



Universidad del  
**Rosario**

**Describir los desenlaces de la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) en el uso de antibióticos en una unidad neonatal de alta complejidad en Bogotá antes y después de su creación**

Autora:

Lina María Saza Mejía

Trabajo presentado como requisito para optar por el  
título de neonatóloga

Bogotá, Colombia

2022

**Describir los desenlaces de la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) en el uso de antibióticos en una unidad neonatal de alta complejidad en Bogotá antes y después de su creación**

Autora

Lina María Saza Mejía

Tutores

Gloria Amparo Troncoso

Nicolás Molano

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - División de Postgrados

Programa Especialización en neonatología

Universidad del Rosario

Bogotá, Colombia

2022

## **Identificación del proyecto**

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Describir los desenlaces de la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) en el uso de antibióticos en una unidad neonatal de alta complejidad en Bogotá antes y después de su creación Instituciones participantes: Fundación Cardioinfantil

Tipo de investigación: Estudio observacional descriptivo

Investigador principal: Lina María Saza Mejía

Investigadores asociados: Gloria Amparo Troncoso

Asesor clínico o temático: Gloria Amparo Troncoso

Asesor metodológico: Nicolás Molano

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo, en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## Agradecimientos

“Quiero agradecer por este trabajo a mi familia, padres y hermanos que siempre me apoyaron en cada paso y meta propuesta. También agradezco a mi novio por su paciencia y acompañamiento y, en especial, a los recién nacidos y la institución que siempre han sido mi mayor fuente de inspiración de aprendizaje para realizar trabajos que contribuyan con la mejoría de nuestros pequeños pacientes”.

## Contenido

<b>1.</b>	<b>Introducción</b> .....	<b>7</b>
<b>1.1.</b>	<b><i>Planteamiento del problema</i></b> .....	<b>7</b>
<b>1.2.</b>	<b><i>Justificación</i></b> .....	<b>9</b>
<b>2.</b>	<b>Marco Teórico</b> .....	<b>11</b>
<b>3.</b>	<b>Pregunta de investigación</b> .....	<b>18</b>
<b>4.</b>	<b>Objetivos</b> .....	<b>19</b>
<b>4.1.</b>	<b><i>Objetivo general</i></b> .....	<b>19</b>
<b>5.</b>	<b>Metodología</b> .....	<b>20</b>
<b>5.1.</b>	<b><i>Tipo y diseño de estudio: Estudio observacional descriptivo con componente analítico, estudio antes y después</i></b> .....	<b>20</b>
<b>5.2.</b>	<b><i>Población</i></b> .....	<b>20</b>
<b>5.5.</b>	<b><i>Criterios de selección</i></b> .....	<b>21</b>
<b>5.5.1.</b>	<b><i>Criterios de inclusión</i></b> .....	<b>21</b>
<b>5.5.2.</b>	<b><i>Criterios de exclusión</i></b> .....	<b>21</b>
<b>5.6.</b>	<b><i>Variables</i></b> .....	<b>21</b>
<b>5.6.1.</b>	<b><i>Variables dependientes</i></b> .....	<b>21</b>
<b>5.6.2</b>	<b><i>Variables independientes</i></b> .....	<b>21</b>
<b>5.7.</b>	<b><i>Hipótesis</i></b> .....	<b>26</b>
<b>5.8.</b>	<b><i>Plan de análisis</i></b> .....	<b>26</b>
<b>5.9.</b>	<b><i>Proceso de recolección de la información</i></b> .....	<b>26</b>
<b>6.</b>	<b>Aspectos éticos</b> .....	<b>28</b>
<b>7.</b>	<b>Administración del proyecto</b> .....	<b>30</b>
<b>7.1.</b>	<b><i>Cronograma</i></b> .....	<b>30</b>
<b>7.2.</b>	<b><i>Presupuesto</i></b> .....	<b>32</b>
<b>8.</b>	<b>Resultados</b> .....	<b>34</b>
<b>9.</b>	<b>Discusión</b> .....	<b>44</b>
<b>10.</b>	<b>Conclusiones y recomendaciones</b> .....	<b>44</b>
<b>11.</b>	<b>Referencias</b> .....	<b>51</b>

## Resumen

**Antecedentes:** Los programas de optimización de antibióticos (PROA) constituyen una estrategia para regular el uso de antibióticos. En la unidad neonatal de la Fundación Cardioinfantil, se implementó un PROA en el 2018; sin embargo, no se han realizado estudios de seguimiento que permitan conocer sus resultados. Por ello, se propone evaluar los desenlaces hasta el momento del PROA en una unidad neonatal de alta complejidad de Bogotá.

**Metodología:** es un estudio observacional descriptivo, en el que se recolectaron los datos de las historias clínicas de los pacientes en la unidad neonatal con uso de terapia antibiótica. Para el análisis de estos resultados, se usaron las pruebas de hipótesis t-student o U-Mann Whitney para las variables cuantitativas y la prueba de independencia del chi-cuadrado para las variables cualitativas.

**Resultados:** se obtuvieron datos contrastantes con respecto a la literatura internacional, entre los que se destaca el uso mayor de antibióticos tras la implementación del programa PROA, aunque de manera guiada, según los resultados positivos de cultivos y tamizaje de colonizaciones. Hubo un descenso en la prevalencia de gérmenes como *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis* y en los desenlaces como la presentación de enterocolitis necrotizante y de choque séptico.

**Conclusión:** los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) generan un impacto positivo en las unidades neonatales con respecto a guía y uso de antibióticos, manejo de resistencia microbiana y desenlaces positivos para la unidad neonatal y los recién nacidos. Esto genera un impacto en los costos asociados al cuidado de la salud.

**Palabras clave:** programa de uso racional de antibióticos, unidad neonatal, resistencia antimicrobiana, antibióticos, mortalidad.

## Abstract

Background: The *Antimicrobial Stewardship Programs* are new strategies that have been created to improve the use of antibiotics. In the neonatal unit of Fundación Cardioinfantil the program was implemented since 2018. However, since its beginning, have not been created studies that allow knowing its results. It is proposed to evaluate the impact in a high-complexity neonatal unit in Bogotá.

Methodology: Is an observational descriptive study where the clinical history of the patients was collected and for the analysis of the results used hypothesis test t-student or U-Mann Whitney for the quantitative variables and the independency Chi-quad test for the qualitative variables.

Results: It found deviations compared with international literature, mainly a major use of antibiotics after the implementation of the antibiotics program, but guided according by positivity and colonization screening. It was a decrease in the prevalence of germs such as *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis*, and outcomes such as the presentation of necrotizing enterocolitis and septic shock.

Conclusion: Antimicrobial optimization programs generate a positive impact in neonatal units with concerning guidance and use of antibiotics, microbial resistance, and positive outcomes for the neonatal unit and newborns. This can generate an impact on costs associated with health care.

Keywords: *Antimicrobial Stewardship Programs*, neonatal unit, antimicrobial resistance, antibiotics, mortality.

## **1. Introducción**

### *1.1. Planteamiento del problema*

El uso de antibióticos es una práctica ampliamente utilizada a nivel mundial en las unidades neonatales, y ha presentado un incremento importante en los últimos

años. El uso de antibióticos no solo ha permitido la curación de infecciones, sino también la prevención de su aparición e incluso una disminución de la mortalidad neonatal asociada a sepsis grave o shock séptico, siempre que su uso se realice de manera anticipada y correcta(1). Sin embargo, estudios recientes han demostrado que en los últimos años en los Estados Unidos, el porcentaje de recién nacidos hospitalizados que reciben antibióticos en las UCIN ha disminuido de aproximadamente el 40% en 2000 a 23% en 2017, quizás por un uso más racional de estos y a una mejor guía para el manejo antibiótico en las unidades neonatales.  
(2)

Las unidades neonatales de Latinoamérica presentan una tasa más alta de infección, si se compara con Estados Unidos y países desarrollados de Europa, cuya tasa de mortalidad oscila entre el 8 y el 11%.(3) Sin embargo, el uso indebido y excesivo de antibióticos y los casos generalizados de resistencia a estos constituyen una importante crisis de salud que se ha postulado como responsable de aproximadamente el 30% de las muertes por sepsis neonatal en todo el mundo, principalmente en países de ingresos bajos y medios.(4)

Es importante resaltar que el porcentaje del uso de antibióticos es mucho mayor y más frecuente en los recién nacidos prematuros, quienes suelen recibir antibióticos en los primeros días de vida y también después, debido a hospitalizaciones prolongadas.(2) Además, se ha establecido que una mayor exposición a los antibióticos puede ser un factor de riesgo independiente de morbilidad a corto y largo plazo, pues implica mayor aparición de sepsis, enfermedad pulmonar crónica, enterocolitis necrotizante (ECN), asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.(4)

Por esta razón, en las unidades neonatales se presenta un dilema con respecto al uso de antibióticos en términos de su inicio, selección y duración del uso en la población neonatal. Con frecuencia, los médicos se enfrentan a síntomas inespecíficos e inciertos, similares a la sepsis, que inducen a un uso excesivo de antibióticos, lo que genera tasas más altas de resistencia a los antimicrobianos.(4) En la literatura se ha descrito cómo, a lo largo del tiempo, los microorganismos

pierden la sensibilidad natural a estos agentes a través de la selección y transmisión de diversos mecanismos de resistencia, lo que hace aún más difícil su tratamiento.

Por lo anterior y con el fin de promover un uso más racional de los antibióticos y así evitar la selección natural cada vez más frecuente, se han creado diferentes estrategias, entre las que se encuentran la creación de los programas de optimización de antibióticos (PROA) (2).

Según la literatura internacional, existen cada vez más pruebas que demuestran la eficacia de estos programas de administración de antimicrobianos en los países desarrollados; sin embargo, los datos sobre su eficacia son limitados en la mayoría de los países en desarrollo donde, tanto la carga de enfermedades infecciosas como la prevalencia de la resistencia a los antibióticos, son más altas.(4) Por esta razón, los programas PROA se han consolidado como una estrategia efectiva para minimizar el uso indebido de antibióticos.

Considerando el impacto de la implementación de estas rondas PROA en hospitales internacionales de Estados Unidos y España y, con la constante necesidad de acreditación por entes internacionales como *Joint Comission*, en el 2018, se creó el grupo PROA de la Fundación Cardioinfantil, con el objetivo de guiar y optimizar el manejo antibiótico, así como realizar un seguimiento periódico que permitiera conocer los microorganismos prevalentes que causan las infecciones en la unidad neonatal. Sin embargo, desde la creación e implementación de las rondas PROA, la Fundación Cardioinfantil no cuenta con un estudio que demuestre su impacto en su unidad neonatal.

## 1.2. Justificación

Los programas de optimización de antimicrobianos PROA nacen con el objetivo de optimizar el uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados. Sus objetivos son minimizar la aparición de efectos adversos asociados al uso de antimicrobianos y garantizar el uso de tratamientos más eficaces en términos de costos.

Estos grupos son la nueva tendencia a nivel mundial, por ello y con el ánimo de seguir estándares internacionales, se inició la implementación del programa en la unidad neonatal de la Fundación Cardioinfantil en el 2018. Este grupo PROA es de carácter multidisciplinario, compuesto por equipos que participan en el control de infecciones y el aislamiento de microorganismos.

La metodología consiste en rondas semanales en un día y horario específico, durante las cuales se discute la situación de cada uno de los pacientes de la unidad neonatal que requieran el uso de antibióticos, que presenten factores de riesgo o que requieran la valoración por infectología. Para esta discusión, se tienen en cuenta las características del paciente, los gérmenes aislados, la sensibilidad y resistencia al antibiótico. Estos factores guían el manejo de los antibióticos para evitar su sobreuso.

Desde su implementación en la unidad neonatal de la Fundación Cardioinfantil, no se cuenta con un estudio que evalúe los resultados de estas rondas, por ende, se describen los diferentes desenlaces de las rondas PROA, con especial atención en los desenlaces de mayor importancia que generen efectos en costos, morbilidad y mortalidad de los recién nacidos de la unidad neonatal. En síntesis, este estudio busca describir los diferentes desenlaces de las rondas PROA en la institución para mostrar los beneficios de su implementación en otras unidades neonatales.

## 2. Marco teórico

### 2.1 *Sepsis neonatal: conceptos básicos y diagnóstico*

La sepsis neonatal es un síndrome que puede cursar con disfunción orgánica y otras manifestaciones clínicas que dan como resultado una morbilidad y mortalidad significativas, causadas por bacterias, virus u hongos. La sepsis neonatal se clasifica según su tiempo de inicio en temprana (< 72 horas de vida) o tardía (> 72 horas de vida). La sintomatología con la que se manifiesta la sepsis es inespecífica y, por tanto, se suele confundir con otras patologías no infecciosas y esto conlleva al sobreuso de antibióticos.

Para su diagnóstico se utilizan los cultivos, en especial hemocultivos. Estos requieren de una técnica adecuada y de la toma correcta para garantizar que los resultados sean lo más objetivos posible. Se debe utilizar la cantidad de sangre necesaria según el peso del recién nacido, además de una técnica aséptica para evitar contaminar la muestra. En neonatos, se recomienda tomar una muestra de sangre de mínimo 1 ml, (2) dado que una cantidad menor implica mayor riesgo de contaminación o de obtener un falso negativo por no detectar bacteriemias.

Se considera al hemocultivo como el “Gold estándar” para el diagnóstico de sepsis; sin embargo, en nuestro medio se utilizan cada vez más las pruebas moleculares específicas debido a la posibilidad de detectar bacterias, virus u otros agentes con la misma prueba, especialmente a nivel respiratorio y en líquido cefalorraquídeo.

### 2.2 *Antecedentes*

La Organización Mundial de la Salud (OMS), desarrolló en el 2001, la “Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos”, que incluyó las siguientes medidas:

- a) reducción de la carga de morbilidad y de la propagación de la infección,
- b) mayor acceso a los antimicrobianos apropiados,
- c) mejor utilización de los antimicrobianos,
- d) fortalecimiento de los sistemas

de salud y de su capacidad de vigilancia, e) cumplimiento de los reglamentos y de la legislación, f) fomento del desarrollo de nuevos medicamentos y vacunas apropiados”(5).

En 1996, la OPS creó la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (RELAVRA), cuyo objetivo es obtener información microbiológica confiable, oportuna y reproducible, que permita mejorar la atención del paciente y el fortalecimiento de la vigilancia. De igual manera, en Colombia, la Secretaria Distrital de Salud de Bogotá creó el Sistema Distrital de Vigilancia Epidemiológica de Resistencia Bacteriana (SIVIBAC), con el propósito de lograr la contención de la resistencia bacteriana y promover el uso prudente de antibióticos.(6)

### *2.3 Epidemiología regional*

En la actualidad existen microorganismos resistentes y variabilidad entre las diferentes instituciones de salud e incluso entre las áreas del mismo hospital, lo que hace más difícil la orientación y selección del antibiótico siendo necesario el conocimiento de la epidemiología microbiológica local.

Existen diversas barreras en las instituciones de salud que limitan o retrasan el acceso a los antimicrobianos, como la demora en el procesamiento de los diversos cultivos que pueden guiar el manejo antibiótico y el retraso entre la prescripción y el inicio del antibiótico. Por estas razones, se crearon los programas institucionales de optimización de tratamiento antibiótico, en inglés *Antimicrobial Stewardship Programs* (7). Estos programas fueron implementados en Estados Unidos; sin embargo, en Colombia, la información es limitada para establecer su uso rutinario en las instituciones de salud y más aún en las unidades de cuidado intensivo neonatal.

### *2.3 Definición y objetivos del Programa de Optimización de Antimicrobianos PROA*

Los PROA se definen como un conjunto de estrategias dirigidas a optimizar el uso apropiado de antimicrobianos en pacientes hospitalizados o ambulatorios con los siguientes objetivos específicos:

- Mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones.
- Minimizar la aparición de efectos adversos asociados al uso de antimicrobianos, incluyendo la aparición y diseminación de resistencias.
- Garantizar la utilización de tratamientos eficaces en cuanto a costos.

Se consideran programas de mejora en la calidad, pero, para que sean efectivos, se debe asegurar que el equipo de trabajo incluya personal médico con mayor reconocimiento científico en el uso de antimicrobianos, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas (8), es decir, un infectólogo y, en el caso del PROA de la unidad neonatal, un infectólogo pediatra.

Si bien este lidera el grupo PROA, debe contar con un equipo multidisciplinario que incluya al representante del comité de infecciones de la institución, al personal de laboratorio y los jefes de cada área analizada en el hospital. Esto permite tomar decisiones conjuntas, que reúnan los conceptos de varios clínicos expertos en el área o involucrados en la atención directa del paciente.

Es así como la Sociedad Americana de Infectología (IDSA por sus siglas en inglés) ha indicado los siguientes criterios básicos para la composición del equipo PROA:

- a. Debe ser multidisciplinario.
- b. El núcleo imprescindible debe estar formado por un infectólogo o experto en enfermedades infecciosas, un farmacéutico experto en antimicrobianos y un microbiólogo experto en resistencia en antimicrobianos.
- c. Cada centro considerara adicionar profesionales de las disciplinas que considere necesario, siendo de vital importancia un experto en unidad de cuidado intensivo, dada la importancia estratégica de las unidades. (9)

Los Centros de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC por sus siglas en inglés), IDSA y la Sociedad Sanitaria de América han desarrollado marcos para la implementación de las rondas PROA con énfasis en la importancia de crear

un grupo especial para las unidades neonatales, que debe estar conformado por un equipo multidisciplinario con los médicos involucrados en la atención de los recién nacidos, médicos en formación, enfermeras, microbiólogos y farmacéuticos. Los aportes de los médicos y farmacéuticos integrados en la UCIN ayudan a desarrollar, priorizar y desplegar intervenciones específicas.(2)

De esta manera, las rondas PROA buscan regular el uso de antibióticos en UCIN para crear modelos predictivos que permitan evaluar el riesgo de sepsis, guiar su diagnóstico y el tratamiento adecuados con cultivos negativos y la disminución del uso empírico de vancomicina.(2) Estos grupos deben funcionar como instrumentos de ayuda en la toma de decisiones sobre la utilización de antimicrobianos (7), pero sin hacerlo de manera impositiva, sino siendo un espacio formativo y multiparticipativo que vele por el mejor uso de los antimicrobianos y el beneficio de los pacientes.

La implementación de un programa PROA requiere adaptarlo a las características de cada hospital, al contexto cultural y organizativo, así como a los recursos técnicos y humanos. Una vez establecido el programa, debe darse a conocer a todo el personal con el fin de institucionalizarlo y que se implemente en todas las áreas del hospital.

#### *2.4 Conformación del programa PROA*

El PROA debe estar conformado de manera multidisciplinaria según el nivel de complejidad de la institución. Para las de tercer y cuarto nivel, como la Fundación Cardioinfantil, deberán estar compuestos como se señala en la tabla 1.(10)(11)

<b>Tercer nivel</b>
Profesional de infectología pediátrica
Profesional de enfermería (vigilancia epidemiológica)
Profesional en microbiología
Profesional en química farmacéutica
Representantes de las diferentes especialidades clínicas de la institución

Representante administrativo de la IPS
Profesional en epidemiología con entrenamiento en PROA
Líder de capacitación

*Tabla 1. Composición grupo PROA*

La presencia del infectólogo ha demostrado mejorar la terapia antimicrobiana; reducir el consumo de antimicrobianos (medido por dosis diarias definidas (DDD) o por tiempo de duración de la terapia (DOT) por sus siglas en inglés); y disminuir los costos, la estancia hospitalaria, la mortalidad y la presencia de bacterias multirresistentes.(11)

Se definen a continuación las funciones de los miembros del grupo PROA: (11)

- Jefe de enfermería de epidemiología hospitalaria: hace parte del comité de infecciones y es quien conoce directamente todo lo referente a las IAAS y los datos sobre resistencia bacteriana. También responde las notificaciones frente a los entes de control territorial y monitorea las estrategias de prevención de IAAS.
- Profesional de microbiología: identifica los microorganismos patógenos en el laboratorio y el perfil de susceptibilidad. Desarrolla informes individuales y totales sobre las infecciones, patógenos responsables y perfiles de susceptibilidad.
- Profesional en química farmacéutica: realiza la gestión de los medicamentos, hace recomendaciones de su uso según el nivel de formación, controla el consumo de todos los antimicrobianos y vigila la prescripción de los que tengan formulación restringida.
- Representante administrativo: articula los requerimientos administrativos para la implementación, seguimiento y evaluación de las actividades del PROA con el representante del área clínica o de la dirección médica. También identifica los costos institucionales de las infecciones asociadas a la atención en salud.

- Profesional en epidemiología: contribuye a la creación de algoritmos de tratamiento según los análisis epidemiológicos y el comportamiento de los eventos que hacen parte del programa. Además, construyen los indicadores del programa, presentan su análisis al comité y contribuyen en el diseño de las acciones de mejora con base en los datos y las decisiones tomadas.

## *2.5 Estado del arte*

Los países de ingresos altos, como Estados Unidos y varios de Europa, han implementado con éxito los programas PROA. En contraste, la información sobre su instauración en países de ingresos bajos y medianos (como en América Latina y el Caribe con diferentes contextos socioeconómicos) es más escasa.

Al respecto, Hegewish-Taylor y colaboradores realizaron una investigación que revisa 147 estudios publicados entre 1985 y 2019, en el que dieciocho países publicaron iniciativas hospitalarias de uso racional de antibióticos, la mitad de ellos implementados en ciudades capitales de Brasil, Argentina, Colombia, Cuba, México y Chile. Las intervenciones educativas fueron las más frecuentemente utilizadas, seguidas de las estrategias persuasivas y restrictivas. El 35% de los estudios revisados se refirieron a uso de intervenciones de rondas PROA, mientras que cincuenta y nueve estudios de 6 países informaron la aplicación de los programas PROA de manera integral, mediante elementos de estructura, proceso y resultado. Finalmente, ellos concluyen que es necesario desarrollar más programas que permitan replicar los resultados de países desarrollados. (12)

Como se mencionó previamente, existen otros estudios en países desarrollados donde se han implementado las rondas PROA, por ejemplo Rodríguez-Baño y colaboradores en Europa, quienes realizaron un estudio de la implementación de programas de optimización de antibióticos en hospitales españoles mediante consenso y definiendo los objetivos de los PROA, entre los que se plantea mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados al uso de antimicrobianos (incluyendo las resistencias) y garantizar el empleo de tratamientos coste-eficaces, además de establecer recomendaciones para su implantación. Es así como el estudio concluye que los

PROA necesitan ser considerados programas institucionales de los hospitales, para que se desarrollen los objetivos específicos y los resultados cuantificables con el objetivo de mejorar el uso de antimicrobianos. (7)

Por su parte, Chunmei Lu y colaboradores valoran la implementación de los programas PROA en el estudio en China. En este se evidencia un cambio en el total de días de tratamiento con antibióticos por cada 1.000 días-paciente entre el período inicial y el período de intervención. De igual forma, observan un impacto en los reingresos por infección, sepsis de aparición tardía (duración de la estancia), enterocolitis necrotizante y muerte en recién nacidos de 32 semanas de gestación o menos y la prevalencia de colonización por organismos multirresistentes. También cabe destacar cómo la cantidad total de uso de antibióticos se redujo significativamente, lo que ocurrió paralelamente a que disminuyera la duración de la estadía hospitalaria y a que la tasa de organismos resistentes a múltiples fármacos fuera menor después de la implementación del PROA.(4)

### **3. Pregunta de investigación**

¿Cuáles han sido los desenlaces del programa de optimización de antimicrobianos (PROA) en el uso apropiado de antibióticos, resistencias y aislamientos microbianos en la unidad neonatal de alta complejidad de la Fundación Cardioinfantil en Bogotá, desde antes de su creación en el 2018 hasta la actualidad?

## 4. Objetivos

### 4.1. *Objetivo general*

Describir los desenlaces de la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) en el uso adecuado de antibióticos, resistencias y aislamientos microbianos en la unidad neonatal de alta complejidad de la Fundación Cardioinfantil en Bogotá.

### 4.2. *Objetivos específicos*

- Describir socio, demográfica y clínicamente al recién nacido que ingresa al estudio.
- Caracterizar el uso de antibióticos antes y después de la implementación del programa de optimización de antibiótico.
- Describir los desenlaces clínicos (aparición enterocolitis, positividad de hongos en cultivos, estancia hospitalaria y mortalidad), además de resistencia microbiana antes y después de la implementación del programa.
- Describir el comportamiento en la formulación de antibióticos, en los resultados clínicos de los pacientes y en la resistencia antibiótica antes y después de la implementación del programa de optimización de antimicrobianos.

## 5. Metodología

### 5.1. Tipo y diseño de estudio:

#### *Estudio observacional descriptivo Población*

Recién nacidos (entre el momento del nacimiento hasta los 28 días de vida y/o RNPT hasta 40 semanas de edad gestacional corregida o egreso de unidad neonatal) hospitalizados en la unidad neonatal, que cumplan criterios para ser presentados en el PROA.

- *Población de referencia*: recién nacidos hospitalizados en una unidad de cuidado intensivo neonatal de alta complejidad.
- *Población objetivo*: recién nacidos hospitalizados en una unidad de cuidado intensivo neonatal de alta complejidad que tengan indicación del uso de antibióticos.

5.2. *Población accesible*: recién nacidos hospitalizados en la unidad neonatal de la Fundación Cardioinfantil desde el 2016 hasta el 2021.

### 5.3. Tamaño de muestra y muestreo

Se incluyeron todos los pacientes que cumplen los criterios de inclusión en el periodo de tiempo especificado.

Se calcularon aproximadamente 50 pacientes por año entre el 2018 (al inicio de rondas PROA en la Fundación Cardioinfantil, hasta el 2021), para un aproximado de 200 pacientes en los 4 años planteados del estudio. Cabe aclarar que, debido a la pandemia de COVID 19, las rondas no se realizaron presencialmente durante los periodos de cuarentena.

Los recién nacidos que cumplieron con los criterios de inclusión, exclusión y uso de antibióticos 2 años antes de las rondas PROA, es decir del 2016 al 2017, fueron el grupo de referencia para comprar los resultados.

#### 5.4. Criterios de selección

##### 5.4.1. Criterios de inclusión

- Hallazgos clínicos y paraclínicos de infección con necesidad de inicio de antibiótico indicado por médico tratante.
- Tamizaje rectal para bacilos Gram negativos productor de carbapenemasas.

##### 5.4.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que ingresen en código lavanda (limitación de esfuerzo terapéutico).
- Mortalidad en las primeras 24 horas de ingreso a la unidad neonatal.

#### 5.5. Variables

##### 5.5.1. Variables dependientes

No aplica, pues se trata de estudio descriptivo

##### 5.6.2 Variables independientes

- Programa PROA

Variable	Definición conceptual	Naturaleza	Escala	Unidades/Categoría
Edad en días	Tiempo de vida hasta la actualidad.	Cuantitativa	Razón	Números absolutos de días
Edad gestacional al nacimiento	Tiempo definido en meses y días de gestación.	Cuantitativa	Razón	Números absolutos de semanas y días

Género	Conjunto de personas que tienen en común un grupo de caracteres.	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Peso al nacer	Medición de masa de un recién nacido al momento del nacimiento	Cuantitativa	Razón	Números absolutos en gramos
Talla al nacer	Medición de la estatura de un recién nacido al momento del nacimiento.	Cuantitativa	Razón	Números absolutos en centímetros
Diagnóstico principal	Patología principal por la que ingresa o se está tratando al recién nacido en la unidad neonatal.	Cualitativa	Nominal	Nombre de la patología
Madre con corioamnionitis	Presencia del diagnóstico de corioamnionitis en la madre	Cualitativa	Nominal	Sí No
Madre con ruptura	Ruptura de membranas amnióticas	Cualitativa	Nominal	Sí No

prematura de membranas	mayor a 18 horas			
Cultivo rectovaginal positivo para <i>S. agalactiae</i>	Presencia en los estudios prenatales de un cultivo recto vaginal con aislamiento de <i>S. agalactiae</i>	Cualitativa	Nominal	Sí No No disponible
Uso previo de antibióticos	Positividad o no de uso de antibióticos.	Cualitativa	Nominal	Sí No ¿Cuál?
Ventilación mecánica	Necesidad de ventilación mecánica invasiva y no invasiva.	Cualitativa	Nominal	Sí No
Anomalía congénita asociada	Diagnóstico médico de una patología congénita	Cualitativa	Nominal	Sí No
Patología quirúrgica	Presencia de patología susceptible a intervención quirúrgica de manera urgente o prioritaria.	Cualitativa	Nominal	Sí No

Uso de antimicrobiano	Positividad o no del uso de antibióticos, antifúngicos o antivirales.	Cualitativa	Nominal	Sí No
Tipo de antimicrobiano	Clase y nombre del antibiótico	Cualitativa	Ordinal	Nombre antibiótico y clasificación
Días de manejo antibiótico	Tiempo definido en días desde el inicio del antibiótico hasta su finalización o suspensión	Cuantitativa	Razón	Números absolutos Formato fecha Semanas y días
Días de estancia hospitalaria	Tiempo definido en días desde el ingreso hospitalario hasta su egreso de la unidad neonatal	Cualitativa	Razón	Números absolutos Formato fecha Semanas y días
Muerte asociada a infección	Registro de muerte que tiene como causa confirmada una infección	Cualitativa	Nominal	Sí No

Tipo de alimentación	Vía de alimentación recibida por el recién nacido.	Cualitativa	Ordinal	Enteral Parenteral Mixta
Lactancia materna	Positividad o no de alimentación con lactancia materna	Cualitativa	Nominal	Sí No
Enterocolitis IIB- III-IV	Confirmación de diagnóstico de enterocolitis necrotizante según la clasificación de Bell modificada	Cualitativa	Nominal	Sí No
Acceso central	Positividad en presencia o no de accesos vasculares centrales, definidos como catéter venoso central, catéter epicutáneo o catéteres umbilicales.	Cualitativa	Nominal	Sí No

Positividad en cultivo para hongos	Aislamiento en hemocultivos de algún tipo de hongo	Cualitativa	Nominal	Sí No
Positividad en cultivo para bacterias y patrón de resistencia antibiótica	Se considera como la presencia o aislamiento en un cultivo de bacilos Gram negativos y su patrón BLEE o de cocos Gram positivos y su patrón de sensibilidad a meticilina	Cualitativa	Ordinal	BLEE (+) BLEE (-) SARM (+) SARM (-)

Tabla 2. Definición de variables

### 5.6. Hipótesis

No aplica porque se trata de estudio descriptivo

### 5.7. Plan de análisis

Se reportan estadísticas descriptivas univariadas para los registros antes y después de las rondas. Para las variables cuantitativas, se reportan promedios y desviaciones estándar o los cuantiles apropiados, según la normalidad de la variable en cuestión. Para las variables cualitativas, se utilizan frecuencias absolutas y relativas.

Todos los análisis estadísticos se realizarán en el software R-versión 4.1.1

### 5.8. Proceso de recolección de la información

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes llevados a rondas PROA y que cumplieron con los criterios de inclusión. Esta información se tabuló en Excel para su análisis estadístico posterior.

Los datos de los pacientes fueron tomados de las actas de las rondas PROA, lo que facilitó complementar la información con datos de las historias clínicas.

Como grupo de comparación, se tomaron los pacientes con uso de antibióticos y presencia de cultivos positivos hospitalizados en la unidad neonatal de la Fundación Cardioinfantil dos años antes del inicio de las rondas PROA.

## **6. Aspectos éticos**

De acuerdo con la resolución 8430/93, este es un estudio sin riesgo por ser de tipo documental. No hubo intervenciones en los pacientes salvo las necesarias por su condición patológica; solo se analizaron las historias clínicas y resultados de laboratorio relevantes para la investigación.

Se honraron los principios bioéticos de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía, según la declaración Belmont.

Siguiendo la declaración de Helsinki, previo a su realización, este proyecto de investigación se presentó para aprobación ante los comités de Investigación y Ética de la Fundación Cardioinfantil, garantizando así que no se incumpliera ningún principio ético en la realización y toma de información pertinente para este proyecto.

Se actuó según la ley de Habeas Data, declarando el uso único y exclusivo de la información obtenida de las historias clínicas y pruebas de laboratorio con fines únicamente académicos para la realización de este proyecto de investigación, no se difundirán nombres propios ni identidades de los sujetos que se enrolen en este estudio.

Se declara que no hubo ningún conflicto de intereses con respecto a las instituciones o pacientes en las que se llevó a cabo el estudio. Tampoco se conocieron los pacientes, no fue necesario un examen clínico de los sujetos de investigación por parte de los investigadores, no existió ningún patrocinio de la industria farmacéutica para la realización del proyecto de investigación.

Se limita el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Es responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y cumplir con la normatividad vigente

en cuanto al manejo de la misma reglamentados en la ley 100 de 1993, ley 23 de 1981, decreto 3380 de 1981, resolución 008430 de 1993 y decreto 1995 de 1999.

Se ha mantenido y se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizó con un manejo estadístico imparcial y responsable.

Los datos recolectados de las historias clínicas se almacenan en el computador de los investigadores principales y se conservarán por el tiempo necesario, solo para fines académicos. El tiempo aproximado de custodia de los datos será de 5 años después del estudio, una vez finalizado este tiempo, los datos serán eliminados de manera permanente del computador de los investigadores y no se dejará copia.

## 7. Administración del proyecto

### 7.1. Cronograma

Mes	Tarea a realizar	Cumplimiento
2021		
marzo	Idea de investigación	Sí
abril	Tema de investigación: rondas PROA	Sí
mayo/junio y julio	Búsqueda bibliográfica inicial	Sí
agosto	Discusión con tutor temático y asesoría	Sí
septiembre	Propuesta de investigación	Sí
octubre	Discusión de propuesta de investigación con tutor epidemiológico  Planteamiento del problema de investigación  Búsqueda bibliográfica amplia, inicio marco teórico pertinente  Presentación de avance a epidemiología Universidad del Rosario	Sí
noviembre	Corrección de protocolo de investigación	Sí
diciembre	Planeación de recolección de datos  Presentación ante el comité de Ética de la Fundación Cardioinfantil	Sí

---

2022

---

enero	Correcciones de tutores epidemiológico y temático  Presentación ante el comité de Ética de la Fundación Cardioinfantil.	Sí
febrero	Aprobación del protocolo por parte de comité de Ética de la Fundación Cardioinfantil	Sí
marzo	Correcciones planteadas por el comité de Ética e Investigación de la Fundación Cardioinfantil	Sí
abril	Reunión con el epidemiólogo y los asesores temáticos para inicio de recolección de datos	Sí
mayo	Reunión con el epidemiólogo para plantear formatos y herramientas de recolección de datos	Sí
junio	Correcciones de tutores epidemiológicos en herramientas de recolección de datos	Sí
julio - agosto	Inicio de recolección de datos	Sí
septiembre	Tabulación de datos e inicio de redacción final de resultados	Sí
Octubre- noviembre	Redacción y revisión de discusión y conclusiones  Revisión final trabajo final completo  Correcciones finales de tutores epidemiológico y temático  Presentación de trabajo final de investigación a epidemiología Universidad del Rosario.	Sí

---

---

Evaluación por pares

Correcciones necesarias indicadas por pares

---

### 7.2. Presupuesto

El presupuesto requerido para este proyecto de investigación es el necesario para la búsqueda y recolección de datos obtenidos a partir de historias clínicas, así como la búsqueda exhaustiva en la literatura acerca de los principales aspectos que conciernen a esta investigación. Este presupuesto será asumido por los autores de este proyecto.

No se cuenta con financiación ni asociación con ninguna empresa farmacéutica.

<b>Tipo</b>	<b>Categoría</b>	<b>Recurso</b>	<b>Descripción</b>	<b>Fuente</b>	<b>Monto</b>
Recursos disponibles	Infraestructura	Equipo	Computador	Personal	
		Equipo	Memoria externa o USB	Personal	
		Equipo	Base de datos rondas PROA	Préstamo Fundación Cardio infantil	
Recursos necesarios	Gastos de trabajo	Alimentación	Gastos varios y cafetería investigadores	Personal	100.000 mensual
		Transporte	Traslado de investigadores a la Fundación Cardioinfantil	Personal	50.000
	Materiales	Papel	Toma de apuntes o impresión del trabajo final	Personal	35.000

		Tiempo	Tiempo invertido por los investigadores en la recolección y análisis de datos	Personal	
--	--	--------	---	----------	--

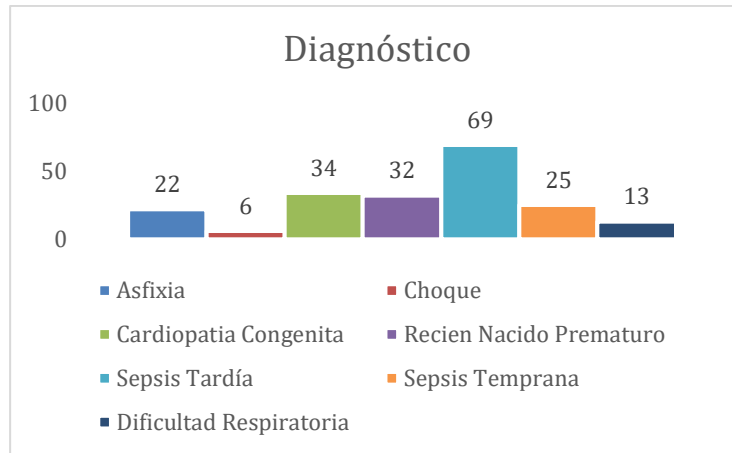
## **8. Resultados**

Entre el 2016 y el 2018, se tuvieron en cuenta los pacientes con diagnóstico de probable sepsis y aquellos con necesidad de uso antibiótico durante su estancia hospitalaria, entre los cuales se obtuvo un aproximado de 100 pacientes. A partir del 2018 hasta el 2021, se analizaron aquellos pacientes discutidos en rondas PROA en la unidad neonatal, para un total de 101 pacientes, con una población total de 201 pacientes incluidos en el estudio.

Tal como se indicó en el numeral anterior, se analizaron factores como: días de estancia hospitalaria, duración de antibióticos, tipo de alimentación, patología quirúrgica o malformaciones asociadas que pudieran influir en una mayor proporción o frecuencia de infección y, por ende, uso de antibióticos en la unidad neonatal. También se estableció la presencia de cultivos positivos, haciendo énfasis en hemocultivos y el cultivo rectal, esta última como herramienta de tamizaje, determinando así qué microorganismos eran los más frecuentemente aislados y su resistencia antibiótica.

En el momento del estudio, los pacientes tenían, en promedio, entre 20 y 58 días, para un promedio de 32 días de vida. Se evidencia una edad gestacional promedio de 37 semanas, lo que indica que se trata de recién nacidos a término, quienes en su mayoría tienen peso adecuado para edad gestacional, con una media de 2.660 gramos. Con respecto a la talla de los neonatos, la mayoría se ubican entre los 42 y 50 cm. En relación al género, se encontró una amplia diferencia, la mayoría de los pacientes evaluados fueron de género masculino.

En la siguiente gráfica se muestra la distribución de los diagnósticos:



Grafica 1.

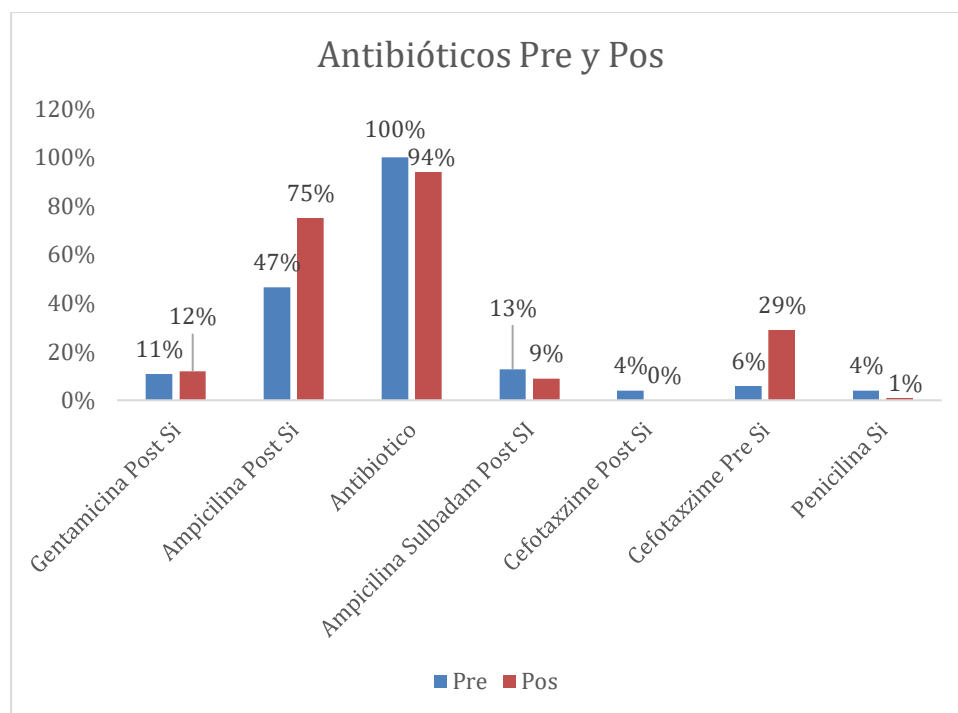
El diagnóstico de sepsis tardía corresponde al 34% de los pacientes, mientras que solo el 3% corresponden a pacientes en choque como diagnóstico principal; sin embargo, se destacan otros diagnósticos como las cardiopatías congénitas y el recién nacido pretérmino.

También se valoraron otros factores de riesgo que podrían predisponer a sepsis neonatal o mayor riesgo de infección, entre los que destacamos corioamnionitis con tan solo el 6.47%, ruptura prematura de membranas 7.46% y presencia de cultivo recto-vaginal positivo materno con una proporción realmente baja del 2.49%.

El principal factor post natal (62.69%) es la presencia de accesos venosos centrales, independiente de catéteres umbilicales, epicutáneos o catéteres venosos centrales; seguido por la ventilación mecánica (50.75%) y, con menor frecuencia, la presencia de anomalías congénitas, cirugías y enterocolitis necrotizante.

Con respecto al uso de antibióticos previos al momento de la valoración, se evidencia que al 59.2% de los pacientes se les suministró algún tipo de antibiótico de manera previa ya sea extrahospitalaria o hospitalaria. En orden de frecuencia, se destaca el uso de ampicilina (40.8%), seguido de gentamicina (30.35%), vancomicina y piperacilina/tazobactam con (20.9% cada una) y, finalmente, cefepime con (17.41%).

Contrario a lo que pasa con los antibióticos pre, en el post se incrementa la proporción de antibióticos de amplio espectro como cefepime, que aumenta a 22.39%, mientras que la ampicilina y gentamicina siguen encabezando la lista, aunque con menor porcentaje (39.3% y 29.85% respectivamente); sin embargo, aparece el uso de otros antibióticos de alto espectro como ceftazidima/avibactam con un 1% y linezolid con 6.97%, como se muestra en la siguiente gráfica:



Grafica 2.

Contrario a lo que se considera, la tasa de mortalidad asociada a infección es baja: se reportaron 18 muertes, que corresponden al 8.96%. También se encontró que la alimentación no es un factor determinante para la infección, pues la proporción en aquellos que recibieron alimentación enteral exclusiva vs aquellos que recibieron alimentación mixta (parenteral y enteral) es similar. Es importante resaltar la alta proporción de alimentación con lactancia materna (89.55%).

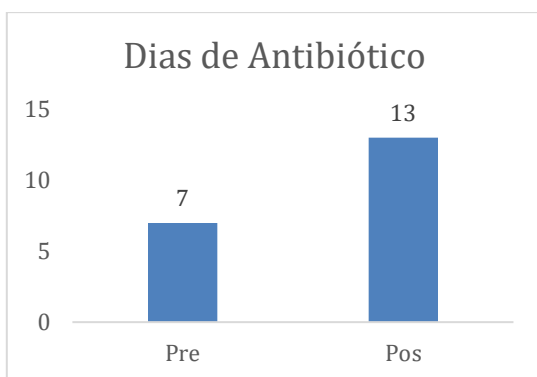
Cuando se compara los hallazgos antes y después de las rondas PROA se evidencia una gran diferencia en la edad de los pacientes; antes de su

implementación, la media de edad era de 26 días, mientras que los pacientes valorados en rondas PROA tenían una media de 44 días de vida. Sin embargo, la edad gestacional presenta una relación inversa: los pacientes discutidos en rondas PROA contaban con una media de 36 semanas (rango de 28 a 38), mientras que los pacientes con antibióticos o sospecha de sepsis antes de las rondas PROA tienen una media de 38 semanas (rango de 36 a 39). Por su parte, el peso del recién nacido se correlaciona con los hallazgos de edad gestacional con una media pre rondas PROA de 2810 gramos vs 2417,5 gramos en pacientes post rondas PROA.

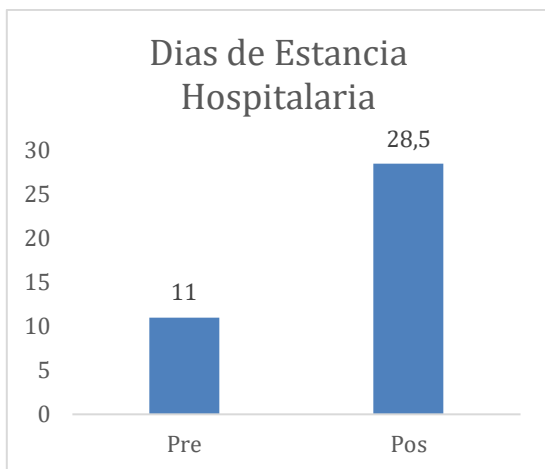
Con respecto a la duración de manejo antibiótico, aquellos pacientes previos a ronda PROA presentaban lapsos más cortos, con una media de 7 días (RI 5-11) mientras que aquellos en rondas PROA tienen duración mayor, con media de 13 días (RI 7-21).

Un comportamiento similar se evidencia con los días totales de hospitalización, pues se encontró una mayor estancia en aquellos pacientes valorados después de la implementación de las rondas PROA con una media de 28.5 días, con rango intercuartílico amplio de 16 a 55.75.

En los siguientes gráficos se ve el comportamiento de los días de duración de antibióticos y los días de estancia hospitalaria comparando antes de implementación del programa PROA y posterior al mismo.



Grafica 3.



Gráfica 4.

En las siguientes tablas, se comparan los datos obtenidos antes y después de la implementación de las rondas PROA en la unidad neonatal de la Fundación Cardioinfantil:

Variable		Pre		Post	
		n	%	n	%
Sexo	F	45	44.55	34	34.00
Diagnóstico	Asfixia	6	5.94	16	16.00
	Choque	5	4.95	1	1.00
	Cardiopatía Congénita	7	6.93	27	27.00
	Recién nacido prematuro	7	6.93	25	25.00
	Sepsis tardía	48	47.52	21	21.00
	Sepsis temprana	24	23.76	1	1.00
	Síndrome de dificultad respiratoria	4	3.96	9	9.00
Madre con coreoamnionitis	Sí	10	9.90	3	3.00
Ruptura prematura de membranas	Sí	7	6.93	8	8.00
Cultivo rectovaginal	Sí	2	1.98	3	3.00
Ventilación mecánica	Sí	34	33.66	68	68.00
Anomalía congénita	Sí	22	21.78	45	45.00
Cirugía	Sí	21	20.79	46	46.00
Muerte asociada a infección	Sí	7	6.93	11	11.00

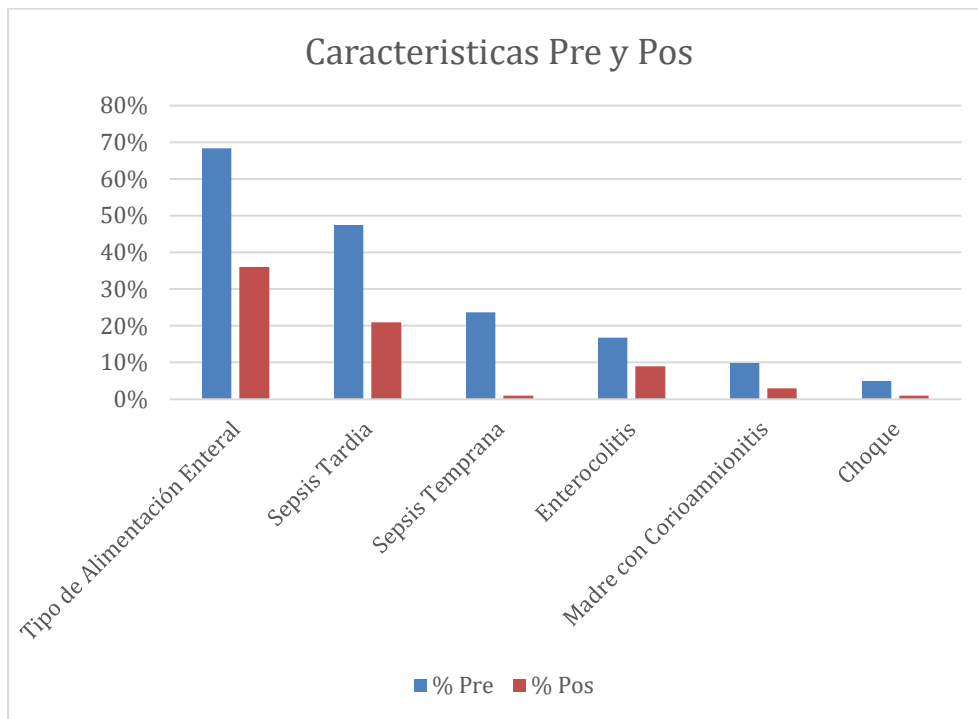
Tipo de alimentación	Enteral	69	68.32	36	36.00
Tipo de alimentación	Mixta	30	29.70	63	63.00
Tipo de alimentación	Parenteral	2	1.98	1	1.00
Lactancia materna	Sí	89	88.12	91	91.00
Entero colitis	Sí	17	16.83	9	9.00
Acceso central	Sí	49	48.51	77	77.00

Tabla 3. Características demográficas de los pacientes de la unidad neonatal de la Fundación Cardioinfantil

Variable		Pre		Post	
		n	%	n	%
<b>Antibióticos pre</b>	Sí	45	44.55	74	74.00
Ampicilina	Sí	30	29.70	52	52.00
Amikacina	Sí	6	5.94	19	19.00
Gentamicina	Sí	23	22.77	38	38.00
Cefepime	Sí	6	5.94	29	29.00
Vancomicina	Sí	13	12.87	29	29.00
Penicilina Cristalina	Sí	4	3.96	1	1.00
Meropenen	Sí	11	10.89	12	12.00
Piperacilina/Tazobactam	Sí	12	11.88	30	30.00
Cefotaxime	Sí	4	3.96	1	1.00
Ampicilina/Sulbactam	Sí	0	0.00	2	2.00
Cefazolina	Sí	2	1.98	14	14.00
<b>Antibiótico actual</b>	Sí	101	100.00	94	94.00
Ampicilina	Sí	54	53.47	25	25.00
Amikacina	Sí	3	2.97	5	5.00
Gentamicina	Sí	46	45.54	14	14.00
Cefepime	Sí	16	15.84	29	29.00
Vancomicina	Sí	13	12.87	23	23.00
Meropenen	Sí	8	7.92	17	17.00
Piperacilina/Tazobactam	Sí	10	9.90	14	14.00
Oxacilina	Sí	6	5.94	5	5.00
Ampicilina/Sulbactam	Sí	13	12.87	9	9.00
Penicilina Cristalina	Sí	1	0.99	0	0.00
Cefotaxime	Sí	4	3.96	0	0.00
Cefazolina	Sí	1	0.99	11	11.00
Linezolid	Sí	6	5.94	8	8.00
Ceftaxime/Avibactam	Sí	0	0.00	2	2.00

Tabla 4. Uso de antibióticos pre y post rondas PROA

Se destaca en la siguiente gráfica los datos más relevantes que se ven al comparar características y desenlaces pre y post implementación de rondas PROA:



Grafica 5

Al evaluar los cultivos obtenidos en el estudio, se evidenció una positividad de hemocultivos de solo 34.22% y de otros cultivos del 19.1%, entre los cuales se resaltan el urocultivo con 13.78 % seguido de cultivos de secreción orotraqueal con 3.11%.

Los microorganismos aislados presentan una gran variedad, pero entre ellos resalta el *Staphylococcus epidermidis* (13.33%), seguido por *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis* (7.56% cada uno). También se evidenciaron microorganismos menos frecuentes como el *Rizobium*, *E. gallinarum*, *S. lugdunensis*, entre otros, cada uno con solo 1 hallazgo positivo que equivale al 0.44%.

Se resalta entonces la presencia de resistencias antibióticas descritas para Gram positivos como SARMS positivo con un hallazgo de 16.44% y para Gram negativos como BLEE positivo evidenciada en 5.33%, mientras que solo se presenta

positividad del 5.89% en hongos, la *Cándida albicans* es el más frecuente con 2.67% seguido de *Candida parapsilosis* con 1.78%.

En la siguiente tabla se describen las diferencias encontradas entre las resistencias antibióticas y los aislamientos previos y posteriores a la implementación de rondas PROA:

Microorganismo y resistencia	Nombre	PRE		POST	
		N	%	n	%
Microorganismo	Microorganismos y resistencias	1	0,93	1	0,85
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,93	2	1,71
	<i>Echerichia coli</i>	8	7,41	7	5,98
	<i>Enterococcus faecalis</i>	9	8,33	8	6,84
	<i>Enterococcus gallinarum</i>	0	0	1	0,85
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	3	2,56
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	3,70	13	11,11
	No	65	60,19	46	39,32
	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	1	0,93	2	1,71
	<i>Proteus vulgaris</i>	0	0	1	0,85
	<i>Rhizobium</i>	1	0,93	0	0
	<i>Staphylococcus aureus</i>	5	4,63	4	3,42
	<i>Staphylococcus capitis</i>	0	0	1	0,85
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	7,41	22	18,80
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0,93	1	0,85
	<i>Staphylococcus hominis</i>	1	0,93	3	2,56
	<i>Staphylococcus lentus</i>	1	0,93	0	0
	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	0,93	0	0
	<i>Serratia marcescens</i>	0	0	2	1,71
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,93	0	0
Resistencia antibiótica		24	22,22	63	53,85

	BLEE Positivo	3	2,78	9	7,69
	BLEE Negativo	7	6,48	19	16,24
	SARM Positivo	10	9,26	27	23,08
	SARM Negativo	8	7,41	4	3,42
Hongo Aislado	Hongos	3	2,78	8	6,84
	<i>Candida albicans</i>	1	0,93	5	4,27
	<i>Candida auris</i>	0	0	1	0,85
	<i>Candida parapsilosis</i>	2	1,85	2	1,71
	No	105	97,22	109	93,16

Tabla 5. Diferencias entre las resistencias antibióticas y los aislamientos previos y posteriores a la implementación de rondas PROA

Es así como se observa una mayor positividad en hemocultivos posteriores a las rondas PROA, con un 41.88%, vs 26.16% antes de su implementación. Cabe resaltar que previo a implementación de las rondas PROA no se tomaba cultivo rectal de manera rutinaria, mientras que ahora se les toma a todos los pacientes ingresados en la UCIN, con una positividad del 3.91%. Para ampliar la búsqueda de focos infecciosos, se realizan otros cultivos mediante los que se encontró positividad del 23% vs 14.07% previo a implementación del programa. Los cultivos que más se realizaron fueron el urocultivo (81.4%) y en menor frecuencia encontramos otros como el cultivo de secreción y secreción orotraqueal.

El *S. epidermidis* es el principal microorganismo aislado, tanto antes como después de la implementación del PROA en la institución: 18.8% vs 7.4%, seguido de *Klebsiella pneumoniae* con una positividad del 3.7% vs 11.11%. Se destaca una disminución en el porcentaje de *E. coli* aislado tras la implementación del PROA con una positividad previa del 7.4% vs 5.8%; lo mismo sucede con el *Enterococcus faecalis*, cuya positividad disminuye tras la implementación de las rondas PROA (8.33 % vs 6.8%) y se presenta una leve disminución en la positividad de *S. aureus* (4.6% vs 3.4%).

Con respecto a la presencia o no de resistencia antibiótica, se encontró que es mucho mayor tras las rondas PROA (53.8% vs 22.2%). Las resistencias antibióticas se dividieron para Gram positivos y Gram negativos, con mayor presencia de los primeros, descritos como SARMS con 9.25% pre vs 23.07% post; en Gram negativos se describen BLEE con positividad de 2.77% pre vs 7.69% post; y

finalmente, se ve un aumento en la positividad de aislamiento de hongos con 2.77% pre vs 6.82%.

## 9. Discusión

En los últimos años en los Estados Unidos, el porcentaje de recién nacidos hospitalizados que reciben antibióticos en las UCIN ha disminuido de aproximadamente el 40% en 2000 al 23% en 2017, quizá por un uso más racional de los mismos y una mejor guía para manejar antibióticos en las unidades neonatales, buscando formas de estandarizar y optimizar la prescripción de antibióticos. (2)

Es así como se han implementado y creado los programas institucionales de optimización de tratamiento antibiótico, en inglés *Antimicrobial Stewardship Programs* (7). Estos programas son de un amplio uso en los Estados Unidos, pero en Colombia, la información es limitada para establecer su uso rutinario en las instituciones de salud o aún más en las unidades de cuidado intensivo neonatal.

En la Fundación Cardioinfantil, el programa de optimización de tratamiento antibiótico se inició en el 2018, fue liderado por el grupo de infectología pediátrica de la institución y conformado por un representante de microbiología, uno de farmacia y uno de epidemiología; sin embargo, desde su creación no se tienen datos de sus desenlaces en especial en la unidad neonatal.

Es así como el estudio compara los diferentes desenlaces, teniendo en cuenta datos obtenidos entre el 2016 y el 2017, cuando aún no se implementaban las rondas PROA vs pacientes discutidos en rondas PROA desde su creación.

Se establecieron dos grupos con igual cantidad de pacientes 100 vs 101 respectivamente, y se encontró una amplia diferencia en ambos grupos como se describe en la tabla 1 y 2. Sin embargo, es importante resaltar que en las rondas PROA se discutieron una gran proporción de casos de recién nacidos a término y pretérmino; estos últimos, por su condición, requieren una mayor estancia hospitalaria y riesgo de infección.

En la literatura, se describe que las rondas PROA disminuyen el uso de antibióticos y, por ende, la resistencia antibiótica. Rodríguez-Baño y colaboradores realizaron un estudio de la implementación de programas de optimización de antibióticos en

hospitales españoles, en los que se recurre al consenso para definir los objetivos de los PROA, entre los que plantea mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones y minimizar los efectos adversos asociados al uso de antimicrobianos, incluyendo las resistencias. En contraste al estudio descrito, se muestra un aumento del porcentaje de resistencia antibiótica posterior a la implementación del programa PROA; sin embargo, se resalta para este período una mayor rigurosidad y tamizaje de colonización antimicrobiana, para lo cual se instauró la toma de cultivo rectal a todo recién nacido que ingrese a la unidad neonatal.

Es importante resaltar que el objetivo principal de la ronda PROA es regular el uso de antibióticos en UCIN, además de guiar el diagnóstico y el tratamiento adecuados de la sepsis con cultivos negativo y la disminución del uso empírico de vancomicina.(2) Estos grupos deben funcionar como instrumentos de ayuda en la toma de decisiones sobre el uso de antimicrobianos (7).

Teniendo en cuenta lo anterior, se compararon los usos antes y después de la implementación de rondas PROA de diferentes antibióticos, entre ellos los de amplio espectro como la vancomicina, y se encontró un aumento en su uso de 12.8% a 23% tras la implementación de las rondas PROA en la unidad. Este aumento está en concordancia con los aislamientos microbiológicos descritos con un aumento en el aislamiento de *S. epidermidis* que tiene resistencia natural a la oxacilina, por lo cual la vancomicina es una mejor opción.

Cuando se revisa la positividad de *S. aureus*, se evidencia que tras la implementación de las rondas PROA, su detección es menor (de 4,63% a 3.2%). Con relación a las bacterias Gram negativas, en especial *E. coli*, se observa una disminución posterior a la implementación de rondas PROA, un efecto similar ocurre para *Enterococcus faecalis*.

La literatura china, en especial el estudio de Chunmei Lu y colaboradores. encuentran un impacto en relación a los reingresos por infección, sepsis de aparición tardía (duración de la estancia), enterocolitis necrotizante y muerte en recién nacidos de 32 semanas de gestación o menos y la prevalencia de

colonización por organismos multirresistentes (4); sin embargo, de acuerdo al estudio presentado no se describen de manera separada los recién nacidos pretérminos menor de 32 semanas vs aquellos mayores, siendo esto quizá un factor de confusión que lleve a los resultados obtenidos en donde se elevaron los días de estancia hospitalaria y uso de antibiótico, además de aumento de factores de riesgo para infección fúngica, pudiendo ser esta una razón por la que se detectan en mayor proporción aislamiento de hongos en nuestro estudio.

Es importante resaltar como los pacientes discutidos en ronda PROA posterior a su implementación, tenían diagnóstico principal de prematurez y cardiopatía congénita versus sepsis tardía, como se evidencia previo a la implementación de las rondas PROA, lo cual podría influir en la duración del manejo antibiótico y comorbilidades asociadas; en menor proporción se presentan otros diagnósticos como asfixia en donde el uso de antibióticos en su mayoría es de manera profiláctica y el tiempo de duración del mismo se disminuye, considerando que en su mayoría van a cursar con hemocultivos negativos.

Otro aspecto que se resalta es la presencia del infectólogo en los programas PROA, lo que ha demostrado mejorar la terapia antimicrobiana, reducir el consumo de antimicrobianos (medido por dosis diarias definidas- DDD, y por tiempo de duración de la terapia -DOT, por sus siglas en inglés), disminuir los costos, la estancia hospitalaria, mortalidad y la presencia de bacterias multirresistentes.(11). Con respecto a la mortalidad a pesar de describirse un ligero aumento de la tasa de mortalidad, en su mayoría influenciada por aumento en comorbilidades como lo son anomalías congénitas, resaltándose la presencia de cardiopatías congénitas que condicionan un factor adicional que influye en la aparición de infecciones en los recién nacidos, es así que se hace de vital importancia un estudio adicional en donde se pudieran clasificar los pacientes según presencia o no de diferentes comorbilidades que aumenten las tasas de mortalidad, pudiendo esto mismo dar unos datos más exactos del impacto de la implementación de rondas PROA.

Se destaca como se disminuye la proporción de pacientes que se presentan con diagnóstico principal choque séptico posterior a la implementación de rondas PROA

viéndose una disminución de 4.95% a 1%, traduciéndose posiblemente en disminución de costos de atención asociados y probabilidad de muerte asociada, siendo este desenlace uno de los descritos en la literatura como uno de los objetivos con la creación e implementación de las rondas PROA, pero aún haría falta un estudio más exhaustivo en cuanto a costos posterior a la creación de rondas PROA en la institución para tener datos cuantitativos e impacto de los mismos, ya que en este estudio no se tienen datos con respecto a costos en atención en salud.

Con respecto a otros desenlaces descritos por Chunmei Lu y colaboradores, el estudio demuestra resultados similares en cuanto a la disminución en la aparición de sepsis tardía, con un descenso de 48% respecto a 21% posterior a la implementación de rondas PROA en la unidad.

De acuerdo con los autores ya mencionados, también se evidencia un descenso en la proporción de enterocolitis necrotizante de 16.8% a 9%, posiblemente debido a un uso y duración más regulados de antibióticos, guiado en su mayoría por la presencia y positividad de los cultivos y de las resistencias antibióticas descritas en los antibiogramas.

Finalmente, Hegewish-Taylor y colaboradores revisaron 147 estudios publicados entre 1985 y 2019, en los que se hace manifiesto que en dieciocho países publicaron iniciativas hospitalarias de uso racional de antibióticos de los cuales la mitad se implementaron en ciudades capitales de Brasil, Argentina, Colombia, Cuba, México y Chile. Estos autores concluyen que es necesario desarrollar más programas que permitan replicar los resultados de países desarrollados. (12)

Es así como los hallazgos descritos en esta investigación evidencian que hacen falta más estudios que describan los desenlaces a largo plazo, de modo que sea posible describir el impacto de las rondas PROA, no solo para un uso más racional de antibióticos y, por ende, la reducción de resistencias, sino también en indicadores de la unidad neonatal y en aspectos económicos de las mismas. Esto permitirá replicar en otras instituciones el uso rutinario de las rondas PROA como una estrategia sostenible y de alto impacto en las unidades neonatales del país, para mitigar y disminuir la aparición de gérmenes resistentes.



## 10. Conclusiones y recomendaciones

Las rondas PROA, también conocido como programa de optimización de antimicrobianos, es una estrategia para guiar el manejo antibiótico, evitando el uso indiscriminado y la creación de resistencias antimicrobianas que llevan a aparición de microorganismos multirresistentes en las unidades neonatales.

Teniendo en cuenta la ausencia de datos desde su implementación en la Fundación Cardioinfantil desde el 2018, en este estudio se evaluaron diferentes desenlaces antes y después de la implementación del programa PROA en la unidad. Por medio de este, se encontraron ciertas diferencias con respecto a la literatura internacional, en especial en cuanto a la duración del manejo antibióticos y la estancia hospitalaria; sin embargo, se debe resaltar que los pacientes valorados pre y post rondas PROA difieren en cuanto a características demográficas, en especial en cuanto a edad gestacional y condiciones clínicas, dado que se realiza en un hospital de referencia de alta complejidad sin atención de partos.

Además, se encontró una mayor proporción de recién nacidos pretérminos después del 2018, lo que implica, de manera secundaria, un factor de riesgo mayor para la aparición de infecciones. También se ve un aumento de la complejidad de los pacientes atendidos en la unidad después del 2018, en su gran mayoría con comorbilidades quirúrgicas, así como una mayor proporción de pacientes con cardiopatías congénitas en quienes se puede aumentar el riesgo a contraer infecciones o ser colonizados por diferentes microorganismos.

En cuanto al uso de antibióticos, la literatura describe que uno de los objetivos de los programas PROA es una disminución en el uso de antibióticos de amplio espectro que condiciona la aparición a largo plazo de resistencias microbianas; sin embargo, no se evidenció una disminución del porcentaje de uso de antimicrobianos de amplio espectro como vancomicina y meropenem, casi encontrándose un uso similar antes y posterior a la implementación del programa PROA en la institución. Se resalta que la mayoría los pacientes del estudio, son recién nacidos que vienen remitidos de otras unidades neonatales, donde han estado expuestos a una flora bacteriana diferente y, previamente, les han suministrado antimicrobianos de

primera y segunda línea de manejo, lo que conduce a una mayor susceptibilidad a aparición de resistencias antimicrobianas.

En otros desenlaces, se resalta la disminución de bacterias como el *S. aureus*, la *E. coli* y el *Enterococcus faecalis* en la institución con la implementación de rondas PROA, además de la disminución en la aparición de enterocolitis necrotizante tras la implementación del programa en la UCIN, lo que concuerda claramente con lo descrito en la literatura americana, europea y asiática, cuyo desenlace es la implementación del programa PROA en las diferentes unidades de cuidado intensivo neonatal.

Sin embargo, no se percibe lo mismo con respecto a la mortalidad en los dos grupos pre y post rondas PROA. En general, la mortalidad asociada a infección es baja, lo que sí se destaca es una disminución en la presentación de los cuadros infecciosos como choque séptico, lo que genera mejores desenlaces a largo plazo y una disminución en las complicaciones asociados este que, de manera secundaria, podría influir en los costos asociados a la atención en salud.

Es necesario realizar nuevos estudios con una mejor diferenciación de la población, en especial teniendo en cuenta la prematurez y factores de riesgo asociados como las anomalías congénitas, cardiopatías congénitas u otras condiciones que puedan ser factores de confusión, en especial en las unidades neonatales de alta complejidad, en donde la flora bacteriana suele ser más agresiva y variada con respecto a otras unidades neonatales.

Finalmente, se resalta el efecto positivo de las rondas PROA en cuanto a disminución de gérmenes como el *S.aureus* y *E. coli* gérmenes comúnmente encontrados en las unidades neonatales, además de otros desenlaces como la aparición de enterocolitis necrotizante, mortalidad y uso de antimicrobianos de amplio espectro.

## 11. Referencias

1. Clatworthy AE, Pierson E, Hung DT. Targeting virulence: A new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat Chem Biol.* 2007;3(9):541–8.
2. Katz S, Banerjee R, Schwenk H. Antibiotic Stewardship for the Neonatologist and Perinatologist. *Clin Perinatol.* 2021;48(2):379–91.
3. Berezin EN, Solórzano F. Gram-negative infections in pediatric and neonatal intensive care units of Latin America. *J Infect Dev Ctries.* 2014;8(8):942–53.
4. Lu C, Liu Q, Yuan H, Wang L. Implementation of the Smart Use of Antibiotics Program to Reduce Unnecessary Antibiotic Use in a Neonatal ICU: A Prospective Interrupted Time-Series Study in a Developing Country. *Crit Care Med.* 2019;47(1):E1–7.
5. Centro CDS. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. *Rev Panam Salud Pública.* 2001;10(4):284–93.
6. Triana LM, Guerrero C, Leal AL. Boletín Epidemiológico Resistencia Bacteriana Boletín epidemiológico Resistencia Bacteriana año 2014. 2014;3–16.
7. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(1).
8. Dellit TH. Summary of the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin Pract.* 2007;15(4):263–4.
9. McQuillen DP, Petrak RM, Wasserman RB, Nahass RG, Scull JA, Martinelli LP. The value of infectious diseases specialists: Non-patient care activities. *Clin Infect Dis.* 2008;47(8):1051–63.
10. Smithhart W, Wyckoff MH, Kapadia V, Jaleel M, Kakkilaya V, Brown LS, et al. Delivery room continuous positive airway pressure and pneumothorax. *Pediatrics.* 2019;144(3).
11. Morphology TC. No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における健康関連指標に関する共分散構造分析Title. :1–59.
12. Hegewisch-Taylor J, Dreser-Mansilla A, Romero-Mónico J, Levy-Hara G. Antimicrobial stewardship in hospitals in Latin America and the Caribbean: A scoping review. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal.* 2020;44(1):1–11.

