



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

## TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

“DETERMINAR LA DURACIÓN DEL USO DE  
ANTIBIÓTICOS EN RECIÉN NACIDOS CON SOSPECHA  
DE SEPSIS TEMPRANA CON HEMOCULTIVO  
NEGATIVO EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS  
INTENSIVOS DE UN HOSPITAL GENERAL”

Nombre del Autor: Dr. JUAN MANUEL GRAUS TEJEDA

Nombre del Asesor: Dr. JAIME ZEGARRA DUEÑAS

LIMA – PERÚ

2019

## 1. RESUMEN:

El objetivo de este estudio es determinar el uso de antibióticos en el recién nacido con diagnóstico de sepsis temprana pero con hemocultivo negativo, debido a que existe una creciente evidencia de que incluso la exposición breve a los antibióticos de forma innecesaria puede provocar cambios en el microbioma intestinal causando aumento de la estancia hospitalaria, aumento en morbilidades como displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante y aumento en la tasa de mortalidad dentro de las unidades de cuidados intensivos.

El estudio se realizará en el Hospital Cayetano Heredia durante el periodo julio 2019 – diciembre 2019 y se tomará la información de todos los pacientes con diagnóstico de sepsis temprana que ingresen a la unidad de cuidados intensivos e inicien cobertura antibiótica previa toma de hemocultivo. Este estudio será de tipo serie de casos y su información ayudará a cuantificar el número de días que se usa antibióticos en pacientes con cultivo negativo y permita determinar estrategias posteriores para poder disminuir el uso de los antibióticos de forma innecesaria.

Palabras Clave: sepsis temprana, antibióticos, recién nacido.

## 2. INTRODUCCIÓN:

Según publicaciones la sepsis de la Organización mundial de la Salud (OMS) para el 2016 la mayor parte de las defunciones de recién nacidos (75%) ocurren durante la primera semana de vida, entre las causas que describe son: prematuridad, complicaciones relacionadas con el parto (incluida la asfixia perinatal), infecciones neonatales (sepsis temprana como tardía) y los defectos congénitos (1).

La infección bacteriana en los recién nacidos como se describe en una causa principal de mortalidad y morbilidad, por lo que un diagnóstico precoz y el inicio rápido de antibióticos es necesaria. Sin embargo, la práctica de iniciar antibióticos de forma empírica se ha incrementado en las unidades de cuidados intensivos debido a que los recién nacidos a término o pretermino suelen desarrollar síntomas inespecíficos como taquipnea, retracción torácica severa, aleteo nasal, convulsiones, fontanela abultada, fiebre, intolerancia alimentaria, entre otros. Pero se ha descrito que estos síntomas pueden estar relacionadas en algunos casos a hipoglicemia sintomática, membrana hialina, ductus arterioso persistente con repercusión hemodinámica. Además, existen datos laboratoriales como leucocitosis, aumento de neutrófilos inmaduros sobre los totales (I / T) y una proteína de reacción C elevada (CRP) que no son específicos en las primeras horas de vida (11) lo que favorece el uso de antibióticos de forma empírica. Existe otro marcador como la procalcitonina pero que no está disponible en muchos hospitales y de forma particular tiene elevado precio lo que dificulta su aplicación dentro de un hospital público.

La sepsis de inicio precoz o inicio temprano es una infección bacteriana sistémica que afecta a los recién nacidos con dentro de las primeras 72 horas de vida (3).

Se debe tener en cuenta que los recién nacidos prematuros presentan desafíos porque poseen más factores de riesgo para adquirir una infección bacteriana debido a barreras imperfectas

de la piel y la mucosa, mayor número de procedimientos invasivos (colocación de catéteres umbilicales, catéteres percutáneos o tubos endotraqueales) y un sistema inmunitario parcialmente efectivo que se basa principalmente en la inmunidad innata.

El resultado en la dificultad de determinar que recién nacido prematuro o término este infectado hace que el inicio de los antibióticos de forma empírica aumente con el tiempo causando un problema que se encuentra también en aumento: bacterias resistentes dentro de las unidades de cuidados intensivos neonatal.

Existe no solo dificultad para el diagnóstico sino también existe el retraso para la suspensión del antibiótico aun cuando se tiene descartada la infección bacteriana. Este retraso en la suspensión de antibióticos se debe a una nueva cultura de sepsis neonatal con hemocultivo negativo. Como se describe para confirmar un episodio de sepsis neonatal el estándar de oro es el hemocultivo que debe de ser tomado de forma adecuada (incluye adecuada técnica y volumen de muestra) (2). Se ha descrito que la muestra sea mínima de 1 ml de sangre previo inicio de antibióticos, debido a que la sensibilidad de los cultivos de sangre disminuye entre un 10% y un 40% cuando se inoculan 0,5 ml.

Los recién nacidos con sospecha de sepsis temprano, pero con cultivo negativo contribuyen al alto consumo de antibiótico en unidades neonatales, existen prácticas donde una sepsis temprana al ser descartada y con cultivo negativo a las 48 horas se suspende antibióticos (la probabilidad de convertirse el hemocultivo en positivo después de este tiempo es baja), pero a veces esta discontinuación de antibióticos se retrasa lo que provoca ciclos cortos de tratamiento antibióticos de forma innecesaria. No está claro cuántos neonatos asintomáticos (o con síntomas que desaparecen rápido o están en relación a otras enfermedades) con hemocultivos negativos están expuestos a antibióticos a través de estas prácticas.

El uso de antibióticos en casos en los que no se requiere, trae efectos adversos que han sido descritos y finalmente aumentada la carga de trabajo, estancia hospitalaria y ansiedad de los padres (7).

En este trabajo queremos determinar el número de días de tratamiento antibiótico en los recién nacidos para valorar cuanto tiempo se toma en la suspensión de los mismo frente a una sepsis descartada con hemocultivo negativo y con evolución clínica favorable. También nos permitirá determinar el porcentaje de pacientes que son tratados por sepsis con hemocultivo negativo. Esto finalmente nos permitirá realizar trabajos posteriores de intervención para disminuir su uso en las unidades de cuidados intensivo y así evitar las complicaciones que se describe debido a su uso indiscriminado.

### 3. Objetivos:

**I. Objetivo general:** determinar la duración del uso de los antibióticos en recién nacidos con sospecha de sepsis temprana con hemocultivo negativo en el Hospital Cayetano Heredia en el periodo julio 2019 a diciembre 2019.

## II. Objetivo secundario:

- Determinar la frecuencia de sepsis temprana en los recién nacidos que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Cayetano Heredia en el periodo comprendido entre julio 2019 a diciembre 2019.
- Determinar la frecuencia de hemocultivos negativos en recién nacidos con sospecha de sepsis temprana que ingresen la unidad de cuidados intensivos neonatal en el periodo comprendido entre julio 2019 a diciembre 2019.
- Determinar el agente etiológico más frecuente de la sepsis neonatal temprana que ingresen a la unidad de cuidados intensivos neonatal en el periodo comprendido entre julio 2019 a diciembre 2019.
- Identificar características clínicas más frecuentes de sepsis neonatal temprana en la unidad de cuidados intensivos neonatal en el periodo comprendido entre julio 2019 a diciembre 2019.

## 4. Materiales y métodos

### Diseño del estudio:

Se realizará un estudio descriptivo, prospectivo, tipo serie de casos que abarcará desde julio 2019 hasta diciembre 2019. Consistirá en una revisión de las historias clínicas de los pacientes que ingresen a la unidad de cuidados intensivos con la sospecha de sepsis temprana con hemocultivo (positivo o negativo).

### I. Población:

Participan todos los recién nacidos que son ingresados a la unidad de cuidados intensivos e inician cobertura con antibióticos por sospecha de sepsis temprana entre el 1 de julio de 2019 hasta 31 de diciembre de 2019.

**Criterios de inclusión:** ingresarán al estudio los pacientes prematuros o a término que cumplan criterios de sepsis en los primeros tres días de vida.

#### a. Criterios para sospecha de sepsis temprana:

- Clínica:
  - ✓ Temperatura axilar (<36.5 ° C o> 37.5 ° C).
  - ✓ Letargo o alteración neurológica.
  - ✓ Apnea.
  - ✓ Bradicardia.
  - ✓ Dificultad respiratoria.
  - ✓ Distensión abdominal.
  - ✓ Sangre en las heces.
  - ✓ Tiempo de llenado capilar prolongado.
  - ✓ Hipotensión.
- Pruebas de laboratorio:
  - ✓ Hiperglucemia.
  - ✓ Trombocitopenia <150.000 / mm<sup>3</sup>
  - ✓ Leucopenia <5000 / mm<sup>3</sup> o leucocitosis > 25.000 / mm<sup>3</sup>.
  - ✓ PCR:> 10 mg / dl

- ✓ Hemocultivo positivo o negativo.
- ✓ Cultivo de líquido cefalorraquideo positivo.

**Criterios de exclusión:** se excluirá a todo paciente que:

- No cumpla criterios de inclusión.
- Que no tenga hemocultivo previo al inicio de antibiótico.
- Síntomas y signos de sepsis después de 72 horas de nacimiento.
- Paciente que usan antibiótico como profilaxis pre operatorio.
- Historias clínicas que sean ininteligibles.

**Muestra de estudio:** todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

## II. Definición operacional de variables:

1. Tipo de muestra: variable, cualitativa, dicotómica. Describe es tipo de muestra de hemocultivo, tomando los valores “hemocultivo periférico” y “hemocultivo trans catéter”.
2. Sexo: variable, cualitativa, dicotómica. Describe el género de la persona, tomando los valores “masculino” y “femenino”.
3. Tipo de parto: variable, cualitativa, dicotómica. Describe el tipo de nacimiento y toma los valores de parto eutócico y cesárea.
4. Grado de prematuridad: Variable, cuantitativa, ordinal. Se tomarán puntos de corte < 30 semanas, de 31 a 36 semanas y > 37 semanas.
5. Peso de nacimiento: Variable, cuantitativa. Se tomará puntos de corte como menor de 1 kg, de 1 a 1,5 kg y mayor a 1,5 kg.
6. Tipo de sepsis:
  - 4.1. Sepsis confirmada: paciente con signos clínicos de sepsis y hemocultivo positivo.
  - 4.2. Sepsis probable o clínica: si tiene 2 resultados laboratoriales alterados, indicativo de alta sospecha de sepsis, pero con hemocultivo negativo (1).
  - 4.4. No sepsis: no signo de infección.
7. Tipos de antibióticos: Variable, cualitativa. Se considera el nombre del antibiótico que se inicia.
8. Duración de antibiótico: variable cuantitativa, ordinal. Se considera el número de día que se usa un antibiótico.

<b>VARIABLE</b>	<b>INDICADOR</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>OBTENCIÓN</b>
<b>Muestra</b>	Hemocultivo periférico	Cualitativa	Nominal	Ficha de datos
	Hemocultivo trans catéter			
<b>Grado de prematuridad</b>	< 30 semanas	Cualitativa	Ordinal	Ficha datos
	30 a 36 semanas			
	> 37 semanas			
<b>Sexo</b>	Hombre	Cualitativa	Nominal	Ficha de datos
	Mujer			
<b>Tipo de parto</b>	Parto eutócico	Cualitativa	Nominal	Ficha de datos
	Parto cesárea.			
<b>Peso de nacimiento</b>	<1 kg	cuantitativa	Discreta	Ficha de datos
	1 a 1,5 kg			
	>1,5 kg			
<b>Tipo de sepsis</b>	Sepsis confirmada	Cualitativa	Nominal	Ficha de datos
	Sepsis clínica			
	No sepsis			
<b>Tipo de antibiótico</b>	Ampicilina	Cualitativa	Nominal	Ficha de datos
	Cefotaxima			
	Gentamicina			
	Vancomicina			
	Amikacina			
<b>Días de antibióticos</b>	Número de días que se usa un antibiótico.	Cuantitativa	Discreta	Ficha de datos

### III. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Se visitará la unidad de cuidados intensivos neonatal dos veces por semanas en el periodo de estudio para identificar a los pacientes que ingresen y se les inicia cobertura antibiótica por sospecha de sepsis temprana. Para recolectar la información se hará una revisión sistemática de historias clínicas de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión. Se empleará una ficha de datos para recopilar la información de las historias clínicas de todos los pacientes incluidos en nuestro estudio (anexo 1). La ficha incluye datos como edad gestacional, sexo, número de días de antibiótico, diagnóstico definitivo (si fue manejado como sepsis confirmada, probable o si se descartó infección).

#### IV. PLAN DE ANÁLISIS

Se fabricará una base de datos usando el programa *STATA* (14) para analizar la información vertida, a partir de la revisión de historias clínicas.

**1.- Análisis univariado:** Para las variables cualitativas, se determinarán la frecuencia absoluta (que expresa cantidad), la frecuencia relativa (que expresa porcentaje) y otras medidas.

Se determinarán las frecuencias de las siguientes variables:

- **Número de días de uso de antibiótico:** se sacará promedio, mediana, rango máximo, rango mínimo.
- **Edad gestacional:** Frecuencia de acuerdo a los grupos definidos.
- **Sexo:** Varones frente a mujeres
- **Tipo de sepsis temprana:** frecuencia de acuerdo a los grupos definidos.
- **Peso:** Frecuencia de acuerdo a los grupos definidos.

#### V. ASPECTOS ÉTICOS

Se realizará la revisión de historias clínicas de pacientes previamente hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Cayetano Heredia. No se invadirá la privacidad del paciente puesto que este ya no estará hospitalizado cuando se realice la recolección de datos.

##### **Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos**

Se tomarán en cuenta siete consideraciones éticas para la realización del proyecto:

- 1) **Valor:** La información obtenida nos permitirá conocer el comportamiento sobre el uso de antibióticos en episodios de sepsis temprana. Tomando en cuenta los resultados del presente estudio, se podrá plantear estrategias para la disminución de los antibióticos dentro de una unidad de cuidados intensivos.
- 2) **Validez científica:** Consideramos el estudio como válido, pues generará conocimiento científico. Debido a que esta descrito el porcentaje de pacientes con sepsis dentro de la literatura, pero no está descrito cuando son tratados de forma innecesaria.
- 3) **Selección equitativa del sujeto:** Toda historia clínica cuyo paciente que cumpla los criterios de inclusión participará en la investigación.
- 4) **Relación riesgo – beneficio:**

- a) **Riesgos y beneficios potenciales para los sujetos:** Los riesgos son nulos ya que solamente se colectarán datos de las historias clínicas de los pacientes, quienes ya no estarán hospitalizados cuando se lleve a cabo la recolección de datos.
  - b) **Riesgos para los sujetos comparados con beneficios para la sociedad:** Los riesgos son nulos.
- 5) **Evaluación independiente:** El proyecto será sometido a la evaluación de grupos imparciales, no asociados con el estudio. Se presentará el protocolo al Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, los cuales tiene la autoridad para aprobar o cancelar la investigación.
- 6) **Consentimiento informado:** No será necesario porque solo se realizará la revisión de historias clínicas de pacientes que al momento de la recolección de datos ya no se encontrarán hospitalizados

## BIBLIOGRAFIA.

1. Zea A, Ochoa E. unificando los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnostica. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014 Apr; 31(2): 358–363.
2. Meropol, S. B., & Edwards, A. (2015). Development of the infant intestinal microbiome: A bird’s eye view of a complex process. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 105(4), 228–239.
3. Polin, R. A., & the Committee on Fetus and Newborn (2012). Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *PEDIATRICS*, 129(5),
4. Cotten CM, Taylor S, Stoll B. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009; 123:58–66.
5. Kuppala VS. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159: 720–5.
6. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected earlyonset sepsis. *Pediatrics*. 2015; 166:1070-1074.
7. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011; 159:720-725.
8. Grant C. Reducing Antibiotic Exposure in Suspected Neonatal Sepsis. *Clinical Pediatrics*. 2017.
9. Esaiassen E. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes:a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 1858–1870
10. Cantey J. Ending the Culture of Culture-Negative Sepsis in the Neonatal ICU. *Pediatrics perspectives PEDIATRICS Volume 140, number 4, October 2017*.
11. Thomas B. Interpreting Complete Blood Counts Soon After Birth in Newborns at Risk for Sepsis. *Pediatrics*. 2010 November; 126(5): 903–909.



## **PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA**

**PRESUPUESTO:** El proyecto será autofinanciado.

<b>Rubro</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Costo por unidad</b>	<b>Total</b>
<b>Materiales</b>			
Ficha de Datos	4 originales	S/. 1.50	S/. 6.00
	300 copias	S/. 0.30	S/. 90.00
Memoria USB marca Kingston de 2 GB	1 unidades	S/. 30	S/. 30
<b>Logística</b>			
Telecomunicaciones (uso de celular para comunicación con los familiares del paciente, con el asesor y entre los investigadores)	1	S/. 200	S/. 100
<b>Gastos imprevistos</b>	1	S/. 300	S/. 200
<b>Total</b>			<b>S/. 426</b>

## Cronograma

		2019								2020		
	Actividades	MA	JUN	JUL	AGO	SET	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR
<b>1</b>	Fase de planeamiento											
	Revisión del protocolo	■										
	Presentación a autoridades		■									
	Reclutamiento y selección de encuestadores		■									
	Revisión y reproducción de ficha de recolección de datos		■									
<b>2</b>	Fase de ejecución											
	Recolección de datos			■	■	■	■	■	■			
	Revisión de elementos llenados			■	■	■	■	■	■			
	Codificación			■	■	■	■	■	■			
	Verificación de información			■	■	■	■	■	■			
<b>3</b>	Fase de análisis											
	Tabulación de datos									■	■	
	Análisis e interpretación									■	■	
<b>4</b>	Fase de comunicación y divulgación											
	Redacción del informe final											■
	Impresión de informe final											■
	Divulgación de resultados											■

Anexo 1: ficha de recolección de datos.

	Tipo de muestra		Grado de prematuridad			Sexo		Tipo de parto		Peso de nacimiento	Tipo de sepsis			Tipo de antibiótico				Duración de antibióticos.	
	Hemocultivo periférico	Hemocultivo trans catéter	< 30 semanas	30 a 36 semanas	> 37 semanas	Hombre	Mujer	Eutócico	Cesárea		Sepsis confirmada	Sepsis clínica o probable	No sepsis	ampicilina	cefotaxima	gentamicina	vancomicina		amikacina
1																			
2																			
3																			
4																			
5																			
6																			
7																			
8																			
9																			