

# Terapéutica Antimicrobiana en Neonatología

**Espinosa Fernández M.G.\* , Rodríguez Vives M.A., González López M., Gómez Robles C.**

U.G.C. NEONATOLOGÍA H.R.U. CARLOS HAYA MÁLAGA

## Índice

- 1.- Introducción.
- 2.- Microbiología Neonatal.
- 3.- Farmacología Neonatal.
  - 3.1.- Antibioterapia Neonatal.
  - 3.2.- Algunos Conceptos Básicos.
    - a) Farmacocinética.
    - b) Farmacodinamia.
- 4.- Elección del Tratamiento.
  - 4.1.- Antibioterapia Empírica.
    - a) Antibioterapia Empírica en Sepsis de Inicio Precoz.
    - b) Antibioterapia Empírica en Sepsis de Inicio Tardío.
    - c) Riesgos de la Antibioterapia Empírica de Amplio Espectro y Efectos Adversos Relacionados con una Antibioterapia Prolongada.
  - 4.2.- Antibioterapia en Sepsis Confirmada Con o Sin Meningitis.
    - a) Meningitis Neonatal: Duración y Tratamiento.
- 5.- Antifúngicos.
- 6.- Otras Estrategias Terapéuticas.
- 7.- Bibliografía.

PALABRAS CLAVE: SEPSIS, FARMACOLOGÍA NEONATAL, ANTIBIOTERAPIA, MICROBIOLOGÍA NEONATAL

## 1.- Introducción

Pese a ser un término ampliamente extendido en la práctica diaria de las unidades Neonatales, las peculiaridades del recién nacido, hacen que hasta el momento no exista consenso internacional para la definición de sepsis neonatal.

Nos referiremos a ella, por tanto ante todo recién nacido con signos sistémicos de infección, acompañados o no de bacteriemia, durante el primer mes de vida. Son habituales las presentaciones sutiles, poco específicas y, con consecuencias potencialmente graves que pueden ir desde déficits neurológicos

hasta la muerte. Esta morbi-mortalidad justifica la necesidad de iniciar terapias antimicrobianas de forma empírica hasta el resultado de cultivos y; convierte a los antibióticos en los agentes terapéuticos más utilizados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. Sin embargo, esta antibioterapia no se encuentra exenta de riesgos. Los antibióticos de amplio espectro, como las cefalosporinas de tercera generación en relación con un mayor riesgo de candidiasis invasiva o la duración prolongada en relación con un mayor riesgo de enterocolitis necrotizante, muerte y sepsis de aparición tardía, son algunos ejemplos de ello.<sup>1</sup>

El conocimiento de los patógenos más comunes responsables de septicemias en los recién nacidos, así como la susceptibilidad frente a los agentes antimicrobianos, resultan esenciales a la hora de elegir el tratamiento más adecuado. Tradicionalmente, la elección de los agentes antimicrobianos se basa en la política antibiótica local en función de los patógenos habituales de la unidad y, sus patrones de sensibilidad, ya que éstos pueden variar tanto geográfica como temporalmente.<sup>2</sup> La duración de la terapia, sin embargo, suele ser consensuada por el equipo médico en función de síntomas clínicos y los resultados de los cultivos de sangre.

El objetivo de este trabajo es discutir brevemente los organismos causantes de sepsis neonatal así como revisar la literatura sobre la elección más apropiada y la duración adecuada de la terapia antimicrobiana. Igualmente se describirá brevemente el uso cada vez más extendido de los agentes antifúngicos, como medida de tratamiento, prevención y control.

## 2.- Microbiología Neonatal

En la mayoría de los casos de sepsis de inicio precoz son resultado de la transmisión vertical de la madre al recién nacido durante el parto. Los casos de sepsis tardía, por el contrario suelen deberse a la transmisión horizontal a través de patógenos ambientales o las manos del personal sanitario. Los patrones de patógenos bacterianos por tanto, varían con el tiempo, las circunstancias ambientales y la situación geográfica siendo habitualmente distintos de unos lugares a otros.

En los países desarrollados, podríamos decir que el agente bacteriano más frecuente responsable de sepsis de inicio precoz es el *Streptococcus agalactiae* del grupo B seguido por *Escherichia coli*, pero en España desde el año 2010 y gracias a la implantación de la profilaxis contra el EGB, el agente patógeno más frecuente es el *E. Coli* con un 34.1% de los caso frente al 30.9% del *Streptococo agalactiae*. Estos datos se pueden extrapolar también a los recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos en los que los cuadros infecciosos además, son mucho más graves.<sup>3</sup>

En relación a las sepsis tardías, predominan los gérmenes gram positivos con un porcentaje en España de hasta el 66%, sobre todo coagulasa negativo que representan el 47,2% de los casos. Los gram negativos son menos frecuentes, siendo responsables del casi el 28% de los casos, pero asocian tasas de mortalidad más elevadas.

Las infecciones por hongos representan el 6% de las sepsis tardías en los recién nacidos pretérmino.<sup>4</sup>

### 3.- Farmacología Neonatal

#### ANTIBIOTERAPIA NEONATAL

TIPO DE ANTIBIÓTICO	ESPECTRO ANTIMICROBIANO	DOSIS Y ADMINISTRACIÓN	EFECTOS ADVERSOS Y PRECAUCIONES
AMINOGLUCÓSIDOS	<b>GENTAMICINA</b>	Bacilos gram –	Nefrotoxicidad reversible Pérdida Na, Ca y Mg Ototoxicidad vestibular Aumento bloque neuromuscular En DUCTUS: menor eliminación renal
	<b>AMIKACINA</b>	Bacilos gram – RESISTENTES a otros aminoglicósidos	
BETA LACTÁMICOS	<b>AMPICILINA</b>	EGB L.monocytogenes Algunas especies E.coli	Riesgo de convulsiones a dosis elevadas Reacciones de hipersensibilidad
	<b>PIPERACILINA TAZOBACTAM</b>	BLEE E.coli H. influenzae Klebsiella Pseudomona Enterobacter Proteus mirabilis s.aureus EGB	Extravasación Eosinofilia. Hiperbilirrubinemia. Elevación en ALT, AST, BUN y creatinina en suero.
	<b>CEFOTAXIMA</b>	E.coli H. influenzae Klebsiella Pseudomona Infección gonocócica diseminada	Raros: Erupción Flebitis Diarrea Leucopenia Eosinofilia.
	<b>MEROPENEM</b>	Meningitis neumocócias Infec.Bacterianas graves BGN RESISTENTES (productores B-lactamasas)	<b>Septicemia:</b> 20 mg/kg/ cada 12 horas <b>Meningitis e infecciones por Pseudomonas:</b> 40 mg/kg cada 8 horas Infusión IV en 30 minutos.
GLUCOPÉPTIDOS	<b>VANCOMICINA</b>	S.aureus s. epidermidis Neumococos resistentes a meticilina	Extravasación Flebitis Nefrotoxicidad Ototoxicidad Neutropenia Hombre rojo
	<b>LINEZOLID</b>	<b>RESTRINGIDO</b> S.aureus resistente a meticilina S.pneumoniae resistente a penicilina E.faecium resistente a vancomicina	Hipertransaminemia Diarrea Trombocitopenia Anemia Erupción cutánea.
LICOSAMIDA	<b>CLINDAMICINA</b>	Bacteriemia Infec.pulmonares Tejidos profundos Anaerobias Cocos gram+	Colitis pseudomembranosa

## ALGUNOS CONCEPTOS BÁSICOS

### Farmacocinética

Independientemente del fármaco administrado, son necesarias unas nociones básicas acerca del impacto que la administración del mismo puede generar sobre el recién nacido ya que éste, se enfrenta a continuos cambios fisiológicos que, no sólo condicionarán su crecimiento y el desarrollo posterior, sino que también afectarán a los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos durante el periodo neonatal.

La farmacocinética estudia la evolución en el tiempo de las concentraciones de dichos fármacos a través de su paso por el organismo.

La distribución de antibióticos en el recién nacido se ve afectada por la distinta composición corporal respecto al adulto: un mayor componente extracelular con una mayor proporción de agua y una menor de grasa y; por una menor unión a proteínas plasmáticas respecto a los adultos.

La mayoría de los fármacos y sus metabolitos son excretados del organismo por los riñones. Los mecanismos excretores renales no están desarrollados por completo al nacer.<sup>1</sup>

El RN < de 34 semanas de edad de gestación, posee menos nefronas que el recién nacido a término, ya que la nefrogénesis finaliza a la semana 34 y, la maduración glomerular no ocurre hasta las 34-36. La velocidad de filtración y el flujo sanguíneo renal no alcanzan los valores del adulto hasta los 5 meses de vida. Por tanto La tasa de filtración glomerular es mucho menor en los recién nacidos que en lactantes mayores, niños o adultos, afectando a la capacidad de compensación renal.

Para la mayoría de los agentes antibacterianos utilizados en recién nacidos, la excreción renal es el paso más importante y limitante de la velocidad en el espacio libre del antibiótico, un claro ejemplo de ello son los aminoglucósidos. Por tanto estos continuos cambios fisiológicos a los que el recién nacido, sobre todo el prematuro se enfrenta, explica que los regímenes de dosificación y frecuencia de administración de los antibióticos en esta población, se realice en función de su edad gestacional y postnatal.<sup>1,6</sup>

### Farmacodinamia

La farmacodinamia nos explica que le sucede a un organismo cuando interacciona con un fármaco. Es por tanto, el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción.

La principal medida de la actividad de los antibióticos es la concentración mínima inhibitoria (CMI) del patógeno, es decir, la concentración más baja de un antibiótico que inhibe completamente el crecimiento bacteriano in vitro

Los principales parámetros farmacodinámicos que mejor se correlacionan con la eficacia terapéutica de los antibióticos son: Cociente Inhibitorio (máxima concentración alcanzada en sangre por el antibiótico /CMI), tasa área bajo la curva (ABC) de 2 4 horas/ CMI y tiempo que las concentraciones séricas superan la CMI del patógeno ( $t < CMI$ ).<sup>6,7,8</sup>

Basado en estos parámetros, los antimicrobianos se pueden dividir en dos grupos:

1. Con efecto dependiente de la concentración, que precisan

alcanzar concentraciones séricas elevadas para ocasionar un efecto persistente y prolongado. Un ejemplo de ello son los aminoglucósidos, que a altas concentraciones poseen un marcado efecto bactericida. El parámetro que mejor define su eficacia es el ABC/CMI.

2. Con efecto dependiente del tiempo y diferente persistencia, donde nos encontramos distintos tipos de antibióticos. Por un lado los betalactámicos, eritromicina o clindamicina, con efecto poco persistente y, que por tanto necesitan una administración muy frecuente. El parámetro que mejor define su eficacia es el  $t > \text{CMI}$ . Y por otro, la azitromicina o los glucopéptidos que poseen una persistencia prolongada y por tanto no precisan administrarlos con demasiada frecuencia. En este caso el parámetro que utilizaremos es ABC/CMI

agente patógeno, el tratamiento antibiótico deberá modificarse en función de la susceptibilidad del germen.

- Conocimiento del estado actual de las resistencias de los posibles microorganismos implicados.
- Farmacocinética y farmacodinamia de los antibióticos.
- Efectos secundarios y coste de los antimicrobianos.
- Vía de administración.
- Duración del tratamiento que dependerá fundamentalmente del resultado de los cultivos, del curso clínico así como del agente patógeno.

## 4.- Elección del tratamiento

Una vez valorada la necesidad de iniciar un tratamiento antibiótico, es imprescindible realizar una selección adecuada del mismo para garantizar un uso racional de los mismos<sup>9</sup>. Así debemos considerar:

- Estado general del paciente y gravedad del cuadro clínico.
- Consideración de los microorganismos más probables según edad, factores de riesgo infeccioso y antecedentes perinatales. El agente antimicrobiano elegido debe asegurar la cobertura de los mismos y, en caso de identificación del

### ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA

La sepsis neonatal a menudo se presenta de forma sutil e inespecífica, con signos clínicos tales como letargia, hipotonía, apneas, intolerancia alimentaria...<sup>10,11</sup> Debido a las consecuencias devastadoras de la sepsis no tratada, una antibioterapia empírica debe ser iniciada en todos aquellos recién nacidos sintomáticos o de alto riesgo.<sup>12,13</sup>

Se recomienda iniciar un tratamiento antibiótico temprano y adecuado en todos aquellos recién nacidos sintomáticos o de alto riesgo. A esto es a lo que se conoce como antibioterapia empírica y ha demostrado reducir la mortalidad en neonatos tanto en sepsis temprana como tardía.<sup>14,15,16</sup>

Más del 95 % de los recién nacidos ingresados en UCIN reciben tratamiento ATB durante los primeros días postnatales solo entre el 1-5 % muestran cultivos positivos.<sup>10</sup>

### **Antibioterapia Empírica en Sepsis de inicio Precoz**

Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados sobre tratamiento antibiótico en recién nacidos con sospecha de sepsis de inicio temprano son limitados. En el meta-análisis realizado por la Cochrane 12 ensayos clínicos fueron excluidos por incluir a neonatos con más de 48 horas de vida y por no diferenciar entre sepsis de inicio temprano y tardío. Entre los incluidos, Snelling et al en 1983 y el de Miallen-Allen et al en 1988 fracasaron en su intento de demostrar las ventajas o inconvenientes del uso de monoterapia frente a terapia combinada. Ambos son estudios muy antiguos, de tamaño muestral pequeño y con antibióticos que en la actualidad no se utilizan como tratamiento empírico.<sup>1</sup>

Estudios más recientes como el de Stoll et al con un tamaño muestral más adecuado y que incluían a recién nacidos con sepsis probada, mostró que todos los casos de sepsis debidas a EGB fueron sensibles a penicilina, ampicilina y vancomicina. Los casos debidos a E. Coli el 96% fueron sensibles a gentamicina y cefalosporina, pero hasta el 78% eran resistentes a la ampicilina.

Similares resultados fueron aportados por la red nacional de vigilancia de infecciones neonatales de Inglaterra y

Gales, en el estudio de Muller- Pebody et al, en el que el 94% de los casos de sepsis precoces en los que se aisló germen, fueron sensibles a la combinación de penicilina y gentamicina.<sup>17</sup>

En el caso del estudio retrospectivo de Maayan-Metzger et al, en el que se estudiaron los casos de sepsis precoz en recién nacidos a término y pretérmino tardío durante un periodo de 10 años, el 90 % de los recién nacidos fueron también sensibles a esta combinación, y en los seis niños en los que se aisló S aureus no sensible a ampicilina y gentamicina, no desarrollaron complicaciones previas al inicio de la terapia antibiótica dirigida.<sup>18</sup>

En base a estos resultados y, dada la susceptibilidad común de los principales gérmenes responsables de sepsis en los primeros días de vida, la terapia empírica inicial recomendada en recién nacidos con sospecha de sepsis-meningitis de inicio precoz es la combinación de ampicilina y gentamicina. Además de su amplio espectro bacteriano ya comentado, su efecto bactericida, el bajo coste y una tasa baja de aparición de resistencias convierten a esta combinación en la terapia empírica de elección.<sup>19,20</sup>

Un régimen alternativo que ha suscitado controversia, es la combinación de ampicilina + una cefalosporina de tercera generación, como la cefotaxima o ceftriaxona. Diversos estudios no han mostrado una mayor eficacia sobre la combinación de ampicilina y gentamicina. Además existe la posibilidad de aparición de cepas resistentes a las cefalosporinas (por ejemplo, Enterobacter cloacae, Klebsiella, Serratia)<sup>21,22,23</sup>

## TRATAMIENTO ANTIBIOTERÁPICO EMPÍRICO SEPSIS PRECOZ

RNAT y RNPT	EGB	Ampicilina (50 mg/kg/ dosis IV cada 12 horas) + Gentamicina (dosis ajustada por EG y postnatal)	Si sospecha de meningitis ampilicina (100 mg/kg/ dosis IV cada 12 hr) + Cefotaxima (50 mg/kg/ dosis IV cada 8 hr)
Factores de riesgo infeccioso perinatal	E.coli Lysteria monocytogenes Klebsiella		
Sintomáticos Primeras 72 hr de vida			

### OTRAS COMBINACIONES ALTERNATIVAS ESTUDIADAS

Ampicilina + cefalosporina de tercera generación	Aumenta riesgo de RESISTENCIAS Mayor tasa mortalidad en diferentes estudios Riesgo de colonización por hongos RECOMENDADA SOLO si MENINGITIS
--	---

### Antibioterapia Empírica en Sepsis de inicio Tardío

En caso de sepsis tardía, que son aquellas que suceden a partir de las 96 horas de vida debemos distinguir dos situaciones:

1. Aquellos RN a término o prematuros tardíos con más de una semana de vida, que son rehospitalizados procedentes de domicilio con clínica sugestiva de sepsis sin aparente foco infeccioso.
2. RN con más de 96 horas de vida que continúan hospitalizados en el momento del cuadro.

Es fundamental realizar esta distinción, ya que en el primer caso los recién nacidos presentan una BAJO RIESGO de

infección por microorganismos patógenos RESISTENTES, mientras que en el segundo caso el riesgo de resistencias es mayor. Así utilizaremos la combinación de ampicilina (75 mg/kg/dosis cada 6 horas) + gentamicina (4 mg/kg/dosis administradas cada 24 horas) en el caso de recién nacidos que proceden del domicilio.

En cuanto a los recién nacidos que continúan hospitalizados, es necesario estudiar de nuevo la microbiología neonatal.

Estafilococos coagulasa negativo, son los agentes causales más frecuentes de sepsis de inicio tardío en este grupo de pacientes, seguido de *S. aureus*, *Enterococcus spp* y EGB. Los microorganismos gram negativos son responsables de aproximadamente 18-20% de la sepsis tardías. Será necesario por tanto, que la terapia antimicrobiana empírica asegure la cobertura de gérmenes tanto gram positivos como negativos. En un estudio en Reino Unido (3 del ELECCION) más del 95 % de los gérmenes aislados fueron sensibles a las combinaciones de gentamicina + cloxacilina o amoxicilina. Sin embargo, la alta resistencia que presentan los estafilococos coagulasa negativo a las penicilinas, ha hecho que éstas sean sustituidas por la vancomicina.<sup>1, 27</sup>

Así la terapia empírica inicial recomendada en caso de sepsis tardía será la combinación de vancomicina + aminoglucósido.<sup>21</sup>

Otros regímenes alternativos basados en factores clínicos adicionales:

- Vancomicina (dosis ajustadas en función de edad gestacional y postnatal) + cefotaxima (50 mg/kg/dosis administrada por vía parenteral cada 8 horas) en caso de sospecha de meningitis
- En caso de sospecha de gérmenes anaerobios, se recomienda añadir clindamicina

- En caso de sospecha de gérmenes productores de betalactamasas consideras CARBAPENEMS
- En caso de recién nacidos con acceso vascular central, tubo endotraqueal, trombopenia (<100.000 por mm<sup>3</sup>), exposición a antibióticos de amplio espectro como cefalosporinas o carbapenems, cirugía abdominal, prematuridad extrema con PRN < 1000 gr, se recomienda valorar añadir terapia ANTIFÚNGICA empírica PROFILÁCTICA con fluconazol.

### TRATAMIENTO EMPÍRICO SEPSIS DE INICIO TARDÍO

<b>RANT o PT &gt; 7 días RE-HOSPITALIZADOS</b>	Clínica sugerente de sepsis No foco infección aparente	Bajo riesgo de RESISTENCIAS	Sin sospecha de meningitis	Ampicilina (75 mg/kg/dosis IV cada 6 hr) + Gentamicina (4mg/kg/dosis IV cada 24 hr)
<b>RANT o PT &gt; 7 días CONTINUÁN HOSPITALIZADOS</b>	Clínica sugerente de sepsis Con o sin foco infección aparente	<b>ALTO</b> riesgo de RESISTENCIAS	<b>Estafilococo coagulasa negativo</b> Gram - hasta 18-20%	Vancomicina + aminoglucós.

### FACTORES CLÍNICOS ADICIONALES PARA MODIFICAR TERAPIA

Si meningitis	<b>Vancomicina</b> (mayor dosis; ajustada por edad gestacional y postnatal) + <b>Cefotaxima</b> (50mg/kg/dosis IV cada 8 hr)
Si anaerobios	<b>Clindamicina</b>
Productores de beta-lactamasa	Considerar <b>CARBAPENEMS</b>
Prematuridad extrema PRN<1000gr Vía central Cirugía abdominal Trombopenia <1000/mm <sup>3</sup> Cefalosporinas o Carbapenems	Riesgo de candidiasis Considerar profilaxis con <b>FLUCONAZOL</b>

Riesgos de la antibioterapia empírica de amplio espectro y efectos adversos relacionados con una antibioterapia prolongada

Además del sobradamente conocido riesgo de promover la aparición de resistencias con la utilización de antibioterapia de amplio espectro, estos agentes antimicrobianos pueden alterar la flora intestinal normal, aumentando la colonización por agentes antifúngicos como *Cándida spp* y por tanto, el riesgo posterior de candidiasis invasiva y muerte.

En el estudio de Cotten et al que recogía una cohorte de 3702 recién nacidos pretérmino de extremado bajo peso al nacimiento que sobrevivieron > 72 horas y, que habían recibido tratamiento antibiótico de amplio espectro con cefalosporinas de tercera generación o carbapenem, se demostró un aumento significativo del riesgo de candidiasis invasiva. La incidencia de candidiasis entre los distintos centros hospitalarios varía en general entre el 2,4 % y el 20,2% y se correlacionó con el número medio de días de antibióticos de amplio espectro que habían recibido durante su hospitalización.<sup>10</sup>

En cuanto a la duración de la antibioterapia, existe una gran disparidad entre los distintos centros, sobre todo en caso de sospecha de sepsis precoz con hemocultivos sean negativos. Esto se pone de manifiesto todavía más cuando se trata de recién nacidos prematuros de alto riesgo como son aquellos con edad gestacional < 34 semanas o peso del recién nacido < 1500 gr. La recomendación en la práctica habitual es suspender el tratamiento antibiótico tan pronto como se confirme que el cultivo de sangre es negativo (48-



72 horas) siempre que no exista clínica o datos analíticos de infección.

Esta recomendación está basada en el estudio original de Pichichero (35 de ELECCION) que mostró que el 96% de los hemocultivos con bacteriemia que fueron extraídos antes del inicio de la antibioterapia son positivos en las primeras 48 horas y el 98% en las 72 horas. Otro estudios que arrojaros resultados similares, García Prats et al, demostró que el 89% de los cultivos de sangre de recién nacidos tanto a término como prematuros, con "sepsis potencial" debido a la presencia de factores de riesgo perinatales, se convierten positivos a las 36 horas y el 94% a las 48 horas.<sup>1,28</sup>

Saini et al en un estudio randomizado que incluía 52 RN con sospecha de sepsis y hemocultivo negativo tratados durante 3 o 7 días no encontró diferencias en cuanto a fallos del tratamiento y reaparición de signos clínicos o analíticos de sepsis 15 días después de haber finalizado el tratamiento.<sup>29</sup>

Así parece razonable que la duración de la antibioterapia empírica en aquellos recién nacidos con sospecha de sepsis asintomáticos, con parámetros analíticos normales y cultivos negativos sea de 48-72 horas.

Existen diversos estudios que parecen mostrar una relación entre ANTIBIOTERPIA PROLONGADA y mayor riesgo de SEPSIS TARDIA y ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE, sobre todo en caso de recién nacido prematuros. (Kuppala et al Journal of Pediatrics 2011; Cotten et al Pediatrics 2009 o Alexander et al The Journal of Pediatric 2011)

## ANTIBIOTERAPIA EN SEPSIS CONFIRMADA CON O SIN MENINGITIS

Elección del antibiótico según germen y su susceptibilidad antimicrobiana (ver tabla del apartado 3.1 Antibióticos más frecuentes. En cuanto a la duración del tratamiento en casos de sepsis confirmada, clásicamente se ha establecido en función de la respuesta inicial al agente antimicrobiano apropiado. Sin embargo, al igual que en otros campos de la Neonatología, existen pocos trabajos al respecto. Hemos querido resumir algunos de los más importantes.

AUTOR	Engle et al 2000	Chowdhary et al 2006	Gathwala et al 2010
<b>POBLACIÓN DE ESTUDIO</b>	RNAT con neumonía. Se excluyeron RN con SAM y necesidad de o2 >8 hrs	>32SEG >1500gr. Sepsis HC+ Excluidos meningitis	>32SEG >1500gr Sepsis HC+ Excluidos meningitis
<b>ANTIBIÓTICOS EMPLEADOS</b>	Ampicilina y gentamicina	No se especifica	Cefotaxima y amikacina
<b>DURACION TTO</b>	4 días (n=35) versus 7 días (n=38)	7días (n=34) versus 14 días (n=35)	10 días(n=30) versus 14 días (n=30)
<b>RESULTADOS</b>	Se definió éxito como RN al alta sin necesidad de reingreso ni clínica de sepsis o neumonía. Si al 5º día remisión clínica pauta corta	Fracaso del tto si reaparición clínica en 72 horas posteriores o en el seguimiento posterior hasta 28 días.	Si al 7º día remisión clínica pauta corta. Fracaso del tto si reaparición clínica en 72 horas posteriores o en el seguimiento posterior hasta 28 días.
<b>CONCLUSION</b>	La tasa de éxito fue similar en ambos grupos	Mayor fracaso en los RN con pauta corta. La mayoría debidos a S.aureus	Ambas pautas resultaron igualmente efectivas. Los gérmenes más frecuentes Pseudomona, Klebsiella y Acinetobacter. 3%S. coagulasa negativo

Chowdary et al, compararon la efectividad de 7 días frente a 14 de terapia antimicrobiana en 69 recién nacidos con sepsis bacteriana confirmada con hemocultivo positivo y sin meningitis. El tratamiento se suspendió a los 7 días, en caso de que el recién nacido hubiese experimentado signos de remisión al 5º día de iniciado el tratamiento y, por el contrario se completó hasta 14 si no existía mejoría del cuadro.

Se realizó hemocultivo control 24 horas tras haber finalizado el tratamiento y, los pacientes permanecieron en observación clínica durante 72 horas y, en seguimiento durante 28 días.

Los resultados encontraron mayor número de fracaso del tratamiento en los pacientes que habían recibido la pauta corta de antibiótico.

En el análisis por grupo se objetivó que S.aureus fue responsable de la mayoría de estos casos.<sup>30</sup>

Gathwala et al, realizó un estudio similar, comparando 10 días frente a 14 en neonatos con sepsis confirmada y hemocultivo positivo. En este caso, el criterio para suspender la antibioterapia tras 10 días era el mostrar signos de remisión con reactantes de fase aguda negativos al séptimo día. Los antibióticos utilizados fueron cefotaxima y amikacina y los gérmenes más frecuentes Pseudomona aureginosa, Klebsiella y Acinetobacter.

Los estafilococos coagulasa negativos, representaron el 3% de los casos. Los resultados obtenidos en cuanto a fracaso del tratamiento fueron iguales en ambos grupos. Sin embargo en el grupo con la pauta corta, la estancia hospitalaria fue menor.<sup>31</sup>

En resumen parece razonable, que en caso de sepsis confirmada la duración de la antibioterapia sea entre 10-14 días. Sin embargo en determinadas situaciones (recién nacidos asintomáticos tras cinco días de tratamiento) y en función de la agresividad del agente causal, podríamos considerar pautas de 7-10 días, garantizando siempre un adecuado seguimiento posterior.<sup>21</sup>

En todos los casos se recomienda realizar un hemocultivo control 48-72 horas una vez iniciado el tratamiento.

#### **Meningitis Neonatal: duración y tratamiento**

La elección del tratamiento se basa fundamental en la susceptibilidad antibiótica del agente causal y la capacidad del antimicrobiano para penetrar en líquido cefalorraquídeo.

Cuando se sospecha meningitis bacteriana, en contexto de sepsis TEMPRANA, se recomienda una combinación inicial de ampicilina + cefotaxima, para asegurar la cobertura antibiótica de gérmenes como EGB, Listeria monocytogenes, E. coli o Klebsiella.

Si la sospecha, ocurre en contexto de sepsis tardía se recomienda vancomicina + cefotaxima, para asegurar la cobertura de gérmenes estafilocócicos.

En cuanto a la duración del tratamiento, clásicamente se ha recomendado pauta de 14 días para la meningitis debidas a EGB y mínimo 21 días para las originadas por bacilos gram negativos y tras disponer de cultivo LCR control negativo. Ambos casos, deben presentar una remisión clínico-analítica. En caso de persistencia de los síntomas o incapacidad para esterilizar el LCR, se recomienda la realización de pruebas de

neuroimagen para descartar posibles complicaciones como abscesos, ventriculitis o empiema subdural. En estos casos la duración de la terapia será 4-6 semanas y, en caso de abscesos se valorará la necesidad de aspiración o drenaje.

No es necesario realizar punciones lumbares repetidas para asegurar la esterilización del LCR y la normalización de su bioquímica de rutina. Se deberán realizar en TODOS los pacientes que NO hayan respondido clínicamente tras 48 horas de iniciar el tratamiento antibiótico INDEPENDIENTEMENTE del agente causal.

En los recién nacidos con meningitis debidas a gérmenes GRAM NEGATIVOS, se deberá repetir SIEMPRE, ya que ello determinará la duración del tratamiento.<sup>32</sup>

DURACIÓN TERAPIA ANTIMICROBIANA			
SEPSIS	HC negativo	RN asintomático RFA negativos	48-72 horas Seguimiento clínico
		RN SINTOMÁTICO RFA elevados	Considerar 5-7 días Seguimiento clínico ESTRECHO
	HC positivo	Gram + 5º día ASINTOMÁTICO HC control NEGATIVO	Considerar 7-10 días Seguimiento clínico ESTRECHO
		Gram - 7º día ASINTOMÁTICO HC control NEGATIVO	10-14 días Seguimiento clínico ESTRECHO
	Meningitis	Microorganismo Gram +	No PL control de rutina si respuesta al tto en 48 hr Mínimo 14 días
		Microorganismo Gram -	Siempre PL control Mínimo 21 días hasta LCR estéril Si complicaciones 4-6 semanas

## 5.- Antifúngicos

La candidiasis invasiva es la segunda causa de muerte por enfermedad infecciosa en los recién nacidos de extremado bajo peso. Se han descrito incidencias desde el 1 de los recién nacidos con peso al nacer entre 1000-1500 gr y hasta un 12% con peso al nacer 401-740 g.<sup>33</sup>

Fármaco	Formulación	Niños (31días-2años)	Neonatos (0-30días)
<b>POLIENOS</b>			
Anfotericina B dexosicolato	IV	1mg/kg/día	1mg/kg/día
Anfotericina B liposomal	IV	5mg/kg/día	5mg/kg/día
<b>ANÁLOGOS NUCLEÓSIDOS</b>			
5- Flucocitosina	VO	50-150 mg/kg/día cada 6 horas	50-150 mg/kg/día cada 6 horas
<b>TRIAZOLES</b>			
Fluconazol	IV, VO	12 mg/kg/día	12 mg/kg/día
Voriconazol	IV, VO	desconocida	desconocida
Posaconazol	VO	desconocida	desconocida
<b>EQUINOCANDIDAS</b>			
Casponfungina	IV	50 mg/m <sup>2</sup> /día	25 mg/m <sup>2</sup> /día
Micafungina	IV	10mg/kg/día	10mg/kg/día
Anidulafungina	IV	1.5 mg/kg/día	1.5 mg/kg/día

## 6.- Otras estrategias terapéuticas

Son fundamentales un seguimiento y vigilancia clínica continuada de aquellos recién nacidos asintomáticos con factores de riesgo infeccioso para que en caso de

aparecer signos o síntomas de sepsis, sean detectados de forma precoz.

En el caso de los recién nacidos sintomáticos es necesario una monitorización multiparamétrica continua en centros dotados con medidas de soporte cardiopulmonar adecuadas ya que el curso clínico de este niños puede sufrir un deterioro inmediato, precisando soporte ventilatorio o medidas presoras con drogas vasoactivas. Es importante garantizar una adecuada oxigenación y perfusión, con un estado electrolítico normal e intentando así mismo prevenir situaciones como la hipoglucemia o la acidosis metabólica.<sup>21</sup>

Otras muchas terapias coadyuvantes han sido estudiadas, pero ninguna ha demostrado mejorar los resultados de los recién nacidos con sepsis. La infusión de inmunoglobulina intravenosa, la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos o el tratamiento con pentofixilina, son algunos ejemplos de ellos. Estas terapias no deben utilizarse de manera rutinaria. Su uso debe quedar reservado para determinadas situaciones y en casos muy específicos.

## 7.- Bibliografía

1. Sivanandan S, Soraisham AS, Swarnam K. Choice and duration of antimicrobial therapy for neonatal sepsis and meningitis. *Int J Pediatr.* 2011;2011:712150.
2. Aigrain E, Kaguelidou F, van den Anker JN. How to optimize the evaluation and use of antibiotics in neonates. *Pediatr Clin North Am.* 2012 Oct;59(5):1117-28.
3. Lopez Sastre JB, Fernandez Colomer B, Coto Cotallo GD, De la Rosa Castrillo M. Sepsis en el periodo neonatal. *Evid Pediatr.* 2008; 4: 68
4. Lim WH, Lien R, Huang YC, Chiang MC, Fu RH, Chu SM, Hsu JF, Yang PH. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol.* 2012 Aug;53(4):228-34.
5. NEOFAX
6. F. Soriano. Farmacodinamia: factor predictivo de eficacia. *An Esp Pediatr* 2002; 56 [supl 1]: 25-30)
7. Van den Anker JN, Allegaert K. Pharmacokinetics of aminoglycosides in the newborn. *Curr Pharm Des.* 2012;18(21):3114-8.
8. Jacqz-Aigrain E, Zhao W, Sharland M, van den Anker JN. Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012 Nov 5
9. Rodrigo C. Antibioterapia: Antibióticos I. *An Pediatr Contin* 2005;3(1):1-9.
10. Tripathi N, Cotten CM, Smith PB. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2012 Mar;39(1):61-8.
11. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(7):593-8.
12. Bonadio WA, Hennes H, Smith D, et al. Reliability of observation variables in distinguishing infectious outcome of febrile young infants. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(2):111-4.
13. Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, et al. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(5):430-4.
14. E. I. Mtitimila and R.W. Cooke, "Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, Article ID CD004495, 2004.
15. A. H. Dawodu and C. E. Effiong, "Neonatal mortality: effects of selective pediatric interventions," *Pediatrics*, vol. 75, no. 1, pp. 51-57, 1985.

16. P. Margolis, E. K. Mulholland, F. Harrell et al., "Clinical prediction of serious bacterial infections in young infants in developing countries," *Pediatric*
17. B. Muller-Pebody, A. P. Johnson, P. T. Heath, R. E. Gilbert, K. L. Henderson, and M. Sharland, "Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate?" *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, vol. 96, no. 1, pp. F4-F8, 2011.
18. Maayan-Metzger A, Barzilai A, Keller N, Kuint J. Are the "good old" antibiotics still appropriate for early-onset neonatal sepsis? A 10 year survey. *Isr Med Assoc J* 2009; 11:138.
19. J. O. Klein, "Bacterial sepsis and meningitis," in *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, J. S. Remington and J. O. Klein, Eds., pp. 247-295, WB Saunders, Philadelphia, Pa, USA, 6th edition, 2006.
20. American Academy of Pediatrics, "Group B streptococcal infections," in *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*, L. K. Pickering, C. J. Baker, D. W. Kimberlin, and S. S. Long, Eds., pp. 628-634, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, Ill, USA, 28th edition, 2009.
21. Morven S Edwards, MD Treatment and outcome of sepsis in term and late preterm infants. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
22. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012; 129:1006.
23. American Academy of Pediatrics. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*, Pickering LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2009.
24. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics* 2006; 117:67.
25. Gulian JM, Dalmasso C, Gonard V. Interaction of beta-lactam antibiotics on bilirubin-albumin complex: comparison by three methods, total bilirubin, unbound bilirubin and erythrocyte-bound bilirubin. *Chemotherapy* 1990; 36:91.
26. Fortunov RM, Hulten KG, Hammerman WA, et al. Community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in term and near-term previously healthy neonates. *Pediatrics* 2006; 118:874.
27. R. S. Baltimore, "Neonatal Sepsis: epidemiology and Management," *Pediatric Drugs*, vol. 5, no. 11, pp. 723-740, 2003.
28. J. A. Garcia-Prats, T. R. Cooper, V. F. Schneider, C. E. Stager, and T. N. Hansen, "Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system," *Pediatrics*, vol. 105, no. 3, pp. 523-527, 2000.
29. S. S. Saini, S. Dutta, P. Ray, and A. Narang, "Short course versus 7-day course of intravenous antibiotics for probable neonatal septicemia: a pilot, open-label, randomized controlled trial," *Indian Pediatrics*, vol. 48, no. 1, pp. 19-24, 2011.
30. G. Chowdhary, S. Dutta, and A. Narang, "Randomized controlled trial of 7-day vs. 14-day antibiotics for neonatal sepsis," *Journal of Tropical Pediatrics*, vol. 52, no. 6, pp. 427-432, 2006.
31. G. Gathwala, A. Sindwani, J. Singh, O. Choudhry, and U. Chaudhary, "Ten days vs. 14 days antibiotic therapy in cultureproven neonatal sepsis," *Journal of Tropical Pediatrics*, vol. 56, no. 6, pp. 433-435, 2010.
32. A.R. Tunkel, B. J. Hartman, S. L. Kaplan et al., "Practice guidelines for the management of bacterial meningitis," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 39, no. 9, pp. 1267-1284, 2004.
33. Testoni D, Smith PB, Benjamin DK Jr. The use of antifungal therapy in neonatal intensive care. *Clin Perinatol*. 2012 Mar;39(1):83-98



Revista Médica Digital es editada por el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Málaga. La revista publica artículos científicos relacionados con las diferentes especialidades que comprende la profesión médica, así como aquellos artículos que estén relacionados con dicha práctica y procedan de otras ciencias. Se adhiere a los "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas" elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://icmie.org>) por lo que los manuscritos deben elaborarse siguiendo sus recomendaciones.



Los textos publicados en esta revista, a menos que se indique lo contrario, están sujetos a una licencia de Reconocimiento\_NoComercial\_SinObraDerivada 2.5 de Creative Commons. Pueden copiarse, distribuirse y comunicarse públicamente, siempre que se citen el autor y la revista digital donde se publican, RevistaMédicaDigital. No se permite su uso comercial ni la generación de obras derivadas. Puede consultarse la licencia completa en: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/deed.es>