



Optimizando los recursos en Infectología Neonatal

03 Noviembre 2021

Dra Alejandra Padilla

Objetivos

- Conocer utilidad de Hemocultivos y recomendaciones en cuanto a la práctica clínica.
- Ayudar en la interpretación de resultados.
- Dar a conocer características generales de los ATB más utilizados en Unidades Neontales
- Identificar la importancia del uso racional de estos

Hoja de Ruta

Hemocultivos en RN

- Introducción
- Clasificación
- Recomendaciones para toma de muestra
- Definición de ITS/CVC
- Sitios de obtención de muestra
- Interpretación de aislamiento de SCN

Antibióticos en RN

- Introducción
- Farmacología y características en RN
- Clasificación y características de los más usados

Mensaje Final



Hemocultivos en Recién Nacidos

Introducción

- Sepsis patología importante en RN en UCIN
- Métodos de detección no tienen un rendimiento óptimo
- Tratamiento ATB empírico → Uso excesivo ??
- Gold Stándar sigue siendo el HMC
 - Alta especificidad
 - Identifica microorganismo
 - Desventajas: latencia en el resultado (24-72 hrs) e interpretación SCN

Hemocultivos

SCN → Sepsis neonatal tardía (29-50%)

Falsos (+) hasta 17% → sepsis v/s contaminación

- Desventaja
 - Baja sensibilidad (60%)
 - Volumen insuficiente de sangre extraída
 - Baja carga de microorganismos
 - Presencia de MO fastidiosos o anaerobios
 - Toma de HMC luego de administración de ATB

Clasificación de los Hemocultivos

Paciente

- Neonatal
- Pediátrico
- Adulto

Muestra

- Centrales
- Periféricos

Microorganismos

- Aerobias
- Anaerobias
- Fastidiosas
- Micobacterias

Metodología

- Convencionales (manuales)
- Semi-automatizados (lisis-centrifugación)
- Automatizados

Clasificación

Sistemas manuales

- Mayor riesgo de contaminación
- Más laboriosos
- Resultados en plazos más largos

Semi-automatizados

- Son laboriosos
- Requieren manipulación
- Alto costo
- No han mostrado mejor sensibilidad que los automatizados

Automatizados

- Botellas con diversos medios de cultivo
- Se agitan constantemente
- Poseen métodos de detección de productos del metabolismo bacteriano (CO₂)
- Luego se les realiza una tinción de Gram que permite un informe preliminar y precoz
- Aumentar la velocidad de detección del agente, disminuir el tiempo de respuesta y aumentar la sensibilidad de los HC



Volumen de sangre

- Variable más crítica para optimizar el rendimiento del HC
- Volúmenes de 0,5 ml no eran capaces de detectar bacteriemias (menores a 4 ufc/ml → 25% lactantes)
- Sistemas automatizados pueden detectar hasta 1 ufc/ml → 1 ml e inocular una botella de hemocultivos aeróbica pediátrica.
- Volumen adecuado de muestra → podría aumentar la positividad al doble.

Relación sangre/medio de cultivo

- Actividad bactericida disminuye en sí el rendimiento de los HMC.
- La sangre tiene un poder bactericida relacionado a la inmunidad sumado al efecto de ATB administrados en la madre.
- Recomendación es una relación 1:5 entre la muestra y el volumen de medio de cultivo:
 - Neutraliza propiedades bactericidas

Elección del medio de cultivo

- Cultivo en medio anaeróbico + aeróbico no aumenta el rendimiento
- Cultivo en botella anaeróbica en RN está recomendado para situaciones especiales como, antecedentes de rotura prolongada de membranas (RPM), corioamnionitis materna, sepsis de origen abdominal (enterocolitis necrosante) o sepsis nosocomial tras cirugía abdominal.
- El volumen mínimo a sembrar debe ser de 1 ml.



Número de Hemocultivos

- Se recomienda tomar al menos 2 HMC de 1 ml cada uno extraídos de sitios diferentes.
 - Diferenciar contaminación v/s bacteriemia

ITS/CVC

- Presencia de manifestaciones clínicas o evidente de ITS/CVC con un cultivo de punta de CVC con un recuento significativo (>15 ufc/ml) asociado a la presencia de un HC periférico positivo al mismo microorganismo.
- Un HMC cuantitativo con un mismo microorganismo obtenido desde el CVC y punción periférica con una relación $\geq 3:1$, respectivamente.
- Un tiempo diferencial de positividad de ≥ 2 h (se identifica 2 h antes en el CVC que en el HMC periférico) en HMC automatizados.

Sitios de obtención de la muestra

Vasos umbilicales

Se puede tomar HMC tanto de la vena como de la arteria umbilical.

La vena tiene mayor probabilidad de contaminación que la arteria umbilical.

En RN hospitalizados la obtención de muestra para HC desde catéter de arteria umbilical recién instalado puede ser una alternativa.

Hemocultivos de cordón

- Permite tomar un **volumen de sangre significativamente mayor** → aumentando sensibilidad
- Alto **riesgo de contaminación** post parto vaginal
- Beneficios:
 - Obtención inmediata de la muestra, sin retrasar el diagnóstico e inicio de tratamiento precoz
 - Obtención de volúmenes adecuados
 - Una menor tasa de transfusiones
 - Es un método no invasor, no traumático e indoloro
 - Implica menos tiempo y menor costo

Antiséptico a emplear

El uso de antiséptico disminuye la probabilidad de contaminación de las muestras

En UCIN se dispone de alcohol y clorhexidina como antisépticos para la práctica clínica, y muy ocasionalmente povidona yodada.

Un estudio comparativo evaluó eficacia de clorhexidina 1% v/s povidona iodada 10% en evitar contaminación en la toma de muestras venosas de hemocultivos, siendo menor en el grupo de clorhexidina (0 vs 2,9%, $p = 0,026$).

Tiempo de positividad

- Después de cuántas horas podemos suspender ATB ??
- Recientemente se describió que el tiempo promedio de positividad de HC tomados en 826 RN con sospecha de sepsis precoz admitidos en UCIN fue de 21,1 h.
- No se requerirían más de tres días de incubación

Interpretación de aislamiento de SCN

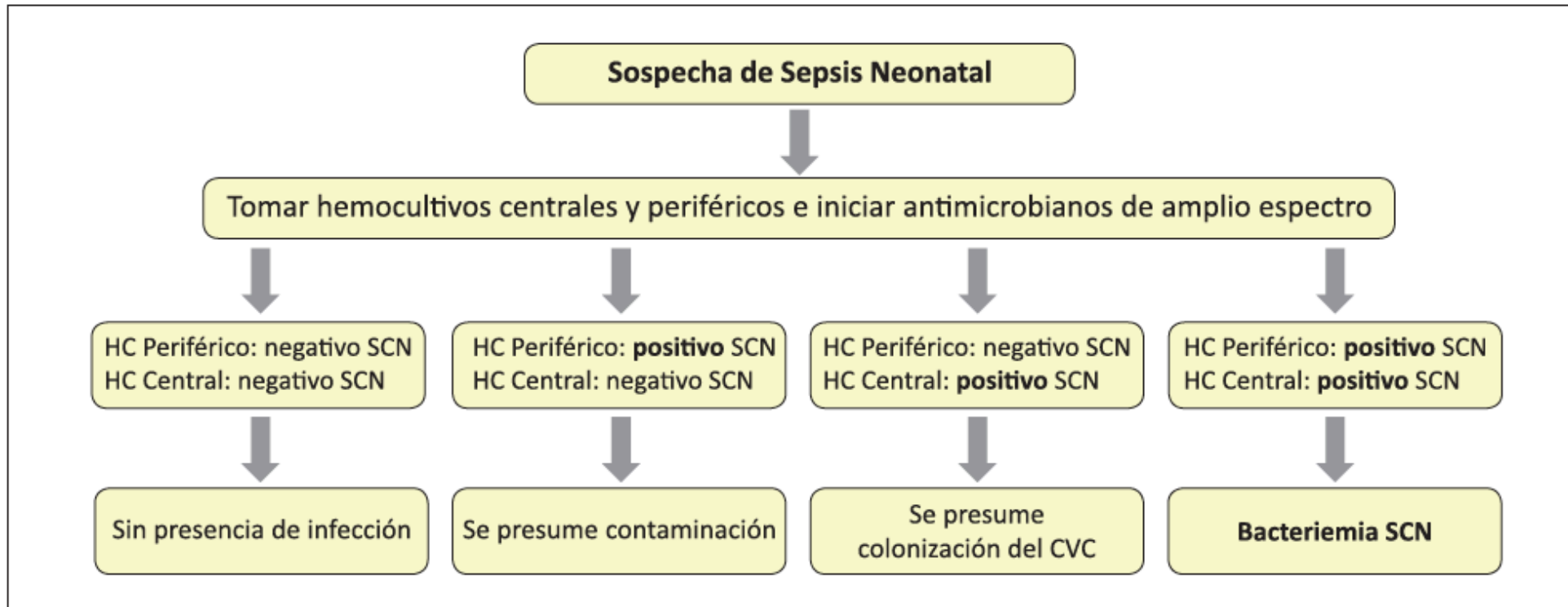


Figura 1. Algoritmo para interpretar hemocultivos positivos para *Staphylococcus coagulans* negativo (SCN). Tomado de Polin R, Denson S, Brady M. Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU. Pediatrics 2012;129:e1104-9.

**Tabla 1. Resumen de recomendaciones para a obtención de hemocultivos en recién nacidos.
Comité Consultivo de Infecciones Neonatales – Sociedad Chilena de Infectología.**

1. Tomar hemocultivos (HC) **siempre** frente a la sospecha de sepsis.
2. Tomar **dos** HC de diferentes sitios, con un **volumen mínimo de 1 ml.**
3. Si el paciente está con vía venosa central intentar tomar un HC CVC (1 ml) y un HC periférico (1 ml).
4. Si el paciente tiene un CVC de más de un lumen, en RN prematuros extremos, se puede tomar 0,5 ml de cada lumen y sembrarlo en la misma botella de HC con el objetivo de aumentar del rendimiento, sin tener que extraer mayor cantidad de volumen.
5. Considerar el uso de HC anaeróbicos en pacientes con factores de riesgo: rotura prematura de membranas, antecedentes de corioamnionitis materna y sepsis de foco abdominal, según la disponibilidad de cada centro. Volumen mínimo 1 ml.
6. Considerar la toma de HC de arteria umbilical en catéteres recién instalados. Los HC de cordón tienen mayor tasa de contaminación, pero con alta capacidad de aislamiento del microorganismo.
Se deben realizar más experiencias al respecto.
7. Normar la técnica de toma de HC en cada unidad.
Considerar tiempo de acción de antisépticos para evitar contaminación de las muestras.
8. Parece seguro suspender antimicrobianos con hemocultivo negativos a las 48 h de incubación, en ausencia de evidencia clínica de infección bacteriana



Antibióticos en RN

Introducción: Antibióticos

Sandoval A. et al. Antimicrobianos en neonatología. Parte I: Recomendaciones de dosificaciones basadas, en las más reciente evidencia en recién nacidos. Rev Chilena Infectol 2020; 37 (5): 490-508



Fármacos más administrados a los RN en el 1º mes de vida



RN alto riesgo de adquirir infecciones graves



RNPT BMN pueden recibir hasta 17 ciclos de medicamentos 25% ATB

Farmacología: Neonatos v/s Niños y Adultos

Desarrollo fisiológico depende:
EG y EPN

Metabolización y eliminación
están influenciados por
tamaño corporal y maduración

- Citocromo-P450

Características del Neonato

TFG es extremadamente baja al nacer (Prematuros)

TFG aumenta con el incremento de EG y EPN

Cambios en el volumen de distribución después 1º sem de vida

- FSR 3% del GC en el feto → Aumenta a 10%

Efectos de la secreción tubular están disminuidos

BHE inmadura

% agua corporal elevado

Cuál es el problema ?

- Se carecen datos de dosificación, seguridad o eficacia.
- Recomendaciones de dosificación de ATB para adultos, se extrapolan a niños y lactantes → insuficiente literatura científica confiable
- Riesgo de sub o sobre-dosificación de ATB
 - Efectos adversos
 - Resistencia antimicrobiana
 - Toxicidad en algunos parénquimas
 - Fracaso en el tratamiento

Antibióticos





β -lactámicos

Ampicilina

- ***S. agalactiae* – *Listeria monocytogenes* – *E. Coli***
- Vida $\frac{1}{2}$ disminuye rápidamente en las primeras 2 sem de vida
- Dosificación se basa en EG y EPM
- Cambio en la función renal durante las primeras sem de vida
 - Administración con menor frecuencia
- Hidrosoluble
- RN con EHI → Dosificaciones especiales *
- RAM: Nefritis intersticial, neurotoxicidad y alteración en el funcionamiento plaquetario.

Tabla 1. Recomendación para la dosificación de ampicilina

Tipo de enfermedad	Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
Bacteriemia	≤ 34	< 7	50	12
		≥ 8 y ≤ 28	75	12
	> 34	-	50	8
Meningitis	≤ 34	< 7	100	8
		≥ 8 y ≤ 28	75	6
	> 34	< 7	100	8
		≥ 8 y ≤ 28	75	6

Tremoulet A, Le J, Poindexter B y cols.⁶, Puopolo KM, Lynfield R y cols.¹¹.

Cloxacilina

- Antiestafilocócica: ***S. aureus*** y ***S. saprophyticus***
- Excelente concentración pleural, líquido sinovial, líquido biliar y SNC.
- Metabolización hepático
- Excreción renal
- Efectivo y seguro
- Indicación:
 - Infecciones de piel y tejidos blandos
 - Bacteremias
 - Endocarditis
 - Osteomielitis

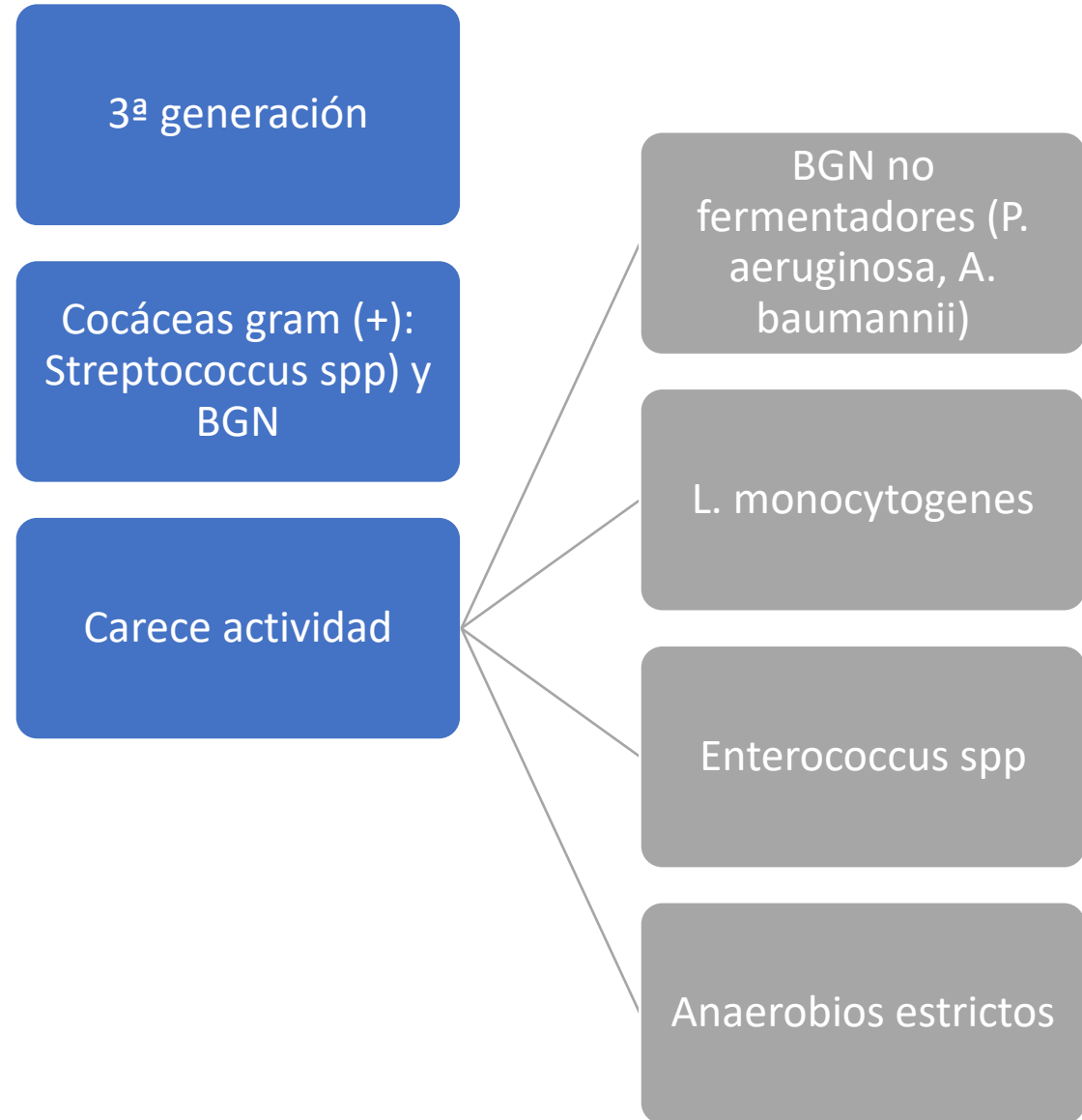
Tabla 2. Recomendación para la dosificación de cloxacilina

Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Peso (kg)	Dosis (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
Todas	≤ 7	≤ 2	25	12
	≤ 7	> 2	25	8
	8-28	≤ 2	25	8
	8-28	> 2	25	6

<http://www.lhsc.on.ca/nicu/cloxacillin>¹²

Cefalosporinas

Cefotaxima



Cefotaxima

Mínima metabolización hepática

Amplia distribución en distintos fluidos corporales

Aclaramiento renal variable

Vida $\frac{1}{2}$ de 3.6 hr.

Restringir su uso: MBA y sospecha de sepsis precoz con falla renal

Tabla 3. Recomendación para la dosificación de cefotaxima

Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
Todas	< 7	50	12
< 32	≥ 7	50	8
≥ 32	≥ 7	50	6
Meningitis Guía IDSA 2004	RN (hasta 1 mes)	< 7 días 100-150 mg/kg/día en 2 o 3 dosis > 7 días 150-200 mg/kg/día en 3 o 4 dosis Considerar en < 2 kilos la dosis más baja y mayor fraccionamiento	

*En < 1.000 g. extender la misma dosis con igual intervalo hasta los 14 días de vida. Leroux S, Roué JM y cols.¹⁴, Bradley JS, Nelson JD y cols.²², Tunkel AR, Hartman BJ y cols.²³.

Piperacilina/Tazobactam

4º ATB más común en UCIN

Escasa información seguridad

Bien tolerado en RN MBPN con efectos adversos limitados

β -lactámico semisintético derivado de ampicilina que se usa en combinación con tazobactam, un inhibidor de β -lactamasa.

Amplio espectro: *gram (+)* y *anaerobios estrictos*



Piperacilina/Tazobactam

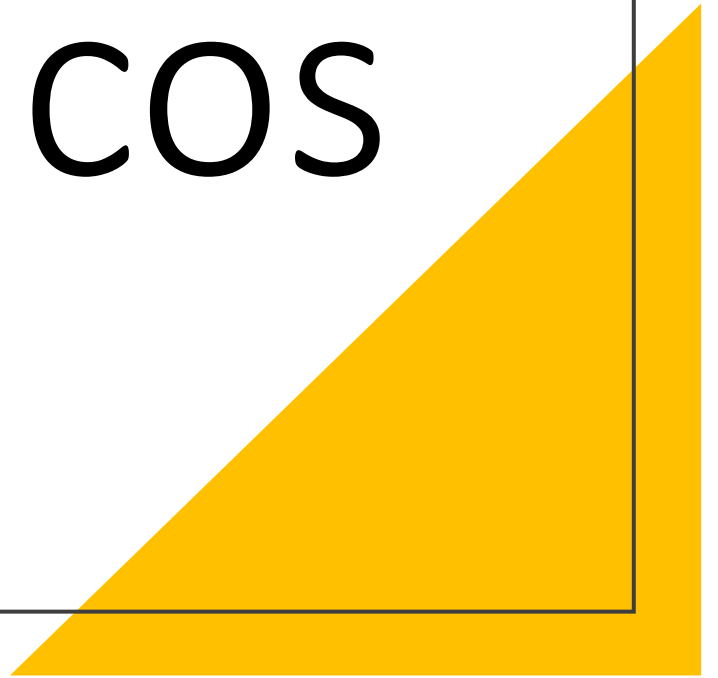
- FDA autoriza uso en pacientes ≥ 2 meses con apendicitis aguda, peritonitis, infecciones intraabdominales complicadas como ECN y bacteriemia por BGN.
- Eliminación principal por FG y secreción tubular

Tabla 6. Recomendación para la dosificación de piperacilina/tazobactam

Edad postmenstrual (semanas)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
< 30	100	8
30-35	80	6
35-49	80	4

Cohen-Wolkowicz M, Watt KM, y cols.⁸.

Carbapenémicos



Meropenem

Cobertura: **BGN, gram (+) y anaerobios estrictos**

Inhibe la formación de la pared celular bacteriana

Mayor espectro de acción que PNC y cefalosporinas

Mayor estabilidad frente a b-lactamasas de amplio espectro

Bien tolerado en RN y RNPT

Indicación: infecciones intra-abdominales complicadas, ECN y sepsis por gram (-) resistentes y anaerobios estrictos.

Meropenem

- FDA → ≥ 3 meses de edad con MBA y/o infecciones intraabdominales
2ª línea
- Tasa de éxito global de 84% en infecciones abdominales
Más alta en niños ≥ 32 sem
- MBA → [altas] SNC
- Infusión de 30 min v/s prolongada
 - RN con sepsis tardía x BGN → mejoría clínica y erradicación microbiológica
< mortalidad infantil, soporte ventilatorio y AKI
 - **Infusión 3-4 hrs**
- Enterobacterias productoras de BLEE

Tabla 7. Recomendación para la dosificación de meropenem

Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
< 32	< 14	20	12
	≥ 14	20	8
≥ 32	< 14	20	8
	≥ 14	30	8
Infección SNC o <i>Pseudomonas</i>	Independiente EG	40	8

Shabaan AE, Nour I y cols.²⁹, Smith PB, Cohen-Wolkowicz M y cols.³².

Aminoglicósidos

Gentamicina

Infecciones bacterianas graves en RN

Rápidamente bactericida

Eficaz contra la mayoría de BGN

Combinada con β -lactámicos \rightarrow actividad sinérgica

FDA: autoriza uso en sepsis neonatal, infecciones bacterianas SNC, tracto urinario, vías respiratorias, piel/tejidos blandos e infecciones intra-abdominales graves

Ototoxicidad y Nefrotoxicidad

Considerar: Hipotermia terapéutica

Tabla 8. Recomendación para dosificación de gentamicina

Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
≤ 29	0-7	5	48
	8-28	5	36
	≥ 29	5	24
30-34	0-7	5	36
	≥ 8	5	24
≥ 35	-	5	24

Antolik TL, Cunningham KJ, Alabsi S, Reimer RA³⁵.

Amikacina

Elevado volumen de distribución

Eliminación casi completa por FG

NP se determinan 30 min antes y 30 min posterior de infusión

NP > 0 = 10 ug/ml →
Ototoxicidad RN BPN y EBPN

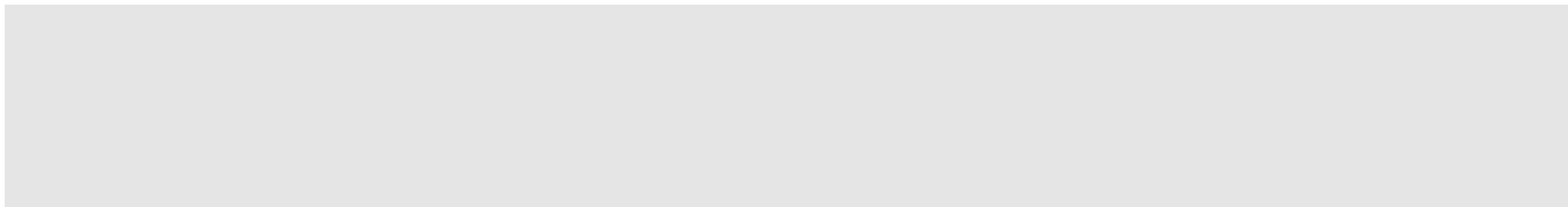
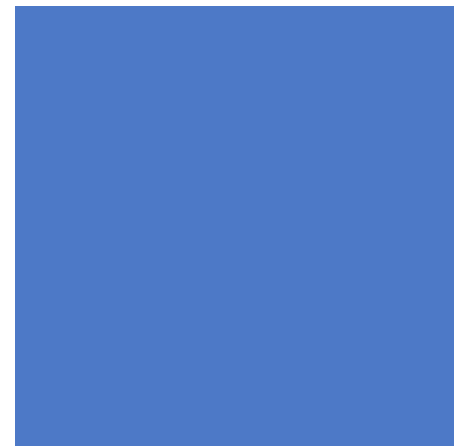
Ibuprofeno disminuye
eliminación renal

Tabla 9. Recomendación para la dosificación de amikacina

Peso al nacer (g)	Edad postnatal < 14 días	Edad postnatal ≥ 14 días
< 800	16 mg/kg/48 h	20 mg/kg/42 h
801-1.200	16 mg/kg/42 h	20 mg/kg/36 h
1.200-2.000	15 mg/kg/36 h	18 mg/kg/30 h
2.000-2.800	15 mg/kg/36 h	18 mg/kg/24 h
> 2.800	15 mg/kg/30 h	18 mg/kg/20 h

Smits A, Kulo A, van den Anker J, Allegaert K⁴¹.

Nitroimidazol



Metronidazol

Cobertura: ***Bacterias anaerobias gram (-) y parásitos estrictas***

Tratamiento de NEC

Datos limitados con respecto a su FC, dosificación, seguridad y eficacia en esta población de pacientes

La vida $\frac{1}{2}$ de eliminación es 2-3 veces más larga, y disminuye con el aumento de EG al nacer y EPN

Tabla 10. Recomendación para la dosificación de metronidazol

Referencias	Edad postmenstrual (semanas)	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
**	24-25	15	7,5	24
	26-27	15	10	24
	28-33	15	7,5	12
*	34-40	15	7,5	8
	> 40	15	7,5	6

**Suyagh M, Collier PS, Millership JS y cols.⁴⁶. *Cohen-Wolkowicz M, Ouellet D, Smith PB y cols.⁴⁵.



Glicopéptidos

Vancomicina

Cobertura: Gram (+) resistentes como SARM, Enterococcus spp resistente a ampicilina y SCN resistente a meticilina.

CP mínima debiera ser $> 10 \mu\text{g/mL}$ en RN suponiendo que la CIM del patógeno es $\leq 1 \mu\text{g/mL}$.

La FC de vancomicina es muy variable entre los RN y se dispone de datos limitados, especialmente para neonatos $\leq 1.500 \text{ g}$.

- % Agua corporal
- Maduración de la función renal

Hidrofílico

Vancomicina

- NeoFax → 25% alcanza CP mínima objetivo de 10 a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y casi 20% tiene CP valle marcadamente bajas ($< 5 \mu\text{g}/\text{mL}$), sugiriendo que las recomendaciones actuales de dosificación en NeoFax pueden no ser adecuadas para el tratamiento de la sepsis neonatal por SCN, con especial referencia al grupo < 29 semanas.
- Falla renal y Vancomicina?
 - Puede ocurrir en presencia de FR
 - DAP
 - AINEs
 - BPN

Dosis de carga



Ventajas en relación a lograr el objetivo terapéutico en forma efectiva y precoz, pudiendo mejorarlo desde 43 a 89%, en especial, en aquellos neonatos < 29 semanas.



La dosis de carga se puede utilizar, tanto en la dosificación continua, como en la intermitente.

Vancomicina

Tabla 11. Recomendación para la dosificación de vancomicina: dosis intermitente

Edad postnatal (días)	Peso nacimiento (gramos)	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de mantención (mg/kg/día)	Intervalo de las dosis (h)
0-7	≤ 700	16	15	8
	701-1.000		21	8
	1.001-1.500		27	8
	1.501-2.500		30	6
	> 2.500		36	6
8-14	≤ 700	20	21	8
	701-1.000		27	8
	1.001-1.500		36	8
	1.501-2.500		40	6
	> 2.500		48	6
15-28*	≤ 700	23	24	8
	701-1.000		42	8
	1.001-1.500		45	8
	1.501-2.500		52	6
	> 2.500		60	6

*Puede dividirse en 21-28 días y utilizarse dosis de carga en este subgrupo de 26 mg/kg. Rivera-Chaparro ND, Cohen-Wolkowicz M y cols.¹. S Cristea, K Allegaert y cols.⁶⁰.

Tabla 12. Ajuste para la dosificación intermitente de vancomicina

Régimen actual	Nivel basal < 10 µg/mL*	Nivel basal > 20 µg/mL**
c/6 h	c/4 h	c/8 h
c/8 h	c/6 h	c/12 h
c/12 h	c/8 h	c/18 h
c/18 h	c/12 h	c/24 h
c/24 h	c/18 h	c/30 h

*Se mantiene el valor de < 10 µg/mL respetando la tabla original, sin embargo, en base a la evidencia y a lo descrito en este manuscrito, debería considerarse con un valor de < 7 µg/mL. **Si la CP es >20 µg/mL, se suspende una dosis, se retoma a la dosis subsiguiente y luego de ello se cambia el intervalo a una frecuencia más espaciada, según la tabla. Debiera repetirse una medición de CP basal antes de cada dosis hasta lograr CP óptimas (si es posible). Una vez que la CP de vancomicina es ≤ 20 µg/mL, la dosis se reinicia a una frecuencia más baja. Gwee A, Cranswick N y cols.⁵⁸.

Dosificación continua

Más ventajosa por sobre la administración intermitente para la mayoría de los RN, tanto RNT como RNPT, cuando se trataban de infecciones causadas por microorganismos con CIM superiores.

Ventajas: mayor eficacia bactericida, requiere dosis totales más bajas y reduciendo la toxicidad.

Considerar en pacientes quienes, a pesar de utilizar altas dosis, logran CP basales bajas (entendido como $\leq 5 \mu\text{g}/\text{mL}$) sumado a una falta de control de la infección.

Tabla 13. Recomendación para dosificación continua de vancomicina

Creatinina sérica (mg/dL)	Edad gestacional corregida (semanas)	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis mantención (mg/kg/día)
< 0,45	≥ 40	15	50
< 0,45	< 40	15	40
0,45-0,68	Todas	15	30
> 0,68	Todas	15	20

Gwee A, Cranswick N y cols.⁵⁸.

Tabla 14. Ajuste para dosificación continua de vancomicina

Adjuste dosis (mg/día): Se calculará por la última dosis de mantenimiento X (concentración target (20 µg/mL)/última concentración de vancomicina).

Gwee A, Cranswick N y cols.⁵⁸.

Sandoval A. et al. Antimicrobianos en neonatología. Parte I: Recomendaciones de dosificaciones basadas, en las más reciente evidencia en recién nacidos. Rev Chilena Infectol 2020; 37 (5): 490-508

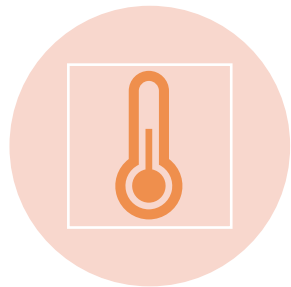
Dosis intermitente v/s dosis continua



CP objetivo de vancomicina: 84 v/s 97%



Tiempo promedio en alcanzar CP objetivo: 33.6 hr v/s 27.1 hr



Tiempo promedio en negativizar HMC: 55.3 hr v/s 46.1 h



Dosis continua → menor ajuste de dosis y dosis diaria ½ más baja.



Monitorización de concentraciones plasmáticas

- Neonatos → rápida maduración de la función renal
- Evitar complicaciones de toxicidad y CP bajas
- CP pre y post-dosis
 - Pre: tomar previo a la 4ª dosis
 - Post: 60 min después del término de la 4ª dosis
- En Neo CP:
 - Pre: 7-11 ug/ml
 - Post: 30-40 ug/ml
- IC: medir después de la dosis de carga y de 18 a 30 hrs después del comienzo de la infusión.
 - 15-25 ug/ml

Vancomicina y tratamiento del ductus arterioso persistente (DAP)

- Ibuprofeno: disminución de 16% en el aclaramiento de vancomicina
- Indometacina : disminuye hasta 55%.

Tabla 15. Recomendación para dosificación de vancomicina: ductus arterioso persistente en tratamiento

Edad postnatal (días)	Peso nacimiento (gramos)	Vancomicina coadministrada con ibuprofeno			Vancomicina coadministrada con indometacina		
		Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de	Intervalo de las dosis (h)	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de	Intervalo de las dosis (h)
			mantención (mg/kg/día)			mantención (mg/kg/día)	
			20% de reducción		20% de reducción	60% de reducción	
0-7	≤ 700	16	12	8	13	9	8
	701-1.000		17			13	
	1.001-1.500		22			16	
	1.501-2.500		24			18	
8-14	≤ 700	20	17	8	16	13	8
	701-1.000		22			16	
	1.001-1.500		29			22	
	1.501-2.500		32			24	
15-28	≤ 700	23	19	8	18	19	8
	701-1.000		34			25	
	1.001-1.500		36			27	
	1.501-2.500		42			31	

Cristea S, Allegaert K y cols.⁶⁰.

Sulfas

Cotrimoxazol

Combinación de trimetoprim (TMP), análogo pirimidina, y sulfametoxazol (SMX), sulfa de acción intermedia.

Actúa en la biosíntesis de ácidos nucleicos bacterianos.

Uso Pediátrico: infecciones del tracto urinario y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

No está aprobado en neonatos por la FDA

- Se recomienda en infecciones estafilocócicas
- Infecciones de piel y tejidos blandos por *S. aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad (SARM-AC)
- Casos aislados o brotes de *S. maltophilia*

Asociación entre uso de cotrimoxazol y kernicterus: es muy baja

Tabla 16. Recomendación para la dosificación de cotrimoxazol

Edad gestacional (semanas)	Dosis de mantención (mg/kg/día)	Intervalo de las dosis (h)
Todas*	12**	12

*Menores de 6 años. **Para *Pneumocystis jirovecii* 15 mg/kg (también cada 12 h), a excepción de prematuros. Autmizguine J, Melloni C y cols.⁶¹.



Macrólidos





Azitromicina

- Azólido derivado de eritromicina
- Cobertura: ***Ureaplasma urealyticum* y *Chlamydia trachomatis***.
- Vida $\frac{1}{2}$ entre 26 y 83 hr en neonatos (69 hr para RN de 1.000 g).
- Indicaciones neontales:
 - Conjuntivitis y neumonía por *C. trachomatis*
 - Tratamiento/profilaxis contra *Bordetella pertussis*
 - Neumonía por *U. urealyticum*

Tabla 17. Recomendación para dosificación de azitromicina

Dosis (mg/kg)	Intervalo de las dosis (h)	Comentarios
10	24	Tratamiento <i>Bordetella pertussis</i> por 5 días
20	24	Conjuntivitis por <i>Chlamydia trachomatis</i> por 3 días
20	24	Neumonía por <i>Ureaplasma urealyticum</i> por 3 días

Merchan LM, Hssan HE y cols.⁶⁵, Viscardi RM, Othman AA y cols.⁶⁶, Smith C, Egunsola O y cols.⁷², Zikic A, Schünemann H y cols.⁷³.

A blue ribbon graphic with a 3D effect, featuring a darker blue shadow on the left side. The word "Oxazolidinonas" is written in white text across the center of the ribbon.

Oxazolidinonas

Linezolid

Actúa por la inhibición de la síntesis proteica, al fijarse al sitio P (23s) de la subunidad ribosomal 50S e impedir que se forme el complejo ribosoma-fMet-tRNA74.

Cobertura: ***bacterias gram (+), incluyendo a Enterococcus y Staphylococcus resistentes a vancomicina.***

Aprobado por FDA en 2002

[] terapéuticas óptimas en el SNC y pulmón.

Suspensión oral logra una excelente biodisponibilidad, inclusive en neonatos.

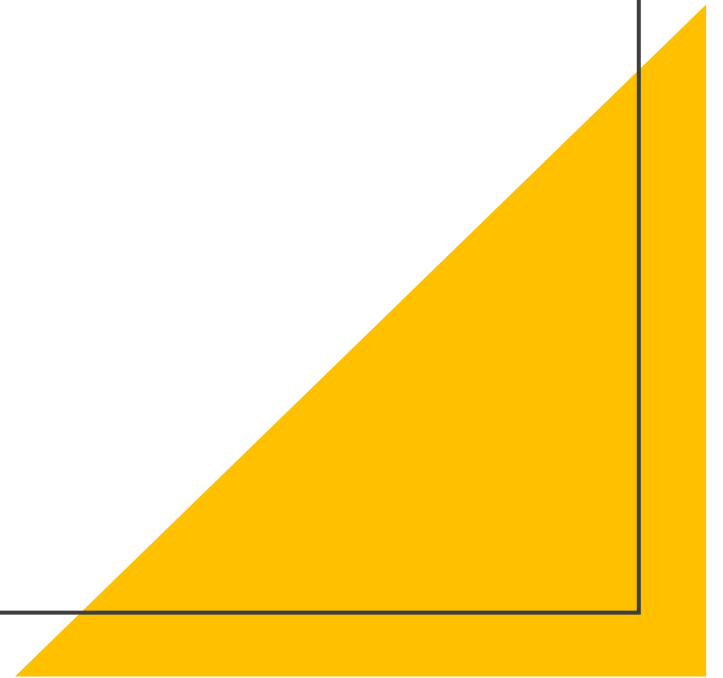
RAM: Neutropenia, leucopenia y trombocitopenia, hiperlactacidemia intensa, alteraciones GI.

Tabla 18. Recomendación para la dosificación de linezolid

Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
≤ 34	≤ 7	10	12
≥ 34	> 7	10	8
≥ 35	-	10	8

Kearns GL, Jungbluth GL y cols.⁷⁵. Thibault C, Kassir N y cols.⁷⁸.

Polimixinas



Colistina sulfato

Gran capacidad bactericida y bajo grado de resistencia.

Cobertura: **BGN, incluidos los multi-resistentes (MDR).**

RAM: nefrotoxicidad, neurotoxicidad, apnea, trastornos HEL.

- Población pediátrica y neonatal → menor tasa de nefrotoxicidad
- Control Fx renal + ELP + Mg: basal y c/72 hrs

Usos:

- Infecciones en contexto de sepsis/bacteriemia (57,6%)
- NAVM (34,3%)
- Compromiso de SNC (6,1%).

Tabla 19. Presentaciones comerciales de colistina en Chile

CBA (mg)	CMS (mg)	MUI	Marca	Laboratorio
33,3	80	1	Colomycin®	Farmacias y Droguerías de Chile
100	254	3	Colistina®	Richet
32	77	1	Colent®	Mastercare
150	370	4,5	Dicupal®	Pharmainvesti

CBA: colistina base activa; CMS: colistimetato de sodio; mg: miligramos; MUI: millones de unidades internacionales.

Tabla 20. Recomendación para dosificación de colistina

Vía de administración	Dosis	Frecuencia	Observaciones
Endovenosa	2,5 a 5 mg/kg/día CBA	Cada 8 h	Uso excepcional Siempre uso combinado Diluir en 3-5 ml de solución salina Ajuste según función renal Considerar dosis de carga

Nakwan N, Chokephaibulkit K y cols.⁹². CBA: colistina base activa.



Quinolonas

Ciprofloxacina

Fluoroquinolona sintética

Bactericida

Cobertura: ***Bacterias gram(-) y gram(+)***

Uso: infecciones graves por *Enterobacter* spp. resistente al tratamiento estándar y cuando existe un mayor riesgo de meningitis y absceso cerebral secundario.

Actúa: paralizando la replicación bacteriana mediante la unión con la enzima ADN girasa.

FG y secreción tubular → mecanismos de excreción renal

RNPT “sépticos” una dosis de 20 mg/kg/día, fraccionada cada 12 h, sería efectiva para las infecciones por BGN comunes.

Tabla 21. Recomendación para la dosificación de ciprofloxacina

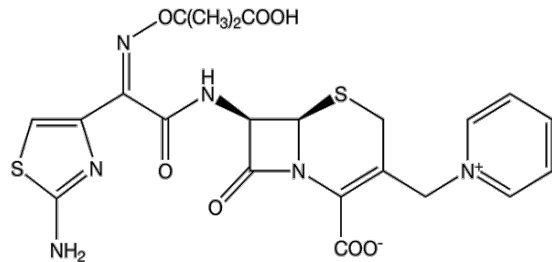
Edad postmenstrual (semanas)	Dosis (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
< 34	7,5	12
≥ 34	12,5	12

Zhao W, Hill H, Le Guellec C, Neal T y cols, TINN Consortium⁹³. Bradley JS, Nelson JD y cols.²².

Perfil de Ceftazidime–Avibactam

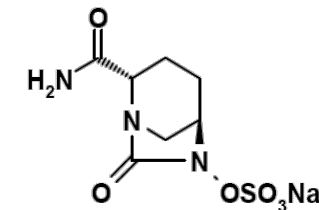
Ceftazidime

- Es una cefalosporina de espectro extendido con actividad contra *Enterobacteriaceae* y *P. aeruginosa*
- Se une a las PBPs, lo que conduce a lisis celular bacteriana



Avibactam

- Es un novedoso inhibidor de β -lactamasas, se une de forma covalente, es lentamente reversible y es capaz de acilar blancos de β -lactamasas
- Presenta alta afinidad de unión para β -lactamasas de la clase A, C y algunas clase D (OXA-48), algunas de los cuales son resistentes a los agentes actuales (por ejemplo, KPCs)



Ceftazidima–avibactam es el primer BL/IBL capaz de retener actividad contra aislados productores de KPC, junto con BLEE, AmpC y OXA-48⁵

Uso de CAZ-AVI en infantes y niños

[Buck ML. *Pediatric Pharmacother* 2019;25;1-4](#)

Antecedentes de revision:

- El 18 de marzo de 2019, la FDA extendió la aprobación de CAZ-AVI a pacientes pediátricos de 3 meses o más para el tratamiento de:
 - IIAc en combinación con metronidazol
 - ITUc incluyendo la pielonefritis
- Datos de vigilancia de INFORM entre 82 centros médicos de los Estados Unidos reunidos entre 2011 a 2015 incluyeron 53.381 organismos Gram-negativos que fueron probados contra CAZ-AVI, incluyendo 8461 aislados de niños
- CAZ-AVI inhibió más del 99,9% de todas las *Enterobacteriaceae* y fue altamente activa contra *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*
-

Dosificación: La dosis recomendada de CAZ-AVI en niños de 6 meses a 18 años de edad con función renal normal es de **62,5 mg/kg**, hasta un máximo de 2,5 g, administrada c 8h. Los pacientes de 3 a 6 meses de edad deben recibir una dosis de **50 mg/kg**, administrada de la misma manera. La duración recomendada del tratamiento es de 5 a 14 días para el CIAI y de 7 a 14 días para la ITUc o la pielonefritis.

Uso de CAZ-AVI para el tratamiento de *K. pneumoniae* con resistencia extrema a las drogas o pan-drogo-resistentes en neonatos y niños <5 años de edad

[Iosifidis E, et al. *Pediatr Infect Dis* 2019;38:812–81](#)

Antecedentes del estudio

- Un centro único presentó una serie de casos de neonatos y niños <5 años tratados con CAZ-AVI para infecciones por *K. pneumoniae* XDR o PDR desde septiembre de 2017 hasta agosto de 2018
- CAZ-AVI sólo fue prescrito por consultores pediátricos de enfermedades infecciosas para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias XDR o PDR comprobadas microbiológicamente en neonatos y niños en estado crítico
- CAZ-AVI también se utilizó empíricamente en casos muy limitados de pacientes con shock séptico y colonización intestinal documentada con un aislado XDR susceptible sólo a CAZ-AVI y susceptibilidad límite o resistencia límite a la susceptibilidad
- Se evaluaron los EAs y los resultados de las respuestas clínicas/microbiológicas a los 15 y 30 días

- Ocho pacientes (mediana de edad 53 días, oscilan entre 13 días y 4,5 años) recibieron 9 cursos de CAZ-AVI a dosis de 62,5 mg/kg q8h para infecciones sospechadas o probadas de *K. pneumoniae* XDR/PDR incluyendo Infección del torrente sanguíneo (8 cursos), infección del SNC (2 cursos) e ITU (1 curso)

- Entre los pacientes tratados con CAZ-AVI, el patógeno más común identificado fue *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos, que era resistente a prácticamente todos los antimicrobianos

Conclusión: CAZ-AVI parece ser bien tolerado y tiene un papel en el tratamiento de neonatos y niños con infecciones potencialmente mortales debido a las bacterias gram-negativas XDR o PDR

- Se reportan resultados favorables (respuesta microbiológica y clínica) en todos los pacientes incluidos en esta serie de casos
- Todos los pacientes sobrevivieron en el día 30 y ningún paciente murió durante el tratamiento con CAZ-AVI
- No se encontró resistencia a CAZ-AVI a pesar de la prolongada duración del tratamiento en algunos casos

Mensaje Final

- La toma de HMC en UCIN es frecuente, dada la alta sospecha de sepsis precoz o tardía.
- Es un apoyo diagnóstico, por lo tanto, debe ser correlacionado siempre con la clínica e interpretación adecuada en cada situación.
- El uso de ATB debe ser racional, ya sea de forma empírica o no, que al descartarse dicho diagnóstico presuntivo debiéramos no prolongar la terapia, reduciendo así efectos adversos y resistencias antimicrobianas futuras.