

REVISIÓN DE LA LITERATURA

**USO DE BETA-LACTÁMICOS COMO ALTERNATIVA DEL TRATAMIENTO  
EMPÍRICO ACTUAL DE SEPSIS NEONATAL TARDÍA: REVISIÓN TEMÁTICA**

Segovia Pizarro, Karen<sup>1</sup>; Segovia Colipe, Natalia<sup>1</sup>; Gálvez Ortega, Pablo<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Licenciada/o en Obstetricia y Puericultura. Matrona/ón.

<sup>2</sup> Profesor Asistente. Departamento de Promoción de la Salud de la Mujer y el Recién Nacido. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

**Resumen**

**Objetivo:** Analizar el uso de beta-lactámicos en sepsis neonatal tardía, en comparación con el tratamiento empírico actual con vancomicina, mediante la revisión de artículos científicos.

**Metodología:** Revisión temática en Bases LILACS y PubMed. La selección de los artículos se realizó mediante la lectura de título, abstract y texto completo. Criterios de búsqueda: Estudios en humanos, artículos por abstract y texto completo, en inglés y español, y de no más de 10 años.

**Resultados:** No hay relación en la duración ni en la mortalidad de la sepsis al utilizar un beta-lactámico, o al utilizar vancomicina. Además, cepas resistentes a beta-lactámico, respondieron bien al usar un beta-lactámico como terapia empírica inicial, sin la necesidad de recurrir a vancomicina, excepto en casos de no mejoría clínica.

**Conclusiones:** Beta-lactámicos pueden ser utilizados como terapia empírica inicial en sepsis neonatal tardía como alternativa al tratamiento actual con vancomicina, restringiendo el uso de vancomicina a casos de resistencia, o cuando no haya mejoría clínica del recién nacido que está utilizando un beta-lactámico como tratamiento.

**Palabras claves:** Vancomicina, Beta- lactámico, Sepsis, Recién Nacido, Tratamiento, Empírico.

**ABSTRACT**

**Objective:** To analyze the use of beta-lactams in late-onset neonatal sepsis, compared with empirical treatment with vancomycin used currently, through the revision of scientific articles.

**Methodology:** Thematic review in LILACS and PubMed. The articles were selected by reading the title, abstract and full text. Searching criteria:

Human studies, articles by abstract and full text, in English and Spanish, and no more than 10 years since published.

**Results:** There is no relationship in duration or mortality in Sepsis when using beta-lactam, or using vancomycin. In addition, resistant strains to beta-lactam responded well in using beta-lactam as initial empirical therapy, without the need to resort to vancomycin, except in cases of non-clinical improvement.

**Conclusions:** Beta-lactams may be used as initial empirical therapy in late-onset neonatal sepsis as an alternative to current vancomycin therapy, restricting the use of vancomycin to resistance cases, or when there is no clinical improvement in the neonate, who is using a beta-lactam as a treatment.

**Key words:** Vancomycin, Beta-lactams, Sepsis, Newborn, Empiric, Therapy.

**Introducción**

Los antibióticos fueron parte de una revolución en la medicina, y son medicamentos utilizados para la prevención y tratamiento de infecciones bacterianas(1). Sin embargo, durante el último tiempo se han producido casos de resistencia bacteriana asociados al uso excesivo de ellos. Lo anterior ha incrementado los costos médicos, las estancias hospitalarias y la mortalidad en la población(1). Se estima que en la Unión Europea la resistencia bacteriana causa cada año 25.000 muertes, y que hay un gasto monetario de aproximadamente 1.500 millones de euros por costos sanitarios(2).

Día tras día van apareciendo nuevos mecanismos de resistencia, lo que disminuye las opciones de tratamiento para diferentes enfermedades infecciosas tanto en adultos como en niños(1). En el mundo un 25% de las

mueres en menores de 5 años está asociado a neumonía y sepsis neonatal(3)(4).

La sepsis neonatal es una infección sistémica generada por la proliferación o invasión de microorganismos en el torrente sanguíneo, y que ocurre dentro de los primeros 28 días de vida(5). Dentro de ella se encuentra la sepsis neonatal tardía, la cual se produce desde las 72 horas de vida hasta los 28 días de vida, cuyos patógenos se adquieren principalmente a través de procedimientos invasivos(6)(7). Por lo tanto es una patología prevenible a través de estrategias como: higiene de manos, protocolos para cambios de sets (vías venosas, ventiladores mecánicos), limitar el uso y tiempo de duración de antibióticos, entre otros(1).

Los microorganismos involucrados en este tipo de sepsis incluyen a cocos Gram positivos como *Staphylococcus Coagulasa Negativo* (SCN) y Gram negativo como *Klebsiella*(3)(8). Según un estudio comparativo realizado en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre 2001-2004, los microorganismos más frecuentes en sepsis neonatal tardía son: SCN (49%), *Candida Albicans* (16%) y *Staphylococcus aureus* (5,4%)(9). A nivel Latinoamericano la incidencia de SCN es variable, de un 29 a un 50%, esto por la gran variabilidad epidemiológica entre los países(10). En Chile por su parte, la incidencia de SCN el año 2012 fue de 33,3%, asociado principalmente al uso de catéter umbilical(10). Particularmente, SCN es una bacteria coco gram positivo, que forma parte de la microbiota de piel y mucosas del ser humano. Su valor infeccioso radica en que está presente en el 10% de los hemocultivos, y se relaciona a bacteriemias asociadas a catéter (40-70%), infección en derivaciones ventrículo-atriales y ventrículo-peritoneales (33-64%), endocarditis de válvulas protésicas (22-50%), entre otras(11). El diagnóstico de sepsis neonatal se realiza a través de signos clínicos que son inespecíficos y exámenes de laboratorio tales como; hemograma, proteína C reactiva (PCR)(12) y hemocultivo, el cual confirma el diagnóstico(3)(12).

El tratamiento de la sepsis neonatal tardía involucra 3 ejes centrales: medidas generales, antibioterapia y soporte ventilatorio(13). Por su parte, el uso de antibióticos comienza una vez tomadas las muestras de hemocultivo. El manejo de la sepsis será mediante un esquema empírico inicial, es decir, se utilizan antibióticos por sospecha clínica de sepsis, sin confirmación

por hemocultivo(5). El tratamiento empírico más utilizado según los Protocolos de la Asociación Española de Pediatría del año 2008 es vancomicina o teicoplanina asociada a un aminoglucósido(14). El tipo de antibiótico a utilizar dependerá de la literatura, epidemiología local, costos y beneficios, forma de administración, y de cada servicio de salud(8), esto ya que el uso inapropiado de antibióticos incrementa la mortalidad y morbilidad, las reacciones adversas del medicamento, la estadía hospitalaria, las infecciones secundarias, la resistencia de los microorganismos y el aumento de los gastos médicos(15).

El manejo antibiótico se realizó en un comienzo con beta-lactámicos, ya que estos son más estables, tienen dosis determinadas, son relativamente independientes de la concentración plasmática, presentan escasa toxicidad y poseen un amplio margen terapéutico y de seguridad, comparado con otros antibióticos(16)(17)(18). Sin embargo el uso constante y no controlado de estos antibióticos llevó a generar cepas resistentes a beta-lactámicos por lo que se hizo necesario comenzar a utilizar vancomicina como tratamiento empírico de sepsis, ya que esta actúa frente a bacterias resistentes a beta-lactámicos(10)(19).

La Vancomicina, antibiótico perteneciente al grupo de los glucopéptidos, es utilizada en infecciones causadas por bacterias Gram positivas, y actúa sobre la pared bacteriana inhibiendo la síntesis de peptidoglicano. Los efectos adversos de este medicamento están relacionados con la velocidad de infusión y la dosis administrada(19), y dentro de ellos se encuentra: ototoxicidad, debido al daño irreversible en el nervio auditivo, y nefrotoxicidad definida como una pérdida de al menos un 20% del aclaramiento de creatinina basal, el cual es un problema auto-limitado y reversible en el tiempo(19).

El manejo de vancomicina en las unidades neonatales ha sido un tema controversial en el último tiempo, dado que su uso ha provocado diversos problemas como: alta variabilidad farmacocinética, dificultad para alcanzar las concentraciones plasmáticas óptimas, monitorización terapéutica deficiente, y falta de consenso sobre el régimen de dosificación, ya que no existe un esquema determinado para cálculo de dosis ideal en el recién nacido. Además se ha producido un aumento de la

concentración mínima inhibitoria, lo que ha generado la aparición de cepas resistentes a vancomicina(10). La multiresistencia de las cepas conlleva el uso de antibióticos de mayor costo, y agota las posibilidades de tratamiento en los neonatos(10).

Con el fin de mejorar la seguridad en el recién nacido, se debe estudiar la opción de reemplazar el tratamiento empírico de sepsis neonatal tardía, ya que sumado a todo lo mencionado anteriormente la vancomicina favorece la aparición de *Candida albicans* en las unidades de neonatología, lo que agrega otro riesgo al usuario(10). Es por lo anterior que se ha planteado la idea de utilizar de manera racional la vancomicina, es decir, que sólo se utilice en casos de confirmación de resistencia a beta-lactámicos(10). Mientras tanto el uso de beta-lactámicos como tratamiento empírico debe realizarse en conjunto con un seguimiento de los casos y una monitorización de la aparición de casos de resistencia. Además se debe mejorar la higiene de manos, el acceso a agua potable, realizar protocolos para disminuir las infecciones en los centros hospitalarios y la educación a la población para el uso racional de los antibióticos en general(20). El objetivo de este estudio fue analizar el uso de beta-lactámicos en sepsis neonatal tardía, en comparación con el tratamiento empírico actual con vancomicina, mediante la revisión de artículos científicos.

### Material y método

Se realizó una revisión de la literatura en PubMed y LILACS como base de datos. La búsqueda de los artículos se realizó mediante el acceso remoto a Bases de datos, revistas y libros electrónicos suscritos por Universidad de Chile a través de su portal de información y bibliotecas en el sitio web [www.uchile.cl/bibliotecas](http://www.uchile.cl/bibliotecas). Se seleccionaron palabras claves: "Vancomycin", "neonatal", "late-onset sepsis", "beta-lactams", "Empirical therapy", "oxacillin", "cefazoline", "Staphylococcus coagulase negative", "sepsis", "Tratamiento empírico", "oxacilina", "sepsis tardía", "neonatos" y "vancomicina".

Se formaron las siguientes combinaciones:

1. "Sepsis and vancomycin and neonatal",
2. "beta-lactams versus vancomycin",
3. "beta-lactams and sepsis and neonatal",
4. "cefazoline versus vancomycin",
5. "oxacillin versus vancomycin",

6. "Sepsis and Staphylococcus coagulase negative and neonatal",

7. "late onset sepsis and empirical therapy" en base de datos PubMed, y

1. "sepsis y tratamiento empírico en neonatos",  
2. "sepsis tardía y vancomicina" en base de datos LILACS. Los filtros utilizados fueron: Abstract, Full text, estudios de no más de 10 años, realizados en humanos y en idioma español o inglés.

Posterior a la aplicación de los filtros, los artículos resultantes fueron evaluados y seleccionados según título del artículo, el cual debía contener las palabras claves de búsqueda, y debía ser relacionado a estudios en neonatos. Luego de eso se procedió a la lectura del Abstract de cada publicación, para evaluar aquellos que fueran útiles para el estudio. Finalmente, los artículos resultantes fueron analizados a través de la lectura de texto completo.

Además, se realizó otro método de búsqueda, el cual consistió en leer las bibliografías de los artículos seleccionados, tratando de ampliar el número de artículos para la revisión.

Para clasificar los artículos seleccionados de acuerdo a su nivel de evidencia, validez interna y externa, se utilizó una plataforma de fichas electrónicas disponibles en el sitio web: [www.lecturacritica.com](http://www.lecturacritica.com). A través de la aplicación se clasificaron los artículos como evidencia alta, media o baja.

Las limitaciones de este trabajo de investigación están ligadas a la publicación y acceso de los diferentes artículos, dado que no todos los trabajos de investigación se encuentran publicados.

Además, las investigaciones publicadas son una síntesis de la investigación completa, por lo que se puede omitir información relevante al momento de concluir con respecto al tema de estudio, o se puede manejar la información, publicando sólo aquella que cumpla con su investigación. Se debe agregar a lo anterior que no todos los artículos se encuentran disponibles en una sola base de datos por lo que se hace necesario utilizar más de una para ampliar la búsqueda, en este caso se utilizaron LILACS y PubMed. Respecto al sesgo de selección, cuando se realizó la búsqueda, se definieron previamente filtros, criterios de búsqueda y combinación de palabras, en ambas bases de datos utilizadas, lo cual permitió encontrar y elegir las publicaciones acordes al tema de estudio, a los cuales se les evaluó el nivel de

evidencia. Para ampliar aún más la búsqueda y minimizar la barrera idiomática, los textos podían estar en idioma inglés o español.

### Resultados

La búsqueda bibliográfica arrojó en PubMed un total de 1306 artículos. Una vez aplicados los filtros y eliminados los artículos repetidos, quedaron 356 publicaciones, de las cuales 33 fueron seleccionados por título. De las 33 publicaciones, sólo 2 fueron elegidas por Abstract y texto completo. El resto de los artículos fueron descartados, porque no abarcaban sepsis tardía, eran estudios realizados en adultos, o sólo se evaluaba un antibiótico beta-lactámico, sin compararlo con vancomicina. En cuanto a la búsqueda realizada en LILACS, se realizaron dos combinaciones que dieron un total de 3 estudios, de los cuales ninguno fue seleccionado para la revisión, sin embargo, se leyó la bibliografía de ellos, método por el cual fueron seleccionados dos estudios. Además, posterior a eso se realizó una búsqueda interna en la bibliografía de todos los artículos seleccionados, incorporando un artículo nuevo, que, si bien sobrepasa el tiempo en años determinado para la selección, es acorde al tema de investigación, por lo que se incluyó de igual forma.

Por otro lado, las cinco publicaciones encontradas(21)(22)(23)(24)(25) obtuvieron un nivel medio de calidad de evidencia, debido a que la validez externa era regular, dado que los resultados no son considerados extrapolables a la población general. Un resumen de las características generales de los artículos seleccionados se encuentra descrito en la tabla 1.

Los objetivos generales de todos los estudios seleccionados presentan una comparación entre vancomicina y algún beta-lactámico (cefazolina, cloxacilina, oxacilina o ampicilina), para ser evaluados como terapia empírica inicial en sepsis neonatal tardía(21)(22)(23)(24)(25).

En relación al tamaño muestral utilizado en cada uno de los artículos, se identificó que sólo en el artículo de Maia de Castro y cols.(21) y Ceriani y cols.(22) se utilizó un muestreo, el cual va desde 109 a 367 pacientes. Mientras que en los estudios realizados por Blayney y cols.(24) y Allen y cols.(25) se utilizó el universo como población de estudio, el cual va de 27 a 62 pacientes respectivamente. Por otro lado el estudio de Lawrence y cols.(23) no se detalla muestra ni universo, ya que se habla de

episodios de sepsis, los cuales pueden presentarse más de una vez en un mismo individuo.

La comparación de definiciones de sepsis neonatal tardía, determina que no hay una unificación en el criterio del día de aparición de la sepsis, ya que algunos estudios definen sepsis neonatal tardía desde las 48 a 72 horas(21)(22)(23), y otros, de los 4 a 5 días de vida(24)(25). Sin embargo, en todos los artículos se explicita el resultado positivo del hemocultivo. En relación a la población objetivo, en todos los estudios(21)(22)(23)(24)(25) se incorporó a todos los recién nacidos (RN) que tuvieran riesgo de sepsis, o que presentaran signos clínicos que hicieran sospechar de sepsis tardía. Los signos clínicos de sepsis fueron detallados sólo en los estudios de Ceriani y cols.(22), y Lawrence y cols.(23), e incluían distensión abdominal, hipertermia, apneas, dificultad respiratoria, taquicardia, letargia y mala perfusión a nivel periférico. En los demás estudios sólo se nombró la sospecha de sepsis por signos clínicos, pero estos no fueron detallados(21)(24)(25).

Con respecto a las características de los RN, se desprende que más del 50% de la población de cada estudio era del sexo masculino, la edad gestacional se encontraba entre las 25,9 y 31,5 semanas y el promedio del peso de nacimiento va desde los 728 a 1650 gramos. Lo anterior es detallado parcialmente en el estudio de Maia de Castro y cols.(21), el cual no indica edad gestacional de recién nacidos, pero si los clasifica por peso de nacimiento. Por otro lado, la edad promedio al momento de presentarse el episodio de sepsis va desde los 10 a 17,5 días. En relación al uso de dispositivos se detalla en cuatro de los cinco artículos, el uso de línea venosa central, la cual se encontraba presente la mayor parte de las veces en los recién nacidos con un hemocultivo positivo(21)(23)(24)(25). Por último, la mortalidad de los RN por sepsis tardía no se presentó en la mayor parte de los estudios, excepto en un caso del estudio realizado por Lawrence y cols.(23) tratado con cloxacilina y gentamicina que pudo estar relacionado a sepsis por SCN, pero la información clínica fue insuficiente.

De acuerdo al tratamiento antibiótico, en dos de los estudios se utilizó cloxacilina(23)(24), y en los demás oxacilina(21), cefazolina(22) y ampicilina(25). Cabe destacar que en la mayor parte de los casos se asoció el beta-lactámico o

vancomicina a un aminoglucósido, excepto en el estudio de Maia de Castro y cols.(21), donde se utilizó el beta-lactámico o la vancomicina como mono-terapia. En cuanto al rango de días de uso del antibiótico, los beta-lactámicos se utilizaron entre 2 a 10 días y la vancomicina de 0 a 14 días. Respecto a la resistencia de *Staphylococcus* a beta-lactámico se evidencia que hubo un porcentaje de cepas resistentes que va desde 1 a 34 cepas en el total de artículos seleccionados, y que pese a dicha resistencia, en las publicaciones de Lawrence y cols. (23), y Blayney y cols.(24) se menciona que hubo respuesta a beta-lactámico sobre un 80%.

En relación a los episodios de sepsis tratados con beta-lactámicos o vancomicina, se detalla en los estudios de Maia de Castro y cols.(21), Blayney y cols.(24), y Allen y cols.(25) un incremento del uso de beta-lactámicos. Con respecto a la vancomicina, esta se restringió a situaciones donde no hubo mejoría clínica del recién nacido a pesar de estar utilizando el beta-lactámico, o cuando había resistencia comprobada a beta-lactámico. Es importante destacar en este último punto, que las investigaciones realizadas por Lawrence y cols.(23), y Blayney y cols.(24) muestran que a pesar de la resistencia comprobada a beta-lactámico, no se utilizó vancomicina, ya que hubo mejoría clínica de los recién nacidos. En lo que respecta a la evolución clínica de los neonatos, en todos los artículos se evidencia que aquellos tratados con beta-lactámicos tuvieron una mejoría clínica al igual que los tratados con vancomicina, y en todos se intentó disminuir al máximo el uso de vancomicina (21)(22)(23)(24)(25).

Por último, la mayoría de los artículos no menciona los efectos adversos de los antibióticos o las dosis utilizadas, excepto Ceriani y cols.(22), el cual detalla que no se encontraron efectos adversos asociados al uso de antibiótico, a pesar de que hubo un recién nacido en régimen con vancomicina que presentó un hemocultivo positivo para *Cándida albicans* posterior a 7 días de tratamiento. En relación a la dosis solo en la investigación de Blayney y cols.(24) se menciona que la dosis de cloxacilina utilizada es de 150 mg/kg/día.

### **Discusión**

Los hallazgos de esta revisión revelan que los beta-lactámicos pueden ser usados como terapia empírica inicial para sepsis neonatal

tardía, ya que no hay diferencias significativas entre este antibiótico y la vancomicina, que es la terapia empírica actual. Sin embargo, lo anterior no puede ser extrapolable a la población general de cada estudio, ya que los artículos concluyen que las muestras o universos utilizados son pequeños.

En cuanto a la definición de sepsis, tanto en la literatura como en los estudios seleccionados, no hay una unificación en la definición utilizada de sepsis neonatal tardía en cuanto a los días de aparición, ya que en los estudios comprende las 48 horas o los 5 días de vida como inicio de la sepsis. Lo anterior también se evidencia en las grandes entidades de salud, tal como la Organización Mundial de la Salud (OMS)(26) y la Asociación Española de Pediatría (AEPED)(14), las cuales difieren en el inicio de la sepsis, ya que van desde las 48 horas o posterior a los 7 días respectivamente.

Se debe considerar, que todos los artículos, determinaron que los beta-lactámicos pueden ser usados como terapia empírica en sepsis neonatal tardía, ya que no hay relación en la duración de sepsis, ni en la mortalidad al usar un beta-lactámico o al utilizar vancomicina, independiente de si existe resistencia al antibiótico(21)(22)(23)(24)(25). Además, en ninguno de los estudios analizados se presentó mortalidad por sepsis, tal como lo demuestra un estudio realizado por Karlowicz y cols., entre los años 1988 y 1997 que comparó el uso de vancomicina u oxacilina para el tratamiento empírico de sepsis neonatal tardía, el cual no encontró diferencias en la mortalidad, atribuible a la infección o a la duración de sepsis por SCN (27). Otro estudio realizado entre 1994 y 1997 demostró la eficacia de cefalotina para la sepsis neonatal por SCN, con lo cual se logró disminuir el uso de vancomicina, pese a la evidencia in vitro de resistencia a beta lactámicos(28). Asimismo el estudio de Lorry G Rubin y cols. determina que la sepsis neonatal fulminante producida por SCN es un 1% de todos los casos de sepsis, lo que hace sospechar que el uso empírico de vancomicina puede ser innecesario en la mayoría de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales(29), ya que no hay mayor riesgo de muerte si se retrasa el uso de vancomicina hasta que se obtengan los resultados del hemocultivo, tal como explica un estudio realizado por Sánchez y cols.(30), quien comparó el uso de vancomicina antes y después de un cambio en la práctica de prescripción de dicho antibiótico, donde pasó del uso de

vancomicina como terapia empírica en sepsis neonatal tardía, a la restricción de esta. Ellos concluyeron que, pese a que se mantuvo SCN como patógeno predominante in vitro, hubo una disminución del 53% en el uso de vancomicina, y no hubo cambios en la mortalidad global ni en el número de muertes debidas a sepsis por SCN durante el periodo de restricción de vancomicina(30).

En relación a los antibióticos utilizados, si bien se compara en todos los artículos un beta-lactámico frente a la vancomicina, en general, en ninguno se habla acerca del manejo farmacológico y clínico del beta-lactámico o de la vancomicina y sus dosis utilizadas, ni se mencionan o abarcan los efectos adversos, lo cual es un punto importante que debe ser evaluado ya que la vancomicina es un antibiótico tiempo y concentración dependiente, que requiere ser vigilado periódicamente para el ajuste de su dosis(21)(22)(23)(24)(25). Con respecto a esto último, otros estudios han propuesto protocolos de infusión continua de vancomicina basados en el peso, edad gestacional corregida, y creatinemia, lo cual logra concentraciones plasmáticas más estables y óptimas, sin embargo, en la práctica clínica dichos estudios mencionan que esto no es factible debido al bajo peso del paciente y a las múltiples infusiones que recibe de manera simultánea, lo que limita la obtención de muestras en el recién nacido(31)(32)(33). Por su parte, los beta-lactámicos son tiempo dependiente, por lo que es importante llevar un manejo clínico adecuado para evitar la resistencia bacteriana. Además, a diferencia de la vancomicina, estos si presentan dosis estipuladas para la población y su control farmacológico es menos invasivo que el de la vancomicina, esto último producto de que la vancomicina presenta mayores efectos adversos(10).

Asimismo, en cuatro de los estudios analizados(21)(23)(24)(25) se evidencia que los beta-lactámicos se asociaban a un aminoglucósido, lo cual es concordante con la literatura, ya que se ha visto que tienen una sinergia in vitro frente a grampositivos y gramnegativos(34), además, otros estudios demuestran in vitro la teoría de que el tratamiento antibiótico bi-asociado disminuye la aparición de cepas resistentes(35).

Es así que el uso de vancomicina en la Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales podría ser reemplazado por el uso de beta-

lactámicos, siempre y cuando no exista un patógeno que sea resistente a este tipo de antibiótico, ya que el uso de vancomicina en cepas no resistentes a beta-lactámicos, puede generar un aumento de bacterias resistentes a vancomicina, lo que limita las alternativas terapéuticas en caso de sepsis neonatal tardía con patógenos multi-resistentes(10)(14)(36)(37). Se debe tener en cuenta que sólo un 7% de los organismos que causan sepsis, son resistentes a beta-lactámicos, lo que limita la idea del uso de vancomicina en todas las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN)(38)(39). Lo anterior no fue descrito en los artículos analizados, sin embargo, la resistencia a vancomicina es mostrado como una de las causales por las cuales se quiere restringir el uso de este antibiótico.

### Conclusiones

Los estudios analizados en esta revisión demuestran que los beta-lactámicos son una alternativa a la terapia empírica actual de sepsis neonatal tardía. En adición a lo anterior se evidencia una disminución del uso de vancomicina como tratamiento empírico en casos de sepsis neonatal tardía por *Staphylococcus coagulasa* negativo en las distintas Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales estudiadas, y esto no ha incrementado los resultados de mortalidad en dichas unidades. Sin embargo, dado el tamaño de la muestra es que no se puede generalizar a toda la población de estudio de cada artículo, por lo que se hace necesario realizar estudios experimentales o ensayos clínicos prospectivos multi-céntricos con un cálculo muestral acorde, que permitan generar protocolos del uso racional de vancomicina, utilizándola solo en casos de cepas resistentes, o cuando no haya mejoría clínica del paciente. Además, se debe estudiar la relación costo efectividad y los efectos adversos de los antibióticos en diferentes contextos, tanto a nivel nacional, regional y local.

### Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Centro de prensa: Resistencia a los antibióticos. Nota descriptiva [Internet]. OMS. 2015 [cited 2015 May 2]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/es/>

2. Alós J. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc M.* 2015;33(10):692–9.
3. Zea-Vera A, Turin C, Ochoa T. Unificar los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2014;31(2):358–63.
4. Organización Mundial de la Salud, (OMS). Comunicado de prensa: Disminuye la mortalidad neonatal, pero aumenta su proporción en la mortalidad en la niñez a escala mundial [Internet]. 30 de agosto. 2011 [cited 2015 May 2]. Available from: [http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/newborn\\_deaths\\_20110830/es/](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/newborn_deaths_20110830/es/)
5. Coronell W, Pérez C, Guerrero C, et al. Sepsis neonatal. *Rev Enfermedades Infecc en Pediatría.* 2009;XXIII(90):57–67.
6. Genes L, Lacarruba J, Mir R, et al. Sepsis neonatal. Caracterización en Recién Nacidos de muy bajo peso. Experiencia de once años. *Pediatr (Asunción).* 2013;40(2):145–54.
7. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(3):257–63.
8. Tsai M-H, Hsu J-F, Chu S-M, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Jan;33(1):e7–13.
9. A MEP, González Á, Alessandra M. Sepsis neonatal en la era de profilaxis antimicrobiana prenatal. *Rev Chil Infect.* 2006;24(2):111–6.
10. Día I, Sandoval A, Cofré F, et al. Reposicionando la cloxacilina como antibioticoterapia empírica inicial de la sepsis tardía neonatal. *Rev Chil Infectol.* 2015;32(2):182–9.
11. Koch FR, Pasteur L, Ogston SW, et al. Estafilococos coagulasa negativos: el enemigo silente. *Rev Argent Microbiol.* 2007;39:1–3.
12. Ministerio de Salud, (MINSAL). Guías Nacionales de Neonatología. Chile; 2005. p. 313–8.
13. Cotallo GDC, Fernández AI. Protocolos de Neonatología: Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal. *Bol Pediatr.* 2006;46(1):125–34.
14. Fernández, B., López, J., Soto, D., et al. Sepsis del recién nacido. *Asoc Española Pediatría.* 2008;(21):189–206.
15. Ospitalea DU, Donostia HU. Guía de tratamiento empírico de las enfermedades infecciosas. España; 2012. p. 28–9.
16. Marín M. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21(1):42–54.
17. Juan EZ, David IQ. Estafilococo Meticilino resistente, un problema actual en la emergencia de resistencia entre los Gram positivos. *Rev Med Hered.* 2003;14(4):195–203.
18. Wade KC, Benjamin DK. *Clinical Pharmacology of Anti-infective Drugs. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 7th ed. Elsevier Inc.; 2011. p. 1160–211.
19. Revilla N. Análisis Farmacocinético-Farmacodinámico de Vancomicina en pacientes de UCI. Universidad de Salamanca; 2009.
20. Organización Mundial de la Salud (OMS). Centro de prensa: El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo. [Internet]. OMS. 2014 [cited 2015 May 2]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/es/>
21. Maia R, Romanelli DC, Márcia L, et al. Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high prevalence of coagulase-negative Staphylococcus. *J Pediatr (Rio J). Sociedade Brasileira de Pediatría, Jornal de Pediatría;* 2016;92(5):432–5.
22. Ceriani J, Fernández S, Márquez M, et al. Evolución clínica en recién nacidos con presunción de sepsis nosocomial tratados con cefazolina o vancomicina. Estudio de no inferioridad, aleatorizado, controlado. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112(4):308–14.
23. Lawrence SL, Roth V, Slinger R, et al. Cloxacillin versus vancomycin for presumed late-onset sepsis in the Neonatal Intensive Care Unit and the impact upon outcome of coagulase negative staphylococcal bacteremia: a retrospective cohort study. *BioMed Cent Pediatr.* 2005;5(49):1–8.
24. Blayney MP, Bch MB, Frcpc F, et al. Coagulase-negative staphylococcal infections in a neonatal intensive care unit: In vivo response to cloxacillin. *Paediatr Child Heal.* 2006;11(10):659–63.
25. Tara A, Orlando da S. Choice of antibiotics in late neonatal sepsis in the extremely low birth weight infant. *Can J Infect Dis.* 2003;14(1):28–31.
26. Gordon, HE J. Regímenes con antibióticos para la sepsis presunta de aparición

- tardía en neonatos. [Internet]. Biblioteca de salud Reproductiva de la OMS (BSR). 2007 [cited 2016 June 24]. Available from: <http://apps.who.int/rhl/newborn/reviews/cd004501/es/>
27. Karłowicz M, Buescher E, Surka E. Fulminant Late-Onset Sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit, 1988-1997, and the Impact of Avoiding Empiric Vancomycin Therapy. *Pediatrics*. 2000;106(6):1387-90.
28. Krediet TG, Jones ME, Gerards LJ. Clinical Outcome of Cephalotin versus Vancomycin Therapy in the Treatment of Coagulase-negative Staphylococcal Septicemia in Neonates: Relation to methicillin Resistance and mec A Gene Carriage of blood isolates. *Pediatrics*. 1999;103(3):1-5.
29. Jarvis R. Evaluation and Treatment of Neonates With Suspected Late-Onset Sepsis: A Survey of Neonatologists' Practices. *Pediatrics*. 2002;110(4):1-7.
30. Sanchez P, Mohamed WA, Gard J, et al. Use of a vancomycin-reduction protocol in a neonatal intensive care unit: what's the outcome? Presented at the 37th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America. Philadelphia; 1999.
31. Gwee A, Coghlan B, Daley A. Neonatal Vancomycin Continuous Infusion Still a Confusion? *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(6):600-4.
32. Anald D, Patel A, Lucas C, et al. Continuous infusion of vancomycin in neonates. *Arch Dis Child*. 2013;98(6):478-9.
33. Zhao W, Lopez E, Biran V, et al. Vancomycin continuous infusion in neonates: dosing optimisation and therapeutic drug monitoring. *Arch Dis Child*. 2012;98(6):449-53.
34. Suarez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27 (2): 116-29.
35. Fantin B, Carbon C. In Vivo Antibiotic Synergism: Contribution of Animal Models. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(5):907-12.
36. Fariña N, Carpinelli L, Samudio M, et al. coagulasa-negativa clínicamente significativos. Especies más frecuentes y factores de virulencia. *Rev Chil Infectol*. 2013;30(5):480-8.
37. Jessica E. Ericson, MD; Joshua Thaden, MD, PhD; Heather R. Cross, DPhil; et al. No Survival Benefit With Empirical Vancomycin Therapy foR Coagulase negative Staphylococcal Bloodstream Infections in Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(4):371-5.
38. Holzmänn-pazgal G, Khan AM, Northrup TF, Domonoske C, et al. Decreasing vancomycin utilization in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control*. Elsevier Inc; 2015;43(11):1255-7.
39. Keyserling HL, Sinkowitz-cochran RL, li JMH, et al. Vancomycin Use in Hospitalized Pediatric Patients. *Pediatrics*. 2003;112(2):104-10.