

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**USO DE CEFTRIAXONA INTRAMUSCULAR EN RECIÉN NACIDOS
POTENCIALMENTE SÉPTICOS ASINTOMÁTICOS**

Por

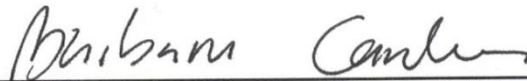
DRA. DIANA EDITH GÓMEZ CONTRERAS

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

FEBRERO, 2017

**USO DE CEFTRIAXONA INTRAMUSCULAR EN RECIÉN NACIDOS
POTENCIALMENTE SÉPTICOS ASINTOMÁTICOS**

Aprobación de la tesis:



Dr. med. Bárbara Graciela Cárdenas del Castillo
Director de tesis



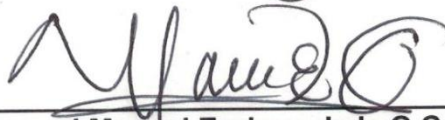
Dr med. Isaías Rodríguez Balderrama
Co-director de tesis



Dr med. Adriana Nieto Sanjuanero
Jefe de Enseñanza



Dr. Arturo Gerardo Garza Alatorre
Jefe de servicio de Medicina Crítica Pediátrica



Dr. med Manuel Enrique de la O Cavazos
Jefe de departamento de Pediatría



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme la vida, colocarme en un hogar con mucho amor y por todas las bendiciones recibidas.

A mi madre, por regalarme su apoyo incondicional, por su ternura y firmeza para ayudarme a encontrar mi camino.

A mi padre, por ser un gran ejemplo, por otorgarme lo mejor de él y siempre creer en mí.

A mi hermana, por ser mi compañera de vida, que me ha enseñado a no desistir.

A mi esposo, por su amor y comprensión en esta etapa tan importante de mi vida.

A mis viejos amigos y a mis nuevos amigos, con quienes he compartido muchas experiencias que me hicieron crecer.

A todos mis profesores, por compartir su conocimiento y prepararme para mi vida profesional.

A todas aquellas personas con las que he coincidido en mi camino y han tenido un impacto en mi vida.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	5
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	13
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	15
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	17

Capítulo VI

6. RESULTADOS..... 23

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN..... 37

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN..... 46

Capítulo IX

9. ANEXOS..... 47

9.1 Protocolo Institucional Para Pacientes Potencialmente Sépticos
2015..... 38

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA 48

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 56

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características demográficas de la población.	24
2. Falla al tratamiento.	29
3. Causas de falla al tratamiento	30
4. Eventos Adversos	31
5. Reingresos hospitalarios	32
6. Accesos venosos	33

INDICE DE GRÁFICAS

Gráfica	Página
1. Días de Estancia Intrahospitalaria	34
2. Costo total del internamiento por paciente	36

LISTA DE ABREVIATURAS

RN: Recién Nacido

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

UCIREN: Unidad de Cuidados Intermedios del Recién Nacido

IV: intravenoso

IM: intramuscular

SPSS: Paquete Estadístico para las ciencias sociales

IBM Corp: International Business Machines Corporation

OMS: Organización Mundial de la Salud

RNV: Recién Nacidos Vivos

E. coli: *Escherichia coli*

H. influenzae: *Haemophilus influenzae*

S. agalactiae: *Streptococcus agalactiae*

GBS: Estreptococo del Grupo B

L. monocytogenes: *Listeria monocytogenes*

lpm: latidos por minuto

cel/mm³: células por milímetro cúbico

BHC: Biometría Hemática Completa

PCR: Proteína C Reactiva

mg/kg/día: miligramos por kilogramo al día

EUA: Estados Unidos de América

CIM: Concentración Inhibitoria Mínima

TMP-SMX: Trimetoprim-Sulfametoxazol

VO: vía oral

S. pneumoniae: *Streptococcus pneumoniae*

SDG: semanas de gestación

g: gramo

mg/dl: miligramo por decilitro

RPM: Ruptura Prematura de Membranas

hrs: horas

n: número

DE: desviación estándar

DEIH: días de estancia intrahospitalaria

FDA: Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos de América

etc.: etcétera

SNC: Sistema Nervioso Central

PL: punción lumbar

CAPITULO I

1. RESUMEN

Las infecciones severas continúan siendo una de las causas principales de muerte neonatal a nivel mundial. Una de las medidas para disminuir la tasa de mortalidad por sepsis en el recién nacido (RN) es reconocer a los pacientes con factores de riesgo para sepsis temprana, ingresarlos a la unidad de cuidados intensivos (UCIN) o cuidados intermedios neonatales (UCIREN) e iniciar un esquema de antibiótico empírico usualmente ampicilina más algún aminoglucósido intravenoso por 7 a 10 días. En países con recursos limitados, en muchas de las ocasiones este manejo puede ser difícil de realizar, por barreras socioeconómicas de las familias afectadas, por falta de espacio intrahospitalario, por falta de recursos tanto materiales como humanos para cumplir con esta medida.

Debido a necesidades propias del servicio de neonatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el 2015 se cambió el protocolo de manejo institucional de los recién nacidos potencialmente sépticos asintomáticos; utilizando un esquema antibiótico con ceftriaxona 50 mg/kg intramuscular cada 24 horas por 3 días.

Objetivo

Comparar la eficacia de ceftriaxona intramuscular contra ampicilina / amikacina intravenosa en el tratamiento del recién nacido potencialmente séptico asintomático.

Material y Métodos

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, ambispectivo, no ciego; que se realizó en la unidad de cuidados intermedios del recién nacido (UCIREN) del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” del 01 marzo 2016 al 31 diciembre 2016. En el cual se agruparon dos cohortes: la primera es una cohorte histórica en la cual se revisaron expedientes de recién nacidos, que se atendieron entre los años 2013 a 2014, pero que recibieron tratamiento antibiótico con ampicilina y amikacina intravenosa (IV) por siete días. Esta cohorte se comparará con los pacientes de la cohorte ambispectiva, en la cual se revisarán expedientes de los pacientes que se internen en UCIREN con el diagnóstico de potencialmente séptico y se utilizó ceftriaxona intramuscular (IM) por 3 días, como lo estipula el protocolo institucional de recién nacido potencialmente séptico actualmente utilizado en la unidad de cuidados intermedios del recién nacido (UCIREN).

Análisis Estadístico

Se construyó una base de datos exclusivo para el estudio, en el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 21.0.0.0 edición de 32

bits, International Business Machines Corporation (IBM Corp) 2012; se utilizó la Chi-cuadrada de Pearson para analizar variables cualitativas y la T de Student para variables independientes para analizar variables cualitativas; con un intervalo de confianza de 95%, se tomó el valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

De las dos cohortes se recabaron datos demográficos, sin embargo no hubo diferencia significativa en las dos cohortes de ampicilina/amikacina y ceftriaxona en cuanto a género, edad gestacional, edad materna, vía de nacimiento, control prenatal, ruptura prematura de membranas y factor de riesgo presente para sepsis temprana.

Seis pacientes (8.2%) de la cohorte de ampicilina/amikacina presentaron falla al tratamiento, mientras que tres pacientes (4.1%) de la cohorte de ceftriaxona tuvieron falla al tratamiento; sin embargo este resultado fue no significativo ($p=0.247$)

En cuanto a los efectos adversos reportados; de la cohorte de ampicilina/amikacina cinco pacientes presentaron hiperbilirrubinemia y dos pacientes presentaron multipunción periférica. De la cohorte de ceftriaxona dos pacientes presentaron hiperbilirrubinemia y ninguno presentó multipunción periférica. Estos resultados fueron no significativos con una $p=0.177$.

Los pacientes en la cohorte de ampicilina/amikacina tuvieron una duración media del internamiento hospitalario de 4.7 días a comparación de la cohorte de

ceftriaxona en los que la media del internamiento fueron 3.5 días. Esta diferencia resulto significativa con $p=0.001$.

En cuanto al costo del internamiento, en la cohorte de ampicilina/amikacina el costo total del internamiento por paciente fueron 22 229.36 pesos, mientras que en la cohorte de ceftriaxona fue de 15 092.35 pesos. Esta diferencia si resultó significativa con una $p=0.000$.

Conclusiones

El protocolo de manejo institucional actual, en el cual se da tratamiento con ceftriaxona intramuscular para pacientes recién nacidos potencialmente sépticos asintomáticos tiene la misma eficacia que el uso de ampicilina más amikacina intravenoso.

El uso de ceftriaxona intramuscular se ha traducido en disminución de días de estancia intrahospitalaria en los recién nacidos potencialmente sépticos asintomáticos, así como en un ahorro económico en nuestra población de estudio, tanto para el hospital como las familias de estos pacientes, sin poner en riesgo la salud de éstos.

CAPITULO II

2. INTRODUCCIÓN

Los primeros 28 días de vida que comprende el periodo neonatal es el tiempo más vulnerable para la supervivencia de un niño (1). La mortalidad neonatal está tomando gran importancia porque está aumentando la proporción de muertes neonatales que aporta a la tasa de mortalidad de los menores de 5 años (1,2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reportado que la tasa de mortalidad neonatal disminuyó de 33 muertes por 1000 recién nacidos vivos (RNV) en 1990 a 20 en el 2013 (1). En cuanto a número de muertes neonatales disminuyó de 4.7 millones en 1999 a 2.8 millones de muertes neonatales en el 2013 (1,2,3,4,5,6). Sin embargo, la disminución de la mortalidad neonatal de 1990 a 2013 ha sido más lenta que la mortalidad postnatal: cuarenta por ciento contra cincuenta y seis por ciento (1,2).

Es por esto que, el porcentaje de muertes neonatales va en aumento, reportándose que en 1990 las muertes neonatales aportaban el 30% de la

mortalidad en menores de 5 años, y ahora se estima que el porcentaje de muertes neonatales contribuye en el 44% de las muertes en los menores de 5 años de edad y sigue en aumento (1,2,5,6,7).

En México se redujo la cantidad de muertes neonatales de 41 000 en 1990 a 15 000 muertes neonatales, traducido en una tasa de mortalidad que disminuyó de 17 por cada 1000 RNV en 1990 a 7 por cada 1000 RNV en el 2013 (1). Sin embargo, en 1990 el 36.6% de las muertes en menores de 5 años eran neonatales a comparación del 2013 donde aumenta al 50% de las muertes (1).

La mayor parte de las muertes neonatales son prevenibles (1,2,5): el 35% fueron debidas a complicaciones de parto prematuro, el 24% por complicaciones intraparto y el 15% por sepsis, aportando 2.1 millones de muertes de las 2.8 millones de muertes neonatales reportadas en el 2013 (1,2,5).

Alrededor de tres cuartas partes de las muertes neonatales ocurren en el periodo neonatal temprano (1,2). Se ha reportado que los primeros siete días son los más críticos para la supervivencia neonatal (1,5,7). En 2013, casi un millón de neonatos (36%) murieron el día que nacieron y cerca de otro millón (37%) murió en los siguientes seis días postnatales, mientras que los 0.8 millones de muertes neonatales restantes (27%) ocurrieron entre el día 7 y 27 de vida postnatal (1).

La sepsis es una de las principales causas de mortalidad neonatal (1,3,4,7,8), la cual por sí sola aporta 0.6 millones de muertes neonatales cada año (9), así mismo es de gran importancia dado que presenta un alto grado de letalidad,

aumento considerable en los días de estancia hospitalaria y en los gastos económicos derivados de su atención (7). Se ha documentado que la exposición a infecciones neonatales es un gran contribuyente para daño y discapacidad en los sobrevivientes, especialmente en los neonatos prematuros (5,8). La definición de sepsis temprana es la sepsis que se presenta en los primeros 3 a 7 días posterior al nacimiento (7,8,10). Siete días es típicamente utilizado para la sepsis por estreptococo del grupo B (GBS) (8).

Debido a que la sepsis temprana es transmitida durante el parto o poco tiempo antes, de la madre colonizada en el sitio genital a su hijo (8,10), se han implementado varias intervenciones preventivas contra infecciones neonatales, incluyendo la inmunización a las mujeres embarazadas contra toxoide tetánico, alimentación al seno materno temprana y exclusiva, uso de partos limpios, corte de cordón umbilical con técnica estéril y éstos se han incorporado en la mayoría de los programas de salud (4).

El mecanismo de transmisión de la sepsis temprana es siempre vertical, caracterizada por la posible existencia de complicaciones obstétricas consideradas como factores de riesgo, los microorganismos causantes se localizan en el canal vaginal, la infección se produce por vía ascendente al final de la gestación o por colonización durante el parto e inicia en las primeras 72 horas, frecuentemente de forma subaguda con una mortalidad variable de hasta el 30% (7).

Los agentes etiológicos de la sepsis temprana neonatal, son aquellos que se encuentran colonizando el tracto genital de la madre (7,8,10). Los agentes

etiológicos más frecuentemente reportados en la sepsis temprana son en su gran mayoría gram negativos (>60%) representado por *Escherichia coli* (*E. coli*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) y gram positivos en un 38%, siendo los más frecuentes *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*), también conocido como estreptococo del grupo B (GBS), *Streptococcus spp.* y en menor medida *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) (3,7,10,11).

La sepsis temprana puede ser diagnosticada en base a signos clínicos inespecíficos y el aislamiento de un patógeno de un lugar estéril (8). Los síntomas iniciales de sepsis son usualmente sutiles, pero el curso clínico puede ser fulminante, por lo que el neonatólogo a menudo inicia con el tratamiento antibiótico tan pronto se tenga la mínima sospecha de sepsis temprana (8).

La rápida detección de las infecciones neonatales y el inicio del tratamiento apropiado es indispensable para minimizar la morbilidad y mortalidad neonatal (12). Los recién nacidos que cursan con sepsis temprana, frecuentemente tienen uno o más factores de riesgo identificables (12). Es por esto que es de suma importancia conocer e identificar los factores de riesgo neonatal para sepsis temprana (7,12,13). Se han encontrado los siguientes factores de riesgo para sepsis temprana: prematurez, ruptura prematura de membranas de más de 18 horas, infección materna, bacteriuria materna, colonización materna de GBS, fiebre materna mayor a 38°C intraparto, sospecha de corioamnionitis o corioamnionitis confirmada, cavidad uterina caliente o fétida y recién nacido fétido o caliente al momento del nacimiento (7,10,12,14,15).

Cuando la temperatura corporal de la mujer gestante en trabajo de parto se eleva por arriba de los 38°C, se tiene que plantear la sospecha de infección intraamniótica (14,15). La corioamnionitis se presenta con una frecuencia del 0.5 al 10%, y se admite su diagnóstico intraparto cuando hay fiebre materna mayor a 38°C más uno o más de los siguientes signos: frecuencia cardiaca materna mayor de 100 latidos por minuto (lpm), frecuencia cardiaca fetal mayor a 160 latidos por minuto (lpm), irritabilidad uterina, sensibilidad a la movilización uterina, líquido amniótico fétido y/o purulento y recuento leucocitario materno mayor a 15 000 células por milímetro cúbico (cel/mm³) (14,15).

Las guías de práctica clínica usualmente recomiendan la administración de antibioticoterapia empírica a los recién nacidos con buena apariencia clínica que se encuentren en riesgo para sepsis temprana (8,12,16). Se recomienda realizar estudios de laboratorio que consisten en: biometría hemática completa (BHC), hemocultivo y algún reactante de fase aguda como proteína C reactiva (PCR) o procalcitonina; así como iniciar antibioticoterapia empírica a los neonatos expuestos a corioamnionitis o factores de riesgo para sepsis (7,8,12,13,16,17).

Las guías de la OMS recomiendan que los neonatos con posible infección bacteriana o riesgo de infección bacteriana se ingresen hospitalariamente y se inicie algún esquema de antibiótico empírico siendo el esquema de primera línea: ampicilina a 100 miligramos por kilogramo al día (mg/kg/día) dividido en dos dosis junto con algún aminoglucósido, con la dosis ajustada para la edad gestacional, por vía intravenosa (IV) por 7 a 10 días (3,4,6,9,18,19,20,21).

Sin embargo, en varios países de bajos ingresos o ingresos medios este esquema a menudo no se encuentra disponible, o es inaccesible o inaceptable para las familias, (4,9,18,22) ya que los costos se elevan notablemente con cada día de estancia intrahospitalaria, así como el uso y mantenimiento de una vía intravenosa periférica por varios días aumenta el riesgo de multipunción y con ello, las infecciones nosocomiales, todo esto aunado a la escases de recursos materiales y de personal de la salud en los sistemas públicos de salubridad (23).

Existen varios estudios en los que se propone un régimen antibiótico simplificado en recién nacidos potencialmente sépticos, en los cuales se ha encontrado igual de eficacia que el régimen actual (3,4,9,11,16,18,22). En estos se escoge un antibiótico simple, seguro, de fácil administración, barato y efectivo para el tratamiento de la sepsis neonatal (11,16,18,22,24).

Un estudio en Estados Unidos de América (EUA) en el año 2000, estudió un régimen acortado de ampicilina más gentamicina intravenosa (IV) intrahospitalaria por tres días, para posteriormente continuar tratamiento antibiótico intramuscular (IM) con ceftriaxona en pacientes ambulatorios para completar su tratamiento contra sepsis temprana en recién nacidos (11). Encontraron que una dosis diaria de ceftriaxona IM alcanza niveles plasmáticos que exceden la concentración inhibitoria mínima (CIM) de un amplio rango de patógenos, incluyendo GBS (11). No hubo falla al tratamiento ni efectos adversos mayores asociados al uso de ceftriaxona intramuscular en recién nacidos (11,16). Concluyen que, comparado con la terapia tradicional de ampicilina más

gentamicina, el tratamiento acortado representa un ahorro económico tanto para las familias y como para los hospitales (11,22).

Un segundo estudio realizado en Pakistán en el 2012 compara el uso de tres regímenes antibióticos para el tratamiento de infecciones bacterianas serias en recién nacidos y lactantes de manera ambulatoria: el primero penicilina procaínica más gentamicina intramuscular (IM) por 7 días; el segundo ceftriaxona IM por 7 días; y el tercero trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) vía oral (VO) más gentamicina IM por 7 días (18). Encontraron que no hubo diferencia significativa en el porcentaje de pacientes con falla al tratamiento entre los grupos de ceftriaxona contra penicilina procaínica más gentamicina (18). Además de que hubo más abandono al tratamiento en el grupo de penicilina procaínica más gentamicina a comparación del grupo de ceftriaxona (18). Y no se reportaron eventos adversos mayores con el uso de ceftriaxona IM en recién nacidos y lactantes (18).

En otro estudio realizado en Malawi en el 2014, se realizaron cultivos de los pacientes de 0 a 59 días de edad con meningitis, encontrando que los principales agentes causales en menores de 7 días eran estreptococo del grupo B (45%), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) (21.7%) y salmonella (11.7%). (3) Se reportó que la susceptibilidad de dichas cepas a ceftriaxona fue del 99.9% a comparación de penicilina procaínica más gentamicina la cual fue el 91% . (3) Se reportó que *S. pneumoniae*, fue resistente a penicilina en un 6.5%, mientras que fue 100% susceptible a ceftriaxona. (3) Y se encontró que la susceptibilidad de las bacterias gram negativas a gentamicina fue del 86% a comparación de

ceftriaxona en un 97% con una significancia estadística (p 0.020). (3)
Concluyeron que la ceftriaxona otorga una mejor cobertura a comparación de penicilina procaínica más gentamicina en meningitis para pacientes de 0 a 59 días de vida (3).

Así mismo la OMS recomienda utilizar ampicilina con aminoglucósido ó ceftriaxona/cefotaxima según disponibilidad como primer línea de tratamiento para sepsis temprana y/o meningitis lactantes de 0 a 59 días de edad (3,6,19,20,21). Del mismo modo, la OMS recomienda que en dado caso de que en los pacientes con factores de riesgo para sepsis temprana presenten empeoramiento o no mejoría en las primeras 48 horas, se haga cambio a alguna cefalosporina de tercera generación (3,19,20,21). Debido a esto, hay más estudios realizándose para comparar la superioridad de ceftriaxona sobre ampicilina más aminoglucósidos como tratamiento para sepsis temprana y/o meningitis neonatal (3).

Debido a estas evidencias en la literatura científica, a partir del año 2015 se decidió cambiar el protocolo de manejo institucional para recién nacidos sin signos clínicos de sepsis pero con factores de riesgo perinatales para sepsis temprana, utilizando un curso acortado de antibioticoterapia intrahospitalaria que consiste en ceftriaxona intramuscular por tres días, mediante supervisión médica y posteriormente evaluación para egreso hospitalario (25).

CAPITULO III

3. HIPÓTESIS

Hipótesis Alterna:

Primera: Ceftriaxona intramuscular es igual de efectiva que la combinación de ampicilina / amikacina para combatir la sepsis temprana en el recién nacido potencialmente séptico asintomático.

Segunda: Ceftriaxona intramuscular no provoca más eventos adversos graves que el uso de ampicilina / amikacina en neonatos.

Tercera: Ceftriaxona disminuye los días de estancia intrahospitalaria a comparación de ampicilina / amikacina cuando se usa como esquema para combatir sepsis temprana en el recién nacido potencialmente séptico asintomático.

Hipótesis Nula

Primera: Ceftriaxona intramuscular es menos efectiva que la combinación de ampicilina / amikacina para combatir la sepsis temprana en el recién nacido potencialmente séptico asintomático.

Segunda: Ceftriaxona intramuscular provoca más eventos adversos graves que el uso de ampicilina / amikacina en neonatos.

Tercera: Ceftriaxona no disminuye los días de estancia intrahospitalaria a comparación de ampicilina / amikacina cuando se usa como esquema para combatir sepsis temprana en el recién nacido potencialmente séptico asintomático.

CAPITULO IV

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Comparar la efectividad de ceftriaxona intramuscular contra ampicilina / amikacina intravenosa en el tratamiento del recién nacido potencialmente séptico asintomático.

Objetivo Específico

Primero: Documentar los casos de falla al tratamiento en cada una de las cohortes

Segundo: Identificar las causas de fallo al tratamiento en cada una de las cohortes.

Tercero: Reportar los efectos adversos por el uso de ceftriaxona intramuscular en el recién nacido.

Cuarto: Documentar los reingresos hospitalarios, en cada una de las cohortes.

Quinto: Describir el tipo de acceso venoso utilizado en cada una de las cohortes.

Sexto: Cuantificar los días de estancia intrahospitalaria en la unidad de cuidados intermedios y/o intensivos neonatales, en cada una de las dos cohortes.

Séptimo: Calcular el gasto total por internamiento en cada una de las dos cohortes.

CAPITULO V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, ambiespectivo, no ciego; que se realizó en la unidad de cuidados intermedios del recién nacido (UCIREN) del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” del 01 marzo 2016 al 31 diciembre 2016.

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León el día 19 de abril del 2016 con la clave PE16-00004.

Del mismo modo, se obtuvo dictamen favorable por la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León el día 19 de abril del 2016.

El tamaño de la muestra se calculó en base a población infinita o desconocida, heterogeneidad del 50%, con un intervalo de confianza del 95% y un error

muestral menor a 0.05; obteniéndose una muestra necesaria de 73 pacientes por grupo.

Criterios

Criterios de Inclusión: todos los recién nacidos mayores de 35 semanas de gestación (SDG) y de peso mayor a 2 000 gramos (g), que hayan ingresado a la Unidad de Cuidados Intermedios del Recién Nacido (UCIREN) del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2016; con los diagnósticos de potencialmente séptico por uno o más antecedentes perinatales de sospecha de sepsis como son: parto fortuito en un ambiente contaminado, fiebre materna periparto, determinada como la toma de temperatura axilar mayor a 38°C en las 24 horas previas al nacimiento; cavidad uterina caliente, reportado verbalmente por el ginecólogo que atendió el parto; producto fétido, reportado verbalmente por el ginecólogo, neonatólogo o pediatra que atiende al paciente al nacimiento; cavidad uterina fétida, reportada verbalmente por el ginecólogo; corioamnionitis clínica, definida como fiebre materna >38°C asociada al menos a uno de los siguientes signos: taquicardia materna (mayor a 100 lpm), taquicardia fetal (mayor a 160 lpm), irritabilidad / sensibilidad uterina a la movilización durante la exploración ginecológica, líquido amniótico purulento o fétido y leucocitosis materna (BHC con más de 15 000 leucocitos por milímetro cúbico) (14).

Criterios de Exclusión: recién nacido con datos clínicos sugestivos de sepsis como pueden ser: fiebre, taquicardia, intolerancia a la vía oral, cambios de coloración en piel, taquipnea, apnea, alteración del estado de la conciencia,

dificultad respiratoria o cualquier otro dato de respuesta inflamatoria sistémica. Pacientes con alteración en cualquiera de los parámetros de la primera muestra de biometría hemática (leucocitosis $> 30\ 000\ \text{cel}/\text{mm}^3$, leucopenia $< 5\ 000\ \text{cel}/\text{mm}^3$, neutrofilia $> 26\ 000\ \text{cel}/\text{mm}^3$, neutropenia $< 3\ 000\ \text{cel}/\text{mm}^3$, linfocitosis $> 11\ 000\ \text{cel}/\text{mm}^3$, linfopenia $< 2\ 000\ \text{cel}/\text{mm}^3$, plaquetopenia $< 150\ 000\ \text{cel}/\text{mm}^3$) (26). Proteína C reactiva alterada ($> 1\ \text{mg}/\text{dl}$). Recién nacido con alguna enfermedad congénita conocida de mal pronóstico para la vida, o alguna enfermedad congénita que amerite uso de una vía central para administración de medicamentos o soluciones intravenosas. Recién nacidos con trisomías 13, 18, 21.

Criterios de Eliminación: expedientes incompletos o no documentados adecuadamente, o pacientes en los que no se haya seguido adecuadamente el protocolo de manejo institucional.

Diseño

Se trata de un estudio de cohortes ambiespectivo.

Cohorte Histórica: en la cual se revisaron expedientes de recién nacidos con los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados, que se atendieron entre el periodo comprendido del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2014, y recibieron tratamiento según los protocolos de manejo institucional de esos años del área de UCIREN del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el que consistía en la administración de ampicilina a $100\ \text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ cada 12 horas y amikacina $15\ \text{mg}/\text{kg}/\text{dosis}$ cada 24 horas intravenosa (IV) por 5- 7 días.

Cohorte ambispectiva: se revisaron expedientes de los pacientes que se internen en UCIREN, que se atendieron entre el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2016 con el diagnóstico de potencialmente sépticos y recibieron tratamiento según los nuevos protocolos de manejo institucional del área de UCIREN del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el que consiste en la administración de ceftriaxona 50 mg/kg/dosis cada 24 horas intramuscular (IM) por 3 días.

Se documentó en una hoja de recolección de datos, variables demográficas como son: sexo, edad gestacional, peso al nacimiento, edad materna, control prenatal, vía de nacimiento, número de gesta, si hubo ruptura prematura de membranas (RPM), días de administración del antibiótico utilizado, parámetros de laboratorio de infección: BHC y PCR, las cuales se tomarán a las 6-8 horas (hrs) de vida y posteriormente a las 72 horas de vida, tal y como marca el protocolo institucional del recién nacido potencialmente séptico, hemocultivo, se documentará la causa del ingreso: fiebre materna, cavidad uterina caliente, cavidad uterina fétida, corioamnionitis clínica o recién nacido fétido. Del mismo modo se recabarán datos sobre el pronóstico del paciente como son: días de estancia intrahospitalaria, falla al tratamiento, eventos adversos ocurridos, motivo de cambio de antibiótico en caso de haberlo, empeoramiento clínico, recaída de infección, reingreso hospitalario, costo total de la estancia hospitalaria.

Se contarán con las siguientes definiciones:

Falla al tratamiento: presencia de una o más de las siguientes situaciones: BHC y/o PCR alteradas a las 72 horas de vida hemática (leucocitosis > 30 000

cel/mm³, leucopenia < 5 000 cel/mm³, neutrofilia > 26 000 cel/mm³, neutropenia < 3 000 cel/mm³, linfocitosis > 11 000 cel/mm³, linfopenia < 2 000 cel/mm³, plaquetopenia < 150 000 cel/mm³) (26), Proteína C reactiva alterada (> 1 mg/dl); deterioro clínico antes de las 72 horas, representado por: taquipnea, taquicardia, alteración del estado de conciencia, convulsiones, intolerancia a la vía oral, apnea, cianosis, fontanela abombada, sangrado de tubo digestivo, vómito de contenido biliar, fiebre > 38°C, falta de termorregulación o cualquier signo o síntoma sugerente de infección o respuesta inflamatoria sistémica (18).

Reingreso: aparición de signos o síntomas de infección severa dentro de los primeros 7 días posterior al egreso hospitalario.

Efectos adversos: lesión o daño no intencional causado al paciente por la intervención asistencial, no por la patología de base (27).

Todos los datos recolectados fueron encriptados y únicamente tuvieron acceso a ellos los investigadores, y se apegó al uso de buenas prácticas clínicas, respetando los datos y privacidad de cada paciente y sus familias.

Análisis Estadístico

Se construyó una base de datos exclusivo para el estudio, en el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 21.0.0.0 edición de 32 bits, International Business Machines Corporation (IBM Corp) 2012; se utilizó la prueba estadística de Chi-cuadrada de Pearson para analizar variables cualitativas y se utilizó la prueba estadística de T de Student para variables

independientes para analizar variables cualitativas; con un intervalo de confianza de 95%, se tomó el valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

CAPITULO VI

6. RESULTADOS

Se analizaron 146 pacientes, distribuidos en dos cohortes: una cohorte histórica que incluyó 73 pacientes internados en el área de UCIREN Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” durante el periodo comprendido del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre de 2014, recibieron tratamiento antibiótico con ampicilina/amikacina intravenoso y que cumplieran con los criterios de ingreso sin tener ningún criterio de exclusión o eliminación; y una segunda cohorte prospectiva de 73 pacientes, con las mismas características antes mencionadas, pero ingresados en el área de UCIREN en el periodo comprendido de 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2016 y que recibieron ceftriaxona intramuscular.

Características Demográficas de la Población

De las dos cohortes se recabaron los siguientes datos demográficos: en cuanto al género, hubo predominancia del género masculino, tanto en la cohorte de ampicilina/amikacina con 44 pacientes masculinos (60.3%) como en la cohorte

de ceftriaxona con 45 pacientes masculinos (61.6%), sin que fuera estadísticamente significativa esta variable ($p=0.500$).

Tabla1. Características demográficas de la población

	Ampicilina / Amikacina (n=73)	Ceftriaxona (n=73)	p
Género			
Femenino (n, %)	29 (39.7)	28 (38.4)	0.500
Masculino (n, %)	44 (60.3)	45 (61.6)	
Edad gestacional (SDG, DE)	38.3 (1.6)	38.1 (1.3)	0.444
Peso (g, DE)	2864.52 (437.18)	3068.83 (427.67)	0.005
Edad Materna (años, DE)	24.6 (1.2)	22.7 (5.9)	0.074
Número de Gesta (n, DE)	3 (1)	2 (1)	0.117
Vía de Nacimiento			
Parto (n, %)	55 (73.5)	52 (71.2)	0.357
Cesárea (n, %)	18 (24.7)	21 (28.8)	
Control Prenatal			
Sí (n, %)	43 (58.9)	52 (71.2)	0.082
No (n, %)	30 (41.1)	21 (28.8)	
Ruptura Prematura Membranas			
Menor a 24 hrs (n, %)	20 (27.4)	16 (21.9)	0.558
Mayor a 24 hrs (n, %)	12 (16.4)	14 (19.2)	
Membranas íntegras	41 (56.2)	43 (58.9)	
Factor de Riesgo			
Fiebre materna (n, %)	23 (31.5)	36 (49.3)	0.180
Cavidad Uterina Caliente (n,%)	13 (17.8)	7 (9.6)	
Cavidad Uterina Fétida (n, %)	18 (24.7)	16 (21.9)	
Recién Nacido Fétido (n, %)	17 (23.3)	11 (15.1)	
Corioamnionitis Clínica (n, %)	2 (2.7)	3 (4.1)	

n: número, SDG: semanas de gestación, DE: desviación estándar, g: gramos, hrs: horas

En cuanto a la edad gestacional, en el grupo de ampicilina/amikacina el promedio de las semanas de gestación fue de 38.3 SDG con una desviación estándar de ± 1.6 SDG, mientras que en el grupo de ceftriaxona el promedio de edad gestacional fue 38.1 SDG con una desviación estándar de ± 1.3 SDG, sin embargo esta ligera diferencia de edades gestacionales no fue estadísticamente significativo ($p=0.444$).

Otra de las variables recabadas fue el peso al nacimiento, en las cuales se reportaron, en el grupo de ampicilina/amikacina un peso promedio de 2 864.52 gramos con una desviación estándar de ± 437.18 gramos, el cual fue menor al peso promedio reportado en el grupo de ceftriaxona, el cual fue de 3 068.83 gramos con una desviación estándar de ± 427.67 gramos; esta diferencia de pesos entre las dos cohortes si se encontró significancia estadística ($p=0.005$).

En cuanto a la edad materna, se encontró que en el grupo de ampicilina/amikacina la edad promedio fue de 24.6 años con una desviación estándar ± 6.5 años a comparación de la edad materna del grupo de ceftriaxona, donde la edad promedio fue de 22.7 años con una desviación estándar de ± 5.9 ; sin embargo esta diferencia entre edades maternas en los dos grupos no fue estadísticamente significativa, con una $p=0.074$.

El número de gesta que fueron los pacientes analizados, en el grupo de ampicilina/amikacina resultó ser el tercer embarazo con una desviación estándar de ± 1 embarazo, sin embargo en el grupo de ceftriaxona resultó ser el segundo embarazo con una desviación estándar de ± 1 embarazo. Esta diferencia no fue significativa con una $p=0.117$.

Se recabó información acerca de la vía de nacimiento, reportándose en el grupo de ampicilina/amikacina 55 partos (73.7%) y 18 cesáreas (24.7%) a comparación del grupo de ceftriaxona que reportó 52 partos (71.2%) y 21 cesáreas (28.8%), sin embargo esta diferencia no resultó ser significativa con una $p=0.357$.

Otra variable importante que se documentó fue si tuvieron control prenatal durante el embarazo, esto se definió como más de 5 consultas previas al nacimiento del paciente. En cuanto al grupo de ampicilina/amikacina, 43 pacientes (58.9%) tuvieron un adecuado control prenatal, mientras que 30 pacientes (30%) tuvieron un control inadecuado o nulo durante el embarazo. En el grupo de ceftriaxona la proporción de pacientes con un adecuado control prenatal es ligeramente mayor, con 52 pacientes que representan el 71.2% de la cohorte, contra 21 pacientes sin adecuado control prenatal, representando el 28.8% de esta cohorte. Esta diferencia entre ambos grupos no fue significativa, $p=0.082$.

Para evaluar la ruptura prematura de membranas (RPM) se decidió dividir en tres grupos: pacientes con ruptura prematura de membranas mayor a 24 horas, pacientes con ruptura prematura de membranas menor a 24 horas y pacientes con membranas íntegras al momento del nacimiento. En el grupo de ampicilina/amikacina, hubo 20 pacientes con RPM mayor a 24 horas (27.4%), 12 pacientes con RPM menor a 24 horas (16.4%) y 41 pacientes con membranas íntegras al momento del nacimiento (56.2%). En el grupo de ceftriaxona, de los 73 pacientes, 16 tuvieron RPM mayor de 24 horas (21.9%), 14 tuvieron RPM

menor a 24 horas (19.2%) y los 43 pacientes restantes, tuvieron membranas íntegras al nacimiento (58.9%). La diferencia de distribución entre las dos cohortes no fue estadísticamente significativa, con una $p=0.558$.

La última característica demográfica evaluada, fue el factor de riesgo por el cual ingresaron como potencialmente sépticos al área de Unidad de Cuidados Intermedios del Recién Nacido (UCIREN). De los 73 pacientes de la cohorte de ampicilina/amikacina, 23 neonatos ingresaron a UCIREN por antecedente de fiebre materna, representando el 31.5% de la cohorte; 13 neonatos ingresaron por reporte verbal de cavidad uterina caliente (17.8%); 18 neonatos ingresaron por reporte verbal de cavidad uterina fétida (24.7%); 17 neonatos ingresaron por reporte verbal de recién nacido con olor fétido al momento del nacimiento (23.3%); y 2 neonatos ingresaron por antecedente de corioamnionitis clínica (2.7%). De los 73 pacientes de la cohorte de ceftriaxona, 36 neonatos ingresaron a UCIREN por antecedente de fiebre materna, representando el 49.3% de la cohorte; 7 neonatos ingresaron por reporte verbal de cavidad uterina caliente (9.6%); 16 neonatos ingresaron por reporte verbal de cavidad uterina fétida (21.9%); 11 neonatos ingresaron por reporte verbal de recién nacido con olor fétido al momento del nacimiento (15.1%); y 3 neonatos ingresaron por antecedente de corioamnionitis clínica (4.1%). Esta distribución de factores de riesgo entre las cohortes, resultó ser no significativa con una $p=0.180$.

En cuanto a los objetivos de esta tesis, se buscaron variables para encontrar los objetivos planteados en el Capítulo IV, como son: documentar los casos de falla al tratamiento en cada una de las cohortes, identificar las causas de fallo al tratamiento en cada una de las cohortes, reportar los efectos adversos por el uso de ceftriaxona intramuscular en el recién nacido, documentar los reingresos hospitalarios, describir el tipo de vía periférica utilizada, cuantificar los días de estancia intrahospitalaria y calcular el gasto total por internamiento en cada cohorte.

Documentar los casos de falla al tratamiento

Se definió como falla al tratamiento como la presencia de una o más de las siguientes situaciones: BHC y/o PCR alteradas a las 72 horas de vida hemática (leucocitosis $> 30\,000\text{ cel/mm}^3$, leucopenia $< 5\,000\text{ cel/mm}^3$, neutrofilia $> 26\,000\text{ cel/mm}^3$, neutropenia $< 3\,000\text{ cel/mm}^3$, linfocitosis $> 11\,000\text{ cel/mm}^3$, linfopenia $< 2\,000\text{ cel/mm}^3$, plaquetopenia $< 150\,000\text{ cel/mm}^3$) (26), Proteína C reactiva alterada ($> 1\text{ mg/dl}$); deterioro clínico antes de las 72 horas, representado por: alteración del estado de conciencia, convulsiones, intolerancia a la vía oral, apnea, cianosis, fontanela abombada, sangrado de tubo digestivo, vómito de contenido biliar, fiebre $> 38^\circ\text{C}$, falta de termorregulación o cualquier signo o síntoma sugerente de infección o respuesta inflamatoria sistémica.

Se encontró que, de los 73 pacientes que conformaban la cohorte histórica tratada con ampicilina/amikacina hubo 67 pacientes, correspondiente al 91.8% de la cohorte que se dieron de alta por mantenerse asintomáticos y con laboratorios normales; mientras que 6 pacientes tuvieron falla al tratamiento

(8.2%). De los 73 pacientes de la cohorte tratada con ceftriaxona, 70 pacientes se fueron de alta por mantenerse asintomáticos y con laboratorios normales, siendo el 95.9% de la cohorte; mientras que tres pacientes tuvieron falla al tratamiento, siendo el 4.1%.

A pesar de esta diferencia en la proporción de falla al tratamiento en las cohortes, se encontró un valor de p no significativo ($p=0.247$). Este resultado esta ejemplificado en la tabla 2.

Tabla 2. Falla al Tratamiento

Conducta	Ampicilina / Amikacina (n=73)	Ceftriaxona (n=73)	p
Alta (n , %)	67 (91.8)	70 (95.9)	0.247
Falla al Tratamiento (n,%)	6 (8.2)	3 (4.1)	

Identificar las causas de fallo al tratamiento

Se separaron las causas de fallo al tratamiento en dos grupos: el primero en alteración de parámetros de laboratorio ya sea en la BHC o en la PCR de control que se tomó a las 72 horas de vida, con alguno de las siguientes alteraciones: en la BH: leucocitosis $> 30\ 000\ \text{cel}/\text{mm}^3$, leucopenia $< 5\ 000\ \text{cel}/\text{mm}^3$, neutrofilia $> 26\ 000\ \text{cel}/\text{mm}^3$, neutropenia $< 3\ 000\ \text{cel}/\text{mm}^3$, linfocitosis $> 11\ 000\ \text{cel}/\text{mm}^3$, linfopenia $< 2\ 000\ \text{cel}/\text{mm}^3$, plaquetopenia $< 150\ 000\ \text{cel}/\text{mm}^3$; o

PCR mayor a 1 mg/dl. La segunda causa fue deterioro clínico del paciente antes de las 72 horas de tratamiento: alteración del estado de conciencia, convulsiones, intolerancia a la vía oral, apnea, cianosis, fontanela abombada, sangrado de tubo digestivo, vómito de contenido biliar, fiebre > 38°C, falta de termorregulación o cualquier signo o síntoma sugerente de infección o respuesta inflamatoria sistémica.

Se encontró que, de los 6 pacientes con fallo al tratamiento de la cohorte de ampicilina/amikacina, 2 de ellos fue por alteración en la BHC y/o PCR de control, aportando el 33.3% de las causas; y 4 de ellos por franco deterioro clínico, aportando el 66.7% de las causas. De los 3 pacientes con fallo al tratamiento de la cohorte de ceftriaxona, un paciente tuvo alteración de BHC y/o PCR de control, aportando el 33.3% de las causas; y 2 de ellos tuvieron deterioro clínico, aportando el 66.7% de las causas. La diferencia entre la distribución de estas causas fue no significativa con una $p=0.762$. Este resultado se ejemplifica en la tabla 3.

Tabla 3. Causas de Falla al Tratamiento

Causas	Ampicilina / Amikacina (n=6)	Ceftriaxona (n=3)	p
BHC y/o PCR alterada (n , %)	2 (33.3)	1 (33.3)	0.762
Deterioro clínico (n,%)	4 (66.7)	2 (66.7)	

Reportar los efectos adversos por el uso de ceftriaxona intramuscular en el recién nacido

Se define como evento adverso como cualquier lesión o daño no intencional causado al paciente por la intervención asistencial, no por la patología de base.

De los 146 pacientes, se encontraron 9 eventos adversos, ninguno de ellos fue reportado como evento adverso severo o fatal. De los 73 pacientes de la cohorte de ampicilina/amikacina, 66 no tuvieron ningún reporte de evento adverso (90.4%), 5 pacientes cursaron con hiperbilirrubinemia en rangos de fototerapia que resolvieron en menos de 48 horas (6.8%) y 2 pacientes cursaron con multipunción periférica al tratar de canalizar una vía periférica (2.7%).

De los 73 pacientes de la cohorte de ceftriaxona, 71 no tuvieron ningún reporte de evento adverso (97.3%) y 2 pacientes tuvieron hiperbilirrubinemia en rango de fototerapia que resolvió en menos de 48 horas (2.7%). Estos resultados no tuvieron significancia estadística ($p=0.177$) y se ejemplifican en la tabla 4.

Tabla 4. Eventos Adversos

Eventos Adversos	Ampicilina / Amikacina (n=73)	Ceftriaxona (n=73)	p
Ninguno (n, %)	66 (90.4)	71 (97.3)	
Hiperbilirrubinemia (n, %)	5 (6.8)	2 (2.7)	0.177
Multipunción (n,%)	2 (2.7)	0 (0)	

Documentar los reingresos hospitalarios

Definimos como reingreso hospitalario a la aparición de signos o síntomas de infección severa dentro de los primeros 7 días posterior al egreso hospitalario.

De los 73 pacientes de la cohorte de ampicilina/amikacina, hubo 1 reingreso hospitalario, el cual acudió a su cita de control y presentaba datos clínicos de taquipnea, se tomó BHC y PCR los cuales salieron alterados y se ingresó para antibioticoterapia, éste paciente representa el 1.4% de dicha cohorte. De los 72 pacientes restantes de dicha cohorte tuvieron exploración física normal en la cita de control a los 7 días posterior al egreso hospitalario.

De los 73 pacientes de la cohorte de ceftriaxona, no se reportó ningún reingreso hospitalario. Esta tendencia no fue estadísticamente significativa, con una $p=0.500$. Estos resultados se plasman en la tabla 5.

Tabla 5. Reingresos hospitalarios

Reingreso	Ampicilina / Amikacina (n=73)	Ceftriaxona (n=73)	p
No (n , %)	72 (98.6)	0 (0)	0.500
Sí (n,%)	1 (1.4)	73 (100)	

Describir el tipo de acceso venoso utilizado

En la cohorte histórica de ampicilina/amikacina, se utilizó algún acceso venoso a criterio del médico tratante, de los cuales recabamos que de los 73 pacientes de esta cohorte, 41 pacientes tuvieron una vía periférica (56.2%) y 32 pacientes tuvieron una onfalocclisis venosa (43.8%).

En la cohorte prospectiva de ceftriaxona, debido a su uso intramuscular, ningún paciente tuvo acceso venoso. Estos resultados si fueron estadísticamente significativos con una $p=0.000$, y se encuentran ejemplificados en la tabla 6.

Tabla 6. Accesos Venosos

Accesos Venosos	Ampicilina / Amikacina (n=73)	Ceftriaxona (n=73)	p
Ninguno (n, %)	0 (0)	73 (100)	
Vía Periférica(n, %)	41 (56.2)	0 (0)	0.000
Onfalocclisis Venosa (n,%)	32 (43.8)	0 (0)	

Cuantificar los días de estancia intrahospitalaria en la unidad de cuidados intermedios y/o intensivos neonatales

Se cuantificaron los días de estancia intrahospitalaria totales, desde el primer día de antibioticoterapia en cualquiera de las dos cohortes, hasta el egreso o defunción del paciente. Se incluyeron los días de estancia intrahospitalaria de las complicaciones o eventos adversos que fueron ocasionados por la falla al

tratamiento, o ameritó más días de estancia hospitalaria para tratamiento con fototerapia de hiperbilirrubinemia.

El promedio de días de estancia hospitalaria en los pacientes de la cohorte de ampicilina/amikacina fue de 4.7 días con una desviación estándar de ± 2 días.

El promedio de días de estancia intrahospitalaria en los pacientes de la cohorte de ceftriaxona fue de 3.5 días con una desviación estándar de ± 1.9 días.

La cohorte que utilizó ceftriaxona tuvo una estancia intrahospitalaria de 1.2 días menor por paciente a comparación de la cohorte de ampicilina/amikacina. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con una $p=0.001$. Estos resultados se describen en la Gráfica 1.

Gráfica 1. Días de Estancia Intrahospitalaria (DEIH)



Tiempo en Días; $p=0.001$

Calcular el gasto total por internamiento

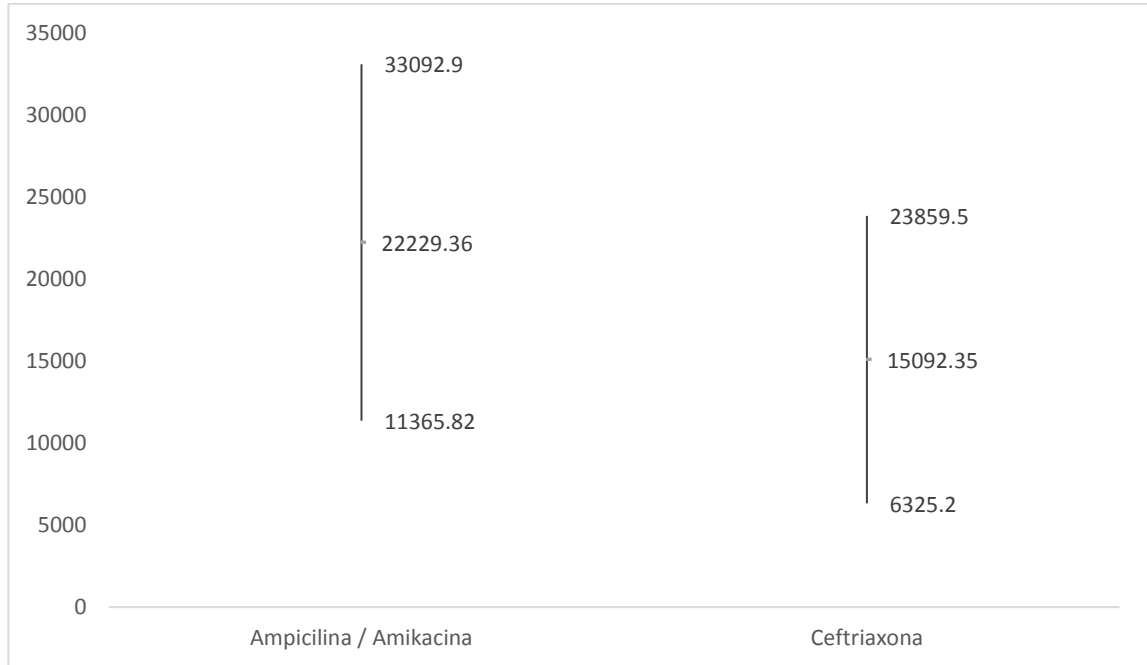
Por último, se cuantificó el costo total del internamiento en cada una de las cohortes, y se sacó un promedio del gasto por internamiento por cada paciente en cada una de las cohortes.

De la cohorte con tratamiento de ampicilina/amikacina, se reportó un promedio de 22 229.36 pesos con una desviación estándar de $\pm 10\ 863.54$ pesos por internamiento de cada uno de los neonatos en dicha cohorte. Esto nos da un costo aproximado de 4 729.66 pesos por día de internamiento de los paciente de esta cohorte.

De la segunda cohorte, que fue tratada con ceftriaxona intramuscular, se reportó un promedio de 15 092.35 pesos con una desviación estándar de $\pm 8\ 767.15$ pesos por internamiento de cada uno de los neonatos en esta cohorte. Esto nos da un costo aproximado de 4 312.10 pesos por día de internamiento de los pacientes en la cohorte de ceftriaxona intramuscular.

Esta diferencia en los costos resultó ser estadísticamente significativa, con una $p= 0.000$. Se ejemplifica este resultado en la gráfica 2.

Gráfica 2. Costo Total del Internamiento por paciente



Costo total expresado en pesos mexicanos; $p=0.000$

CAPITULO VII

7. DISCUSIÓN

Las infecciones severas continúan siendo una de las causas principales de muerte neonatal a nivel mundial. (1,3,4,7,8) Una de las medidas para disminuir la tasa de mortalidad por sepsis en RN es reconocer a los pacientes con factores de riesgo para sepsis temprana, ingresarlos a la unidad de cuidados intensivos o cuidados intermedios neonatales e iniciar un esquema de antibiótico empírico usualmente ampicilina más algún aminoglucósido intravenoso por 7 a 10 días (3,4,6,9,18,19,20,21). En países con recursos limitados, en muchas de las ocasiones este manejo puede ser difícil de realizar, por barreras socioeconómicas de las familias afectadas, por falta de espacio intrahospitalario, por falta de recursos tanto materiales como humanos para cumplir con esta medida (4,9,18,22).

Debido a necesidades propias del servicio de neonatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el 2015 se cambió el protocolo de manejo institucional de los recién nacidos potencialmente sépticos asintomáticos; se ingresan al área de UCIREN, se toman laboratorios los cuales son BHC y PCR, los cuales si resultan normales, se inicia esquema de antibioticoterapia con

ceftriaxona 50 mg/kg intramuscular cada 24 horas por 3 días, con revaloración de laboratorios a las 72 horas de vida (26).

Nuestro estudio es el primer estudio en México en el que se describen y comparan los resultados del uso de ceftriaxona contra ampicilina/amikacina como tratamiento de los pacientes potencialmente sépticos asintomáticos.

Las diferencias en las características demográficas recabadas de nuestras dos cohortes no fueron de significancia estadística.

En nuestro estudio encontramos que el porcentaje de falla al tratamiento fue mayor en el grupo de ampicilina/amikacina siendo del 8.2%, es decir, seis de los 73 pacientes en dicha cohorte tuvieron datos tanto clínicos como de laboratorio que ameritaron cambio de esquema antibiótico. A comparación del grupo de ceftriaxona en los cuales hubo 4.1% de falla al tratamiento, es decir tres de los 73 pacientes tuvieron deterioro clínico o laboratorial. Al realizar el análisis estadístico, se reporta una $p=0.247$, traduciéndose como no significativa; es decir, la falla al tratamiento fue igual en los dos grupos.

Esto concuerda con lo reportado en otros estudios en diferentes países. Un primer estudio en Suiza en 1990 reportó en sus resultados clínicos que la meningitis bacteriana aguda neonatal tratada con dosis estándar de ceftriaxona eran al menos iguales a aquellas alcanzadas con otros antibióticos (28). Otro estudio en Estados Unidos de América (EUA) en el año 2000, estudió un régimen acortado de ampicilina más gentamicina intravenosa (IV) intrahospitalaria por tres días, para posteriormente continuar tratamiento antibiótico intramuscular (IM) con ceftriaxona en pacientes ambulatorios para completar su tratamiento contra sepsis temprana en recién nacidos (11). Encontraron que una dosis diaria de

ceftriaxona IM alcanza niveles plasmáticos que exceden la concentración inhibitoria mínima (CIM) de un amplio rango de patógenos, incluyendo GBS (11).

Un tercer estudio realizado en Pakistán en el 2012 compara el uso de tres regímenes antibióticos para el tratamiento de infecciones bacterianas serias en recién nacidos y lactantes de manera ambulatoria: el primero penicilina procaínica más gentamicina intramuscular (IM) por 7 días; el segundo ceftriaxona IM por 7 días; y el tercero trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) vía oral (VO) más gentamicina IM por 7 días (18). Encontraron que no hubo diferencia significativa en el porcentaje de pacientes con falla al tratamiento entre los grupos de ceftriaxona contra penicilina procaínica más gentamicina (18,24).

En otro estudio realizado en Malawi en el 2014, se realizaron cultivos de los pacientes de 0 a 59 días de edad con meningitis y concluyeron que la ceftriaxona otorga una mejor cobertura a comparación de penicilina procaínica más gentamicina en meningitis para pacientes de 0 a 59 días de vida (3).

De los pacientes que tuvieron falla al tratamiento, ninguno falleció, únicamente se realizó cambio de esquema antibiótico para cobertura de infecciones nosocomiales y todos respondieron adecuadamente y se egresaron en cuanto se resolvió su proceso séptico.

En cuanto a las causas de fallo al tratamiento, encontramos que en su mayoría fue por deterioro clínico del paciente antes de las 72 horas, en el grupo de ampicilina/amikacina hubo 4 pacientes (66.7%) con deterioro clínico de los seis pacientes con fallo al tratamiento, mientras que en el grupo de ceftriaxona hubo 2 pacientes (66.7%) con deterioro clínico de los 3 pacientes con fallo al tratamiento. Esto concuerda con lo descrito en la literatura de que los estudios

de laboratorio actualmente tienen pobre especificidad, poco valor predictivo positivo para el manejo de la sepsis (30).

Otro punto importante de nuestro estudio era documentar los efectos adversos que ocurrieran por el uso de ceftriaxona intramuscular en el neonato. La ceftriaxona ha sido utilizada con seguridad en los pacientes pediátricos por más de 20 años (29). Sin embargo en los años recientes, el uso de ceftriaxona en el neonato ha causado preocupación por la aparición de efectos adversos fatales y no fatales (29).

El evento adverso que más preocupa a la población médica, es la precipitación pulmonar y renal de cristales de calcio-ceftriaxona (3,29,30,31,32,33). Se ha evaluado las condiciones que llevan a este evento adverso fatal y se encontró que la co-administración de ceftriaxona intravenosa y soluciones que contienen calcio, incluyendo solución Hartmann y nutrición parenteral, resultan en la formación de complejos de cristales de calcio-ceftriaxona que precipitan en la vasculatura renal y pulmonar de los neonatos (29,30,31,32,33). Sin embargo, no hay evidencia en la interacción entre ceftriaxona intramuscular y el calcio administrado ya sea por vía oral o intravenoso (3,29,30,31,32,33). Es por esto, que la Administración de Fármacos y Alimentos de EUA (FDA) únicamente contraindica el uso de ceftriaxona intravenosa concomitantemente con productos que contienen calcio de forma intravenosa en neonatos (31,32).

Los otros dos eventos adversos no fatales que también son preocupantes en los neonatólogos son: la hiperbilirrubinemia y la colestasis (3,11,29,34,35,36,37,38). Debido a que la ceftriaxona se une altamente a proteínas, se cree que posee la habilidad para desplazar a la bilirrubina de la

albúmina sérica, incrementando el riesgo potencial de kernícterus en pacientes ictericos (11,24,20). Desafortunadamente hay datos que se contraponen y no hay consenso en cual es el nivel de exacto de bilirrubina sea seguro para el uso de ceftriaxona en neonatos (11,29).

Un estudio en Suiza en 1992 estudió las interacciones entre ceftriaxona, bilirrubinas y albúmina in vivo en el neonato, y una de sus conclusiones fue que en el contexto de recién nacidos no ictericos en condiciones clínicamente estables, el uso de ceftriaxona no es sugestivo de un incremento de la tasa de deposición de bilirrubinas en el tejido (36). También reportan que debido a que estas alteraciones transitorias del equilibrio de unión de la bilirrubina a proteínas son dependientes de la tasa de cambio de la concentración plasmática de la droga interactuante, una administración más lenta de ceftriaxona intravenosa en un periodo mayor de tiempo puede aminorar los cambios en la bilirrubina sérica circulante (36).

En otros estudios donde han utilizado ceftriaxona intramuscular no ha habido reportes de hiperbilirrubinemia asociada a su uso (3,11,18).

En cuanto a la colestasis o pseudolitiasis se ha reportado que ocurre muy comúnmente en un amplio margen de edades, incluyendo a los neonatos, estos reportes de caso en los que la describen como relativamente benigna y típicamente se resuelve espontáneamente en cuanto se discontinúa el uso de ceftriaxona (29,34,35,37,38).

En nuestro estudio, no se realizaron bilirrubinas séricas de rutina a los pacientes; únicamente se tomaban bilirrubinas séricas a los pacientes que se notaban con tinte icterico y se iniciaba tratamiento con fototerapia en caso de

requerirlo. Estos resultados los comparamos con la incidencia de hiperbilirrubinemia en la cohorte de ampicilina/amikacina para valorar si esta hiperbilirrubinemia era debida a ceftriaxona o por otras causas. En la cohorte de ampicilina/amikacina se reportaron 5 pacientes con hiperbilirrubinemia (6.8% de la cohorte) contra 2 pacientes del grupo de ceftriaxona (2.7% de la cohorte), sin embargo esto resultó ser no significativo con una $p=0.177$. Esto se traduce que no hubo mayor incidencia de hiperbilirrubinemia en el grupo que utilizó ceftriaxona.

El otro efecto adverso que se documentó fueron 2 reportes de multipunción en los pacientes de la cohorte de ampicilina/amikacina que se traducen en el 2.7% de la cohorte. Estos dos pacientes se complicaron con falla al tratamiento y ameritaron cambio de esquema antibiótico. A pesar de que en el grupo de ceftriaxona no hubo reportes de multipunción, no se encontró significancia estadística ($p=0.177$).

Otro punto para evaluar la eficacia del régimen de ceftriaxona intramuscular, fue el documentar los casos de reingresos hospitalarios. Para esto, se realizaron citas de control a los 6 días de egreso hospitalario; en las cuales encontramos que en el grupo de ampicilina/amikacina hubo un paciente (1.4%) con taquipnea por lo que se ingresa para toma de laboratorios e inicio de tratamiento antibiótico. Ningún paciente de la cohorte de ceftriaxona ameritó reingresarse. Esta diferencia no fue significativa ($p=0.500$), por lo que traducimos en que la eficacia es igual en las dos cohortes.

En cuanto a describir el tipo de acceso venoso utilizado, en la cohorte de ampicilina/amikacina se dejaba a criterio médico la colocación de onfaloclis

venosa o vía periférica. Se encontró que el 56.2% de los pacientes que utilizaron ampicilina/amikacina (41 de 73 neonatos) utilizaron vía periférica, mientras que el 43.8% (32 de 73 neonatos) utilizaron onfalocclisis venosa. En cambio en el grupo de ceftriaxona no se utilizó ningún tipo de acceso venoso, resultando una p significativa de $p=0.000$. Esto es de suma importancia ya que, debido al uso de canalización periférica y lo fácil que se puede perder la vía en pacientes neonatos, se debe realizar varias punciones para obtener una vía adecuada para pasar los antibióticos al menos dos veces al día (18,23). Esto se tradujo en que tuvimos dos eventos adversos por multipunción en el grupo de ampicilina/amikacina. El uso de una vía central como lo es la onfalocclisis venosa, también aumenta el riesgo de infecciones nosocomiales, trombosis venosa, mal colocación intrahepática, arritmias cardíacas, etc.

Otro punto importante que quisimos buscar en este estudio, fue la cuantificación de los días de estancia intrahospitalaria en UCIREN o en la unidad de cuidados intensivos, durante todo el internamiento del paciente, incluyendo los días que ameritó por cambio de esquema antibiótico por falla la tratamiento o bien, por tratamiento con fototerapia provocada como evento adverso al uso de los medicamentos de cada cohorte.

El promedio de días de estancia intrahospitalaria para la cohorte de ampicilina/amikacina fue de 4.7 días por internamiento de cada paciente, mientras que en la cohorte de ceftriaxona fue de 3.5 días por internamiento de cada paciente. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con una $p=0.000$. Esto se traduce en menor morbimortalidad al exponer menos tiempo a los neonatos a un ambiente hospitalario, además de que según nuestros

resultados, se ahorraron en total 87.6 días de estancia intrahospitalaria en el grupo de ceftriaxona, disminuyendo el hacinamiento en nuestra área de UCIREN, disminuyendo la cantidad de pacientes por enfermera, disminuyendo los costos y dificultades familiares al mantener menos tiempo internado al neonato (11,23).

La última de nuestras variables estudiadas, fue el costo del internamiento total, con el propósito de evidenciar si hay realmente un ahorro debido a la disminución de días de estancia intrahospitalaria y a la diferencia en la administración y en el uso de cada uno de los antibióticos utilizados para cada cohorte. El costo promedio del internamiento de cada paciente de la cohorte de ampicilina/amikacina fue de 22 229.36 pesos, a comparación de 15 092.35 pesos por internamiento de cada paciente de la cohorte que utilizó ceftriaxona intramuscular. Al realizar el análisis estadístico de estos resultados, nos reporta una $p=0.000$ es decir, si tiene significancia estadística. Esto se traduce, que en el grupo de ceftriaxona intramuscular, se ahorraron 7 137.01 pesos por cada paciente internado, traduciéndose en 521 001.73 pesos por el total de los internamientos en el grupo de ceftriaxona intramuscular. Además de que la estancia fue menor en el grupo de ceftriaxona, el costo de internamiento por día por paciente fue menor en el grupo de ceftriaxona siendo de 4 312.10 pesos por día de internamiento por paciente a comparación del grupo de ampicilina/amikacina que fue de 4 729.65 pesos por día de internamiento por paciente. Esto se traduce en un ahorro de 417.55 pesos por día de internamiento por paciente.

Los resultados anteriores concuerdan con lo previamente descrito en otros estudios, como en un estudio realizado en los EUA en el año 2000, compararon

una estancia intrahospitalaria de 10 días versus una estancia de 5 días intrahospitalario con seguimiento ambulatorio, encontraron un ahorro de 1 200.00 dólares para el grupo de ampicilina/gentamicina, y un ahorro de 2 250.00 dólares para el grupo de ceftriaxona (11).

Ceftriaxona tiene varias ventajas que la podrían hacer la primera línea de tratamiento (23), y aunque la principal desventaja era el costo, actualmente éste se ha reducido ya que expiró la patente de la ceftriaxona (23). Otra de las ventajas es que su administración de una dosis al día ofrece buenos niveles terapéuticos y buena penetrancia a sistema nervioso central (SNC) (11,16,18,23,28) permitiendo disminuir la carga de trabajo en el personal de enfermería (11,39).

Con todo esto, se puede decir que nuestros resultados mostraron que en el tratamiento para recién nacidos potencialmente sépticos asintomáticos que tiene la misma eficacia el uso de ceftriaxona a 50 mg/kg intramuscular cada 24 horas que el uso de ampicilina a 100 mg/kg/día cada 12 horas más amikacina a 15 mg/kg/dosis cada 24 horas intravenosa por 5-7 días. Esto corresponde a lo encontrado previamente en la literatura acerca de la eficacia de ceftriaxona (3,11,18,23,24,28).

Y al menos en nuestro estudio se pudo documentar la seguridad en su uso intramuscular en neonatos, al no haber mayor cantidad de efectos adversos reportados, incluyendo hiperbilirrubinemia. Esto corresponde a lo encontrado en previos artículos en los que han utilizado ceftriaxona en neonatos (3,11,18,23,24,28).

CAPITULO VIII

8. CONCLUSIÓN

Éste es el primer estudio que compara la los resultados del uso de ceftriaxona intramuscular en pacientes recién nacidos contra el uso de ampicilina más amikacina.

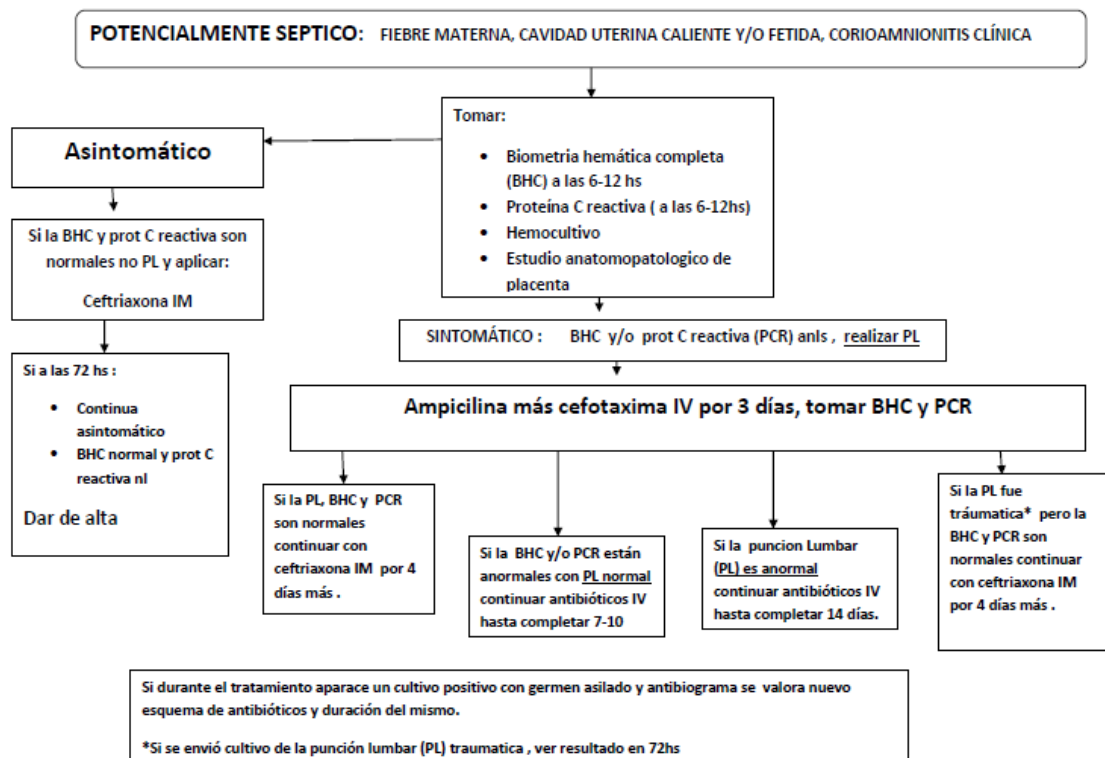
El protocolo de manejo institucional actual, en el cual se da tratamiento con ceftriaxona intramuscular para pacientes recién nacidos potencialmente sépticos asintomáticos tiene la misma eficacia que el uso de ampicilina más amikacina intravenoso.

El uso de ceftriaxona intramuscular se ha traducido en disminución de días de estancia intrahospitalaria en los recién nacidos potencialmente sépticos asintomáticos, así como en un ahorro económico tanto para el hospital como las familias de estos pacientes, sin poner en riesgo la salud de éstos.

CAPITULO IX

9. ANEXOS

9.1 PROTOCOLO INSTITUCIONAL PARA PACIENTES POTENCIALMENTE SÉPTICOS 2015



CAPITULO X

10. BIBLIOGRAFÍA

1. United Nations Children's Fund. (2014). Levels & Trends in Child Mortality Report 2014.
2. Oza S, Lawn J E, Hogan D R, Mathers C, Cousens S N. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000 - 2013. Bull World Health Organ 2015; 93: 19-28. doi:<http://dx.doi.org/10.24271/BLT.14.139790>
3. Swann O, Everett D B, Furyk J S, Harrison E M, Msukwa M T, Heyderman R S, et al. Bacterial Meningitis in Malawian Infants < 2 Months of Age. Pediatr Infect Dis J 2014; 33:560 – 565. doi: 10.1097/INF.0000000000000210
4. Baqui A H, Saha S K, Ahmed A S M N U, Shahidullah M, Quasem I, Roth D E, et al. Safety and efficacy of alternative antibiotic regimens compared with 7 day injectable procaine benzylpenicillin and gentamicin for outpatient treatment of neonates and young infants with clinical signs of severe infection

when referral is not possible: a randomized, open-label, equivalence trial.
Lancet Glob Health 2015; 3:e279-87

5. OMS, UNICEF. 2014. Todos los Recién Nacidos: un plan de acción para poner fin a la mortalidad prevenible: Resumen de orientación. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.
6. Jaiswal N, Singh M, Kondel R, Kaur N, Thumburu K K, Kumar A, et al. Feasibility and efficacy of gentamicin for treating neonatal sepsis in community-based settings: a systematic review. *World J Pediatr* 2016; 12 (4): 408-414. doi: 10.1007/s12519-016-0005-2
7. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico del Recién Nacido en el Segundo y Tercer Nivel de Atención, México. Secretaría de Salud; Noviembre 2012.
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>
8. Berardi A, Buffagni A M, Rossi C, Vaccina E, Cattelani C, et al. Serial physical examinations, a simple and reliable tool for managing neonates at risk for early-onset sepsis. *World J Clin Pediatr* 2016; 5(4): 358-364. doi:10.5409/wjcp.v5.i4.358
9. African Neonatal Sepsis Trial (AFRINEST) group, Tshefu A, Lokangaka A, Ngaima S, Engmann C, Esmail F, et al. Simplified antibiotic regimens

compared with injectable procaine benzylpenicillin plus gentamicin for treatment of neonates and Young infants with clinical signs of posible serious bacterial infection when referral is not posible: a randomized, open-label, equivalence trial. Lancet 2015; 385: 1767-76. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62284-4

10. Ferrieri P, Wallen L D. Chapter 39: Neonatal Bacterial Sepsis. Avery's Diseases of the Newborn Ninth Ed.
11. Wagner C L, Wagstaff P, Cox T H, Annibale D J. Early Discharge With Home Antibiotic Therapy in the Treatment of Neonatal Infection. Journal of Perinatology 2000; 20: 346-350.
12. Neonatal infection (early onset): antibiotics for prevention and treatment. NICE clinical guideline 149 (2012). nice.org.uk/guidance/cg149
13. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease, Revised Guidelines from CDC, 2010. MMWR 2010; 59 (10): 1-32
14. Castan B. Trabajo Fin de Master: Fiebre Intraparto y resultados neonatales adversos. Zaragoza 2012.

15. Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD, Newman TB. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003; 290(20): 2677-84.
16. Van Reempts PJ, Van Overmeire V, Mahieu LM, Vanacker KJ. Clinical Experience with Ceftriaxone Treatment in the Neonate. *Chemotherapy* 1995; 41: 316-322.
17. Mkony M F, Mizinduko M M, Massawe A, Matee M. Management of neonatal sepsis at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam: diagnostic accuracy of C – reactive protein and newborn scale of sepsis and antimicrobial resistance pattern of etiological bacteria. *BMC Pediatrics* 2014, 14:293. <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/14/293>
18. Zaidi A K M, Tikmani S S, Warraich H J, Darmstadt G L, Bhutta Z A, Sultana S, et al. Community-based Treatment of Serious Bacterial Infections in Newborns and Young Infants: A randomized Controlled Trial Assessing Three Antibiotic Regimens. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 667-672. doi: 10.1097/INF.0b013e318256f86c
19. World Health Organization, UNICEF. Management of the Child With a Serious Infection or Severe Malnutrition: Guidelines for Care at the First-referral Level in Developing Countries. Geneva: World Health Organization; 2000

20. World Health Organization, UNAIDS. *Managing Newborn Problems a Guide for Doctors, Nurses and Midwives*. Geneva: World Health Organization; 2003
21. World Health Organization. *Pocket Book of Hospital Care for Children: Guidelines for the Management of Common Illness With Limited Resources*. Geneva: World Health Organization; 2005
22. African Neonatal Sepsis Trial (AFRINEST) group, Tshefu A, Lokangaka A, Ngaima S, Engmann C, et al. Oral amoxicillin compared with injectable procaine benzylpenicillin plus gentamicin for treatment of neonates and Young infants with fast breathing when referral is not possible: a randomised, open-label, equivalence trial. *Lancet* 2015; 385: 1758-66. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62285-6
23. Molyneux E, Nizami S Q, Saha S, Truong H, Azam M, Bhutta ZA, et al. 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study. *Lancet* 2011; 377: 1837-45. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60580-1
24. Darmstadt G L, Batra M, Zaidi A K M. *Parenteral Antibiotics for the Treatment of Serious Neonatal Bacterial Infections in Developing Country Settings*. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: S37-S42. doi: 10.1097/INF.0b013e31819588c3

25. Protocolo de Manejo Potencialmente Séptico 2015. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.
26. Gajjar R, Jalazo E. Chapter 14 Hematology. The Johns Hopkins Hospital The Harriet Lane Handbook Twentieth Ed. 2015 pp. 314.
27. Amaya S L. Seguridad del paciente: Conceptos y análisis de eventos adversos. Centro de Gestión Hospitalaria. *VíaSalud*. 2009; 49: 6 - 21
28. Hohl P, Martin W, Kayser FH, Members of the Swiss Multicenter Meningitis Study Group. Short Course Single Daily Ceftriaxone Monotherapy for Acute Bacterial Meningitis in Children: Results of a Swiss Multicenter Study. Part II: Bacteriological Results. *Infection* 18 (1990) 2: 78-82.
29. Monte S V, Prescott W A, Johnson K K, Kuhman L, Paladino J A. Safety of ceftriaxone sodium at extremes of age. *Expert Opin. Drug Saf.* (2008) 7(5):515-523. doi: 10.1517/14740330802299238
30. Bradley J S, Wassel R T, Lee L, Nambiar S. Intravenous Ceftriaxone and Calcium in the Neonate: Assessing the Risk for Cardiopulmonary Adverse Events. *PEDIATRICS* 2009;123:e609-3613. doi: 10.1542/peds.2008-3080

31. Bradley J S, Bocchini J A. FDA eases restrictions on use of ceftriaxone in infants. AAP News 2009; 30;28. doi: 10.1542/aapnews.2009306-28

32. US Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: ceftriaxone (marketed as Rocephin). 2009. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm084263.htm>

33. Donnelly P C, Sutich R M, Easton R, Adejumo O A, Lee T A, Logan L K. Ceftriaxone-Associated Biliary and Cardiopulmonary Adverse Events in Neonates: A Systematic Review of the Literature. *Pediatr Drugs* 2017; 19 (1) 21-34. doi: 10.1007/s40272-016-0197-x

34. Rebello C M, Rossi F W, Troster E J, Ramos J L A, Leone C R. Calculose biliar associada com o uso de ceftriaxone em recém-nascidos. Relato de dois casos. *J Pediatr (Rio J)* 1994; 70(2): 113-114

35. Ravisha M S, Godambe S V. Ceftriaxone Induced Cholestasis in a Neonate: A Case Report. *Indian J Med Sci* 2004; 58 (2): 73-74

36. Martin E, Faconi S, Kälin P, Zwingerlstein C, Crevoiser C, Ruch W, Brodersen R. Ceftriaxone – bilirubin – albumin interactions in the neonate: an in vivo study. *Eur J Pediatr* (1993) 152: 530-534

37. Alehossein M, Sotoudeh K, Nasoohi S, Salamati P, Akhar-Khavari H. Ceftriaxone Induced Biliary Pseudolithiasis in Children: Report of 14 Cases. *Iran J Pediatr* 2008; 18 (1): 31-37

38. Costa D L, Barbosa M D O, Bargaosa M T O. Colelitíase associada ao uso de ceftriaxona. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2005: 38(6): 521-523

39. Akl K F, Masri A T, Hjazeen M M. Acute Urine Retention Induced by Ceftriaxone. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011;22(6):1226-1228.