 mg/mL.</p>	
<p>Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la vancomicina o cualquier componente de la fórmula; evitar en pacientes con hipoacusia previa.</p>	<p>Interacciones medicamentosas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evitar uso concomitante: vacuna BCG y nitrato de galio. • Incremento del efecto y la toxicidad: <ul style="list-style-type: none"> ○ Puede aumentar los niveles y efectos de: aminoglucósidos, colistimetato, nitrato de galio, bloqueadores neuromusculares. ○ Sus niveles y efectos pueden aumentar por: AINE. • Reducción del efecto: <ul style="list-style-type: none"> ○ Puede disminuir los niveles y efectos de: vacuna BCG y vacuna antitifoidea.
<p>Advertencias: Su uso IV puede dar como resultado sobreinfección, que incluye diarrea relacionada con <i>C. difficile</i> y colitis pseudomembranosa; Nota: su uso oral está autorizado por la FDA para manejar esta afección.</p>	<p>Interacciones alimentarias: Sin interacciones registradas.</p>
<p>Precauciones: Usar con cautela en pacientes con disfunción renal o en quienes reciben otros medicamentos nefrotóxicos u ototóxicos; se requiere modificar la dosificación en individuos con alteraciones de la función renal. Se refiere síndrome de peritonitis química tras su aplicación intraperitoneal.</p>	<p>Estabilidad: Antes de su reconstitución, almacenar el polvo entre 20 y 25 °C. Después de reconstituir, refrigerar y utilizar en el transcurso de 96 horas; incompatible con heparina, fenobarbital y ceftazidima.</p>
<p>Parámetros para vigilancia: Pruebas periódicas de función renal (en especial si se usan dosis altas), EGO, niveles séricos de vancomicina, recuento leucocitario; audiograma (en pacientes que reciben quimioterapia ototóxica al mismo tiempo), equilibrio hídrico.</p>	<p>Implicaciones para enfermería: No administrar el medicamento por vía IM; asegurarse de tener una hidratación adecuada; los niveles mínimos se cuantifican justo antes de la siguiente dosis.</p>
<p>Información adicional: Muestra eliminación bacteriana dependiente del tiempo; acción bactericida lenta. El paciente debe informar al médico la ocurrencia de dolor en el sitio de infusión; mareo, sensación de plenitud o tintineo de oídos con el uso IV. Al tratar infecciones por patógenos con CIM para vancomicina ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$, debe valorarse el uso de antibióticos alternativos.</p>	

Tercer esquema Meropenem o Cefepime

En el tercer esquema se usa solo uno de los antibióticos mencionados en este apartado como monoterapia; solo en algunos casos se utilizó la combinación Cefotaxima + Meropenem.

Denominación genérica: Cefepime	
	
Sinónimos: Cefepima; Clorhidrato de cefepima	
Familia: Betalactámico, cefalosporina de cuarta generación	
Espectro de acción: Amplio espectro, activo contra un amplio grupo de bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo varias cepas resistentes a aminoglucósidos o cefalosporinas de tercera generación.	
Mecanismo de acción: Inhibe la síntesis de la pared bacteriana al unirse a una o más de las proteínas fijadoras de penicilina; inhibe la fase transpeptidación final de la síntesis de peptidoglucanos en las paredes celulares de las bacterias.	
Farmacocinética neonatal: <ul style="list-style-type: none"> • Distribución (Vd): <ul style="list-style-type: none"> ○ Lactantes (edad gestacional < 30 semanas): 0.51 L/Kg. ○ Niños (2 meses a 6 años): 0.32 a 0.35 L/Kg. • Unión a proteínas: 20% • Metabolismo: mínimo • Vida media: <ul style="list-style-type: none"> ○ Niños (2 meses a 6 años): 1.77 a 1.96 horas. • Eliminación: por lo menos 85% se elimina sin cambios en la orina. • Diálisis: 45 a 68% se elimina por hemodiálisis. 	Dosis neonatal: Intramuscular e Intravenosa <ul style="list-style-type: none"> • EPN < 14 días: 30 mg/Kg/dosis cada 12 horas (Capparelli, 2005); considerar aumentar hasta 50 mg/Kg/dosis cada 12 horas para infecciones por pseudomona (Lima-Rogel, 2008). • EPN ≥ 14 días: 50 mg/Kg/dosis cada 12 horas (Lima-Rogel, 2008).
Uso: Tratamiento de neumonía, infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, y vías urinarias (incluso pielonefritis), y terapia empírica en neutropenia febril (autorizado por la FDA en > 2 meses). Se considera una cefalosporina de cuarta generación con actividad contra bacterias gramnegativas, que incluyen <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>H influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>M. morgani</i> , <i>P.</i>	Reacciones adversas: <ul style="list-style-type: none"> • Sistema Nervioso Central: coma, confusión, encefalopatía, fiebre, alucinaciones, cefalea, convulsiones y estupor. • Dermatológicas: exantema maculopapular y prurito. • Endocrinas y metabólicas: hipofosfatemia.

<p><i>mirabilis</i> y cepas de <i>Acinetobacter</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Providencia</i> y <i>Serratia</i>; activa contra bacterias grampositivas como <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i> y <i>S. pneumoniae</i>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinales: diarrea, náusea, colitis pseudomembranosa y vómito. • Hematológicas: eosinofilia, leucopenia, neutropenia, Coombs positivo sin hemolisis y trombocitopenia. • Hepáticas: elevación de ALT y AST, anomalías de TP y TPT. • Locales: inflamación, dolor y flebitis. <p>< 1%, posmercadeo e informes de caso: agranulocitosis, elevación de fosfatasa alcalina, choque anafiláctico, anafilaxia, elevación de bilirrubina, colitis, elevación de creatinina sérica y BUN, disminución del hematocrito, hiper / calcemia / potasemia / fosfatemia, hipocalcemia, candidiasis oral, urticaria, vaginitis.</p>
<p>Administración: <u>Parenteral:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Intravenosa:</i> por infusión intravenosa intermitente durante 20 a 30 minutos; la concentración para administración IV no debe exceder 40 mg/mL en soluciones de glucosa al 5 o 10%, salina normal, glucosada al 5%/salina normal o glucosada al 5%/Ringer lactato; en pruebas clínicas la cefepima se administró mediante inyección IV directa durante 3 a 5 minutos con concentración de 100 mg/mL para infecciones leves o moderadas. • <i>Intramuscular:</i> inyección intramuscular profunda, la ampolleta puede diluirse en agua estéril para inyección, solución salina normal, solución de glucosa al 5% o lidocaína al 0.5 o 1% hasta una concentración final de 280 mg/mL (véase el inserto del paquete). 	<p>Interacción con laboratorios: Coombs [directa] positiva; elevación falsa de creatinina si se utiliza la reacción de Jaffé; puede causar resultados falsos positivos en estudios de glucosa en orina con Clinitest resultados falsos de proteínas y corticoesteroides en orina.</p>
<p>Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cefepima, cualquier componente de la fórmula o cefalosporinas, penicilinas o betalactámicos.</p>	<p>Interacciones medicamentosas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evitar uso concomitante: vacuna BCG • Incremento del efecto y la toxicidad: sus niveles y efectos pueden aumentar por probenecid.

	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción del efecto: puede disminuir los niveles y efectos de vacuna BCG y vacuna antitifoidea.
<p>Advertencias: Modificar la dosis en pacientes con disfunción renal grave. Se informa diarrea por <i>C. difficile</i> tras su administración. Su uso prolongado puede ocasionar sobreinfección; usar con cautela en individuos con hipersensibilidad a penicilinas; no administrar a personas con reacciones de hipersensibilidad inmediata a penicilinas. Se refieren efectos centrales secundarios, que incluyen encefalopatía, confusión, alucinaciones, estupor, coma, mioclonías y convulsiones, en su mayor parte en pacientes con disfunción renal.</p>	<p>Interacciones alimentarias: Sin interacciones registradas.</p>
<p>Precauciones: El fabricante no recomienda el uso de cefepima para el tratamiento de infecciones graves debidas a <i>H. influenzae</i> tipo b en pacientes pediátricos, en caso de sospecha de meningitis ni para diseminación bacteriana a meninges a partir de algún sitio de infección distante. No obstante, existen datos limitados que sugieren que la cefepima podría ser una alternativa útil para el tratamiento de meningitis bacteriana en niños junto con otros agentes, como vancomicina, en regiones en que existan neumococos resistentes a cefalosporinas. Usar con cautela en pacientes con antecedente de infección GI o convulsiones. Puede relacionarse con aumento del INR, en especial en personas con deficiencia nutricional, tratamiento prolongado, o con enfermedad hepática o renal.</p>	<p>Estabilidad: Almacenar en frasco ampola entre 2 y 25 °C; protegerlo de la luz; la cefepima es incompatible con metronidazol, vancomicina, aminoglucósidos y aminofilina. Diluida con salina normal, glucosada al 5 o 10%, media salina normal con glucosa al 5% es estable durante 24 horas entre 20 y 25 °C, o durante 7 días entre 2 y 8 °C.</p>
<p>Parámetros para vigilancia: En tratamiento prolongado, vigilar las funciones renal y hepática en forma periódica, número y características de evacuaciones/día para detectar diarrea; biometría hemática completa con diferencial.</p>	<p>Implicaciones para enfermería: No mezclar el producto con aminoglucósidos.</p>
<p>Información adicional: El paciente debe notificar al médico efectos adversos como diarrea, dispepsia, cefalea, visión borrosa y sensibilidad e inestabilidad pasajera.</p>	

Denominación genérica: Meropenem	
Sinónimos: SM-7338	
Familia: Betalactámico, carbapenémico	
Espectro de acción: Amplio espectro que incluye bacterias grampositivas y gramnegativas aerobias y anaerobias.	
Mecanismo de acción: Inhibe la síntesis de la pared celular por unión a las proteínas fijadoras de penicilina (PFP), con afinidad mayor por PFP 2, 3 y 4 de <i>E. coli</i> y <i>P. aeruginosa</i> , y PFP 1, 2 y 4 de <i>S. aureus</i> .	
Farmacocinética neonatal: <ul style="list-style-type: none"> • Distribución: penetra en la mayor parte de los tejidos y líquidos corporales, incluyendo líquido cefalorraquídeo (LCR), vías urinarias, líquido peritoneal, hueso, bilis, pulmones, mucosa bronquial, tejido muscular y válvulas cardiacas. • Unión a proteínas: 2% • Metabolismo: 20% se hidroliza en plasma en un metabolito inactivo. • Vida media: <ul style="list-style-type: none"> ○ RN prematuros: 3 horas. ○ RN término: 2 horas. ○ Lactantes de 3 meses a 2 años: 1.5 horas • Tiempo hasta alcanzar la concentración máxima tisular y en líquidos corporales: 1 hora después de iniciar la infusión, excepto en bilis, pulmón músculos y LCR, en los cuales llega a su concentración máxima a las 2 o 3 horas. • Eliminación: se depura por los riñones y 70% se excreta en la orina sin modificar. 	Dosis neonatal: <ul style="list-style-type: none"> • EPN 0 a 7 días: 20 mg/Kg/dosis cada 12 horas. • EPN >7 días: 20-40 mg/Kg/dosis cada 8 horas (Bradley, 2008; van den Anker, 2009) <p><u>Nota:</u> considerar el uso del extremo máximo del intervalo de dosis cuando se trate meningitis u organismos con CIM elevada.</p>

Uso: Terapéutica contra patógenos aerobios y anaerobios grampositivos y gramnegativos resistentes a múltiples fármacos, con sensibilidad comprobada o posible a meropenem; se utiliza en el tratamiento de meningitis (autorizado por la FDA para ≥ 3 meses), infecciones intraabdominales, y de piel y estructuras cutáneas complicadas, causadas por cepas sensibles de *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, *B. cepacia* y *B. fragilis* (autorizado por la FDA para ≥ 3 meses). También se ha usado en infecciones de vías respiratorias inferiores, exacerbaciones pulmonares en fibrosis quística, infecciones de vías urinarias, neutropenia febril (tratamiento empírico) y sepsis.

Reacciones adversas:

- Cardiovasculares: hipotensión y síncope.
- Sistema Nervioso Central: alucinaciones, cefalea, dolor y convulsiones (< 0.38%).
- Dermatológicas: prurito y exantema (1.4%).
- Gastrointestinales: constipación, diarrea (4.3%), hemorragia, melena, náusea, candidiasis oral, colitis pseudomembranosa y vómito (1%).
- Hematológicas: anemia, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia.
- Locales: dolor, edema e inflamación en el sitio de inyección; flebitis (1.2%).
- Respiratorias: apnea.
- Diversas: hipersensibilidad.

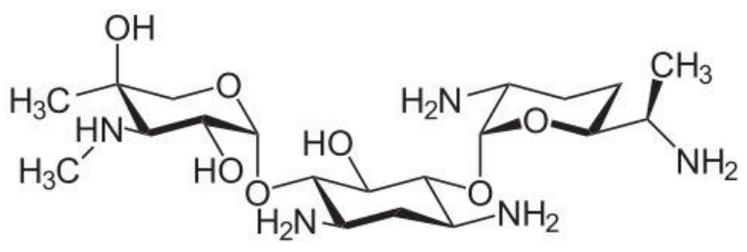
< 1%, posmercadeo e informes de caso: crecimiento abdominal, dolor abdominal, agitación, delirio, agranulocitosis, elevación de fosfatasa alcalina, elevación de ALT, angioedema, anemia (hipocrómica), anorexia, ansiedad, disminución de TPTa, asma, elevación de AST, dorsalgia, hiperbilirrubinemia, bradicardia, elevación de BUN, paro cardíaco, dolor torácico, escalofríos, ictericia colestásica, ictericia, confusión, tos, elevación de creatinina, depresión, diaforesis, mareo, dispepsia, disnea, disuria, eosinofilia, epistaxis, eritema multiforme, fiebre, flatulencia, insuficiencia cardíaca, hematuria, disminución de hemoglobina y hematocrito, anemia hemolítica, hemoperitoneo, insuficiencia hepática, hipertensión, hipervolemia, hipopotasemia, hipoxia, íleo, dolor durante la inyección, edema en el sitio de inyección, obstrucción intestinal, elevación de LDH, leucocitosis, leucopenia, IM, nerviosismo, neutropenia, parestesias, dolor pélvico, edema periférico, elevación de plaquetas, derrame pleural, prueba de Coombs positiva, disminución del tiempo de protrombina, edema pulmonar, embolia pulmonar, insuficiencia renal, trastorno respiratorio, úlceras cutáneas, somnolencia, síndrome de

	Stevens-Johnson, taquicardia, necrosis epidérmica toxica, incontinencia urinaria, urticaria, candidiasis vaginal, debilidad, leucopenia, dolor en todo el cuerpo.
<p>Administración: <u>Parenteral:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bolo o infusión IV intermitente: infundir en 3 a 5 minutos, con una concentración final no mayor de 50 mg/mL; la infusión intermitente no debe durar mas de 15 a 30 minutos, con una concentración que varíe entre 1 y 20 mg/mL, diluidos en glucosa al 5% o salina normal; algunos estudios han demostrado mejoría en los efectos farmacodinámicos cuando las infusiones intermitentes se extienden a 4 horas (Van den Anker, 2009). 	<p>Interacción con laboratorios: Coombs positiva [directa]</p>
<p>Contraindicaciones: Hipersensibilidad a meropenem, cualquier componente de la fórmula, otros carbapenémicos o en pacientes que presentaron reacciones anafilácticas a betalactámicos.</p>	<p>Interacciones medicamentosas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evitar uso concomitante: vacuna BCG y probenecid. • Incremento del efecto y la toxicidad: sus niveles y efectos pueden aumentar por probenecid. • Reducción del efecto: puede disminuir los niveles y efectos de la vacuna BCG, divalproex, vacuna antitifoidea y ácido valproico.
<p>Advertencias: Se informan reacciones graves y en ocasiones letales de hipersensibilidad en pacientes que reciben tratamiento con betalactámicos; debe interrogarse en detalle en cuanto a reacciones de hipersensibilidad previas a penicilinas, cefalosporinas u otros betalactámicos antes de administrar el meropenem. Se informa colitis pseudomembranosa con el uso de meropenem; su empleo prolongado puede causar sobreinfección. Se describen convulsiones y otros eventos adversos en el SNC, con más frecuencia en pacientes con disfunción renal, trastornos neurológicos subyacentes o ambos. Los niveles de ácido valproico (AV) pueden reducirse en un grado significativo con el uso concomitante de carbapenémicos y desencadenar actividad convulsiva intercurrente; los niveles de AV deben vigilarse en forma estrecha tras el inicio</p>	<p>Interacciones alimentarias: Sin interacciones registradas.</p>

<p>de meropenem. Es posible que el ajuste del AV no compense de forma adecuada esta interacción. Se refiere trombocitopenia en individuos con disfunción renal que reciben meropenem.</p>	
<p>Precauciones: Usar con cautela en pacientes con antecedente de convulsiones, enfermedad del SNC, infección del SNC, alteración de la función renal o ambas; es necesario ajustar la dosis en personas con disfunción renal.</p>	<p>Estabilidad: Almacenar los frascos ampola intactos entre 20 y 25 °C. El meropenem reconstituido con agua estéril para inyección es estable hasta 2 horas a temperatura ambiente y 12 horas si se refrigera; cuando se reconstituye con solución salina normal a una concentración de 2.5 a 50 mg/mL, la solución es estable hasta 2 horas a temperatura ambiente o 18 horas cuando se refrigera; si se reconstituye con solución glucosada al 5% en agua a una concentración de 2.5 a 50 mg/mL, la solución es estable por 1 hora a temperatura ambiente u 8 horas cuando se refrigera; las soluciones preparadas para infusión en bolsas de plástico con solución salina normal a una concentración que varía de 2.5 a 20 mg/mL, se mantienen estables 4 horas a temperatura ambiente o 24 horas cuando se refrigeran.</p>
<p>Parámetros para vigilancia: Pruebas de función renal, hepática y hematológica periódicas. Observar en busca de cambio de la frecuencia de evacuaciones.</p>	<p>Implicaciones para enfermería: El envase que lo contiene no es multidosis. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos o si el cierre ha sido violado.</p>
<p>Información adicional: Indicar al médico si se utiliza ácido valproico o divalproex sódico, puesto que podría necesitarse un tratamiento alternativo; informar al médico si se presenta diarrea prolongada. Contenido de sodio en 1g igual a 3.92 mEq.</p>	

Esquema adicional

Este esquema se considera adicional en monoterapia puesto que la mayoría de sus administraciones fueron en dosis única (DU)

Denominación genérica: Gentamicina	
	
Sinónimos: Sulfato de gentamicina	
Familia: Aminoglucósidos	
Espectro de acción: Amplio espectro, carece de actividad sobre bacterias anaerobias. Principalmente actúa contra bacterias gramnegativas y frente a ciertas grampositivas	
Mecanismo de acción: Inhibe el inicio de la síntesis de proteínas bacterianas, por unión con las subunidades ribosómicas 30s y 50s, lo que induce la formación de una membrana celular defectuosa.	
Farmacocinética neonatal: <ul style="list-style-type: none">• Absorción: oral se absorbe poco (< 2%)• Distribución: se distribuye sobre todo en el líquido extracelular y en la mayor parte de los tejidos; penetración deficiente al líquido cefalorraquídeo; acumulación del fármaco en la corteza renal; cantidades pequeñas pasan a bilis, esputo, saliva y lágrimas.<ul style="list-style-type: none">○ Vd: aumenta en recién nacidos y con fiebre, edema, ascitis, sobrecarga de líquidos; el Vd está disminuido en pacientes deshidratados (RN: 0.45 ± 0.1 L/Kg y Lactantes: 0.4 ± 0.1 L/Kg)• Unión a proteínas: < 30%• Vida media:<ul style="list-style-type: none">○ < 1 semana: 3 a 11.5 horas○ 1 semana a 1 mes: 3 a 6 horas○ Lactantes: 4 ± 1 horas	Dosis neonatal: <ul style="list-style-type: none">• IM o IV:<ul style="list-style-type: none">○ RN prematuro <1000 g: 3.5 mg/Kg/dosis cada 24 horas○ EPN 0 a 28 días y <1200 g: 2.5 mg/Kg/dosis cada 18 a 24 horas○ EPN < 7 días y ≥1200 g: 2.5 mg/Kg/dosis cada 12 horas○ EPN ≥ 7 días:<ul style="list-style-type: none">▪ 1200 a 2000 g: 2.5 mg/Kg/dosis cada 8 a 12 horas▪ > 2000 g: 2.5 mg/Kg/dosis cada 8 horas• Dosificación con intervalo prolongado: IV: son variables. Considerar administración de una sola dosis con vigilancia de concentración sérica en pacientes con producción urinaria de <1 mL/Kg/h o creatinina sérica >1.3 mg/dL en vez de dosificación con

<ul style="list-style-type: none"> ○ Anuria: 36 a 70 horas • Tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima: <ul style="list-style-type: none"> ○ IM: 30 a 90 minutos ○ IV: 30 minutos después de una infusión de 30 minutos • Eliminación: su depuración se relaciona de manera directa con la función renal; se elimina casi por completo por la filtración glomerular del fármaco sin modificar • Depuración: <ul style="list-style-type: none"> ○ RN: 0.045 ± 0.01 L/Kg/h ○ Lactantes: 0.1 ± 0.05 L/Kg/h • Diálisis: dializable (50 a 100 %) 	<p>horario. Considerar prolongar el intervalo de dosificación cuando se administra en forma concomitante con ibuprofeno o indometacina o en recién nacidos con antecedentes de lo siguiente: depresión al nacer, hipoxia y asfixia al nacer o cardiopatía congénita cianótica. Algunas dosificaciones se basan en los estudios de tobramicina.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosificación dirigida por peso: (Nota: datos limitados para recién nacidos que pesan < 750 g) <ul style="list-style-type: none"> ○ EPN \leq 7 días: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <1200 g: 4 a 5 mg/Kg/dosis cada 48 horas ▪ \geq1200 g: 5 mg/Kg/dosis cada 36 horas o 4 mg/Kg/dosis cada 24 horas ○ EPN 8 a 28 días: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <1200 g: 4 a 5 mg/Kg/dosis cada 36 horas ▪ \geq1200 g: 4 o 5 mg/Kg/dosis cada 24 horas • OECM, dosis inicial en recién nacidos de término: IV: dosis inicial: 2.5 a 3 mg/Kg/dosis cada 18 a 24 horas; las dosis posteriores deben individualizarse mediante las concentraciones séricas del fármaco; cuando se suspende la OECM, es posible que se requiera un ajuste de la dosis debido a grandes cambios en el agua corporal. • Intraventricular/intratecal: (usar una preparación sin conservadores): recién nacidos 1 mg/día
<p>Uso: Tratamiento de infecciones bacterianas sensibles, por lo general microorganismos gramnegativos, que incluyen <i>Pseudomonas</i>, <i>E. coli</i>, <i>Proteus</i>, <i>Serratia</i> y <i>Staphylococcus</i> grampositivos; tratamiento de infecciones óseas, de SNC, vías respiratorias, piel, tejidos blandos, así como abdominales y de vías urinarias, endocarditis y septicemia; se utiliza combinada con ampicilina como terapéutica empírica para sepsis en recién nacidos; prevención de endocarditis bacteriana antes de</p>	<p>Reacciones adversas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sistema Nervioso Central: ataxia, mareo, fiebre, marcha inestable, cefalea y vértigo • Dermatológicas: eritema y exantema • Endocrinas y metabólicas: hipomagnesemia • Gastrointestinales: cilindros en orina, disminución de la densidad de la orina, posible pérdida de electrolitos

<p>procedimientos quirúrgicos en pacientes con alto riesgo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológicas: eosinofilia, granulocitopenia y trombocitopenia • Hepáticas: elevación de ALT y AST • Locales: tromboflebitis • Neuromusculares y esqueléticas: calambres, bloqueo neuromuscular, temblor y debilidad • Ocular: neuritis óptica • Óticas: ototoxicidad (puede relacionarse con niveles altos de aminoglucósidos que persisten por periodos prolongados) con tinnitus, pérdida de la audición; la toxicidad inicial suele causar percepción de ruidos de tono alto • Renales: nefrotoxicidad (niveles mínimos altos) con proteinuria, disminución de la velocidad de filtración glomerular y creatinina sérica alta
<p>Administración: <u>Parenteral:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrar por vía IM, infusión IV intermitente lenta durante 30 a 60 minutos, o inyección directa en 15 minutos; la concentración para administración IV no debe exceder 10 mg/mL; administrar otros antibióticos, como penicilinas y cefalosporinas, cuando menos 1 hora antes o después de gentamicina. 	<p>Interacción con laboratorios: Los niveles de aminoglucósidos que se miden en sangre obtenida a través de catéteres centrales de Silastic en ocasiones proporcionan cifras altas falsas.</p>
<p>Contraindicaciones: Hipersensibilidad a gentamicina, cualquier componente de la fórmula u otros aminoglucósidos.</p>	<p>Interacciones medicamentosas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evitar uso concomitante: agalsidasa beta, BCG y nitrato de galio • Incremento del efecto y la toxicidad: <ul style="list-style-type: none"> ○ Puede aumentar los niveles y efectos de: toxina abobotulínica A, bifosfonatos, carboplatino, colistimetato, ciclosporina, nitrato de galio, bloqueadores neuromusculares, toxina onobotulínica A y toxina rimabotulínica B ○ Sus niveles y efectos pueden aumentar por: anfotericina B, capreomicina, cisplatino, diuréticos de asa, AINE y vancomicina

	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción del efecto: <ul style="list-style-type: none"> ○ Puede disminuir los niveles y efectos de agalsidasa beta, BCG y vacuna antitifoidea ○ Sus niveles y efectos pueden disminuir por: penicilinas
<p>Advertencias: Los aminoglucósidos se relacionan con nefrotoxicidad considerable; pueden inducir ototoxicidad vestibular y auditiva bilateral permanente; el tinnitus o el vértigo son indicadores de lesión vestibular y sordera bilateral irreversible inminente. El riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad aumenta cuando se usa en pacientes con disfunción renal, y terapia con dosis altas o prolongadas. El riesgo de nefrotoxicidad se incrementa cuando se administra en forma concomitante a otros agentes con potencial nefrotóxico; la lesión renal suele ser reversible. El riesgo de ototoxicidad es mayor si se utilizan también diuréticos potentes. La administración de gentamicina una vez al día se vincula con una reacción pirogénica similar a aquella por endotoxina (fiebre, escalofrío, hipotensión, taquicardia). Algunos productos contienen sulfitos, que pueden causar reacciones alérgicas en personas sensibles.</p>	<p>Interacciones alimentarias: Sin interacciones registradas.</p>
<p>Precauciones: Usar con cautela en recién nacidos a causa de la inmadurez renal, que prolonga la vida media de la gentamicina, y en pacientes con disfunción renal preexistente, deterioro auditivo o vestibular, hipocalcemia, miastenia grave y padecimientos que deprimen la transmisión neuromuscular. Podría inducir bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria; el riesgo se incrementa cuando se utilizan anestésicos o relajantes musculares en forma concomitante. Modificar la dosis en individuos con disfunción renal y recién nacidos sometidos a oxigenación extracorpórea mediante membrana (OECM). Vigilar la función del octavo par craneal en los pacientes en quienes existe o se sospecha de disfunción renal. Se observa inducción cruzada de alergias con otros aminoglucósidos.</p>	<p>Estabilidad: Incompatible con penicilinas, cefalosporinas y heparina</p>
<p>Parámetros para vigilancia: Examen general de orina, diuresis, nitrógeno ureico en sangre, creatina sérica, niveles séricos máximo y</p>	<p>Implicaciones para enfermería: Medir los niveles del fármaco después de la tercera o cuarta dosis, excepto en recién nacidos y</p>

<p>mínimo de gentamicina, prueba de audición, biometría hemática completa con diferencial.</p> <p>Nota: No todos los lactantes y niños que reciben aminoglucósidos requieren vigilancia de los niveles séricos de estos.</p> <p>Las indicaciones para vigilar el nivel sérico de aminoglucósidos incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento > 5 días • Pacientes con disminución o cambios de la función renal • Enfermos con mala respuesta terapéutica • Lactantes < 3 meses • Constitución corporal atípica (obesidad, volumen de líquido extracelular expandido) • Necesidad clínica de dosis más altas a intervalos más cortos (p. ej; fibrosis quística, quemaduras, endocarditis, meningitis, pacientes graves, microorganismo relativa) • Pacientes em hemodiálisis o con diálisis peritoneal ambulatoria crónica • Signos de nefrotoxicidad u ototoxicidad • Uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos 	<p>pacientes con función renal que cambie con rapidez, en quienes deben medirse antes; los niveles séricos máximos de gentamicina se alcanzan 30 min después de terminar la infusión IV de 30 min, de inmediato al finalizar una infusión IV de 1 h, o 1 h después de una inyección intramuscular; los niveles mínimos se obtienen 30 minutos antes de la dosis siguiente; proporcionar hidratación y perfusión adecuadas al paciente.</p>
<p>Información adicional: El paciente deberá informar al médico sobre cualquier mareo, o sensación de campanilleo o plenitud en los oídos</p> <p>Intervalo de referencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Máximo: 4 a 12 µg/mL; los niveles máximos son dos a tres veces mayores con los regímenes de dosificación una vez al día • Mínimo: 0.5 a 2 µg/mL 	