
TRABAJO LIBRE PREMIADO EN JORNADAS CIENTÍFICAS DEL HCANK

ANÁLISIS DEL USO DE ANTIMICROBIANOS ANTES Y DESPUÉS DE LA INTRODUCCIÓN DE PROCALCITONINA EN EL EVALUACIÓN DE LA SOSPECHA DE SEPSIS TEMPRANA NEONATAL.

S. Esposito, M.J. Arrúa, L. Negro, L. Zubeldía Brenner, N. Díaz, G. Vinicoff, F. Cabrera, J. Farina.
Servicios de Infectología, Neonatología y Laboratorio del Hospital Cuenca Alta Néstor Kirchner.

ANTECEDENTES

La sepsis neonatal temprana es una de las principales causas de morbi-mortalidad infantil. En Argentina en el año 2014 representó el 8% de las muertes neonatales precoces. Por lo que su pronta detección y tratamiento son prioritarios. Altamente relacionada con factores de riesgo maternos y cuidados del embarazo, su incidencia es mayor en países en vías de desarrollo.

Sin embargo, el diagnóstico inapropiado y el sobreuso de antibióticos conllevan a prolongación de la estadía hospitalaria, costos médicos y uso innecesario de recursos. Más importante aún, en los últimos años se ha acumulado evidencia sobre el impacto de los antibióticos en la flora microbiana que coloniza al neonato y su asociación con problemas de salud como eczema, alergias, enfermedades inflamatorias intestinales y aumento de peso. La procalcitonina (PCT) es considerada un biomarcador con alto valor predictivo negativo (87-100%) para Infecciones bacterianas invasivas en neonatos. La interpretación de los valores de procalcitonina en neonatos es complicado por un aumento fisiológico hasta 48 horas post parto y otros factores perinatales, como corioamnionitis, hipoxemia, asfixia perinatal y preeclampsia materna. Se han establecido valores de referencia de PCT

en neonatos con y sin sepsis de inicio temprano. En neonatos sanos, las concentraciones plasmáticas de PCT aumentan gradualmente después del nacimiento, alcanzan valores máximos en aproximadamente 24 h de edad (media 1.5–2.5 ng / ml, rango 0.1–20 ng / ml) y luego disminuyen a valores normales por debajo de 0.5 ng / ml a las 48–72 horas de edad.

A partir del mes de Noviembre del 2020, se introdujo la PCT en el estudio de los episodios compatibles con sepsis neonatal precoz en la UCIN del HCANK. Se sugirieron dos momentos para la solicitud de PCT: junto a la toma de hemocultivos y entre las 36 y 48 horas, cuando usualmente se solicita hemograma y Proteína C Reactiva (PCR) en la UCIN. Como es habitual en la práctica clínica diaria, a las 48 horas del cuadro se revaloró la continuidad del tratamiento antimicrobiano con la evolución clínica, junto a los factores de riesgo y los resultados de los exámenes complementarios solicitados. Sin embargo, la decisión de continuación del tratamiento antimicrobiano se mantuvo supeeditada a la evaluación y criterio clínico del equipo tratante, no únicamente a los valores de PCT.

En este estudio, se buscará evaluar si el uso de PCT contribuyó en la disminución de días de antibióticos prescritos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del HCANK.

*Correspondencia: espostosofia@gmail.com
Hospital Cuenca Alta Néstor Kirchner, Cañuelas,
Buenos Aires, Argentina.

Fuentes de financiamiento: Las y los autores declaran no tener ninguna afiliación financiera ni participación en ninguna organización comercial que tenga un interés financiero directo en cualquier asunto incluido en este manuscrito.
Conflicto de intereses: Las y los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

OBJETIVO PRIMARIO

Comparar los días de antimicrobianos prescritos en la UCIN entre dos períodos: los 12 meses previos a la introducción de PCT (período 1) y 12 meses de uso del biomarcador (período 2).

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir los episodios de sospecha de sepsis temprana (SST) del período 2: la presencia de factores de riesgo, las manifestaciones clínicas, los aislamientos microbiológicos y evolución clínica de los pacientes;
2. Evaluar los valores de PCT, recuento leucocitario y PCR en los pacientes con SST y confirmación de la infección.

METODOLOGÍA

Se trata de un estudio retrospectivo observacional analítico que compara 2 cohortes. La cohorte 1 está formada por recién nacidos con sospecha de ST internados en el período previo a la introducción de PCT. En la cohorte 2 se incluyen los pacientes con sospecha de ST en quienes se hayan solicitado PCT en la evaluación del cuadro de sospecha de ST. Se incorporaron al estudio los pacientes de quienes se obtuvo información de las historias clínicas y de los archivos de laboratorio y clínicos de la UCIN. Los pacientes seleccionados fueron aquellos a quienes se medicó empíricamente por SST. De la cohorte 1 se buscaron las variables: fecha de nacimiento, peso al nacer, edad gestacional, resultado de cultivos, antibióticoterapia indicada y días de tratamiento, días de internación y evolución al día 30. De la cohorte 2, se buscó, además: presencia de factores de riesgo para sepsis temprana*, administración de profilaxis antibiótica durante el trabajo de parto, valores de PCR, PCT y recuento leucocitario en el momento de diagnóstico y a las 48 horas, días de ARM, días de oxígeno terapia, días de inotrópicos, requerimiento de catéter venoso central y días de uso de estos dispositivos. * (ver ANEXO 1, factores de riesgo de sepsis temprana e indicación de profilaxis antibiótica materna).

Se excluyeron del análisis de días de uso de antibiótico los pacientes que recibieron 10 días de

penicilina por Lues congénita.

Con respecto a los valores de PCT considerados normales en esta etapa neonatal, se utilizaron como valores de referencia los sugeridos por Stocker M et al (ver anexo 2), puesto que fisiológicamente varían con las horas de vida.

El instrumento para la carga y análisis estadístico de datos fue EXCEL. Se utilizaron técnicas descriptivas de frecuencia y se realizó comparación con chi cuadrado (p significativa $<0,05$).

RESULTADOS

Se incluyeron 110 pacientes con SST en la cohorte 1 -que abarcó el período de septiembre del 2019 a agosto del 2020- y 93 pacientes en la cohorte 2- que abarcó desde noviembre de 2020 a septiembre 2021-. Ver tabla 1 sobre las características de ambos grupos.

De la cohorte 2, el 50% tenía indicación de profilaxis antibiótica por presencia de factores de riesgo. De ellos el 38% sabemos que la recibió adecuadamente, 13% no la recibió y un 49% no se describe en la historia clínica (tabla 2). El principal motivo de profilaxis fue el comienzo de trabajo de parto pretérmino en menores de 37 semanas.

Los síntomas predominantes al inicio del cuadro clínico fueron los respiratorios. Un 71% presentó síndrome de distrés respiratorio, un 9,7%, apneas y un 10,8% cianosis. Un 15% (14) eran asintomáticos (tabla 3). De este grupo, la madre presentaba factores de riesgo con indicación de profilaxis antibiótica en el 85% (12).

Con respecto a los aislamientos microbiológico en cultivos, en el período 1 hubo 2 aislamientos en 110 pacientes (1,81%): una urosepsis a *E coli* resistente a ampicilina y sensible a gentamicina a los 6 días de vida cuya evolución fue favorable y un cuadro de sepsis a *E coli* sensible a ampicilina que produjo el fallecimiento del recién nacido a las 24 horas. En el período 2 no hubo aislamientos.

En la cohorte 2 la primera PCT dio valores por encima de los valores de referencia en el 40% de los niños estudiados (84), y la segunda PCT, en el 52,7% de los niños estudiados (74). Las medianas de dichas determinaciones fueron 0,36 y 2,28, respectivamente. La primera PCR dio valores superiores a los normales en el 14% de los niños estudiados (91), y la segunda, en el 34,8%

de 89 niños. Las medianas de dichas determinaciones fueron 0,02 y 0,3, respectivamente. El 90% presentó un recuento leucocitario con valores normales para su edad.

Los valores de PCT y PCR fueron normales en más del 85% en pacientes asintomáticos: el 91,7% de las determinaciones de PCT y 92,9% y 85,7% de las primeras y segundas PCR, respectivamente (ver tabla 4) Evolución.

En la cohorte 1, 84 de 110 pacientes (76%) requirieron oxigenoterapia y 44 de 110 (40%) requirieron ARM. No obtuvimos información de requerimiento de inotrópicos. La mediana de días de internación fue de 17,5 días, con un máximo de 82 días. Fallecieron 8 pacientes. Fueron derivados a otra institución 11 (7%).

En la cohorte 2, 67 de 93 (72%) pacientes requirieron oxigenoterapia, 41 de 93 (44%) requirieron ARM y 9 de 93 (9,7%) requirieron inotrópicos. En el periodo 2, al suspender antibióticos, se retiró el catéter venoso central en un 20% de los niños. La mediana de internación fue de 16 días, con un máximo de 157 días. Falleció un paciente (1%) por un cuadro de sepsis tardía al día 33 de vida. Finalmente, al evaluar los días de antibioticoterapia recibida fueron de una mediana de 4,5 días en la cohorte 1 y de 3 días, en la cohorte 2 (tabla 5). Dicotomizando ambas series en quienes recibieron hasta 3 días o quienes recibieron más, se observa una diferencia estadísticamente significativa entre ambas cohortes (OR 5,75, p 0,016).

Tabla 1

Características	Cohorte 1		Cohorte 2	
	n	%	n	%
Total	110		93	
Masc	61	55,5	52	55,9
Fem	49	44,5	41	44,1
EG mediana	34		34	
>36 semanas	31	28,18	18	19
Peso <1000	6	5,5	6	6,5
1001-1500	23	20,9	21	22,6
1501-2500	38	34,5	36	38,7
>2500	43	39,1	30	32,3
Parto	-	-	26	28,0
Cesárea	-	-	67	72,0

Tabla 2

Profilaxis	N	%
Indicación de profilaxis		
Si	47	50,5
No	46	49,5
Desconocido	0	0,0
Profilaxis adecuada		
Si	18	38,3
No	6	12,8
Desconocido	23	48,9

Tabla 3

Síntomas de ST	N	%
Hipotermia	3	3,2
Ictericia	2	2,2
Vómitos	2	2,2
Neumonía	1	1,1
Hipertermia	1	1,1
Hepatomegalia	2	2,2
Distensión abdominal	2	2,2
Taquicardia	2	2,2
Distrés respiratorio	66	71,0
Letargia	3	3,2
Diarrea	0	0,0
Bradycardia	3	3,2
Apnea	9	9,7
Irritabilidad	1	1,1
Íleo	1	1,1
Fontanela abombada	0	0,0
Cianosis	10	10,8
Anorexia	0	0,0
Convulsiones	1	1,1
Mala actitud alimentaria	1	1,1
Hemorragia digestiva alta	1	1,1
Petequias	1	1,1
Asintomático	14	15,1

Tabla 4. Determinaciones en población asintomática

ASINTOMÁTICOS= 14	1°PCT	2° PCT	1°PCR	2° PCR
n determinaciones	12	12	14	14
mediana	0,15	0,635	0	0
valor normal				
n pacientes	11	11	13	12
%	91,7	91,7	92,9	85,7
valor superior al normal				
n	1	1	1	2
%	8,3	8,3	7,1	14,3

Tabla 5. Días de ATM

DÍAS DE ATM	PERÍODO 1	PERÍODO 2
Mediana	4,5	3
P25	3	3
P75	7	5
P90	10	10
Min	1	1
Máximo	27	20

Anexo 1

Indicación de profilaxis materna contra (estreptococo beta hemolítico grupo G)SBHG :

- Screening para SBHG positivo en este embarazo (salvo que se realice cesárea programada).
- Bacteriuria positiva para EGB en el embarazo actual.
- Antecedente de hijo anterior con sepsis neonatal por EGB.
- colonización por SBHG desconocida y alguno de los siguientes:
 - Trabajo de parto pretérmino (<37 semanas).
 - Fiebre (temperatura axilar $\geq 38^{\circ}$ C) durante el trabajo de parto. o
 - Rotura prematura de membranas de igual o mayor a 18 horas.

No está indicada la profilaxis si:

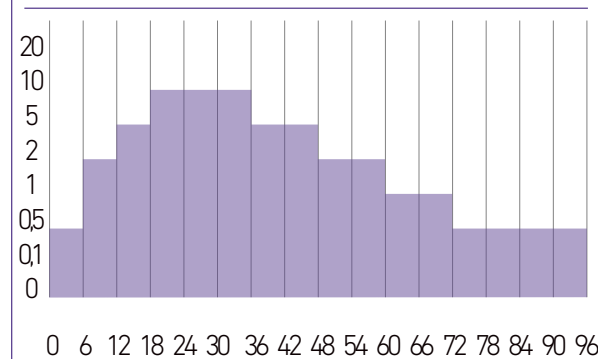
- Embarazo previo con cultivo de hisopado positivo para SBHG,
- Cesárea planificada en ausencia de trabajo de parto o ruptura de membranas ovulares,
- Cultivo de hisopado negativo para SBHG independientemente de los factores de riesgo intra parto

Profilaxis antimicrobiana contra SGHG:

- Penicilina G: 5.000.000 UI, EV, luego 2.500.000 U, IV, cada 4 horas hasta el parto, o
- Ampicilina: Iniciar con 2 gr, EV, luego 1 gr iv cada 4 hs. hasta el parto.

Ante alergia a la Penicilina se recomienda:

- Clindamicina: 900 mg, EV, cada 8 horas, o
- Eritromicina: 500 mg, EV, cada 6 horas hasta el parto.

Anexo 2. Valores normales de PCT en primeras horas de vida, modificado de Stocker M. Lancet (2017)


DISCUSIÓN

Se describieron dos poblaciones de recién nacidos que fueron medicados con antimicrobianos (ATM) en sus primeros días de vida, ante la sospecha de sepsis precoz.

En la cohorte 2, la sospecha de ST había sido fundada en la presencia de signos sintomatología compatible pero inespecífica, predominando los síntomas respiratorios como el distrés respiratorio con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica, cianosis o apnea. Sin embargo, debe remarcar que 14 (15%) pacientes fueron asintomáticos en el momento de la toma de hemocultivos y administración de ATM. Se observa que de estos 14 pacientes, en 12 (85%) las madres presentaban factores de riesgo con indicación de profilaxis antibiótica. Por lo que puede inferirse que por el aumento de riesgo de ST se ha decidido su tratamiento.

En esta misma cohorte, de quienes tenían indi-

cación de profilaxis antibiótica por presencia de factores de riesgo, por lo recabado en las historias clínicas el 13% no la habría recibido y en un 49% no se documentó, por lo que se desconoce si había sido administrada.

De lo anterior se desprende la importancia de documentar esta información en la historia clínica del neonato, puesto que de administrarse la profilaxis antibiótica, el riesgo de ST disminuye abruptamente, permitiendo además no medicar (sí se recomienda hemocultivar y observar clínicamente en las primeras 48 horas de vida en menores de 35 semanas de EG) a los recién nacidos asintomáticos cuyas madres hubieran sido medicadas adecuadamente.

En nuestro estudio, constatamos un bajo porcentaje de casos confirmados microbiológicamente de ST, siendo de cero en la segunda cohorte. A pesar de ello, en este último grupo la PCT fue dentro de los límites de la normalidad en el 62% y 47% de los niños evaluados, en las primeras horas de vida y las 48 horas de vida, respectivamente. En el caso de la PCR, estos porcentajes fueron superiores, siendo del 85 y 67%, respectivamente. Estos valores normales, en el contexto de resultar los cultivos negativos, soportan la suspensión antibiótica. Cabe resaltar que los valores fueron normales en un alto porcentaje de los pacientes asintomáticos, colaborando, por lo tanto, en la decisión de suspensión de ATM.

Finalmente, se documentó que los días de prescripción de ATM entre ambas cohortes fueron significativamente distintos, siendo inferiores en la segunda cohorte. A su vez, en este grupo se constató que en un 19% de los neonatos se pudo retirar el catéter venoso al suspender los ATM, evidenciándose un beneficio inmediato con la conducta. Si bien es plausible relacionar la introducción de la PCT con la disminución de uso de ATM, es probable que la incorporación de especialistas en Infectología en el equipo médico que asiste a esta población neonatal haya tenido un impacto en este resultado, que no ha sido conmensurado en este trabajo.

Este trabajo posee otras debilidades. Al ser un estudio retrospectivo, se limita a la información accesible a través de las historias clínicas e informes de Laboratorio, no pudiéndose acceder a valiosa información sobre los pacientes en un apreciable

porcentaje. No se ha evaluado la relación entre los valores de los biomarcadores y la presencia de factores de riesgo de ST, la presentación clínica y evolución de los pacientes, así como tampoco se han establecido los valores predictivos negativos de los mismos. Por lo que este primer estudio nos permite establecer nuevas líneas de investigación futuras, que nos permitan perfeccionar -con información generada en nuestra institución- algoritmos de manejo diagnóstico y terapéutico de sospecha de ST neonatal.

CONCLUSIÓN

Se observó una diferencia significativa del uso de antibióticos entre los dos períodos, siendo menor en la segunda cohorte. Los biomarcadores PCT y PCR pueden contribuir en la decisión de suspensión de tratamiento por sus valores predictivos negativos. Se requieren más estudios para establecer la utilidad de estos biomarcadores para disminuir el uso de ATM en neonatología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finkelsteina JZ, Duhaua M, Fasolab ML, Escobar P. Mortalidad neonatal en Argentina. Análisis de situación de 2005 a 2014. Arch Argent Pediatr 2017;115(4):343-349
2. Stocker M, van Herk W, el Helou S, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns). Lancet 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31444-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31444-7)
3. Stocker M, Fontana M, el Helou S, et al. Use of Procalcitonin-Guided Decision-Making to Shorten Antibiotic Therapy in Suspected Neonatal Early-Onset Sepsis: Prospective Randomized Intervention Trial. Neonatology 2010;97:165-174

Citar este artículo como: Esposito S. Análisis del uso de antimicrobianos antes y después de la introducción de procalcitonina en el evaluación de la sospecha de sepsis temprana neonatal. PubHCANK. 2022;1 (1): pX - XX