

Impacto de políticas de vigilancia en el uso de antibióticos en sala de neonatología del Hospital del Niño, Dr. José Renán Esquivel, Panamá julio 2015 a junio 2016.

Autores: Dra. Cristian del Carmen Zamora Méndez¹
Dra. María Teresa Moreno²
Dra. Ximena Norero³

Recibido para publicación: 16 de abril 2018

Aceptado para publicación: 20 de abril 2018

Resumen

Introducción: Los antibióticos son los medicamentos más comúnmente utilizados en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la implementación de intervenciones sobre el uso de antibióticos en la sala de neonatología del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel. Panamá, República de Panamá.

Materiales y métodos: En este estudio se realizó una evaluación retrospectiva del uso de antibióticos en dos períodos, antes y después de la implementación de intervenciones en las políticas de uso de antibióticos. El uso de antibióticos se cuantificó por días de tratamiento (DDT) días de tratamiento antibiótico / 1000 días-paciente y dosis de tratamiento antibiótico (DOT) / 1000 días- paciente. El análisis estadístico de las frecuencias en ambos períodos se realizó mediante el valor de X^2 . Se aceptó como significancia estadística valores de $p < 0.05$ para intervalos de confianza del 95%.

Resultados: Obtuvimos una muestra de 600 recién nacidos para los dos períodos y de estos ingresaron a nuestro estudio 555 recién nacidos. El 60.35 % de los recién nacidos que ingresaron al estudio en el primer período recibieron antibióticos y un 52.96% en el segundo grupo de estudio. Al realizar el análisis de proporciones en DOT y DDT de ambos períodos hubo una diferencia estadísticamente significativa en el DOT y DDT luego de las intervenciones en el uso de antibióticos. ($p \leq 0.001$). Observamos una disminución en el número de cursos de antibióticos (2 ó más) de 41 (23.8%) a 22 (15.3%) entre el primer y segundo período. Los antibióticos más usados en ambos grupos de estudio fueron la ampicilina y la gentamicina.

Conclusión: Hubo una diferencia estadísticamente significativa en el análisis de las proporciones de DOT y DDT luego de las intervenciones en las políticas de uso de antibióticos.

Palabras claves: Recién nacido, antibióticos, restricción.

¹ Residente Neonatología. Departamento de Neonatología. Hospital del Niño. "Dr. José Renán Esquivel"

² Pediatra Neonatóloga, Departamento de Neonatología. Hospital del Niño. "Dr. José Renán Esquivel"

³ Pediatra Infectóloga. Servicio de Infectología: Hospital del Niño. "Dr. José Renán Esquivel"

Calle # 34 y Avenida balboa. República de Panamá. correo electrónico: xnorero@gmail.com

Abstract:

Introduction: Antibiotics are the drugs most commonly used in neonatal intensive care units (NICU). The objective of this study was to evaluate the impact of the implementation of interventions on the use of antibiotics in the neonatal unit of the Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel"

Materials and methods: This study was a retrospective evaluation of the use of antibiotics in two periods, before and after the implementation of interventions in antibiotic use policies. The use of antibiotics was quantified by days of treatment (DDT), days of antibiotic treatment / 1000 patient days and dose of antibiotic treatment (DOT) / 1000 patient days. The statistical analysis of the frequencies in both periods was carried out using the value of χ^2 . Values of $p < 0.05$ for 95% confidence intervals were accepted as statistical significance.

Results: We obtained a sample of 600 newborns for the two periods and of these 555 newborns entered our study. 60.35% of the newborns that entered the study in the first period received antibiotics and 52.96% in the second study group. When performing the analysis of proportions in DOT and DDT of both periods there was a statistically significant difference in DOT and DDT after the interventions in the use of antibiotics. ($p \leq 0.001$). We observed a decrease in the number of antibiotics course of 41 (23.8%) received two or more courses of antibiotics in the first period and in the second to 22 (15.3%). The antibiotics most used in both periods were ampicillin and gentamicin.

Conclusion: There was a statistically significant difference in the analysis of the proportions of TOD and DDT after interventions in antibiotic use policies.

Keywords: Newborn, antibiotics, restriction.

Conflicto de interés: No hemos recibido financiamiento privado para la conducción de este estudio, y no existe conflicto de interés.

Introducción

Los antibióticos son los medicamentos más comúnmente recetados en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Sus beneficios según indicación son claros, pero el uso continuado de antibióticos sin justificación microbiológica conduce a eventos adversos tales como: alteración de la colonización de los intestinos, creación de cepas resistentes a los antibióticos, y el aumento de riesgo de colonización por y posteriormente candidiasis invasiva.¹

La duración prolongada de la terapia antibiótica empírica para la sepsis precoz en recién nacidos de bajo peso al nacer se ha asociado con un mayor riesgo de muerte y enterocolitis necrotizante.²

Los programas de administración de antimicrobianos (ASP) se introdujeron en la década de 1980, con el objetivo de reducir terapias antibióticas prolongadas.³ En 2007, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), junto con otras organizaciones profesionales, publicaron directrices para el uso de antimicrobianos.

Actualmente publicaciones sugirieren diferentes estrategias que pueden ser útiles en las unidades de cuidados intensivos neonatales, que incluyen la aplicación de los sistemas de vigilancia de las infecciones del torrente sanguíneo, la educación de los profesionales de salud en relación a los mecanismos de prevención del desarrollo de resistencia bacteriana, el uso de antibióticos de espectro reducido para la terapia empírica y la suspensión de dicho tratamiento en pacientes con hemocultivos negativos a excepción de aquellos casos cuya justificación documentada (clínica y laboratorios) exhorta a completar la terapia, uso de antibióticos de espectro más reducido para una infección probada y limitar bajo autorización el uso de los agentes antimicrobianos de amplio espectro tales como: cefalosporinas, meropenem, vancomicina. Se sugiere, de igual forma, que aunque las directrices específicas para los recién nacidos a menudo están ausentes, los principios de administración de antibióticos como los propuestos para la campaña del Cuidado de la Salud de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades se pueden aplicar a la UCIN.⁴

Para poder realizar un estudio de uso de antibióticos es necesario contar con indicadores universalmente aceptados que permitan comparar los resultados obtenidos. Es por esto que se desarrolló en 1975 la unidad técnica internacional de medida de consumo de medicamentos denominada Dosis Diarias Definidas (DDD), la cual permite identificar áreas de intervención educativa e informativa, para mejorar la práctica clínica, además de modificar patrones de prescripción y hábitos de uso.⁵

Cada DDD corresponde a la dosis de mantenimiento promedio en la principal indicación de un medicamento en pacientes adultos. Con el fin de estudiar los consumos en establecimientos hospitalarios, éstos se expresan en DDD por cien camas al día (DDD/100 camas/día). Esta unidad permite comparar los diversos servicios, corregidos según el índice ocupacional y el número de camas de cada uno, además de determinar tendencias y efectos de distintos niveles de intervención. Esta unidad refleja cuántos pacientes cada 100 camas están recibiendo diariamente un tratamiento específico.³

Por lo tanto el uso de antibióticos se puede calcular usando dos métodos, la duración de la terapia (DDT) y días de tratamiento (DOT). DDT se refiere al número de días naturales que un infante recibió antibióticos, sin importar el número de antibióticos provisto. DOT es una suma total de los días de exposición contable para cada antibiótico y se determina multiplicando el número de dosis de antibióticos por el intervalo de dosificación, dividido entre 24 horas.

Por ejemplo, 6 dosis de ampicilina cada 8 horas y 2 dosis de gentamicina administrada cada 24 horas es igual a 2 LOT (2 DOT) y 4 PUNTO [(6 dosis de ampicilina × 8 horas / dosis ÷ 24 horas) + (2 gentamicina dosis × 24 horas / dosis ÷ 24 horas) = 4].^{4,5}

En los países industrializados se estima que cerca del 1% de los pacientes durante su período neonatal han estado expuestos a la terapia con antibióticos.⁶ Las muertes neonatales representan el 44% de todas las muertes en menores de 5 años, y tres cuartas partes de estas muertes neonatales ocurren en países en desarrollo. Se piensa que las infecciones representan alrededor de un tercio del total de las defunciones. En nuestra institución cerca del 36% de los pacientes egresan con diagnóstico de sepsis neonatal y estimamos que entre un 60-70% de los pacientes que ingresan a la sala reciben al menos un curso de antibiótico durante su hospitalización.^{7,8}

En la sala de neonatología del Hospital del niño actualmente se está trabajando con base en las recomendaciones para el manejo de antimicrobianos en los neonatos con sospecha de sepsis neonatal temprana según los factores de riesgo y guías de manejo de sepsis neonatal temprana establecidas por la Academia Americana de Pediatría (AAP 2015) y el Centro de Control de Enfermedades (CDC 2010). Las dosis de antibióticos utilizados en la sala según el peso y edad gestacional son con base en Terapia Antimicrobiana Pediátrica de Nelson (marzo 2016). Esta unidad tiene un tercer nivel de atención la cual es dada por 21 neonatólogos, residentes de neonatología, enfermeras y residentes de pediatría, tiene una ocupación promedio de 100 pacientes diarios y de egresos anuales alrededor de 2,000 pacientes. La sala se divide en dos áreas: Cuidados intensivos, destinada a la atención de los pacientes de más alto riesgo perinatal, con capacidad para 28 pacientes. Cuidados intermedios, donde se atienden recién nacidos clínicamente estables que requieren cuidados especiales, con capacidad para 80 pacientes. Aislamiento/terapia de hipotermia, para el tratamiento de pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica que cumplen con criterios para hipotermia.

A partir de Enero del 2016 en la sala de neonatología se iniciaron algunas intervenciones; con la finalidad de disminuir el uso de antibióticos en la misma:

- Se establecieron visitas conjuntas de supervisión dos veces a la semana con la participación de los neonatólogos, los residentes de pediatría, residentes de neonatología y un representante de infectología. Durante estas visitas se discutieron los neonatos que se encontraban recibiendo terapia

antimicrobiana, se definían la razón del uso de antibióticos y duración de la terapia. A su vez se verificaba las dosis administradas.

- Intensificación en la restricción del uso de antibióticos de amplio espectro previa consulta con infectología (meropenem, anfotericina, vancomicina, ciprofloxacina).
- Se realizó unificación de dosis de antibióticos según peso y edad gestacional, basadas en las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría 2015.
- Se limitó el uso de aminoglucósidos a tres días en las terapias empíricas.
- Evaluación 2 veces a la semana por Infectología de la cartilla de enfermería de administración de medicamentos (antibióticos).

Este estudio fue sometido al Comité de Bioética del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, y cumplió con los requisitos solicitados por este comité. El diseño de este estudio no involucra intervenciones directas con pacientes y se limita a revisión retrospectiva de expedientes clínicos. En todo momento se asegurará la confidencialidad de la información obtenida en los expedientes y se declara que la misma solo será utilizada para los fines delimitados en esta investigación.

Metodología

Realizamos un estudio analítico, retrospectivo, de cohortes histórica. Nuestra área de estudio fue la sala de neonatología 2 del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel. Se consideró como universo a todo paciente admitido a sala de neonatología 2. En el periodo comprendido del 1 de julio 2015 al 30 de junio 2016. Para el cálculo de la muestra utilizamos un total de 2,178 admisiones anuales y un porcentaje estimado de 72% de uso de antibióticos, obtuvimos una muestra representativa de 544 pacientes utilizando el programa Open iNfo.

Para la recolección de los datos solicitamos en el área de informática los nombres y registros de los ingresos que hay en el Departamento de Neonatología, luego se procedió a seleccionar de manera aleatoria simple los expedientes de los pacientes que entraron en el estudio, posteriormente se solicitó al departamento de archivo los expedientes clínicos de estos pacientes previa autorización por el jefe de departamento; para así completar los datos necesarios para el estudio.

El instrumento de recolección de los datos que se empleó fue un cuestionario con preguntas cerradas confeccionado por el investigador (hoja de recolección de datos). Se incluyeron todos los recién nacidos ingresados a la sala de neonatología

que recibieron antibióticos durante su hospitalización en el período del estudio y fueron excluidos todos aquellos neonatos con diagnóstico de sífilis congénita que recibían tratamiento antibiótico.

Este estudio abarcó dos periodos en donde se realizó una evaluación retrospectiva de los expedientes clínicos de los neonatos hospitalizados comparando los seis meses antes (del 1 de julio 2015 al 31 de diciembre 2015) y seis meses después (1 de enero 2016 al 30 de junio 2016) de la implementación de intervenciones de políticas de uso de antibióticos. La realización de tablas, gráficos y análisis de los datos se realizó mediante el programa de Epiinfo y en Microsoft Excel 2013.

El análisis de las frecuencias será mediante el valor de χ^2 . Se acepta como significancia estadística valores de $p < 0.05$ para intervalos de confianza del 95%. Se utilizó para la comprobación de la hipótesis el análisis estadístico de proporciones.

Resultados

Durante el período de estudio ingresaron 2.178 recién nacidos en la sala de neonatología; obtuvimos una muestra de 600 recién nacidos, de los cuales se excluyeron 45 con diagnóstico de sífilis congénita. (Figura 1)



Fig. 1 Algoritmo de selección de pacientes
Fuente: Archivos clínicos, Hospital del Niño 2015-2016.

En la tabla 1 podemos observar las características generales de los recién nacidos que se incluyeron en el estudio. (tabla 1)

Tabla 1. Características generales de los recién nacido incluidos en el estudio, ingresados a la sala de Neonatología 2, Hospital del Niño DRJRE.

	Primer período de estudio 2015 (N=285)	Segundo período de estudio 2016 (N=270)	Valor P	Valor X ²
Sexo				
Masculino	146 (51.2%)	128 (47.4%)	0.4151	0.664
Femenino	139 (48.8%)	142 (52.6%)		
Peso (promedio)	2663.75 gr	2666.21 gr	0.7871	1.72
< 1000 gr	7 (2.4%)	7 (2.5%)		
1000-1499 gr	30 (10.6%)	20 (7.4%)		
1500-2499 gr	86 (30.2%)	87 (32.2%)		
2500-3999 gr	147 (51.6%)	142 (52.6%)		
>4000 gr	15 (5.3%)	14 (5.2%)		
Edad gestacional (promedio)	36.2 SG	36.5 SG	0.4219	2.81
< 28 SG	11 (3.8%)	7 (2.5%)		
29-32 SG	32 (11.2%)	21(7.8%)		
33-36 SG	73 (25.6%)	71 (26.3%)		
> 37 SG	169 (59.3%)	171 (63.3%)		

Fuente: Archivos clínicos, Hospital del Niño 2015-2016

Los diagnósticos de los recién nacidos al momento de ingresar a la sala fueron: en el primer período de estudio, la sepsis neonatal temprana en 53 casos (18.59%), el SDR en 50 (17.54%), la ictericia en 47 (17.49%), neumonía congénita en 16 (5.61%). En el segundo período la sepsis neonatal temprana en 27 (10%), el SDR en 53 (19.62%), la ictericia en 7 (17.40%), neumonía congénita en 12 casos (4.44%). (Ver tabla 2)

Tabla 2. Diagnóstico de ingresos de todos los recién nacidos incluidos en el estudio, que ingresaron a la sala de Neonatología 2 del Hospital del Niño DRJRE.

Diagnóstico	Primer período de estudio 2015 (N=285)	Segundo período de estudio 2016 (N=270)
Sepsis neonatal temprana	53 (18.6%)	27 (10%)
Síndrome de dificultad respiratoria	50 (17.5%)	53 (19.6%)
Ictericia	47 (17.5%)	47 (17.4%)
Otros	33 (11.6%)	33 (12.2%)
Bajo peso	26 (9.1%)	36 (13.3%)
Taquipnea transitoria del recién nacido	25 (8.8%)	34 (12.6%)
Neumonía congénita	16 (5.6%)	12 (4.4%)
Encefalopatía hipóxico isquémica	14 (4.9%)	10 (3.7%)
Malformaciones congénitas	13 (4.6%)	5 (1.8%)
Síndrome de aspiración de meconio	5 (1.7%)	13 (4.8%)
Sepsis neonatal tardía	3 (1%)	0

Fuente: Archivos clínicos, Hospital del Niño 2015-2016

A continuación observamos la frecuencia y el porcentaje del uso de antibióticos de los recién nacidos que fueron incluidos en el estudio: (tabla 3)

Tabla 3. Frecuencia de uso de antibióticos en los recién nacidos incluidos en el estudio que ingresaron a la sala de Neonatología 2, Hospital del Niño DRJRE.

	Primer período de estudio 2015 (N=285)	Segundo período de estudio 2016 (N=270)	Valor P	Valor X ²
Recibió antibióticos				
Si	172 (60.3%)	143 (52.96%)	0.0949	2.790
No	113 (39.6%)	127 (47.0%)		

Fuente: Archivos clínicos, Hospital del Niño 2015-2016

De los recién nacidos que recibieron antibióticos en el primer período de estudio 131 (76.2%) recibió un solo curso y 41 (23.8%) recibió dos o más cursos de antibióticos. (P = 0.0844 y X² = 2.978). En el segundo período de estudio 121 (84.7%) recibió un solo curso de antibióticos y 22 (15.3%) recibió dos o más cursos. (P= 0.0832 y X²= 2.844). Las indicaciones por las cuales estos recién nacidos recibieron antibióticos están detalladas en la siguiente tabla. (tabla 4). (P=0.024 y X²=5.38).

Tabla 4. Justificación del inicio del uso de antibióticos en los recién nacidos incluidos en el estudio, en sala de Neonatología 2, Hospital del Niño DRJRE.

Justificación	Primer período de estudio 2015 (N=266)	Segundo período de estudio 2016 (N=177)	Valor P	Valor X ²
Sepsis neonatal temprana	139 (52.2%)	111 (62.7%)	0.024	5.38
Sepsis asociada a los cuidados de la salud	87 (32.7%)	38 (21.5%)		
Neumonía congénita	16 (6%)	12 (6.8%)		
Enterocolitis necrotizante	8 (3%)	5 (2.8%)		
Síndrome de aspiración de meconio	5 (1.9%)	7 (3.9%)		
Meningitis	4 (1.5%)	1 (0.6%)		
Profilaxis quirúrgica	4 (1.5%)	1 (0.6%)		
Otros	3 (1.1%)	2 (1.1%)		

Fuente: Archivos clínicos, Hospital del Niño 2015-2016

Los antibióticos más utilizados en ambos grupos de estudio fueron la ampicilina (34.1% y 38.4%) y la gentamicina (35 % y 38.4%). La amikacina fue el tercer antibiótico más utilizado en el primer periodo en 54 casos (11.5%) y en el segundo periodo de estudio en 30 pacientes(8.9%) y en cuarto lugar está la piperacilina tazobactam en el primer periodo con 51 casos (10.9%) y en el segundo periodo fue de 32 (9.5%) (Figura 2)

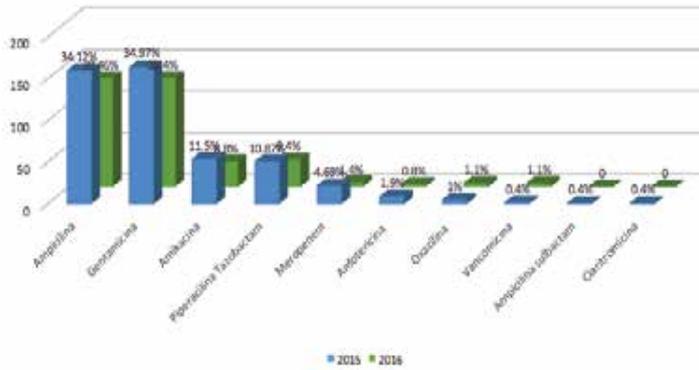


Fig. 2. Frecuencia de prescripción de los antibiótico utilizados en los recién nacidos incluidos en el estudio del Hospital del Niño DRJRE.

Fuente: Archivos clínicos, Hospital del Niño 2015-2016

La duración promedio de los antibióticos utilizados fue de 7.6 días en el primer período de estudio y de 7.0 días en el segundo período de estudio presentando diferencias estadísticamente significativas ($P = 0.0442$ y $X^2 = 8.09$) (tabla 5).

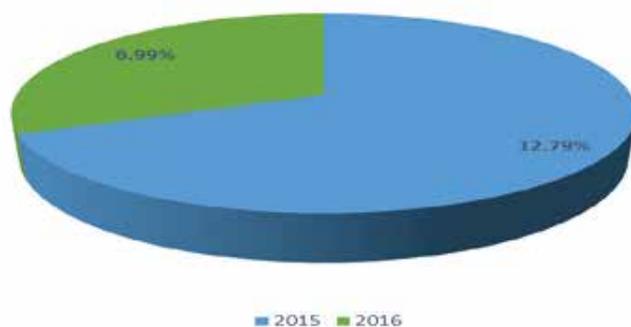
Tabla 5. Duración de los antibióticos utilizados en los recién nacidos incluidos en el estudio, ingresados en sala de Neonatología 2 del Hospital del Niño DJRE.

Duración	Primer periodo de estudio 2015 (N=266)	Segundo periodo de estudio 2016 (N=177)	Valor p	Valor X ²
Duración promedio	7.6 días (DE=±0,04)	7.0 días (DE=±0,23)	0.0442	8.09
< 72 horas	36 (13.5%)	26 (14.7%)		
3-6 días	94 (35.3%)	70 (39.5%)		
7- 14 días	118 (44.4%)	79 (44.6%)		
> 14 días	18 (6.8%)	2 (1.1%)		

Fuente: Archivos clínicos, Hospital del Niño 2015-2016

El porcentaje de hemocultivos positivos de los recién nacidos que utilizaron antibióticos fue en el primer periodo de estudio de 12.8% y en el segundo periodo de estudio de 6.99%. ($P=0,1314$ y $X^2=2.28$). (figura 3)

Fig. 3. Hemocultivos positivos de los recién nacidos que recibieron antibióticos incluidos en el estudio ingresados en la sala Neonatología 2, Hospital del Niño DRJRE.



Fuente: Archivos clínicos, Hospital del Niño 2015-2016

Dentro de los gérmenes aislados se encontró en el primer grupo de estudio la *Klebsiella pneumoniae* en 5 recién nacidos (22.7%), de estos 2 fueron BLEE positivo, la *Candida parapsilosis complex* en 4 neonatos (18.2%), y en tercer lugar *Acinetobacter* en 3 casos (13.6%) de los cuales 2 se reportaron como BLEE positivo. En el segundo período de estudio hubo un recién nacido con aislamiento de *Klebsiella pneumoniae*, 2 (20%) con *Staphylococcus aureus*, uno de ellos era metilino resistente y a dos pacientes se les aisló *Candida albicans*. (figura 4).

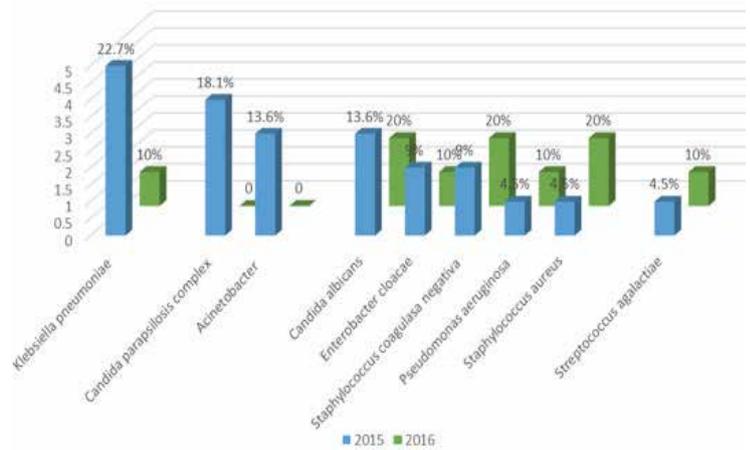


Fig. 4. Microorganismos aislados en los hemocultivos de los recién nacidos incluidos en el estudio que recibieron antibióticos en sala de Neonatología 2, Hospital del Niño DRJRE.

Fuente: Archivos clínicos, Hospital del Niño 2015-2016.

Con respecto a los días de estancia hospitalaria en ambos períodos de estudio, predominó el intervalo de 7-28 días en el 62.2% y 65% respectivamente, con un promedio de días de 7.5 y 8.0 ($P = 0.8106$ y $X^2 = 0.42$). La mortalidad en el primer período de estudio fue de 14 recién nacidos (8.1%) y en el segundo de 6 recién nacidos (4.2%). ($P = 0.8987$ y $X^2 = 0.016$). (tabla 6)

Tabla 6. Evolución de los recién nacidos incluidos en el estudio que ingresaron en sala de Neonatología 2, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel

	Primer período de estudio 2015	Segundo período de estudio 2016	Valor P	Valor X ²
Días intrahospitalarios	Promedio (7.5)	Promedio (8.0)		
A) Todos los RN	N=285	(N=270)		
1-6 días	105 (36.8%)	109 (40.4%)		
7-28 días	144 (50.5%)	133 (49.2%)	0.5741	1.11
>28 días	36 (12.6%)	28 (10.4%)		
B) RN Con antibiótico	(N=172)	(N=143)		
1-6 días	34 (19.8%)	28 (19.6%)		
7-28 días	107 (62.2%)	93 (65%)	0.8106	0.42
>28 días	31 (18.0%)	22 (15.4%)		
Mortalidad	(N=285)	(N=270)		
A) Todos los RN	15 (5.3%)	7 (2.6%)	0,8987	0,016
B) RN con antibióticos	14 (8.1%)	6 (4.2%)		

Fuente: Archivos clínicos, Hospital del Niño 2015-2016

Se utilizó un método de análisis estadístico de proporciones con base en los valores de DOT Y DDT para determinar si hubo una diferencia entre ambos grupos con respecto al uso de antibióticos posterior a la aplicación de las políticas de restricción de antibióticos. Se trabajó con el DOT: Si el nivel de significancia es igual al 95%, se calculó el valor Z el cual fue de 1,96. Tomando en cuenta todos estos valores se hizo el cálculo de las proporciones y el resultado final de Z fue de 7,92 lo que significa que se rechazó la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa.

En segundo lugar se trabajó con el DDT obteniendo el nivel de significancia del 5% y el cálculo del valor Z con un resultado de 1.96. Ya con todos los valores se calculó las proporciones dando el resultado final de Z de 9.53 aceptando así la hipótesis alternativa y rechazando la hipótesis nula con diferencia estadísticamente significativa (tabla 7)

Tabla 7. Total de DOT y DDT de los recién nacidos incluidos en el estudio ingresados en la sala de Neonatología 2, Hospital del Niño DRJRE.

	Primer período de estudio 2015	Segundo período de estudio 2016
DOT/ 1000 días paciente	2774	1663
DDT/ 1000 días paciente	1703	950

Discusión

La política de restricción de antibióticos es una estrategia utilizada a partir de enero del 2016 en la sala de neonatología 2 con el fin de mejorar la administración de estos medicamentos en los recién nacidos; este estudio representa una evaluación más completa acerca de las medidas que se han estado aplicando.

El estudio logró comparar datos de dos poblaciones mediante el cálculo del valor de P y X². Con respecto a las características generales de los recién nacidos ingresados al estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. (tabla 1 y 2)

Solo un pequeño porcentaje del uso de antibióticos se dirigió hacia la infección probada por cultivos positivos. La mayoría de los cursos de terapia antimicrobiana se administraron de forma empírica en los casos con diagnóstico de observación por sepsis, recién nacidos que presentaron hallazgos inespecíficos de común confusión con etiologías no infecciosas (ejemplo de esto son las taquipneas transitorias del recién nacido, síndrome de dificultad respiratoria, hipoglicemia y otras), principalmente a aquellos que ingresaron a la unidad de terapia intensiva. Dado que en la actualidad no se cuenta con una prueba que tenga la sensibilidad suficiente para evitar la necesidad de una terapia empírica, los esfuerzos se deben centrar en la interrupción oportuna de la terapia con antibióticos una vez que el diagnóstico de sepsis sea descartado. En segundo lugar del uso de antibióticos fue la sepsis asociada a los cuidados de la salud, aunque se observó una disminución del uso de estos medicamentos en el segundo período (32.7% a 21.5%) no presentó diferencia significativa.

Al analizar el DOT se encontró una disminución significativa en el segundo período de estudio que fue donde se aplicaron las políticas de restricción de antibióticos, estos resultados fueron similares al de Cantey¹⁰ y Cotten⁵.

Al evaluar el número de cursos de antibióticos se encontró que en el primer período de estudio 131 recién nacidos recibieron un curso de antibiótico (76.2%) y en el segundo período de estudio 121 (84.7%). Se observa que aumentó en el segundo período, sin embargo disminuyó el uso de dos o más cursos de antibióticos en este período de 23.8% (41 pacientes) a 15.3% (22 pacientes), siendo estos resultados similares a los encontrados por Cantey¹⁰ en donde el 71% de sus pacientes recibió solo un curso de antibióticos y el 29% recibieron más de un curso de antibióticos. Cotten⁵ encontraron que el 56% de sus pacientes recibieron un solo curso de antibióticos pero el 54% recibían más de dos cursos, estos resultados son más elevados que los nuestros. Patel¹¹ encontraron que un 47% de sus neonatos recibieron un curso de antibióticos.

Los antibióticos más utilizados en ambos períodos de estudio fueron la ampicilina (34.1% y 38.5%) y la gentamicina (35 % y 38.5%), en tercer lugar la amikacina aunque en el segundo

período disminuyó su uso de 11.5% a 8.9% respectivamente, esto es similar a lo publicado por Obiero³ quienes dicen que la primera línea de tratamiento es la ampicilina y la gentamicina, y por Cantey¹⁰ que reportaron como los antibióticos más usados a la ampicilina 46%, la gentamicina 39% pero en tercer lugar la oxacilina 8%.

El meropenem disminuyó su uso en el segundo período de estudio, de 22 pacientes (4.7%) a 5 pacientes (1.5 %). Esto es importante porque hay estudios que señalan que el uso inapropiado de antibióticos de amplio espectro se ha asociado a la colonización de cepas resistentes tal es el caso de Tziella⁶ quienes encontraron que hay 18 veces más riesgo de desarrollar resistencia. De manera similar, las investigaciones de Ming-Hong¹⁶ encontraron que la exposición previa a antibióticos como cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos, predispone a la aparición de cepas multirresistentes y cuadros de sepsis más agresivos.

De igual manera Cisneros¹³ expone que debe ser necesaria la restricción de cefalosporinas, meropenem y vancomicina por los efectos adversos que estas pueden producir a largo plazo, coincidiendo con lo mencionado por Lacey⁸ y Gibson⁹ sobre los efectos secundarios a largo plazo tales como asma, neumonitis, obesidad. Inclusive Obiero³ señalan que la terapia inapropiada y el abuso de la misma está significativamente relacionada con mayor mortalidad, de igual manera lo reporta Leroux et al¹⁵.

La duración media del tratamiento fue de 7 días, similar a lo reportado por Cantey¹⁰. Sin embargo se sigue recomendando la suspensión de antibióticos al tercer día con el descarte del diagnóstico de sepsis, siendo este concepto respaldado por Obiero et al³ y Wilkinson et al⁷. El principal germen aislado fue la *Klebsiella pneumoniae* a concordancia con otros estudios como Obiero³, Tziella⁶, Cantey¹⁰.

Conclusiones

En este estudio se encontró que hubo disminución del uso de antibióticos gracias a la implementación de las políticas de restricción de antibióticos iniciada en enero del 2016 la cual fue demostrada a través de:

- La comparación del DOT y DDT comprobada a través de una prueba de hipótesis.
- Se determinó que los antibióticos más frecuentemente utilizados fueron la ampicilina y la gentamicina y que el uso de antibióticos de amplio espectro presentó disminución posterior al inicio de las intervenciones.

- Se detalló la justificación del uso de los antibióticos figurando así las tres primeras causas: la sepsis neonatal temprana (52.2% y 62.7%), la sepsis asociadas a los cuidados de la salud (32.7% y 21.5%) y la neumonía congénita (6% en ambos grupos)
- La duración del tratamiento se reportó con un promedio de 7 días.
- Los gérmenes más comunmente aislados en los hemocultivos fueron los bacilos Gram negativos (*Klebsiella*) seguidos por las *Candidas*.

Dado que los signos de sepsis neonatal son inespecíficos, el tratamiento con antibióticos puede iniciarse tan pronto como sea posible y se deberá suspender cuando se descarte dicha infección a las 72 horas de instaurado el tratamiento. Dentro de las limitantes de nuestro estudio podemos considerar que no se tomaron en consideración para la comparación algunos factores de riesgo (catéteres y ventilación mecánica) asociados al uso de terapia antibiótica, ya que no fueron contempladas entre las variables del estudio. Otro factor importante fue la duración del estudio. Al realizar evaluaciones de al menos 1 año por grupo, podríamos haber evitado factores de confusión por las variaciones epidemiológicas estacionales que pudieron influir en nuestros resultados.

Recomendaciones

Mantener las políticas de restricción de antibióticos en la institución. Actualización y educación continua del personal de salud en cuanto al uso racional antibióticos. Conformar comités para la vigilancia del uso de antibióticos en la sala de neonatología y el hospital con la finalidad de mejorar la seguridad y calidad de atención del paciente. Creación de normas intrahospitalarias de uso racional de antibióticos con evaluaciones periódicas de efectividad.

Referencias

1. Avila Oesterle F. Consumo de antibióticos de uso restringido y semi-restringido en un hospital público de alta complejidad. Universidad de Chile 2013. <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/114012>.
2. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, D. C. Uso prudente de antibióticos en instituciones prestadoras de servicios de salud. 1ª edición. Ed. Linotipia Bolívar y Cía. Bogotá 2008. Pp 1-98 <http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/SiteCollectionDocuments/Guia%20uso%20Prudente%20de%20Antibióticos%20en%20Instituciones%20Prestadoras%20de%20Servicios%20de%20Salud.pdf>

3. Obiero CW, Seale AC, Berkley JA. Empiric Treatment of Neonatal Sepsis in Developing Countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(6):659-61
4. Edwards MS. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. UpToDate: Jun 24, 2015.
5. Cotton CM. Antibiotic Stewardship: Reassessment of Guidelines for Management of Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol*. 2015 March ; 42(1): 195-206.
6. Tziella C, Borghesi A, Serra G, Stronati M. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. *Ital J Pediatr*. 2015 Apr 1;41:27. doi: 10.1186/s13052-015-0117-7
7. Isaacs D, Wilkinson AR. Antibiotic use in the neonatal unit. *Arch Dis Child*. 1989;62 (2): 204–208.
8. Hartz LE, Bradshaw W, Brandon DH. Potential NICU Environmental Influences on the Neonate's Microbiome: A Systematic Review. *Adv Neonatal Care*. 2015 October ; 15(5): 324–335.
9. Gibson MK, Crofts TS, Dantas G. Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. *Curr Opin Microbiol*. 2015; 27: 51–6. doi: 10.1016/j.mib.2015.07.007. Epub 2015 Aug 1.
10. Cantey JB, Wozniak PS, Sánchez PJ. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:267–272.
11. Patel SJ, Saiman L. Principles and Strategies of Antimicrobial Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit. *Semin Perinatol*. 2012 Dec;36(6):431-6.
12. Tsai MH, Chu SM, Hsu JF et al. Risk Factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. *Pediatrics*. 2014 Feb;133(2):e322-9.
13. Cisneros JM. Política de antibióticos Comisión de Infecciones y uso de antimicrobianos. Elsevier 2014; 32 (8): 533-536
14. De VRIES TP, Hennings RH, Hogenzeil HV et al. Guía de la buena prescripción Organización Mundial de la Salud. Programa de acción sobre los medicamentos Esenciales. Ginebra. 1994.
15. Leroux S, Zhao W, Bétremieux P, Pladys P. Therapeutic guidelines for prescribing antibiotics. In neonates should be evidence – based : a French national survey . Feb 2015.
16. Tsai MH, Chu SM, Hsu JF et al. Risk factors and outcomes for multidrug – resistant Gram negative bacteremia In The NICU. *Pediatrics* 2014: 133 (2) : e 322-9. doi: 10. 1542 / peds 2013 – 1248.