



Secretaría de  
**Salud**



# ANTIBIÓTICOS Y NEONATOS

---

DRA ROCIO DEMESA AREVALO

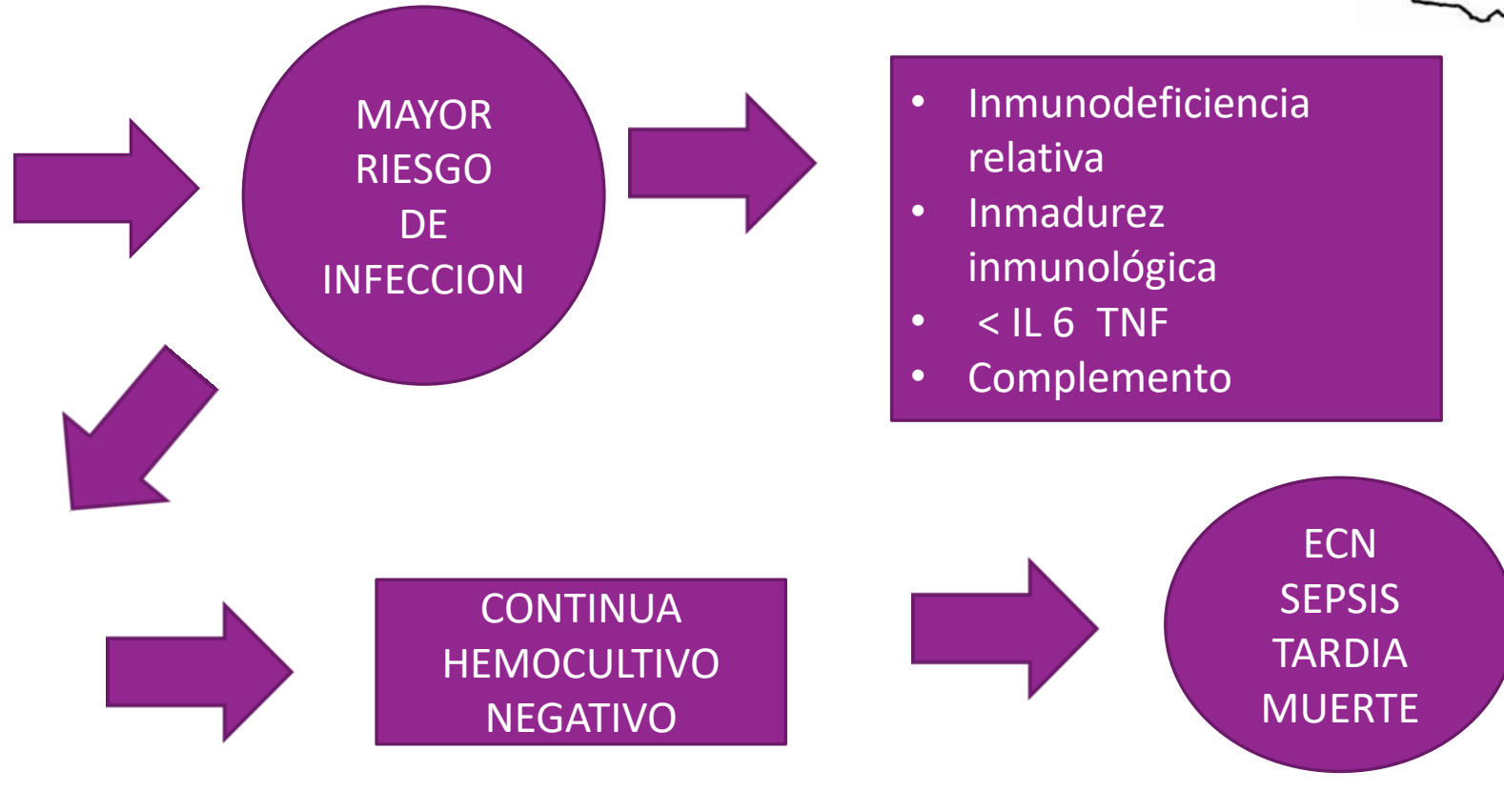
NEONATOLOGÍA

---

Los antibióticos son los fármacos más utilizados en la UCIN

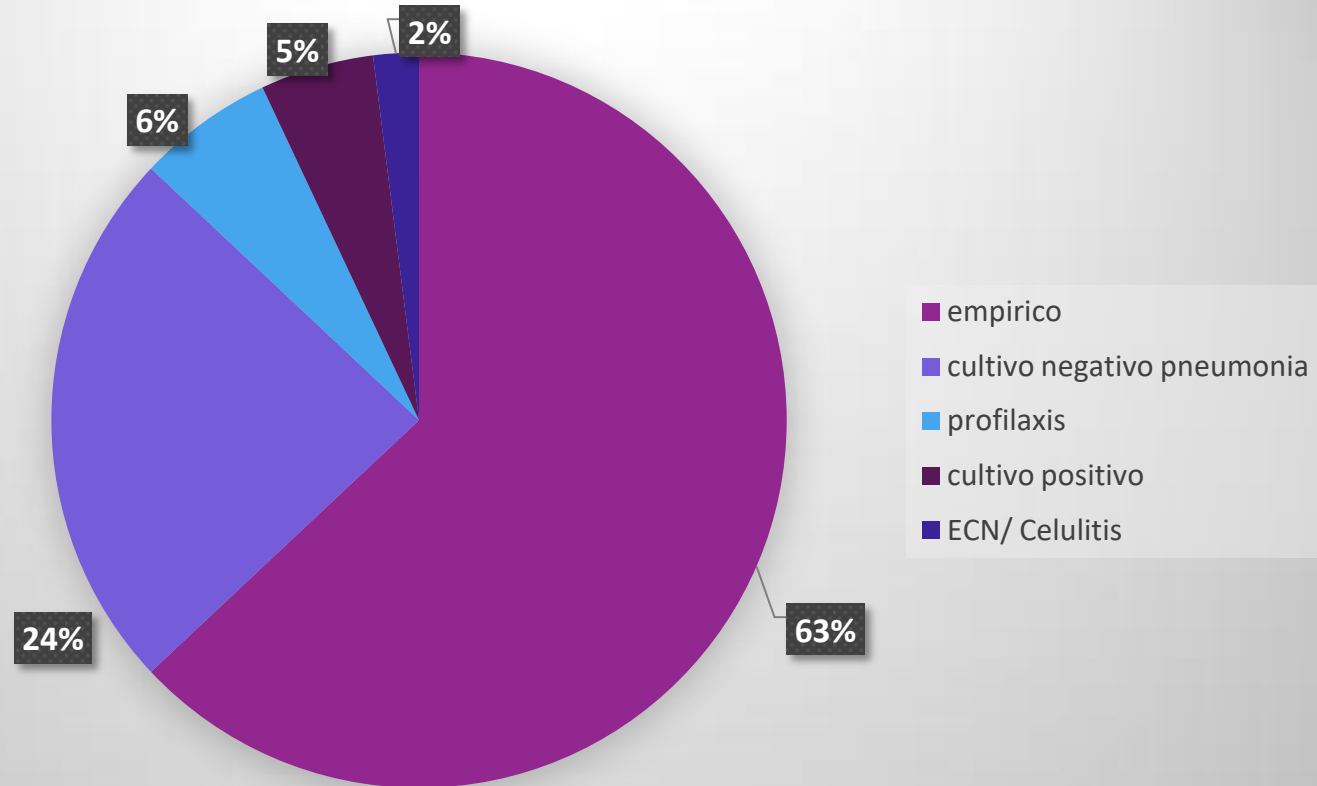
La mayoría de RN prematuros o ingresados a UCIN tiene manejo antibiótico

Clark et al informaron que el 98% de RNP que recibieron antibióticos empíricos tuvieron cultivo negativo



**A Practical Guide to the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Neonatal Infections**  
Roberto Parulan Santos, MD, MSCSa,\*, Debra Tristram, MD<sup>b</sup>  
Pediatr Clin N Am 62 (2015) 491–508 <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2014.11.010>

## Motivo de uso de antibioticos en UCIN



1607  
bebes

79% RIESGO  
DE SEPSIS  
TEMPRANA

# Reported Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, et al. Pediatrics 2016;117(6): 1979–87



Medicamento	Frecuencia
Ampicilina	186 799
Gentamicina	171388
Sulfato ferroso	90192
Vitaminas	64329
Cefotaxime	55455
Cafeína	48814
Furosemida	47278
Vancomicina	44218
Surfactante	36410
Metoclopramida	27547

**UCIN: 208.459 NEONATOS**





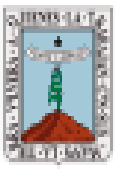
Secretaría de  
**Salud**

# SEPSIS NEONATAL



- ✓ **Infecciones neonatales > Morbi-mortalidad en lactantes**
- ✓ **SEPSIS TEMPRANA 0,98 casos por 1000 nacidos vivos**
- ✓ **Tasa de mortalidad de los lactantes infectados fue del 16%**
- ✓ **Estreptococo grupo B (43%) and Escherichia coli (29%) → sepsis temprana**
- ✓ **Staphylococcus coagulasa negative → Sepsis tardia .**
- ✓ **Listeria monocytogenes, Treponema pallidum , Staphylococcus aureus, herpes simple , citomegalovirus, and Candida spp.**
- ✓ **México se reportan de 4 y hasta 19 casos por cada 1,000 nacidos vivos**

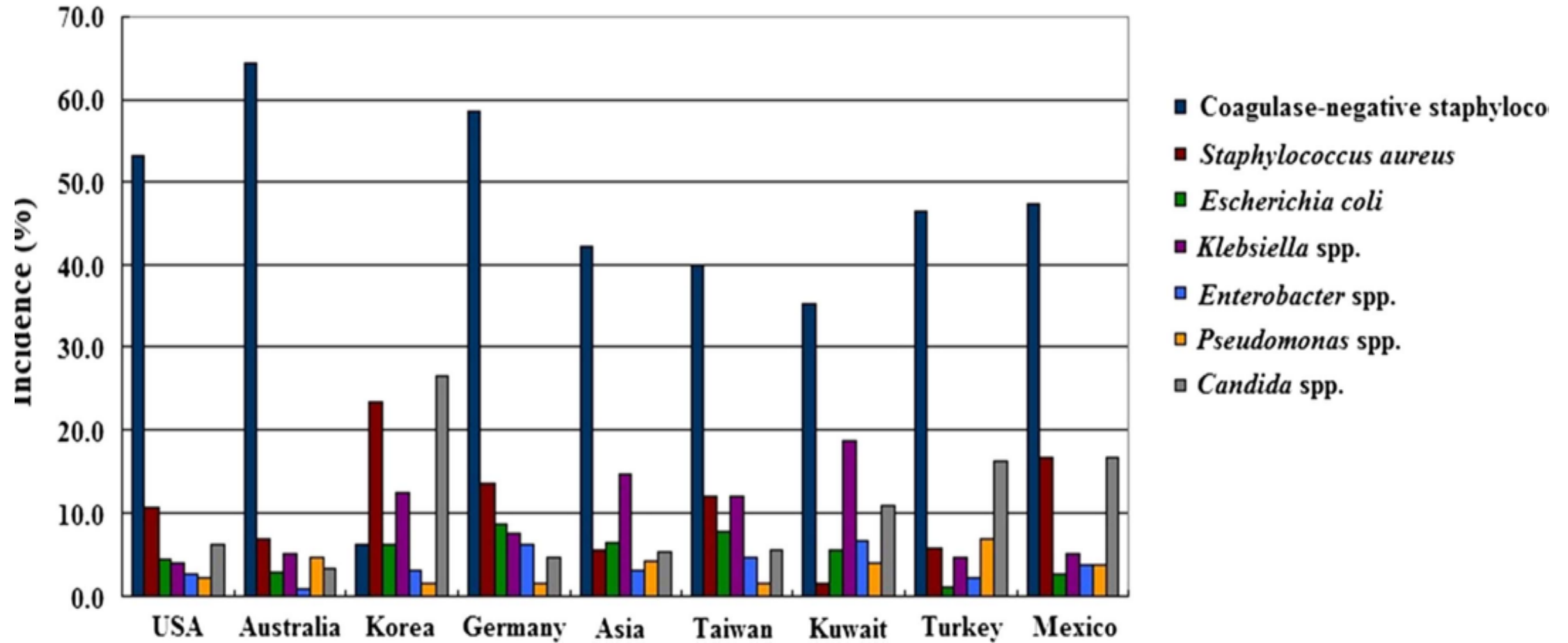
A Practical Guide to the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Neonatal Infections  
Roberto Parulan Santos, MD, MSCSa,\*, Debra Tristram, MD  
Pediatr Clin N Am 62 (2015) 491–508 <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2014.11.010>



MORELOS  
2018 - 2024

Secretaría de  
**Salud**

Late-onset Neonatal sepsis ; Recent  
developments  
Ying dong Christian P. Speer  
ArchDis Child Fetal Neonatal  
Ed 2015; 100



Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciak VL, Harrison TS, Panigrahi P.  
Stool microflora in extremely low birthweight infants. Arch Dis  
Child Fetal Neonatal Ed 2009; 80: F167-F173



### PROFILACTICO

- El uso profiláctico de antibióticos implica que se administran para prevenir infecciones
- Los antibióticos profilácticos no están indicados en neonatología
- Hay alto nivel evidencia para demostrar que no son útiles para la prevención de la infección por cateterismo , pacientes ventilados,
- Solo prevención de Fungemias

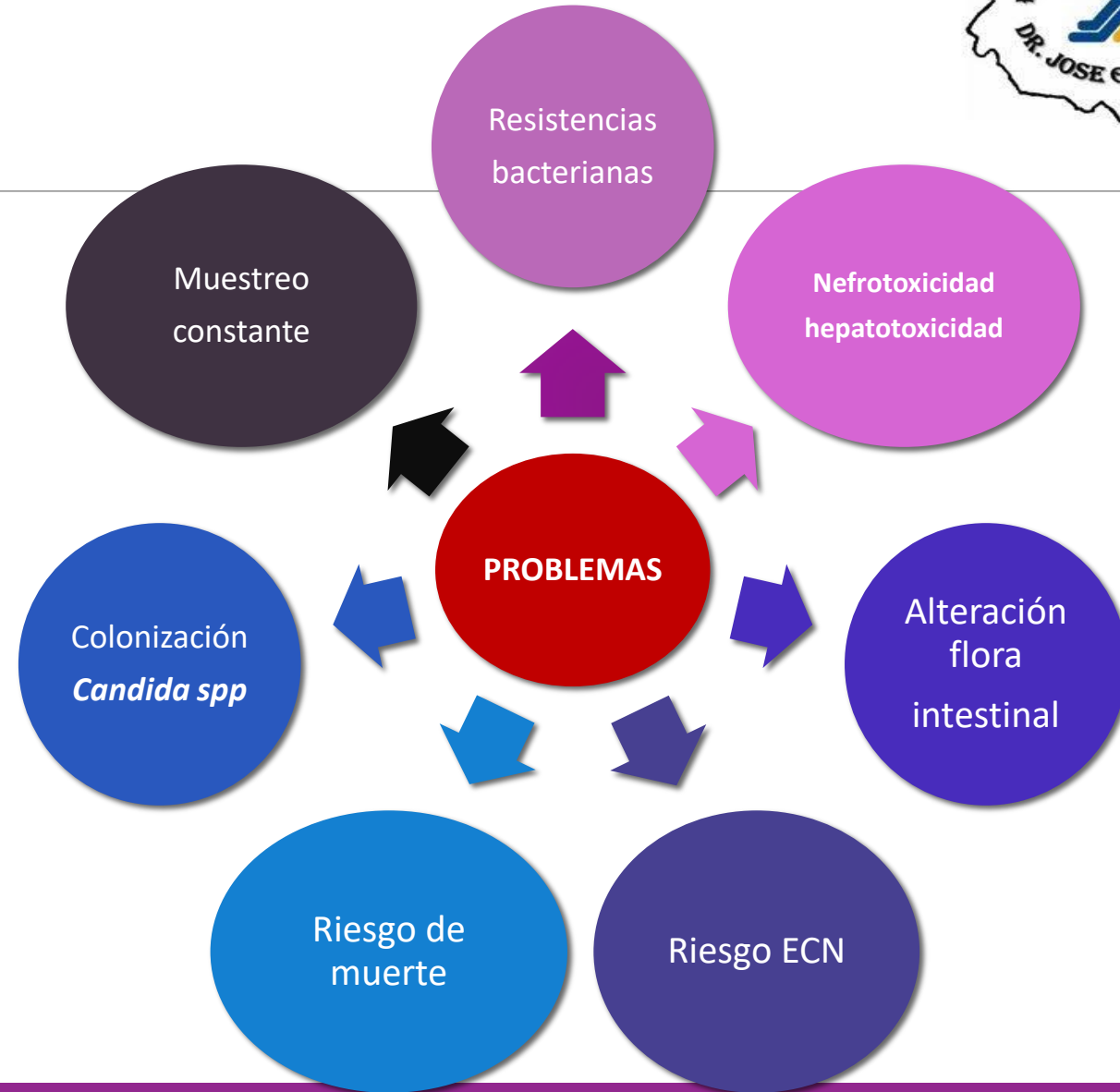
### EMPIRICO

Sospecha por factores de riesgo

- Corioamnionitis
- RPM

### TRATAMIENTO

Infección clínica probada



# EFECTOS INMEDIATOS DE MAL USO DE ANTIBIÓTICOS

---

- ❖ Afeción renal
- ❖ Citotoxicidad
- ❖ Aumento de resistencias bacterianas
- ❖ Incremento de días de estancia hospitalaria
- ❖ Mortalidad

Ming-Horng Tsai, Shih-Ming Chu, Jen-Fu Hsu, et al. Pediatrics 2014;133:e322

# EFECTOS SOBRE EL INTESTINO

- Intestino casi estéril
- Los antibióticos estuvieron asociados con un retraso en la colonización de la microflora con la mayoría anaerobios, sobre todo Bifidobacterium y Lactobacillus
  - 1 de cada 15 RN que utilizaron antibióticos los primeros 30 días de vida
- Los antibióticos también limitan la cantidad de especies bacterianas en la flora normal
  - RNP . . . 3 especies de 10 en aquellos que utilizaron antibióticos
- ECN y uso prolongado de antibióticos empíricos para más de 5 días

**Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciak VL, Harrison TS, Panigrahi P. Stool microflora in extremely low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009; 80: F167-F173**

de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN.  
An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli.  
Lancet 2000;355:973–978

Colonisation strain	Penicillin- tobramycin regimen	Amoxicillin- cefotaxime regimen	RR (95% CI)
Gram-negative bacillus resistant to cefotaxime	6·8 (16/2339)	21·4 (41/1914)	3·14 (1·76–5·56)
Gram-negative bacillus resistant to tobramycin	1·2 (3/2519)	0 (0/2706)	..
Gram-negative bacillus resistant to cefotaxime or tobramycin	8·9 (19/2128)	21·4 (41/1914)	2·42 (1·41–4·15)
Enterobacter spp	6·8 (15/2197)	20·3 (39/1917)	2·98 (1·64–5·38)
Gram-negative bacillus resistant to empiric therapy of unit*	1·2 (3/2519)	21·4 (41/1914)	17·98 (5·57–58·01)

Data are (colonising events/patient days at risk) x 1000.

Tobramycin resistant in unit using penicillin-tobramycin regimen and cefotaxime resistant in unit using amoxicillin-cefotaxime regimen.

Ming-Horng Tsai, Shih-Ming Chu, Jen-Fu Hsu, et al. Pediatrics 2014;133:e322

Table 1 MDR GNB and non-MDR GNB Pathogens That Cause Bacteremia in the NICU

Organism	MDR GNB ( <i>n</i> = 70), <i>n</i> (%)	Non-MDR GNB ( <i>n</i> = 306), <i>n</i> (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22 (31.4)	68 (22.2)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5 (7.1)	31 (10.1)
<i>Escherichia coli</i>	12 (17.1)	79 (25.8)
<i>Enterobacter cloacae</i>	5 (7.1)	21 (6.9)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0 (0)	16 (5.2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (12.9)	7 (2.3)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (4.3)	39 (12.7)
<i>Serratia marcescens</i>	0 (0)	10 (3.3)

Ming-Horng Tsai, Shih-Ming Chu, Jen-Fu Hsu, et al. Pediatrics 2014;133:e322

### Risk Factors for MDR GNB Acquisition by Univariate and Multivariate Analysis

Risk Factors	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>
Birth weight (every 100-g decrease)	0.99 (0.85–1.17)	.974		
Gestational age (every 2-week decrease)	1.07 (0.94–1.22)	.285		
Outborn	2.12 (1.25–3.59)	.005	2.07 (0.88–4.75)	.098
Underlying chronic conditions				
Congenital anomalies	2.33 (0.96–5.89)	.063	1.01 (0.31–3.27)	.982
Neurologic sequelae	1.91 (0.99–3.65)	.051	1.39 (0.64–3.01)	.408
Renal disease	11.10 (3.31–37.21)	<.001	7.08 (1.74–28.83)	.006
On high-frequency oscillatory ventilator	2.33 (1.11–4.89)	.026	2.33 (0.96–5.66)	.062
Use of total parenteral nutrition and/or intrafat	1.73 (0.93–3.21)	.084	0.64 (0.21–1.98)	.442
Use of central venous catheter	2.16 (1.06–4.42)	.035	2.63 (0.73–9.46)	.140
Previous episode of bacteremia	1.81 (1.04–3.15)	.037	0.65 (0.31–1.38)	.262
Previous antibiotic exposure				
Third-generation cephalosporin	5.72 (3.15–10.35)	<.001	5.97 (2.37–15.08)	<.001
Vancomycin or teicoplanin	3.78 (2.19–6.53)	<.001	0.75 (0.31–1.82)	.523
Carbapenem	6.12 (2.53–14.84)	<.001	3.60 (1.26–10.29)	.017
Antifungal drugs	3.29 (1.01–10.67)	.048	2.03 (0.49–8.43)	.327
Antianaerobic antibiotics <sup>a</sup>	2.98 (1.34–6.64)	.007	1.11 (0.41–3.03)	.832

<sup>a</sup> Metronidazole

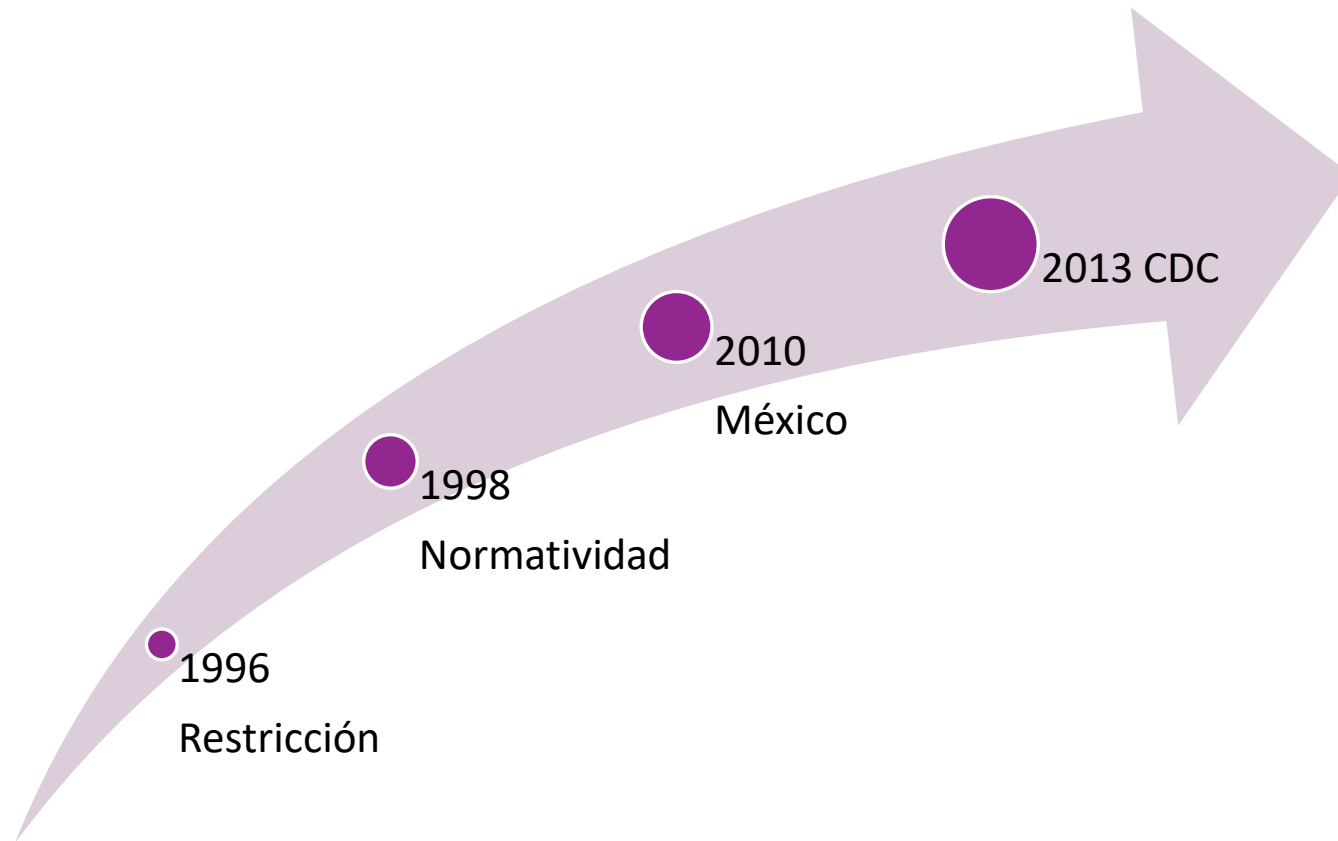
# Resistencia antibiótica

Resistance profile for *Enterobacteriaceae* causing early and late neonatal sepsis from a neonatal unit in Guadalajara Jalisco 2015-2016  
Reyes et al. Arch Argent Pediatr 2018

Antibiótico	Temprana n=46	Tardía n=75	Valor P
Amikacina	2.3	1.4	0.7
Gentamicina	15.9	41.9	0.003
Ampicilina	57.1	89.7	<0.001
Piperacilina-Tazobactam	0	2.8	0.42
Ceftazidime	13.5	43.3	0.001
Cefotaxima	11.1	49.2	<0.001
Cefepime	13.0	45.3	<0.001
Meropenem	2.2	1.3	0.72
Espectro B lactamasa	6.5	40.0	<0.001



Secretaría de  
**Salud**



# Que antibiótico

- La elección inicial de la terapia antibiótica dependerá del contexto clínico y de la epidemiología bacteriana local
- la dosificación se determinará en última instancia por el área bajo la curva inhibitoria

## ABC24 en relación a la concentración inhibitoria mínima [CIM]

- CIM se basa en los puntos de corte de sensibilidad y resistencia de los microorganismos
- Dependiendo de la droga, estas covariables son marcadores de tamaño y maduración
  - la edad gestacional, postnatal, y post-menstrual
  - pruebas de función hepática y de concentración de creatina entre otras.

## Rational Use of Antibiotics in Neonates: Still in Search of Tailored Tools

John van den Anker and Karel Allegaert

Healthcare 2019, 7, 28; doi:10.3390/healthcare7010028

---

- ❖ Sensibilidad o especificidad
- ❖ Sepsis temprana 10% son abordados
  - 5% sepsis por sintomatología / cultivo negativo
  - del 14,5 al 4,9%
- ❖ Confirmada por cultivo 0,4 a 0,8 / 1000 en recién nacidos

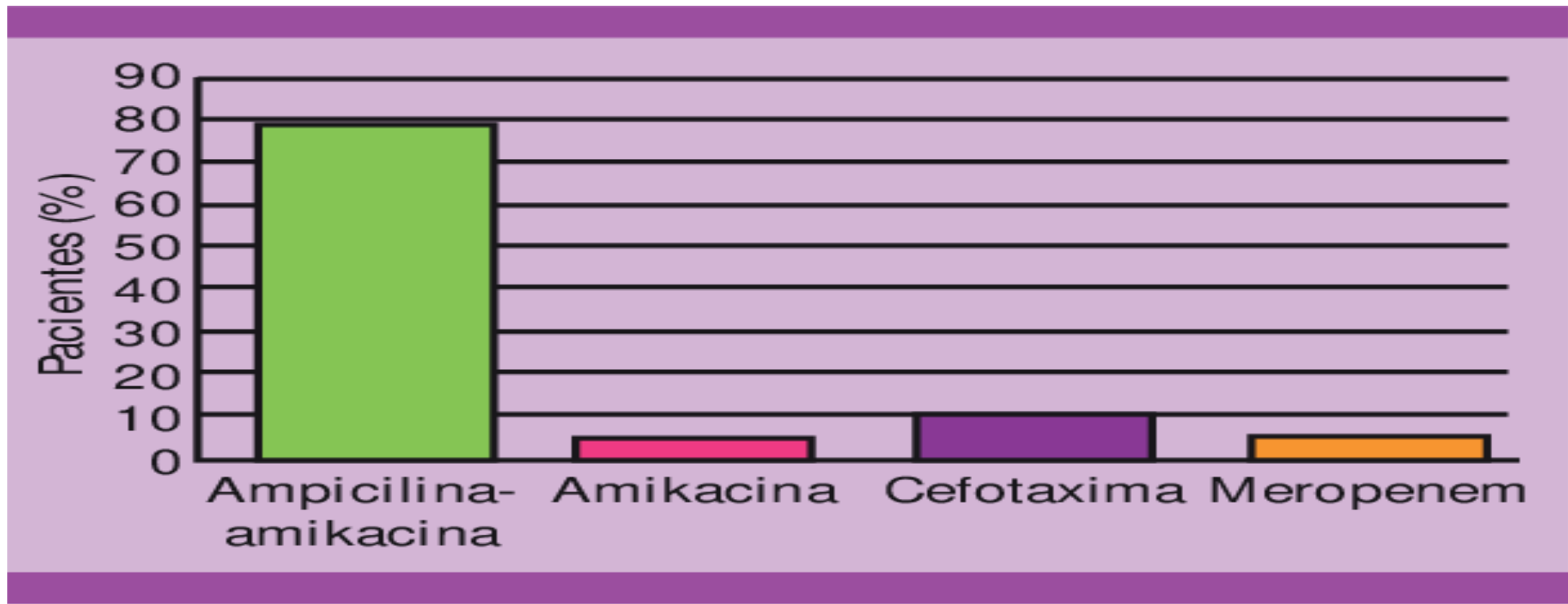
# Calculadora EOS

- Edad gestacional,
- Temperatura materna
- Duración de la rotura de la membrana
- Estado materno de Estreptococos del grupo B
- Antibióticos intraparto
- Examen clínico



**Disminución en el uso de hemocultivos del 14,5 al 4,9%**  
**Administración empírica de antibióticos del 5,0 al 2,6%,**

## Esquema de antibióticos utilizados en Sepsis Neonatal Temprana



Rafael-Alemán B y col. Antibióticos en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales  
Rev Esp Méd Quir. 2016 Oct;21(4):117-126.

# Early Versus Late Neonatal Sepsis

	Risk Factors	Pathogens	Symptoms	Treatment
<b>Early onset</b>	<p>Prematurity #1</p> <p>Chorioamnionitis</p> <p>Prolonged rupture of membranes (&gt;18 h)</p> <p>Maternal colonization with known pathogens (e.g., GBS)</p>	<p>Most commonly:</p> <p>Escherichia coli and GBS</p> <p>Also, Streptococcus sp., Listeria monocytogenes, and nontypeable Haemophilus influenzae</p>	<p>95% show symptoms within first 72 h of life</p> <p>Bacteremia in 80%</p> <p>Pneumonia in 7%–10%</p> <p>If bacteremia, meningitis in 5%–15%</p> <p>Nonspecific symptoms most common—in severe cases, apnea, hypotension, DIC</p>	<p>Ampicillin and gentamicin × 48–72 h for rule out, 7–10 d if positive cultures or high degree of suspicion</p> <p>Treat meningitis × 14–21 d</p> <p>Mortality 5%–20%</p>
<b>Late onset</b>	<p>Prematurity</p> <p>Invasive procedures and devices (e.g. catheters, ventilators, VP shunts)</p>	<p>Coagulase negative Staphylococcus aureus most common (CONS)</p> <p>Others: S. aureus, GBS, Enterococcus, Candida, E. Coli</p>	<p>Onset more insidious, fever frequent</p> <p>66% have bacteremia, 20%–30% have meningitis</p>	<p>Treatment based on culture-proven or suspected pathogen</p> <p>Handwashing most effective intervention to decrease nosocomial infection rate</p>

DIC, disseminated intravascular coagulation; GBS, group B Streptococcus; VP, ventriculoperitoneal.

## <37 SEG FACTORES DE RIESGO

CORIOAMNIOITIS  
RPM > 18HRS  
ILA INADECUADO

## TEST DIAGNOSTICO

HEMOCULTIVO  
BH  
LEUCOCITOS  
Relación neutrófilo I/T

## ANTIBIOTICOS

Tratamiento  
antibiótico

### Tratamiento

Hemocultivo  
positivo

Continuar antibiótico  
Punción lumbar

Hemocultivo negativo  
Labs anormales

Continuar antibióticos si la  
madre recibió antibióticos  
durante labor de parto

Hemocultivo  
negativo  
Labs normales

Suspender antibióticos

## >37 SEG FACTORES DE RIESGO

RPM > 18HRS  
ILA INADECUADO

## TEST DIAGNOSTICO

BH  
LEUCOCITOS  
RELACION  
NEUTROFILOS I/T

## ANTIBIOTICOS

SIN ANTIBIOTICOS  
OBSERVAR

## Tratamiento

LABORATORIOS  
ANORMALES

HEMOCULTIVO

CULTIVO NEGATIVO  
OBSERVAR 48 HR

LABORATORIOS  
NORMALES  
OBSERVAR EN 48 HRS

**Table 2**  
**Duration of antibiotic therapy for early-onset sepsis**

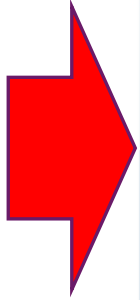
<b>Conditions</b>	<b>Duration &amp; Comments</b>
Newborns with early onset pulmonary infiltrates (within 3 d of life)	4 d, may be sufficient based on limited data with no additional risk factors, including <ul style="list-style-type: none"> <li>• No chorioamnionitis</li> <li>• No bacteremia</li> <li>• Does not require O<sub>2</sub> &gt;8 h</li> <li>• Asymptomatic at 48 h of treatment</li> </ul>
Mild or presumed sepsis	5 or 7 d, no prospective controlled studies; remains controversial
Bacteremia without a focus	10 d
Uncomplicated GBS meningitis and other gram-positive bacteria	14–21 d
Gram-negative meningitis	21 d or 14 d after a negative cerebrospinal fluid culture, whichever is longer

*Data from Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics 2012;129(5):1006–15; and American Academy of Pediatrics. Antimicrobial therapy for newborns. In: Bradley JS, editor. 2014 Nelson's pediatric antimicrobial therapy. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2014. p. 47–56.*

Reference	Conditions	Antibiotics	Dosing regimen
Pocket book of hospital care for children, 2013	Prophylaxis in neonates with documented risk factors	IM or IV ampicillin and gentamicin for at least 2 days	<p><b>Gentamicin (IM/IV):</b>            -First week of life :            Low-birth-weight infants:            3 mg/kg once a day            Normal birth weight:            5 mg/kg per dose once a day            Weeks 2–4 of life: 7.5 mg/kg once a day</p> <p><b>Ampicillin (IM/IV):</b>            First week of life:            50 mg/kg every 12 h            Weeks 2–4 of life: 50 mg/kg every 8 h</p>
	Case definition PSBI	IM or IV gentamicin and benzylpenicillin or ampicillin for at least 7–10 days	<p><b>Benzylpenicillin (penicillin G) (IM):</b>            First week of life: 50 000 U/kg every 12 h;            Weeks 2–4 and older: 50 000 U/kg every 6 h</p>
	Greater risk of staphylococcus infection	IV Cloxacillin and gentamicin for at least 7–10 days	<p><b>Procaine Benzylpenicillin (IM):</b>            50 000 U/kg once a day</p> <p><b>Cloxacillin (IV):</b>            First week of life: 25–50 mg/kg every 12 h;            Weeks 2–4 of life: 25– 50 mg/kg every 8 h</p>

Table 2: Current WHO recommendation for antibiotic therapy in infants 0 – 59 days with signs of PSBI or for prophylaxis

	Terapia	Consideraciones adicionales
<b>Manejo empírico</b>		
Sepsis Neonatal Temprana	Ampicilina + aminoglicosido 10d para bacteremias no complicadas y entre 14 y 28d para complicadas.	Considerar cefalosporinas de tercera generación o carbapenen para meningitis.
Sepsis Tardía	Vancomicina + aminoglicosido. Duración del tratamiento depende del germen aislado.	Considerar cefalosporinas de tercera generación o carbapenen para meningitis y anfotericina B para casos de hongo.
<b>Estrategias no Antimicrobianas</b>		
G-CSF Recombinante GM- CSF Recombinante	Aumentar la función y el número de neutrófilos y macrófagos.	Poca evidencia para soportar su uso clínico como profilaxis y tratamiento.
IVIG	Aumentar los anticuerpos y mejorar la función de los neutrófilos	Poca evidencia para soportar su uso clínico como profilaxis y tratamiento.
<b>Estrategias de Prevención</b>		
Profilaxis para SGB	Administración de penicilina o ampicilina 4h antes del parto.	Evidencia suficiente para reducir sepsis temprana mas no la tardía.
Profilaxis con Fluconazol	Administración en menores de 1000gr, 6mg/kg dosis dos veces por semana.	En unidades con incidencia de candidiasis mayor del 10%.
Suplementación con Lactoferrina Bovina + Prebiótico LGG	Ambos mejoran la inmunidad del recién nacido	Reducen la sepsis neonatal tardía.



## ANTIBIOTIC STEWARDSHIP PROGRAMS (ASP)

### Compromiso de uso de antibiótico apropiado y seguro (CDC 2013) No solo reducir uso de antibióticos

#### Asegurar

- ✓ Antibiótico correcto
- ✓ Niño correcto
- ✓ Tiempo correcto
- ✓ Dosis correcta

### Uso de antibiótico correcto mejor practica clínica

Cantey JB, Milstone AM. Clin Perinatol 2018;1-16

# CONCLUSIONES

- Hay razones importantes para sopesar los beneficios y daños de los antibióticos
- Uso de antibióticos debe restringirse tanto como sea posible sin comprometer la seguridad del paciente
- Es necesario evitar los efectos de los antibióticos.
  - Sobre el crecimiento y desarrollo del recién nacido
  - Tracto intestinal y Sistema inmunológico
  - Evitar la reproducción de organismos resistentes en la UCIN

- ❖ El uso racional de antibióticos implica la prescripción y administración de una formulación segura utilizando la dosis óptima, basada en información precisa sobre el medicamento y basada en una indicación válida en neonatos
- ❖ Esta discusión proporciona un marco sobre el uso racional (seguro y eficaz) de antibióticos en los recién nacidos.
- ❖ El uso de cribado adecuado para la colonización puede ayudarnos a mejorar nuestro conocimiento sobre los patógenos y elegir regímenes de antibióticos de manera correcta ya sea de forma empírica o específica

“El uso racional se define como prescripción que se consigue cuando el profesional bien informado, hace uso de su mejor criterio, prescribe al paciente un medicamento bien seleccionado, a la dosis adecuada, durante el periodo de tiempo apropiado y al menor costo posible, tomando en cuenta la efectividad, y efectos adversos que puedan ocasionar”.

Graham Dukes

