



TESIS DOCTORAL
Diseño y validación de las Dosis Diaria Definida
de antimicrobianos en neonatología.

Cristina Villanueva Bueno
Sevilla 2023

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA**



TESIS DOCTORAL
Diseño y Validación de las Dosis Diaria Definida
de antimicrobianos en Neonatología

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Cristina Villanueva Bueno

Directoras

María Victoria Gil Navarro

María Teresa Morales Millán

TESIS DOCTORAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN FARMACIA

Diseño y Validación de las Dosis Diaria Definida de antimicrobianos en Neonatología

Cristina Villanueva Bueno

Sevilla, 2023

©Cristina Villanueva Bueno, 2023.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D. Cristina Villanueva Bueno, estudiante en el Programa de Doctorado - Doctorado en Farmacia, de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, como autor de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

“DISEÑO Y VALIDACIÓN DE LAS DOSIS DIARIA DEFINIDA DE ANTIMICROBIANOS EN NEONATOLOGÍA”

y dirigida por las Dras. María Victoria Gil Navarro y María Teresa Morales Millán,

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Sevilla, a 26 de enero de 2023.

Fdo.:



**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ANALÍTICA.
FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD DE SEVILLA.**

La Dra. María Victoria Gil Navarro, Facultativa Especialista de Área de Farmacia Hospitalaria, la Dra. María Teresa Morales Millán, profesora del Departamento de Química Analítica, y la Dra. María del Carmen García Parrilla, profesora del Departamento de Nutrición y Bromatología, Toxicología y Medicina Legal de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

Como directoras y tutora de la Tesis titulada “Diseño y Validación de las Dosis Diaria Definida de antimicrobianos en Neonatología”, realizada por Cristina Villanueva Bueno, para aspirar al grado de Doctora en Farmacia, garantizamos que el presente trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo nuestra dirección y corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

Y para que conste, firmamos el presente, en Sevilla a 26 de enero de 2023.

Dra. M^a Victoria Gil Navarro

Dra. M^a Teresa Morales Millán

Dra. Carmen García Parrilla

Los resultados derivados de la presente **Tesis Doctoral** fueron recogidos en las siguientes **publicaciones**.

ARTÍCULOS:

FASE I (online y publicado en papel):

Villanueva-Bueno C, Montecatine-Alonso E, Jiménez-Parrilla F, Fernández-Llamazares CM, Manrique-Rodríguez S, Zamora-Flores E, Dolz E, Fernández-Polo A, Catillo-Salinas F, Comuñas J, Gallego-Fernández C, González-López M, Gómez-Trevecado Calvo MT, Gázquez-Pérez R, Álvarez-Del-Vayo-Benito C, Gil-Navarro MV; Paediatric Antimicrobial Defined Daily Dose Study Group (KiDDDs). ANTIMICROBIAL DEFINED DAILY DOSE IN NEONATAL POPULATION. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2022 Feb;40(2):59-65.

FASE II (en proceso de aceptación de la revista "Antibiotics"):

Villanueva-Bueno C, Montecatine-Alonso E, Jiménez-Parrilla F, Gonzalez-López M, Manrique-Rodriguez S, Moreno-Ramos F, Cañete-Ramírez C, Dolz E, Garcia-Robles AG., Caro-Teller JM., Moral-Pumarega MT., Gómez-Trevecado Calvo MT, Gallego-Fernandez C, Álvarez-del-Vayo-Benito C, Gil-Navarro MV. And the Paediatric Antimicrobial Defined Daily Dose Study Group (KiDDDs) ANTIMICROBIAL DEFINED DAILY DOSE IN NEONATAL POPULATION. VALIDATION IN THE CLINICAL PRACTICE.

COMUNICACIONES A CONGRESOS:

Comunicación oral al 65 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) celebrado en Barcelona: **Villanueva-Bueno C**, Gil-Navarro MV, Montecatine-Alonso E, Jiménez-Parrilla F, Cabañas-Poy MJ, González-López M, Martínez-Fernández-Llamazares C, Neth OW. DESARROLLO DE UN FACTOR DE CONVERSIÓN ENTRE DOSIS DIARIA DEFINIDAS DE ADULTOS Y NEONATOS.

Comunicación mención especial Congreso Internacional: Sociedad Europea de Farmacia Hospitalaria (EAHP), celebrado en marzo 2021: **Villanueva-Bueno C**, Gil-Navarro MV, Montecatine-Alonso E, Jiménez-Parrilla F, Cabañas-Poy MJ, González-López M, Martínez-Fernández-Llamazares C, Neth OW. DEVELOPMENT OF A CONVERSION FACTOR BETWEEN DEFINED DAILY DOSES OF ADULTS AND NEONATES.

Este trabajo ha sido beneficiario del siguiente **PREMIO**:

Mejor comunicación oral científica 65 Congreso SEFH Barcelona 2020: Villanueva-Bueno C, Gil-Navarro MV, Montecatine-Alonso E, Jiménez-Parrilla F, Cabañas-Poy MJ, González-López M, Martínez-Fernández-Llamazares C, Neth OW. DESARROLLO DE UN FACTOR DE CONVERSIÓN ENTRE DOSIS DIARIA DEFINIDAS DE ADULTOS Y NEONATOS.

AGRADECIMIENTOS.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la inestimable colaboración de muchas personas, que, desinteresadamente, prestaron su ayuda para que este proyecto de tesis sea una realidad.

Quiero agradecer, en primer lugar, a mi directora de tesis la Dra. María Victoria Gil Navarro, por confiar en mí y por haberme dado la oportunidad de trabajar en el Proyecto del que formo parte y cuyas enseñanzas científicas y actitudes humanas han constituido un ejemplo a tratar de imitar. A María Teresa Morales Millán, mi co-directora, por su ayuda y su generosidad y por ser mi guía en este proceso de realización de la tesis. A M^a Carmen García Parrilla por su tutorización y al Departamento de Química Analítica por las facilidades que me han dado en todo momento.

También quiero agradecer a todos aquellos compañeros que se han cruzado estos años en mi camino:

A los Farmacéuticos adjuntos y residentes de mi etapa como residente en el Hospital Universitario Virgen del Rocío por su estímulo constante, apoyo, y por enseñarme y transmitirme su pasión por aquello que hacemos. Especialmente a Elena, mi compañera de fatigas en esta aventura.

Agradecer en estos últimos años en especial a Dra. María Sanjurjo, Ana Herranz, Vicente Escudero, Roberto Collado y Carmen Rodríguez, por su ayuda e impulso en el camino de la investigación y acogerme con los brazos abiertos en la gran familia del Marañón.

A mi familia y amigos, por estar siempre a mi lado y porque en ningún momento dudaron de que este proyecto de tesis saliera adelante.

A mis padres y mi hermana, por creer siempre en mí, por su confianza y apoyo continuo e incondicional. No he podido tener mejores ejemplos.

También me gustaría agradecer esta tesis a alguien que con orgullo soñó con poder vivir este momento y lo consiguió, gracias abuela.

A Manu, gracias por motivarme continuamente, ayudarme y hacerme ver que todo es más fácil de lo que parece. Gracias por estar cerca siempre, en los buenos y malos momentos.

Y sin olvidar a los grandes “colaboradores” de este proyecto, todos los profesionales

sanitarios y pacientes cuyos datos están aquí plasmados.

A todos, gracias.

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	1
ÍNDICE DE DEFINICIONES	1
ÍNDICE DE TABLAS	3
ÍNDICE DE FIGURAS	4
ÍNDICE DE ANEXOS	4
RESUMEN	5
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Infecciones y uso de antimicrobianos en neonatología	8
1.1.1. Factores que predisponen al desarrollo de Infecciones.....	8
1.1.2. Factores que influyen en la prescripción farmacológica de antimicrobianos.	9
1.1.3. Consecuencias derivadas del uso de antibióticos.	13
1.1.3.1. Modificaciones de la microbiota.	13
1.1.3.2. Desarrollo de resistencias.	15
1.1.3.3. Infecciones nosocomiales.	17
1.1.3.4. Riesgos intrínsecos al fármaco.	17
1.2. Modelos y propuestas de implantación para mejorar el uso de antimicrobianos	18
1.3. Métodos de medida del consumo de antibióticos	21
1.4. Experiencias sobre desarrollo de métodos de consumo de antibióticos en neonatología	23
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	27
2.1. Justificación	28
2.2. Objetivos	28
2.2.1. Objetivo general.....	28
2.2.2. Objetivos secundarios.	29
3. MATERIALES Y MÉTODOS	30
3.1. Ámbito y población de estudio	31
3.1.1. Centros participantes.....	31
3.1.2. Población de estudio.	34
3.1.2.1. Criterios de inclusión.....	34
3.1.2.2. Criterios de exclusión.....	34
3.2. Diseño del estudio	34
3.2.1. Fase I. Diseño de las DDD neonatales.....	35

3.2.1.1. Estudio método Delphi.....	35
3.2.1.2 Estudio descriptivo retrospectivo: Datos demográficos neonatos.....	36
3.2.2. Fase II Validación de las DDD diseñadas.....	37
3.3. Duración y cronograma.....	37
3.3.1. Duración.....	37
3.3.2. Cronograma.....	38
3.4. Definición de variables de estudio.....	38
3.5. Fuentes de información.....	40
3.6. Análisis estadístico.....	40
3.7. Control de calidad.....	42
3.8. Limitaciones del diseño, fuentes de información y del método de análisis.....	42
3.9. Consideraciones éticas.....	43
4. RESULTADOS.....	45
4.1. Fase I: diseño de las DDD neonatales.....	46
4.1.1. Método Delphi.....	46
4.1.1.1. Selección de antimicrobianos.....	46
4.1.1.2. Dosis Diaria de antimicrobianos.....	48
4.1.2. Estudio demográfico/ poblacional.....	51
4.1.2.1. Centros participantes.....	51
4.1.2.2. Características demográficas de los neonatos.....	52
4.1.2.2.1. Clasificación de los neonatos por edad gestacional.....	53
4.1.3. Cálculo de las DDD de los antimicrobianos en la población neonatal.....	53
4.2. Fase II: validación de las DDD neonatales.....	55
4.2.1. Validación de las DDD.....	55
4.2.1.1. Centros participantes.....	55
4.2.1.2. Características demográficas de los neonatos.....	57
4.2.1.2.1. Clasificación de los neonatos por edad gestacional.....	57
4.2.1.3. Análisis comparativo de las DDD diseñadas (DDD Fase I) frente a las DDD en práctica clínica (DDD Fase II).....	59
4.2.2. Factor de conversión de las DDD neonatales diseñadas frente DDD adultos.....	66
5. DISCUSIÓN.....	68
6. CONCLUSIONES.....	82
7. BIBLIOGRAFÍA.....	85
8. ANEXOS.....	105

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AFINF: Atención Farmacéutica en Enfermedades Infecciosas.

ATB: Antimicrobiano.

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos.

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos.

DANMAP: Programa Danés para la Vigilancia del Consumo de Antimicrobianos y la Resistencia en Bacterias.

ECDC: *European Center for Diseases Prevention and Control*.

ESCMID: Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.

IRAS: Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria.

MGI: Microbiota Gastrointestinal.

NEC: Enterocolitis Necrotizante.

NETHMAP: Programa de Consumo de Agentes Antimicrobianos y Resistencia Antimicrobiana entre Bacterias Médicamente Importantes en los Países Bajos.

ONU: Organización Naciones Unidas.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: Prueba Reacción en Cadena de la Polimerasa.

PIRASOA: Programa Integral de Prevención y Control de las Infecciones relacionadas con la Asistencia Sanitaria y Uso Apropiado de los Antimicrobianos.

PRAN: Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos.

PROA: Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos.

RN: Recién Nacido.

RNMBP: Recién Nacidos de Bajo Peso al Nacer.

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

ÍNDICE DE DEFINICIONES

Clasificación de los neonatos según edad gestacional.

Recién nacido inmaduro o prematuro extremo: 21 semanas a 27 semanas de gestación.

Recién nacido pretérmino: 28 semanas a 37 semanas de gestación.

Recién nacido a término: 38 semanas a 42 semanas de gestación.

Recién nacido postérmino: >42 semanas.

Dosis Diaria Definida (DDD): dosis media diaria de mantenimiento de un medicamento cuando se utiliza para su principal indicación, expresada en gramos y por una vía de administración determinada para un individuo de peso medio, expresado en Kg.

DDD Fase I: son las DDD diseñadas en el estudio y se definen como la dosis media diaria de mantenimiento de un medicamento cuando se utiliza para su principal indicación, expresada en gramos y por una vía de administración determinada para un neonato de peso medio definido, expresado en Kg. Las DDD teóricas o DDD Fase I se calculan multiplicando las dosis consensuadas por el grupo de expertos para cada uno de los antimicrobianos mediante el método Delphi y expresadas en gramos por el peso medio obtenido en la fase I (2,687kg).

DDD Fase II: es la dosis media utilizada en vida real (fase II), expresada en gramos y por una vía de administración determinada para un neonato de peso medio definido, expresado en Kg. En definitiva, es la DDD calculada con los datos de la práctica clínica real y empleada para la validación de la DDD teórica diseñada en el estudio.

DDD * N° estancias: consumo antimicrobiano durante el periodo estudiado expresado en gramos. A la hora de la obtención de datos de consumo por estancias, solo debe tenerse en cuenta el tratamiento antibiótico recibido por pacientes pertenecientes a unidades hospitalarias que causen estancias, excluyendo todo lo referente a hospital de día, urgencias, pacientes ambulatorios o tratamientos al alta.

N° estancias: Una estancia hospitalaria es una cama ocupada un día. Para un tiempo determinado: $N^{\circ} \text{ estancias} = N^{\circ} \text{ camas} * \text{días} * \text{ocupación} = N^{\circ} \text{ días cama ocupada} \frac{1}{\text{SEP}} * N^{\circ} \text{ días en que la cama podría haber estado ocupada.}$

Pediamecum: base de datos documental de los principios activos de uso común en pediatría creada por el Comité de Medicamentos de AEP (CM-AEP) en 2012 con la colaboración desinteresada de más de 350 profesionales, que cuenta con fichas de más de 660 fármacos. El Comité y sus colaboradores amplían y revisan constantemente las fichas por iniciativa propia o por sugerencias de los usuarios.

Síndrome infeccioso: Una enfermedad infecciosa o contagiosa puede ser la manifestación clínica de una infección provocada por un microorganismo como bacterias, hongos, virus, a veces protozoos, etc. o por priones.

Tasa de mortalidad neonatal (0 a 27 días) por 1000 nacidos vivos o Tasa de mortalidad neonatal: Número de muertes durante los primeros 28 días completos de vida por cada 1.000 nacidos vivos en un año u otro periodo determinado. Las muertes neonatales (muertes entre los nacidos vivos durante los primeros 28 días completos de vida) pueden subdividirse en muertes neonatales tempranas, que ocurren durante los

primeros 7 días de vida, y muertes neonatales tardías, que ocurren después del 7º día, pero antes del 28º día completo de vida.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación métodos de medida de consumo.

Tabla 2. Estudios que emplean como método de consumo DDD en neonatología.

Tabla 3. Integrantes del grupo de expertos y panel del método Delphi.

Tabla 4. Dosis consensuadas de los antimicrobianos de administración intravenosa.

Tabla 5. Dosis consensuadas de los antimicrobianos de administración oral.

Tabla 6. Características de los centros integrantes en la Fase I.

Tabla 7. Datos demográficos globales población en la Fase I.

Tabla 8. Clasificación de los neonatos Fase I por edad gestacional.

Tabla 9. DDD calculadas para los antimicrobianos de administración intravenosa.

Tabla 10. DDD calculadas para los antimicrobianos de administración oral.

Tabla 11. Distribución de las prescripciones por centros participantes en la Fase II.

Tabla 12. Prescripciones de antimicrobiano recogidas en la Fase II.

Tabla 13. Características demográficas de población de estudio de la Fase II.

Tabla 14. Clasificación de los neonatos Fase II por edad gestacional.

Tabla 15. Distribución de los antimicrobianos por áreas/unidades clínicas de prescripción.

Tabla 16. Diferencias entre las DDD Fase II y DDD Fase I.

Tabla 17. DDD Fase I con el consenso acordado, DDD Fase II por antimicrobiano y diferencias con las DDD Fase I.

Tabla 18. Diferencias entre las DDD Fase II y DDD Fase I (Peso medio Fase II).

Tabla 19. DDD Fase I con el consenso acordado, DDD Fase II por antimicrobiano y diferencias con las DDD Fase I (Peso medio Fase II).

Tabla 20. Diferencias de DDD Fase I y Fase II en función de la de edad gestacional del neonato expresada en semanas.

Tabla 21. Diferencias de DDD Fase I y Fase II en función de la unidad de ingreso del neonato.

Tabla 22. DDD Fase I con el consenso acordado, DDD Fase II por antimicrobiano y diferencias con las DDD Fase I con el intervalo de confianza y potencia.

Tabla 23. Valores de DDD neonatales validadas para antimicrobianos intravenosos con muestra suficiente.

Tabla 24. Factor de conversión DDD neonatal vs. DDD adulto de los antimicrobianos de administración intravenosa.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tasa de mortalidad neonatal (por 1000 nacidos vivos) 2022.

Figura 2. Mapa de Procesos y responsables asignados.

Figura 3. Diseño de las Fases realizadas en el estudio.

Figura 4. Cronograma y distribución de tareas del proyecto.

Figura 5. Distribución de las prescripciones recogidas en la Fase II en función de la vía de administración.

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO I. Agentes etiológicos de las principales infecciones neonatales y pediátricas. Adaptado de Rodrigo, 2010.

ANEXO II. Antimicrobianos en los principales síndromes infecciosos neonatales según patrones microbiológicos del HUVR (Sevilla).

ANEXO III. Características de los antimicrobianos en neonatología: indicación, dosificación, efectos secundarios y aspectos clave en la monitorización.

ANEXO IV. Datos globales sobre prescripción antimicrobiano por continente 2020. Adaptado de Al Turkait et al.

ANEXO V. Datos de consumo de antibióticos en España 2014-2020 y % resistencia a antimicrobianos a nivel europeo.

ANEXO VI. Cuestionario Delphi. Antimicrobianos administración intravenosa.

ANEXO VII. Cuestionario Delphi. Antimicrobianos administración oral.

ANEXO VIII. Cuaderno de recogida de datos Fase I (CRDFI).

ANEXO IX. Cuaderno de recogida de datos Fase II (CRDFII).

RESUMEN

Los antimicrobianos (ATB) son unos de los fármacos más utilizados en la población neonatal. Sin embargo, son numerosos los estudios que muestran un uso inadecuado de los ATB, especialmente en este grupo de población donde las infecciones tienen una expresión clínica inespecífica, y conllevan a la introducción de tratamientos de amplio espectro y sus consecuencias.

Actualmente son numerosas las estrategias orientadas a mejorar el uso adecuado de ATB a nivel local, nacional e internacional, como son los programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) propios de cada centro, sistema nacional de vigilancia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) o proyectos específicos liderados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) o G20. Dentro de estas estrategias, uno de los indicadores que se monitorizan es el consumo de los antimicrobianos. Sin embargo, y a diferencia de lo que ocurre en adultos, no existe un método de medición internacional validado en la población neonatal, que permita establecer diferencias de los consumos entre unidades de un mismo hospital y comparativas entre diferentes centros.

Por ello, el objetivo de esta tesis es diseñar y validar la Dosis Diaria Definida (DDD) de los ATB en la población neonatal como indicador de consumo de antimicrobianos y, secundariamente, establecer un factor de conversión respecto a las DDD de adultos para agilizar el cálculo y utilizar las plataformas y bases de datos que tienen disponibles los hospitales.

Esta Tesis muestra los resultados de un proyecto multidisciplinar que cuenta con la colaboración de neonatólogos, farmacéuticos y pediatras de diferentes centros a nivel nacional y referentes en sus áreas, así como con el apoyo del Grupo de Atención Farmacéutica de Enfermedades Infecciosas (Afinf) y el Grupo Español de Farmacia Pediátrica (gefp) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. El proyecto, liderado y coordinado desde el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen del Rocío, se ha desarrollado en dos Fases.

La primera fase que tiene como objetivo el diseño de las DDD y consistió, por un lado, en un estudio descriptivo con 4820 neonatos para la recogida de variable peso y, por otro lado, seleccionar las dosis de cada uno de los ATB mediante la metodología Delphi tras constituir un grupo de expertos. La segunda fase, validación de las DDD, consistió en la

recogida de más de 900 prescripciones reales de neonatos ingresados en los centros participantes con el fin de calcular el valor de DDD en práctica clínica real (DDD Fase II) y posteriormente comparar dicho valor con las DDD diseñadas en la Fase I.

En la primera fase, se determinó un peso medio de 2,687Kg, y se seleccionaron las dosis de ATB consiguiendo consenso por el grupo de expertos en el 95% de los ATB seleccionados. Gracias a ello, se han definido las DDD neonatales de 47 ATB, 31 ATB de administración intravenosa y 16 ATB de administración oral. Además, en la segunda fase, se han conseguido validar las DDD para los ATB intravenosos más utilizados en práctica clínica en neonatología: Amikacina, Amoxicilina, Amoxicilina-Clavulánico, Ampicilina, Cefazolina, Cefotaxima, Cloxacilina, Gentamicina, Linezolid, Meropenem y Vancomicina; así como establecer el correspondiente factor de conversión respecto a las DDD de adultos.

El estudio ha diseñado y validado las DDD neonatales para los ATB intravenosos más empleados en neonatología, que serán utilizadas para pilotar el consumo de antimicrobianos entre diferentes hospitales a nivel nacional, evaluar tendencias de consumo de antimicrobianos y establecer nuevas estrategias, con el objetivo de hacer frente a la lucha contra las resistencias a los antimicrobianos.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Infecciones y uso de antimicrobianos en neonatología.

La terapia antibacteriana es uno de los desarrollos médicos más importantes del siglo XX, convirtiéndose en uno de los pilares de la medicina moderna. En la práctica clínica, los antimicrobianos (ATB) son uno de los medicamentos más utilizados en el ámbito hospitalario; entre el 25 y el 41% de los pacientes hospitalizados son tratados con antibióticos, y aproximadamente el 60% de los pacientes recibe al menos una dosis durante su ingreso **(1-2)**.

En recién nacidos (RN), la patología infecciosa es frecuente, especialmente en prematuros, ya que la prevalencia de infecciones es mayor a menor peso y menor edad gestacional **(3)**. La respuesta inmune del RN es limitada, se caracteriza por una función linfocitaria T deficiente, baja producción del complemento y de inmunoglobulinas, disminución de la quimiotaxis de polimorfonucleares y pool reducido de neutrófilos. Además, la inmunidad inespecífica está alterada, en especial cuando hay pérdida de las barreras anatómicas, por lesiones de la piel y procedimientos invasivos **(4)**.

1.1.1. Factores que predisponen al desarrollo de Infecciones.

Existen distintos factores que predisponen al posible desarrollo de infecciones en RN:

A. Factores maternos.

- Patología materna durante el embarazo (diabetes, infección urinaria).
- Rotura prematura de membranas y corioamnionitis.
- Parto prolongado.
- Instrumentalización del parto.
- Madre portadora de *Streptococo* grupo B.

B. Factores neonatales.

- Prematuridad (menor de 34 semanas).
- Bajo peso.
- Asfixia neonatal.
- Malformaciones del recién nacido, especialmente renales y las que afectan al sistema nervioso central (SNC).
- Estancia en Unidades de Cuidados Intensivos y ventilación mecánica.
- Procedimientos invasivos.

El diagnóstico por sospecha de infección es difícil, sin embargo, en caso de sospecha de

sepsis el inicio precoz de antibioterapia conlleva mejor pronóstico **(5)**. Según diferentes publicaciones, entre el 30-50% de los neonatos ingresados en Neonatología recibe uno o varios ciclos de ATB, especialmente en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) **(6,7)** Las infecciones en esta etapa de la vida tienen una expresión clínica inespecífica con el agravante de que existen otras enfermedades de presentación muy similar que pueden ser concomitantes o sobre agregadas y que conllevan a la introducción de tratamientos de amplio espectro, resultando inadecuado entre un 20-40% de las ocasiones **(8,9)**.

1.1.2. Factores que influyen en la prescripción farmacológica de antimicrobianos.

El uso racional de los antimicrobianos en la población neonatal implica la prescripción y administración de formulaciones adecuadas a la edad, seleccionando la dosis más eficaz y segura, todo ello basado en una información precisa sobre el medicamento y sus indicaciones en los neonatos. Sin embargo, existen importantes incertidumbres en relación con los diferentes aspectos: las decisiones sobre cuándo prescribir antibióticos todavía no se basan en herramientas de decisión sólidas, las decisiones sobre los regímenes antibióticos empíricos deben depender de los patógenos previstos y de la información disponible sobre la eficacia y seguridad de estos fármacos. Sin embargo, se ha avanzado mucho en la forma de dosificar gracias al mayor conocimiento de la farmacología y farmacocinética neonatal **(10,11)**.

- Naturaleza de la infección.

Ante una infección bacteriana es importante conocer los patógenos más comunes y su patrón de resistencia en la comunidad y, en base a ello, prescribir el tratamiento antimicrobiano más adecuado **(12) (Anexo I)**.

- Edad.

La etapa neonatal, es el período más crítico, pudiendo producirse infecciones graves por bacterias colonizadoras del canal del parto (*S. agalactiae*, *E. coli* y *Listeria spp*) y por falta de inmunización. Además, algunos antibióticos están contraindicados o no han obtenido la aprobación para ser utilizados en niños de ciertas edades: quinolonas uso restringido sólo para determinadas indicaciones por el riesgo de artropatías juveniles y alteraciones en el crecimiento; tetraciclinas en menores de 8 años, diversas cefalosporinas y macrólidos de reciente comercialización en lactantes pequeños y el cotrimoxazol en las primeras 6–8 semanas de vida.

- Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

En el neonato, los procesos fisiológicos son rápidamente cambiantes, afectando a las propiedades farmacocinéticas de los antibióticos. Destacan factores como la inmadurez fisiológica de los procesos enzimáticos, el gran volumen de líquido extracelular, las afinidades para unirse a las proteínas plasmáticas que compiten con los antibióticos, las fluctuaciones en la depuración renal, pH gástrico alcalino durante las primeras horas de vida, un vaciamiento gástrico lento, un índice de superficie corporal total-gastrointestinal alto, el aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal, peristalsis irregular, tiempo de tránsito intestinal aumentado, y la actividad desconjugada de la enzima intestinal B-glucoronidasa. Estos cambios pueden resultar en concentraciones supra o subterapéuticas de fármaco que pueden retrasar la erradicación bacteriana o provocar efectos adversos que alarguen el tiempo de hospitalización **(13)**. Además, será necesario contabilizar el volumen de antimicrobiano y del diluyente, para determinar el balance de entradas y salidas del neonato y controlar el ritmo diurético del RN, ya que la mayoría de los antibióticos se excretan por vía renal, y la disminución en la eliminación aumenta la vida media, necesitando un ajuste de dosis y del intervalo de administración **(14-16)**.

- Estudios microbiológicos. Test Diagnósticos.

Siempre que sea posible se ha de utilizar el antibiótico eficaz de menor espectro y toxicidad. El hemocultivo desde su implantación continúa siendo el Gold Standard en el diagnóstico de la bacteriemia en el RN, de hecho, la detección de microorganismos en sangre del RN es hoy posible con el desarrollo de las técnicas de amplificación genómica, en especial PCR. Sin embargo, si los indicios de infección bacteriana son fuertes y el neonato tiene una enfermedad moderada o grave, no hay que esperar el resultado de los análisis de laboratorio, sino que se instaurará un tratamiento empírico inmediatamente después de haber recogido las muestras, variando o suspendiendo posteriormente la antibioticoterapia de acuerdo con el informe microbiológico y la evolución clínica **(17)** **(Anexo II)**.

- Seguridad en el manejo de los antimicrobianos.

Posibles alergias, vía de administración (la vía intravenosa es la vía de administración más utilizada en los recién nacidos hospitalizados, aunque también existen problemas como la lentitud de los flujos intravenosos, los pequeños volúmenes de fármacos, los

efectos relacionados con el espacio muerto o los volúmenes de lavado) **(18)**, frecuencia (depende de la vida media biológica del fármaco, y la edad gestacional y postnatal del RN), la duración del tratamiento y efectos sobre la flora o presiones selectivas **(Anexo III)**.

- Coste.

Hay ahorros de costes directos e indirectos al disminuir el uso inadecuado y el abuso de ATB. Modificar el uso de ATB de primera línea de amplio espectro, más caros, a otros menos costosos; la disminución del número de pacientes en los que se inician los ATB cuando no los necesitan (patologías víricas son frecuentes en los primeros años de vida); la interrupción oportuna de los ATB para eliminar su duración prolongada, junto con la posterior disminución de los hemocultivos y las pruebas de laboratorio son algunas de las medidas que producen ahorros significativos en costos innecesarios de atención médica. Además, con estas mejoras disminuyen los eventos adversos asociados y la duración de la estancia hospitalaria.

Estudios como el de Garrido et al. **(19)** muestran variabilidad del manejo de la sepsis en neonatos. Por ello, diferentes grupos de trabajo centran sus esfuerzos en establecer criterios para un óptimo tratamiento de los pacientes **(20-23)** como Puopolo et al. **(20)** que han descrito el manejo de los RN con sepsis bacteriana sospechosa o comprobada, tanto para los RN prematuros como para los nacidos con ≥ 35 semanas de gestación. Estos criterios son:

1. La evaluación del riesgo de infección y la decisión de comenzar ATB por sospecha de sepsis precoz debe basarse en la condición clínica del RN.
2. No deben usarse marcadores inflamatorios en RN asintomáticos.
3. Se debe considerar el riesgo/beneficio de la terapia antibiótica empírica.
4. Los neonatos nacidos prematuros por cesárea debido a una enfermedad materna no infecciosa o insuficiencia placentaria en ausencia de trabajo de parto, inducción del parto o rotura de membranas tienen un riesgo muy bajo de sepsis precoz.
5. Las anomalías en las pruebas de laboratorio raramente justifican la administración empírica prolongada de ATB.
6. La inestabilidad cardiorrespiratoria persistente es común en los RN prematuros y no es una indicación en sí misma para usar antibióticos empíricos prolongados.

La prescripción racional es un reto en neonatología. Una revisión reciente (24) recoge que el patrón de utilización de medicamentos en las unidades neonatales es en gran medida similar en todas las regiones del mundo (Anexo IV). Dicho estudio también pone de manifiesto la falta de detalles, como la escasez de información sobre la indicación, la dosis y la duración del uso o los efectos adversos; y pone de manifiesto la necesidad de una información de mayor calidad para evaluar la prescripción racional.

Los últimos datos presentados por la Organización Mundial de la Salud, a fecha de 18 de enero de 2022, muestran una ratio de mortalidad neonatal por 1000 habitantes en España de 1,7; inferior a los datos a nivel europeo de 4,02 y mundial de 17 (Figura 1.); y mejor que los datos nacionales de los años previos 1,85 en 2017; 1,8 en 2018 y 1,75 en 2019 (25). A pesar de que los datos muestran una considerable mejoría en los últimos años, queda aún un gran camino por recorrer y áreas de mejora que implantar.

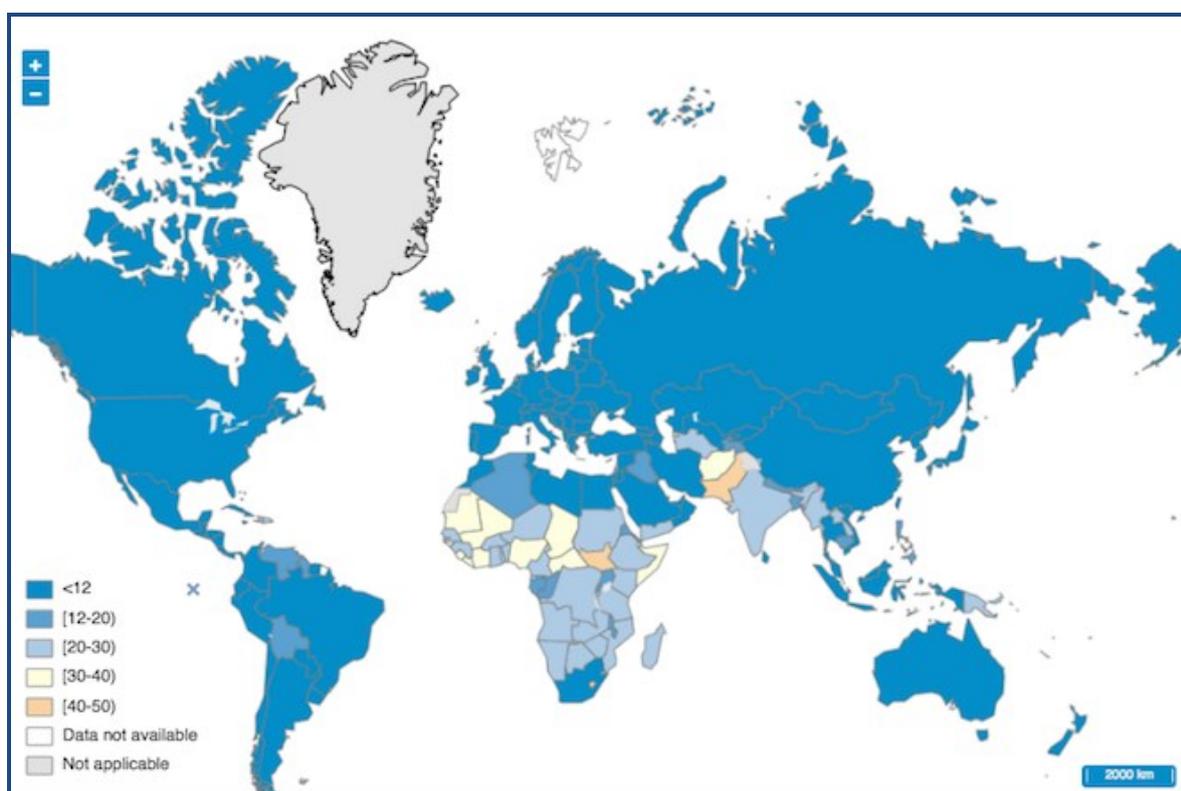


Figura 1. Tasa de mortalidad neonatal (por 1000 nacidos vivos) 2022.

Fuente: Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) disponibles en: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/neonatal-mortality-rate-\(per-1000-live-births\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/neonatal-mortality-rate-(per-1000-live-births))). Consultado el 9 agosto de 2022.

1.1.3. Consecuencias derivadas del uso de antibióticos.

La exposición prolongada a los antibióticos durante el período neonatal se ha asociado con morbilidades significativas, como candidiasis sistémica, enterocolitis necrosante (ECN), sepsis de inicio tardío, displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, aparición de microorganismos multirresistentes, alteraciones del microbioma intestinal por muchos años, y también aumento de la mortalidad **(26)**. Las publicaciones a este respecto han sido numerosas en los últimos años **(27-31)**. Varios de estos manuscritos reportan un aumento en la mortalidad. En la Red de la Sociedad Ibero Americana de Neonatología (SIBEN) también se encuentra asociación entre la exposición prolongada a antibióticos y mortalidad en lactantes con hemocultivos negativo.

1.1.3.1. Modificaciones de la microbiota.

Dado que los recién nacidos prematuros reciben casi universalmente una terapia antibiótica temprana y a menudo prolongada, es importante comprender cómo estas intervenciones alteran el desarrollo de la microbiota intestinal.

Las consecuencias del uso de antibióticos se producen tanto de forma individual como en el medio ambiente ya que la exposición del recién nacido a los antibióticos después del nacimiento causa desviación de los patrones de colonización normales con alteración de la diversidad y empobrecimiento de la microbiota intestinal, diferencias que pueden persistir hasta un año.

Los RN están expuestos a una gran variedad de microorganismos que colonizan las superficies epiteliales, incluido el sistema gastrointestinal. La microbiota intestinal (MGI) juega un papel importante en la absorción de nutrientes, reacciones metabólicas y efectos tróficos, y también influyen en el desarrollo y maduración del sistema inmunitario innato y adaptativo del huésped y la resistencia a la colonización de patógenos **(32,33)**. La progresión normal del desarrollo de la MGI es muy dinámica e individualmente específica, y está conformada por muchos factores, incluyendo la fisiología, la genética, la dieta y el medio ambiente del huésped. La fuente y composición de esta comunidad bacteriana inoculante depende en gran medida de la edad gestacional en el momento del parto y el tipo de parto **(34)** Si tenemos en cuenta el tipo de parto: los RN a término nacidos por vía vaginal son colonizados inicialmente por comunidades microbianas que se asemejan a la

microbiota vaginal materna (enriquecida en *Lactobacillus spp.* y *Prevotella spp.*), mientras que los RN que nacen por cesárea albergan comunidades que se parecen más a la microbiota cutánea (enriquecida en *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium spp.*) con una mayor colonización por patógenos oportunistas encontrados en el entorno hospitalario, como las especies *Enterococcus*, *Enterobacter* y *Klebsiella spp.* (35). Además, los partos por cesárea se asocian a una menor diversidad microbiana, un retraso en la colonización de *Bacteroides* y *Bifidobacterium spp.* y una menor respuesta inmunitaria (36). Para los recién nacidos prematuros (edad gestacional <33 semanas), la composición de microbiota intestinal temprana se asemeja a las comunidades bacterianas que colonizan las superficies hospitalarias y los tubos de alimentación e intubación y se enriquecen con *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. El modo de parto en los recién nacidos prematuros no parece afectar significativamente a la comunidad colonizadora inicial y, en cambio, se presume que está altamente influenciado por el medio ambiente (37).

El estudio de Gibson et al. (38) muestra una recopilación cronológica detallada de RN a término y revela que el MGI en desarrollo está dominado inicialmente por *Firmicutes*, con bajos niveles de especies de Proteobacterias introducidas en la primera semana de vida y persistentes como componentes menores durante los primeros dos años y medio de vida. En contraste, los MGI prematuros están rápidamente dominados por especies de Proteobacterias dentro de la primera semana de vida y mantienen altos niveles, que comprenden en promedio > 75% de abundancia relativa de la comunidad, durante el primer mes. En los RN a término sanos hay un aumento dramático en *Bifidobacterium spp.* y *Bacteroides spp.* dentro de los primeros 6 meses de vida. Al final del primer año de vida, la MGI comienza a parecerse a una microbiota similar a la de un adulto, alcanzando la plena madurez a los 2-3 años de edad. La capacidad funcional codificada en la MGI también cambia dramáticamente en el primer año de vida. En los recién nacidos a término, se observa un cambio del metabolismo de la lactosa cuando la dieta se compone de leche humana y fórmula, a la utilización de polisacáridos al introducir alimentos sólidos. Estudios recientes han demostrado que los genes resistentes a los antibióticos en la MGI probablemente se establezcan dentro de la primera semana de vida, incluso en ausencia de exposición a antibióticos (39).

En el RN prematuro extremo (<28 semanas de gestación), el uso perinatal de antibióticos favorece una relativa abundancia de bacterias gramnegativas lo que se asocia a un

aumento del riesgo de enterocolitis necrosante, sepsis tardía o incluso muerte. La pérdida de diversidad ocasionada por los antibióticos, especialmente en los primeros seis meses de vida, permite la proliferación de patógenos y secundariamente el subdesarrollo del sistema inmune adaptativo, produciendo cambios metabólicos permanentes con una pérdida de biodiversidad, que predispone al RN a un mayor riesgo de enfermedades infecciosas. A mayor tiempo de exposición a antibióticos, mayor disminución de la microbiota y retraso en su recuperación. El grupo de Gibson et al. demostró que mientras los tratamientos con Meropenem, Ticarcilina-Clavulanato y Cefotaxima se asociaron con una disminución de la riqueza de especies, la Gentamicina y la Vancomicina tuvieron efectos variables sobre la riqueza de especies. No obstante, todos los tratamientos con antibióticos enriquecieron la presencia de genes de resistencia y organismos resistentes a múltiples fármacos. Las tres especies (*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella pneumoniae*) que codifican el mayor número de genes resistentes a antibióticos incluyen organismos que pertenecen a ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacterias spp.*) que están ampliamente distribuidos en entornos UCIN (40).

1.1.3.2. Desarrollo de resistencias.

La incorporación de los antibióticos en la práctica clínica ha supuesto una de las intervenciones más importantes para el control de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, una amenaza creciente deteriora la eficacia de estos fármacos: la resistencia bacteriana a los antibióticos, que se define como la capacidad de una bacteria para sobrevivir en concentraciones de antibióticos que inhiben a otras de la misma especie. (41-42) El mayor uso de antibióticos durante los últimos 50 años ha ejercido una presión selectiva sobre las bacterias susceptibles y puede haber favorecido la supervivencia de las cepas resistentes, algunas de las cuales son resistentes a más de un antibiótico (43-46).

A pesar del desarrollo de nuevas generaciones de antibióticos, se necesita el uso adecuado de los antibióticos existentes para garantizar la disponibilidad a largo plazo de un tratamiento efectivo para las infecciones bacterianas (47). Si los antibióticos se vuelven ineficaces, las enfermedades infecciosas establecidas y recientemente emergentes, pueden conducir a una mayor morbilidad prematura y utilización del sistema sanitario.

Los datos de 2020 de European Center for Diseases Prevention and Control (ECDC) estiman para la Unión Europea/Espacio Económico Europeo (UE/EEE) que cada año más de 670000 infecciones se deben a bacterias resistentes a los antibióticos y aproximadamente 33000 personas mueren como consecuencia directa **(48)**.

De acuerdo con los datos del Registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), en el año 2016 murieron en España 2956 personas como consecuencia de este tipo de infecciones. El tratamiento de estas infecciones supone un coste añadido de 1500 millones de euros anuales en la Unión Europea (UE), lo que extrapolado a cifras nacionales representa un coste de alrededor de 150 millones de euros anuales **(49)**.

El registro llevado a cabo por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) mostró que la mortalidad por bacterias multiresistentes fue superior a 35000 personas en 2018 en España. Más recientemente, se estima que en 2050 alcanzarán el millón al año, superando al cáncer como primera causa de muerte. Estas cifras, tildadas de alarmistas, han sido corroboradas en un análisis de la literatura publicado recientemente **(42)** en el que se estimó que en el año 2019 se produjeron en el mundo 4.95 millones de muertes asociadas a la resistencia, de las cuales 1.27 millones estarían directamente relacionadas con ella. En este preocupante escenario global, España ocupa los primeros lugares del mundo en consumo de antibióticos sin ninguna razón epidemiológica que lo justifique **(50)**, y entre los primeros de Europa en infecciones por bacterias multiresistentes **(51)**. Sin lugar a dudas, este problema de gran magnitud supone una seria amenaza para la salud pública.

Las infecciones causadas por bacterias resistentes son más caras y difíciles de tratar, ya que los pacientes con estas infecciones requieren estancias hospitalarias más largas, lo que supone un consumo elevado de recursos **(52)**.

La relación entre el consumo de antibióticos y la frecuencia de resistencias bacterianas está bien demostrada **(53,54)**. En Europa, el consumo de antibióticos en el marco ambulatorio es mucho más elevado en los países del sur, precisamente donde las tasas de resistencias son más altas, que en los del norte y centro **(55)**. Considerando todas las edades, el consumo ambulatorio de antibióticos en España se sitúa aproximadamente en la zona media entre los diferentes países europeos **(Anexo V)**. Un hecho relevante es que las cepas resistentes seleccionadas por el uso comunitario de antibióticos se diseminan rápidamente a los hospitales, lo que puede ocurrir en un corto periodo de

tiempo **(56)**.

1.1.3.3. Infecciones nosocomiales.

Las infecciones nosocomiales, infecciones adquiridas durante la estancia en un hospital y que no estaban presentes ni en el período de incubación ni en el momento del ingreso del paciente, continúan siendo uno de los retos más importantes en salud pública a nivel mundial, ya que se asocian a incrementos en la morbimortalidad a largo plazo, aumento de la estancia hospitalaria y los costes sanitarios **(57-60)**. Los neonatos prematuros son particularmente susceptibles a las infecciones nosocomiales y representan una carga asistencial mayor en comparación con otras poblaciones, tanto en entornos con recursos limitados como con recursos suficientes. Los países con recursos limitados que participan en la Comunidad Científica Internacional de Control de Infecciones Nosocomiales muestran tasas de infección nosocomial en prematuros 10 a 20 veces mayores en comparación con las tasas reportadas por UCIN estadounidenses. En países de renta alta, el uso prolongado de vías centrales de soporte vital y la aparición de microorganismos multirresistentes han sido identificados como los principales factores de riesgo **(61)**.

1.1.3.4. Riesgos intrínsecos al fármaco.

La administración de fármacos siempre conlleva riesgos en el desarrollo de efectos adversos derivados de su uso. Este aspecto es fundamental en neonatología. El uso inadecuado y la prolongación innecesaria de los tratamientos aumentan el riesgo de aparición de efectos adversos. Además, algunos estudios han relacionado que el uso de antimicrobianos está asociado a displasia broncopulmonar, enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía **(62-64)** asma **(65,66)** y obesidad **(67)** y es conocido que algunos ocasionan ototoxicidad y nefrotoxicidad **(6)**.

En los últimos años, diferentes publicaciones han descrito en recién nacidos de bajo peso al nacer (RNMBP) la asociación entre tratamiento antibiótico empírico inicial prolongado y eventos adversos **(68-73)**. Estos estudios, como el de Cotten et al. **(68-69)** han demostrado que el tratamiento antibiótico empírico inicial prolongado ≥ 5 días en RNMBP sin cultivos positivos aumenta el riesgo de desarrollar sepsis tardía, enterocolitis necrotizante (NEC) y/o muerte en este grupo de pacientes (OR: 1,50 [IC 95%: 1,22-1,83]); sólo de NEC (OR: 1,34 [IC95%: 1,04-1,73]) y de muerte (OR: 1,86 [IC95%: 1,45-2,39]). Por otra parte, Kuppala et al. **(70)** demostraron que la duración de la terapia

antibiótica inicial mayor o igual a 5 días en neonatos prematuros menores de 32 semanas de gestación, con hemocultivos negativos en la primera semana de vida, se asoció posteriormente a un aumento de sepsis tardía, NEC y muerte. Estudios similares en Egipto (71), Australia (72), y Chile (73), donde se encontró asociación estadísticamente significativa entre el uso de antibioterapia empírica inicial prolongada y sepsis tardía ($p = 0,03$), obteniendo un OR de 1,88 más de riesgo aumentado; y con el desarrollo de NEC ($p = 0,03$), con un OR de 9,71 más de incremento en el riesgo; pero no de la mortalidad ($p = 0,12$).

1.2. Modelos y propuestas de implantación para mejorar el uso de antimicrobianos.

En el medio hospitalario la utilización de antimicrobianos es mejorable en el 30-50% de los casos como se ha demostrado repetidamente a lo largo del tiempo y en distintos ámbitos geográficos (74,75). La necesidad de tener una regulación y control de medicamentos es más necesaria que nunca por razones clínicas, epidemiológicas y económicas. Así surge el concepto de “Política de antibióticos”, conjunto de estrategias y actividades llevadas a cabo para realizar un uso apropiado de los antibióticos en los centros sanitarios y conseguir resultados en salud de los pacientes, que se sustenta en los principios básicos de la medicina basada en la evidencia, la epidemiología local y la libertad de prescripción de los facultativos (76).

En la mayoría de los hospitales se han implantado los Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA), creados con la intención de mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluyendo aquí la aparición y diseminación de resistencias) y garantizar la utilización de una terapia coste-efectiva (77). La implementación de estas medidas, conlleva que en los hospitales se monitorice el consumo de antibióticos y de las resistencias, esencial para detectar problemas, conocer el medio y, también, para medir indicadores de ciertos problemas en el control de infecciones, prevenir, controlar y vigilar la aparición de infecciones nosocomiales (78). Además, permite detectar diferencias en los patrones de utilización de antimicrobianos entre distintos centros y cambios en el perfil de prescripción dentro del propio centro. Conocer el uso cuantitativo y cualitativo de los antibióticos es esencial para poner en práctica estrategias para reducir el excesivo y mal uso de antibióticos. Constituye un método útil de vigilancia de la política hospitalaria de

antibióticos, ya que diferencias significativas de consumo pueden alertar de un uso inadecuado de los mismos **(79)**. De hecho, el 72% de los hospitales españoles desarrolla alguna iniciativa para la optimización del uso de antibióticos, en el 40% de los casos, estas iniciativas están reconocidas como actividades PROA por el hospital. Varias revisiones y metaanálisis han demostrado los beneficios de los programas de administración de antimicrobianos para mejorar las prácticas de prescripción de ATB en pacientes hospitalizados. **(80,81)**. Todo ello gracias a iniciativas como la adaptación de la herramienta Start Smart-Then desarrollada por el Sistema de Salud de Reino Unido (NHS) para la optimización del uso de antimicrobianos **(82)**.

A nivel nacional, la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial aprobó en julio de 2015 la creación de un Sistema Nacional de Vigilancia de las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria (IRAS) con el objetivo de desarrollar un sistema de vigilancia nacional con información homogénea y sistemática, recogida de forma estandarizada, para conocer y comparar la incidencia y la prevalencia autonómica y nacional de las IRAS y promover la prevención y control de estas infecciones. El sistema está coordinado por la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad e integrado en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Incorpora vigilancia de las infecciones por microorganismos multirresistentes o de especial relevancia clínico-epidemiológica; vigilancia de la infección de herida quirúrgica; vigilancia de las IRAS en las UCIs, vigilancia de brotes epidémicos hospitalarios y estudio de prevalencia de las IRAS y uso de antibióticos en los hospitales.

En neonatología, los programas de vigilancia de infección son instrumentos útiles para evaluar y mejorar la epidemiología de las infecciones y el impacto de las iniciativas de mejora de la calidad, contribuyendo con ello a reducir las tasas de infección y a la prevención efectiva del desarrollo de resistencias antimicrobianas en esta población **(83)**. Estos programas se basan en la recogida prospectiva de datos de episodios de sepsis en las UCIN con objeto de detectar cambios en la epidemiología de los patógenos y la susceptibilidad a los antimicrobianos. Aunque algunos informes cuestionan la eficacia de los sistemas de vigilancia en la prevención de infecciones nosocomiales muchos otros han encontrado resultados positivos, y a nivel mundial se han establecido numerosos programas de vigilancia de sepsis neonatal. Por ejemplo, la implementación de NeoKissEs, sistema validado de vigilancia de la sepsis nosocomial en recién nacidos de muy bajo peso, un programa de vigilancia basado en el programa NEO-KISS

originalmente desarrollado y validado en Alemania. El programa se caracteriza por un formato basado en el paciente de forma individual en lugar de en la unidad hospitalaria y el uso de definiciones desarrollada por un consorcio de neonatólogos. Aunque el NEO-KISS original desarrollado en Alemania también recoge datos sobre la neumonía asociada a la ventilación mecánica y la enterocolitis necrosante, el informe del NeoKissEs español solo incluye episodios de sepsis.

La prevención de las infecciones nosocomiales continúa siendo un proceso complejo en el que los programas de vigilancia son instrumentos esenciales que contribuyen a la monitorización de las tendencias epidemiológicas, la identificación de factores de riesgo y la evaluación de la efectividad de medidas preventivas. Los esfuerzos colaborativos de profesionales sanitarios, el compromiso de las instituciones y la imposición de la participación obligatoria por parte de las autoridades competentes son factores clave para establecer un programa que tenga éxito y sea sostenible **(84)**.

La relevancia del problema de la generación de resistencias a los antibióticos se refleja en la existencia de grupos de trabajo coordinados entre los diferentes organismos internacionales. La Organización de las Naciones Unidas (ONU), la Organización Mundial de la Salud (OMS) ó el G20 cuentan con estrategias y proyectos específicos que colaboran en el análisis del problema, así como la Unión Europea. En España disponemos del Plan Nacional frente a la resistencia a los antibióticos (PRAN), plan estratégico y de acción cuyo objetivo es reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencia a los antibióticos y, consecuentemente, reducir el impacto de este problema sobre la salud de las personas y los animales, preservando de manera sostenible la eficacia de los antibióticos existentes. Para ello promueven: vigilancia del consumo y de resistencia a los antibióticos, control de las resistencias bacterianas, identificar e impulsar medidas alternativas y/o complementarias de prevención y tratamiento, definir las prioridades en materia de investigación, formación e información a los profesionales sanitarios, comunicación y sensibilización de la población en su conjunto y subgrupos de la población. Para el cumplimiento de estos objetivos es importante destacar la participación en el desarrollo del plan de todas las comunidades autónomas, ocho ministerios, más de 70 sociedades científicas, organizaciones colegiales, asociaciones profesionales y universidades, y alrededor de 300 colaboradores expertos **(85)**.

Por otro lado, numerosas asociaciones científicas españolas colaboran a través de los diferentes grupos de trabajo, algunos ejemplos son: el Grupo de Atención Farmacéutica

en Enfermedades Infecciosas (Afinf) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) **(86)**; el VINCAT, programa del Servicio Catalán de Salud que establece un Sistema de Vigilancia Unificado de las Infecciones Nosocomiales en los Hospitales de Cataluña **(87)**; o el Programa Integral de Prevención y Control de las Infecciones relacionadas con la Asistencia Sanitaria y Uso Apropiado de los Antimicrobianos (PIRASOA) en la comunidad de Andalucía **(88)**.

A nivel europeo destacan: ESCMID, Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas; DANMAP, Programa Danés para la Vigilancia del Consumo de Antimicrobianos y la Resistencia en Bacterias o NETHMAP, Programa de Consumo de Agentes Antimicrobianos y Resistencia Antibiótica de Bacterias en los Países Bajos.

1.3. Métodos de medida del consumo de antibióticos.

Tradicionalmente, el cálculo de consumo de antibióticos se ha realizado utilizando datos agregados de consumo de los fármacos en el hospital. Estas mediciones están basadas en un cociente de numerador y denominador. Para el denominador, a nivel hospitalario, clásicamente se han utilizado el número de estancias hospitalarias, número de ingresos o número de altas, expresándose por cada 100 o cada 1000. Todas ellas aportan información complementaria. La medida más comúnmente empleada es el consumo por cada 100 o 1000 estancias hospitalarias (pacientes/día), ya que es la más útil a la hora de realizar un seguimiento más estrecho e independiente de determinadas Unidades de Gestión Clínica **(89)**, aunque no permita la interpretación completa de la tendencia de consumo antimicrobiano de los hospitales (en la que se incluye también la actividad del Servicio de Urgencias o el tratamiento antibiótico a pacientes ambulatorios). Así, el número de ingresos o altas puede salvar esta deficiencia y aportar información sobre cambios en la actividad asistencial del hospital.

El numerador puede ser DDD (Dosis Diarias Definida) **(90)**, DDP (Dosis Diarias Prescritas) **(91)** y DDT (Días de Terapia), una nueva unidad utilizada inicialmente en USA **(92)**, cada uno de los cuales presenta una serie de ventajas e inconvenientes a la hora de su cálculo y posibilidad de estandarización de cara al establecimiento de comparaciones entre distintos centros (**Tabla 1**).

Tabla 1. Métodos de consumo de antimicrobianos. Adaptada de Cisneros et al. (76).

Unidad	Definición	Ventajas	Inconvenientes
DDD	Dosis media de mantenimiento diaria de un fármaco utilizado para su principal indicación en adultos de 70kg	<ul style="list-style-type: none"> -Sencillez de cálculo -Uso muy extendido que facilita la comparación evolutiva en una unidad o centro y con otros centros, permitiendo comparaciones transversales -Es la medida estándar 	<ul style="list-style-type: none"> -No es útil para poblaciones con dosificaciones especiales (niños, insuficiencia renal.) -Las dosis reales con frecuencia difieren de las DDD («sobrestima» el consumo cuando se utilizan dosis mayores y lo infraestima con dosis bajas)
DDP	Dosis habitualmente prescrita de un determinado antibiótico. Con frecuencia se utilizan las dosis recomendadas en protocolos locales	<ul style="list-style-type: none"> -Mayor aproximación a las dosis empleadas -No estandarizado 	<ul style="list-style-type: none"> - Pueden existir variaciones para la DDP dentro de un mismo hospital y entre indicaciones. - Dificultad para establecer comparaciones entre centros
DDT	Número de días que un paciente recibe un determinado antibiótico, independientemente de la cantidad y dosis utilizadas	<ul style="list-style-type: none"> -Minimiza el impacto de la variabilidad de dosis empleadas -Útil para medir consumo en pacientes pediátricos o con insuficiencia renal -Complejo y variable 	<ul style="list-style-type: none"> - No considera las dosis empleadas - Precisa mayor inversión de tiempo para su cálculo que las DDD y DDP

Hasta la fecha el único método estandarizado y validado considerado de referencia para expresar y realizar comparaciones nacionales e internacionales de presión antibiótica es el definido por la OMS: World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology mediante la metodología ATC/DDD, que toma como base la DDD para cada antibiótico y expresa los resultados en función de cada 100 o 1000 estancias (paciente/día) hospitalarias. Los resultados obtenidos por esta metodología permiten establecer comparaciones entre distintos centros a nivel internacional. El sistema ATC identifica los componentes terapéuticos de cada fármaco para uso humano en relación con el órgano o sistema sobre el que actúan y sus propiedades: químicas, farmacológicas y terapéuticas. Es el sistema de clasificación internacional de fármacos en los estudios de consumo. El cálculo del indicador se realiza en base a la siguiente fórmula:

$$\text{Nº DDD/100 estancias} = \text{consumo antibiótico} \times 100.$$

La metodología del sistema ATC/DDD constituye una herramienta para el estudio de utilización de fármacos con el fin de mejorar la calidad de prescripción de los mismos y

establecer comparaciones de estadísticas de consumo a diferentes niveles.

Es fundamental relacionar la evolución del consumo de antibióticos con indicadores de resultados en salud, como morbilidad y mortalidad de los pacientes con infecciones graves, calidad del uso de antimicrobianos y evolución de las resistencias microbianas; puesto que la monitorización del consumo es un objetivo intermedio que alcanza todo su valor cuando se relaciona con los objetivos finales en salud **(76)**.

Se han desarrollado una variedad de métodos para comparar las diferencias en el uso de antimicrobianos y la calidad de la prescripción entre hospitales. En parte, estos reflejan la disponibilidad de diferentes fuentes de datos. Sin embargo, hay pocas bases de datos estandarizadas de prescripción electrónica de hospitales que brinden información sobre el uso de antimicrobianos **(93)**.

El principal inconveniente es que, en el caso de estudios de consumo de fármacos en niños ingresados en unidades pediátricas o neonatales, en los que la dosificación se basa en el peso corporal, la validez de las DDD definidas por la OMS y único método validado, es cuestionable, por lo que se plantea un problema a la hora de monitorizar el consumo antimicrobiano en este sector de la población con las limitaciones que ello supone.

1.4. Experiencias sobre desarrollo de métodos de consumo de antibióticos en neonatología.

Apenas se encuentran en la literatura estudios orientados a investigar métodos de consumo de antimicrobianos en neonatos, la mayoría de las investigaciones están centradas en determinar la efectividad de la implementación de la política de antibióticos ampliamente demostrada **(94)** y estudios descriptivos del uso de antimicrobianos que no llegan a ninguna conclusión absoluta y que pretenden servir de base para estudios posteriores de multiresistencias **(95,96)**.

Una revisión sistemática de los estudios publicados sobre la utilización de fármacos en neonatos hospitalizados mostró que el sistema ATC/DDD se utilizó en tres estudios que evaluaban los antibióticos, los de Liem et al. **(98)**, Porta et al. **(99)** y Nitsch-Osuch et al. **(100)**. Dos estudios utilizaron el sistema DDD sin la clasificación ATC, los de Salehifar et

al. **(101)** y Nitsch-Osuch et al. **(102)**. Sólo un estudio informó del consumo de antibióticos utilizando el sistema PDD, el de Porta et al. **(93)**. Además, el Drug Utilization al 90% o al 100% (DU90% o el DU100%), es decir, utilización de medicamentos al 90 ó 100%, se utilizó como uno de los métodos de notificación en cuatro estudios que evaluaban la utilización de antibióticos, los de Liem et al. **(98)**; Porta et al. **(93)** y Nitsch-Osuch et al. **(100,102)**.

La Tabla 2 recoge los estudios encontrados en la literatura que emplean las DDD como método de medida de consumo de antimicrobianos.

Tabla 2. Estudios que emplean como método de consumo DDD en neonatología.

Autor (año)	Tipo de estudio Países participantes	Metodología	Resultados	Referencia
Dritsakou K et al. (2010)	Internacional Unicéntrico Atenas, Grecia	DDD por 100 camas-día	252 neonatos	103
Porta et al. (2012)	Internacional Multicéntrico Reino Unido, Grecia e Italia	Número de prescripciones por paciente PDD/100 camas-día DDD/100 camas- día DU90% Doses (mg/kg/día) ATC	Prescripciones: 263 Penicilina (Bencilpenicilina, Flucloxacilina), <i>n</i> = 101 (38.4%) Aminoglucósidos (Gentamicina, Amikacina), <i>n</i> = 90 (34.2%) Otros antimicrobianos (Vancomicina, Metronidazol), <i>n</i> = 49 (18.6%)	93
Salehifar et al. (2014)	Internacional unicentrico Irán	DDD/100 camas- día	4619 niños □ 1631 neonatos (632 neonatos y 999 UCIN) Los antibióticos más frecuentemente utilizados fueron: Ceftriaxona 46.85%, Ampicilina 13%, Vancomicina 10.1%, Cefepime 9%, Amikacina 4.6%, y Cefazolina 4%.	101

Nitsch-Osuch et al. (2015)	Internacional, unicéntrico Polonia	DDD/100 camas-día DDD/100 ingresos DU90% y DU 100%	2445 neonatos *Unidades expresadas como: DDD/100 ingresos: Ampicilina (367.2) Amoxicilina Clavulanico (146.6) Amikacina (24.7) Gentamicina (25.1) *Los antibióticos más prescritos fueron: Penicilinas (80,6%) y Aminoglucósidos (12%)	102
Liem et al. (2010)	Internacional Multicéntrico (10 centros) Países Bajos	DDD/100 ingresos ATC DU90%	4325 neonatos El rango de consumo de antimicrobianos fue de 130 a 360 DDD/100 ingresos	98
Nitsch-Osuch et al. (2013)	Internacional, unicéntrico Polonia	DDD/100 camas-día DDD/100 ingresos ATC DU90% y DU100%	Unidades expresadas como: DDD/100 ingresos: Ampicilina (136.9), Amoxicilina Clavulanico (143.3), Amikacina (22.4), Gentamicina (13.2)	100
Grohskopf et al. (2005)	International y multicéntrico (31 Pediatric Prevention Network hospitals_ 29 UCIN) Estados Unidos	Número de pacientes con prescripciones Frecuencia de uso de la medicación.	*Total neonatos: 1580 Los antimicrobianos más frecuentes pautados en la UCIN fueron: Aminoglucósidos 413 (26.1%) pacientes, penicilinas 339 (21.5%) pacientes y Vancomicina 174 (11.0%) pacientes *Gentamicina (354-22.3%) y Ampicilina (324-20.5%) son los antimicrobianos más frecuentemente utilizados.	104

Entre los estudios europeos destacan, el estudio de Portas et al. **(93)** en cuatro hospitales infantiles europeos (en Reino Unido, Grecia e Italia) que recogió información que incluye datos demográficos, uso de antibióticos, dosificación e indicación en niños y neonatos durante un período de 14 días. Los resultados mostraron un total de 1217 prescripciones de 47 antibióticos diferentes, con una amplia variación entre los centros en el tipo y la

dosis de antibiótico utilizado. En dicho estudio, proponen un nuevo algoritmo pragmático de tres pasos. El primer paso incluye una comparación simple de la proporción de niños hospitalizados con antibióticos por bandas de peso y la cantidad de antimicrobianos que representan el 90% del consumo total de drogas DDD (DU90%). El segundo paso es una comparación de la dosis utilizada (mg/kg/día). El tercer paso es comparar la exposición general a los medicamentos usando DDD/100 días de cama para rangos de peso estandarizadas entre centros. Aunque este novedoso método tiene el potencial de ser una herramienta útil para proporcionar datos de comparación de uso de antibióticos, requiere validación mediante un gran estudio prospectivo de prevalencia puntual.

En los Países Bajos, Liem et al. **(105,106)** propusieron un conjunto de DDD neonatales para diez antibióticos de uso común en neonatos en función de un peso neonatal asumido de 2 kg. A pesar de la premisa inicial de que las DDD no son aplicables para cuantificar el uso de antibióticos en pediatría por la gran variabilidad en el peso corporal, su estudio determinó que el rango de peso corporal de la población neonatal es más estrecho, proponiendo el uso de las DDD neonatales como una unidad de medida. Sin embargo, los mismos investigadores tuvieron que concluir muy recientemente que no se lograron dosis diarias promedio estandarizadas de los antibióticos comúnmente utilizados. Del mismo modo, Laine et al. **(107)** también informaron recientemente sobre un intento de cuantificar el alcance del uso no indicado de antimicrobianos en neonatos, pero también concluyeron que la herramienta DDD tiene importantes limitaciones cuando se aplica a los neonatos, y que se necesitan urgentemente nuevos métodos más precisos para evaluar el uso de antibióticos en neonatos.

Por el momento, no tenemos constancia de que se esté llevando a cabo en la actualidad ningún estudio de esta magnitud a nivel nacional.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

2.1. Justificación.

No hay ninguna duda de la importancia que supone la adecuación de la prescripción y utilización de los antibióticos desde el momento del nacimiento. Las consecuencias derivadas de su uso, las modificaciones que dichos fármacos producen en la microbiota, los efectos intrínsecos al fármaco, así como el grave problema de las resistencias bacterianas, debido al mal uso y abuso indiscriminado, requieren el desarrollo de estrategias y planes de acción para poner fin a este grave problema de salud pública.

Muchos proyectos se están poniendo en marcha desde diferentes instituciones y organizaciones para controlar la resistencia a los antibióticos: la implantación de los PROA en los centros hospitalarios y programas nacionales como PRAN o IRAS son algunas de las medidas más innovadoras y con prometedores resultados en los últimos años.

Determinar el consumo de antibióticos con el fin de establecer cuales son los objetivos a alcanzar o áreas de mejora que permitan un uso racional de los antibióticos es una gran prioridad de las autoridades sanitarias. Si bien existen herramientas validadas para determinar el consumo de antibióticos en adultos que se utilizan de forma estandarizada a nivel internacional, aún no hay una medida fiable en neonatología que permita establecer tendencias de consumo entre hospitales ni hacer comparativas a nivel nacional ni internacional. Las diferencias de dosificación en este grupo de población y sus peculiaridades fisiológicas hacen que requieran una revisión especial.

De acuerdo con lo expuesto, en este trabajo de investigación se pretende llevar a cabo, un estudio exhaustivo sobre el desarrollo de un método de consumo de antibióticos en la población neonatal, así como la correspondiente validación para su aplicación en la práctica clínica asistencial.

2.2. Objetivos.

2.2.1. Objetivo general.

Diseñar y validar un método estandarizado de consumo de antimicrobianos en la población neonatal.

2.2.2. Objetivos secundarios.

1. Diseñar Dosis Diaria Definida (DDD) de cada antimicrobiano, tanto de administración oral como intravenosa, para la población neonatal.
2. Evaluar la prevalencia de uso de cada antimicrobiano en la población neonatal hospitalizada.
3. Evaluar las vías de administración más utilizadas de los antimicrobianos en la población neonatal hospitalizada.
4. Analizar las diferencias de las DDD en función de otras variables: unidad clínica de ingreso y edad gestacional.
5. Validación de las DDD diseñadas a partir de prescripciones reales que permitan la comprobación de su utilidad en la práctica clínica.
6. Calcular un factor de conversión entre las DDD de adultos y las DDD de la población neonatal.

3. MATERIALES Y MÉTODOS.

3.1. **Ámbito y población de estudio.**

3.1.1. Centros participantes.

Se trata de un estudio realizado a nivel nacional y multicéntrico, que cuenta con la participación de hospitales de tercer y segundo nivel, los cuales tienen unidades de neonatología de reputado prestigio y con amplia experiencia en el manejo de esta población.

El Investigador principal, así como el coordinador (doctorando) y grupo focal responsable del proyecto forman parte del PROA del hospital Universitario Virgen del Rocío. El grupo investigador del proyecto tiene una amplia trayectoria en el campo de enfermedades infecciosas, y cuenta además con la colaboración del grupo de Atención Farmacéutica en Enfermedades Infecciosas (Afinf) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), de la que alguno de los investigadores del proyecto son además miembros y del Grupo Español de Farmacia Pediátrica de la SEFH (gefp), con integrantes también entre el equipo investigador.

La estructura y mapa de procesos del proyecto de investigación realizado en la tesis doctoral se muestra en la Figura 2.

Un total de 13 centros han colaborado en el proyecto, cada uno de ellos se ha implicado en una o varias Fases del estudio. Algunos centros han colaborado en la Fase I, diseño de las DDD neonatales, mediante recogida de variables demográficas necesarias para su cálculo; y otros en el proceso de validación de la DDD diseñada, Fase II, aportado datos de prescripción en práctica clínica real.

✓ Centros participantes en la Fase I:

Consenso de dosis empleada en el cálculo de las DDD neonatales:

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Andalucía.

Hospital de Jerez de la Frontera, Cádiz. Andalucía.

Hospital Materno Infantil Carlos Haya, Málaga. Andalucía.

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. Andalucía.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Madrid.

Hospital Infanta Sofía, Madrid. Madrid.

Hospital Universitario Valle de Hebrón, Barcelona. Cataluña.

Hospital Universitario La Coruña. La Coruña. Galicia.

Hospital Universitario Cruces. Bilbao. País Vasco.

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil Las Palmas de Gran Canaria.

Islas Canarias.

Asimismo, de todos ellos, seis participaron en la determinación del peso medio empleada en el cálculo de las DDD neonatales:

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Andalucía.

Hospital de Jerez de la Frontera, Cádiz. Andalucía.

Hospital Materno Infantil Carlos Haya, Málaga. Andalucía.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Madrid.

Hospital Universitario Valle de Hebrón, Barcelona. Cataluña.

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil Las Palmas de Gran Canaria.

Islas Canarias.

✓ Centros participantes en la Fase II (inclusión de tres nuevos centros):

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Andalucía.

Hospital de Jerez de la Frontera, Cádiz. Andalucía.

Hospital Materno Infantil Carlos Haya, Málaga. Andalucía.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Madrid.

Hospital Universitario Valle de Hebrón, Barcelona. Cataluña.

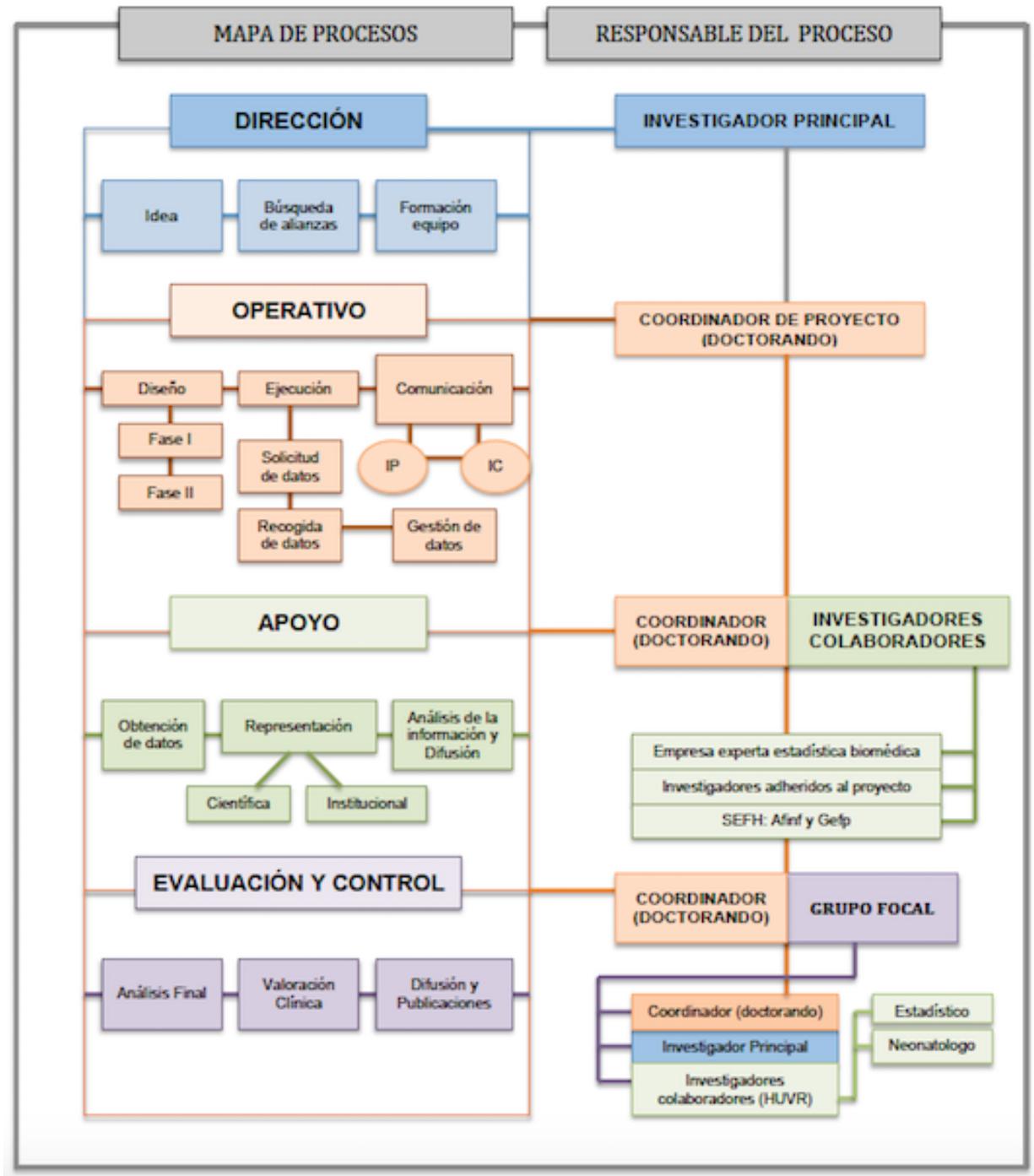
Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil Las Palmas de Gran Canaria.

Islas Canarias.

Hospital Universitario La Paz, Madrid. Madrid.

Hospital Doce de Octubre, Madrid. Madrid.

Hospital Universitario La Fe, Valencia. Comunidad Valenciana.



IP: Investigador Principal; IC: Investigadores Colaboradores; HUVR: Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Figura 2. Mapa de Procesos y responsables asignados.

3.1.2. Población de estudio.

La población seleccionada ha sido todos los neonatos ingresados en las diferentes unidades y servicio de neonatología, cuidados intermedios neonatales o cuidados intensivos neonatales de los hospitales participantes previamente indicados en cada una de las Fases.

3.1.2.1. Criterios de inclusión.

Edad menor de un mes.

Ingreso en las unidades de neonatología, cuidados intermedios o cuidados intensivos neonatales.

3.1.2.2. Criterios de exclusión.

Niños mayores de un mes.

3.2. Diseño del estudio.

Se trata de un estudio multicéntrico ecológico prospectivo, dentro de un proyecto de investigación más amplio denominado KiDDDs. Dicho Proyecto cuenta con dos líneas de investigación una centrada en población pediátrica y otra centrada en población neonatal Neo-KiDDDs, cuyos datos presentados en esta tesis forman la base inicial de la misma.

Para la consecución de los objetivos planteados el estudio se desarrolló en dos Fases (Figura 3).

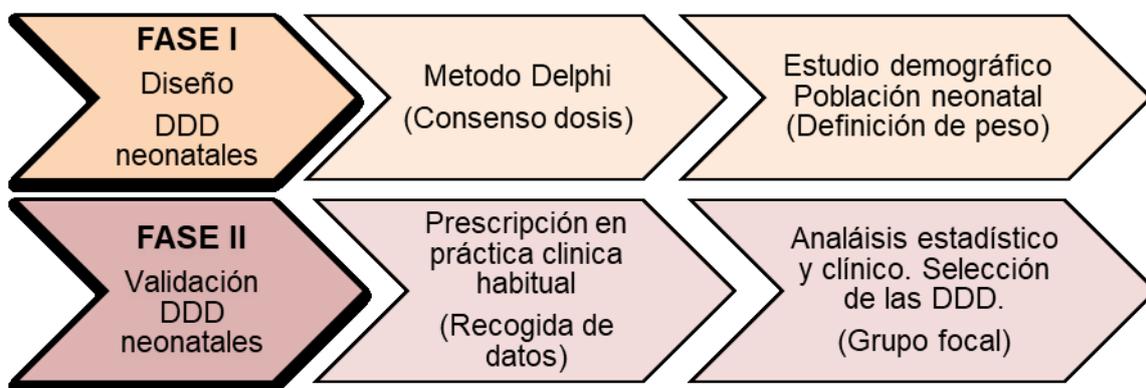


Figura 3. Diseño de las Fases realizadas en el estudio.

3.2.1. Fase I. Diseño de las DDD neonatales.

La primera fase, persigue el primer objetivo, el diseño de las DDD de los ATB en la población neonatal. Siguiendo el modelo de las DDD de adultos, las DDD neonatales se definen como: dosis media diaria de mantenimiento de un antimicrobiano cuando se utiliza para su principal indicación, por una vía de administración determinada, considerando un peso medio estándar.

Por tanto, se requiere, definir dos variables necesarias para el cálculo de las DDD de neonatos: la dosis más habitual empleada de cada uno de los ATB en su indicación más habitual y el peso medio de los neonatos. Por ello, esta primera fase consta a su vez de dos apartados, por un lado, un estudio con metodología Delphi para consensuar las dosis más habituales empleadas en la población neonatal para cada uno de los ATB; y por otro un estudio descriptivo para conocer las características demográficas (edad gestacional y peso) de la población neonatal.

3.2.1.1. Estudio método Delphi.

La determinación de las dosis más habituales de los ATB se consensuó gracias a un grupo de expertos mediante un método Delphi adaptado que permitiera encontrar un acuerdo conjunto. Se analizó el grado de concordancia/consenso alcanzado.

El método Delphi es un proceso estructurado que utiliza una serie de cuestionarios o "rondas" para recopilar información, que se retienen hasta que se alcanza el consenso del grupo **(108,109)**.

Para el estudio se contó con la participación de al menos un neonatólogo y un pediatra de cada uno de los 10 centros nacionales incluidos en el estudio. Se les envió un cuestionario previamente diseñado por el grupo focal del estudio. Este cuestionario contemplaba los ATB de administración intravenosa y los de administración oral. **(Anexo VI y VII respectivamente)**. El envío se realizó en dos ocasiones a cada centro, la primera para indicar la dosis más habitual en su centro y la segunda con los datos de todos los centros para confirmar la respuesta inicial facilitada o considerar cambiar su decisión.

El método Delphi fue seleccionado por las siguientes características:

Proceso iterativo. Los neonatólogos emitieron su opinión en varias oportunidades. Entre una y otra consulta tienen la ocasión de reflexionar tanto acerca de sus propias opiniones

como de las emitidas por el resto de expertos.

Anonimato. Una de las diferencias que existen con el resto de las técnicas de consulta grupal es el anonimato de las respuestas, es más, los expertos neonatólogos pueden conocerse, pero no identifican lo que dice cada uno de ellos. De esta característica proviene una de sus mayores ventajas, ya que no hay posibilidades de sesgo derivados del prestigio o liderazgo de algún miembro del grupo. Las opiniones emitidas se basan únicamente en las ideas contenidas en la consulta.

Feedback controlado. Una vez emitidas las respuestas se procedió al análisis de las respuestas recibidas y se realizó una nueva consulta, asegurándose siempre de que aparecieran representadas todas las opiniones dadas por los expertos. Se destacan aportaciones significativas, acuerdos explícitos entre las opiniones, posturas divergentes y cualquier otra información de interés.

En el caso de no encontrar consenso para la dosis de algunos de los antimicrobianos seleccionados se determinó como óptima la dosis establecida por Pediamecum, base de datos documental de los principios activos de uso común en pediatría, creada por el Comité de Medicamentos de Asociación Española de Pediatría (CM-AEP) en 2012 con la colaboración desinteresada de más de 350 profesionales, que cuenta con fichas de más de 660 fármacos. El Comité y sus colaboradores amplían y revisan constantemente las fichas por iniciativa propia o por sugerencias de los usuarios **(110)**.

3.2.1.2 Estudio descriptivo retrospectivo: Datos demográficos neonatos.

Se realizó un estudio demográfico de recogida de las variables: edad gestacional y peso de los neonatos ingresados durante el año 2018 en 6 centros participantes seleccionados. Los centros se seleccionaron en base a la disponibilidad de unidades neonatales, a su distribución geográfica y capacidad de recoger los datos solicitados. Cada uno de los centros participantes recibió el cuaderno de recogida de datos electrónico (CRD) **(Anexo VIII)** para recopilar las variables seleccionadas. Los datos recogidos fueron anonimizados en cada centro antes de ser enviada la información al coordinador del estudio para el análisis, respetando y cumpliendo en todo momento la ley orgánica de protección de datos y aspectos éticos del estudio.

Finalmente, para completar la Fase I, siguiendo el modelo de DDD adultos de la OMS. Se definieron y calcularon las DDD neonatales (DDD N), denominadas DDD Fase I como:

DDD N = Dosis habitual de antimicrobiano en su indicación más habitual en un día medido en gramos (las consensuadas en el método Delphi) por el peso medio neonato ingresado expresado en Kilogramos (peso medio neonato de la Fase I).

Unidades= g/Kg.

3.2.2. Fase II Validación de las DDD diseñadas.

La segunda Fase, persigue la consecución del segundo objetivo del proyecto, la validación del valor obtenido para las DDD neonatales diseñada en la Fase I. Para ello, la Fase II se dividió en dos etapas. Por un lado, se realizó un estudio transversal que consistió en la recogida de prescripciones de antimicrobiano en la práctica clínica habitual de neonatos ingresados de 9 centros nacionales seleccionados. Con los datos recogidos y gestionados de forma conjunta por el coordinador, se procedió al cálculo de las DDD con datos de práctica clínica real, denominadas DDD Fase II, y así compararlas con las DDD teóricas calculadas en la Fase I. Para el procesado y análisis clínico y estadístico de los datos, el coordinador contó con un grupo focal multidisciplinar constituido por el investigador principal (farmacéutico especialista experto en enfermedades infecciosas), el propio coordinador del estudio (farmacéutico especialista doctorando), un experto en estadística y el neonatólogo del centro principal del estudio (HUVR).

3.3. Duración y cronograma.

3.3.1. Duración.

La duración completa del presente trabajo fue de 4 años y 9 meses, desde enero de 2018 hasta 30 septiembre de 2022.

La Fase I tuvo lugar entre el 1 de enero de 2018 hasta 30 de diciembre de 2019.

Durante dicho periodo los diferentes hospitales fueron recopilando la información, solicitada por el coordinador, referente a las variables necesarias para el cálculo de las DDD neonatales teóricas y posteriormente cada centro gestionó su envío nuevamente al coordinador del estudio para su procesado.

Así mismo se consensuaron las dosis habituales por el grupo de expertos necesarias para el diseño de las DDD neonatales teóricas a través del método Delphi.

La Fase II tuvo lugar ente el 1 de enero de 2020 hasta el 30 septiembre de 2022. Periodo en el que los centros recogieron la información sobre prescripciones en práctica clínica habitual solicitadas por el coordinador y posteriormente enviadas al mismo para su procesado análisis y difusión de los datos.

3.3.2. Cronograma.

En la Figura 4 se describe el cronograma de trabajo seguido en este proyecto.

TAREAS	PERÍODO DE TIEMPO PARA SU REALIZACIÓN
FASE I	01 enero 2018 al 30 diciembre 2019.
Obtención dosis consensuadas.	01 enero de 2018 al 31 mayo de 2018.
Variables demográficas neonatales.	01 junio de 2018 al 30 junio de 2019.
Diseño DDD.	01 septiembre de 2019 al 31 diciembre de 2019.
FASE II *	01 enero de 2020 al 30 septiembre 2022.
Recogida de prescripciones en PCR.	01 enero de 2020 al 30 junio de 2021.
Análisis de los datos.	01 septiembre de 2021 al 30 mayo de 2022.
Difusión de los resultados.	01 octubre de 2020 al 30 septiembre de 2022.

*El periodo de tiempo invertido para el desarrollo de esta Fase tuvo que verse ampliado con motivo de la pandemia por la COVID-19; PCR: Práctica Clínica Real.

Figura 4. Cronograma y distribución temporal de las tareas del proyecto.

3.4. Definición de variables de estudio.

FASE I. Diseño de las DDD neonatales.

Se recogieron las siguientes variables anonimizadas de los diferentes sujetos participantes con ayuda del CRD:

- ✓ Centro
- ✓ Variables demográficas:
 - Sexo (Femenino/masculino).
 - Edad gestacional (semanas y días).

Peso (Kg).

FASE II. Validación de las DDD.

Se recogieron prescripciones reales de antimicrobianos teniendo en cuenta las siguientes variables con ayuda de un CRD específico para esta Fase:

- ✓ Variables relacionadas con el paciente:
 - Edad postnatal (días).
 - Edad gestacional (semanas y días).
 - Peso (Kg).
 - Sexo (Femenino/Masculino).
 - Unidad de ingreso (unidad de cuidados intensivos/cuidados intermedios/neonatología).
- ✓ Variables relacionadas con el fármaco:
 - Principio activo.
 - Dosis (mg).
 - Frecuencia de administración.
 - Vía de administración (oral o intravenosa).

Adicionalmente se incluyó un apartado “observaciones” para referenciar aquellos aspectos importantes a tener en cuenta en el proceso de análisis de datos por parte del grupo focal:

- Empleo de fármacos en profilaxis.
- Monitorización farmacocinética y ajuste de dosis según niveles.
- Empleo de técnicas de circulación extracorpórea.

Además, en ambas Fases se clasificó a los neonatos incluidos en 4 grupos de acuerdo a la clasificación establecida por consenso con neonatología en función de la edad gestacional:

Recién nacido inmaduro: 21 semanas a 27 semanas de gestación.

Recién nacido pretérmino: 28 semanas - 36 semanas de gestación.

Recién nacido a término: 37 semanas a 41 semanas de gestación.

Recién nacido posttérmino: más de 42 semanas de gestación.

3.5. Fuentes de información.

Los datos necesarios durante la Fase I (valores de peso (Kg) y edad gestacional (semanas y días) de los neonatos seleccionados) se obtuvieron a través de los registros de ingreso de las distintas unidades de neonatología de los centros participantes, así como de bases de datos propias de cada centro que permitieran la explotación de dicha información, y fueron posteriormente enviados, tras la correspondiente anonimización, y gestionados por el coordinador.

La dosis consensuada de cada uno de los antimicrobianos se obtuvo mediante la aplicación del método Delphi (previamente comentada).

Las prescripciones reales necesarias para la Fase II, validación de las DDD establecidas en la Fase previa, se localizaron a través de los sistemas de prescripción electrónica, historia clínica o formato papel según los sistemas y soporte técnico disponible en cada centro. La recogida de datos se realizó por una persona asignada en cada centro y en base a un CRD (**Anexo IX**) con las variables necesarias para el estudio. Una vez cumplimentada y anonimizada fue enviada la información al coordinador del estudio para el procesado y análisis de los datos con el apoyo del grupo focal.

Después de finalizar cada una de las Fases, el coordinador procedió a la difusión de los resultados obtenidos tanto en su publicación en revistas como en congresos de ámbito nacional e internacional.

3.6. Análisis estadístico.

Análisis descriptivo.

Las variables cualitativas se expresaron mediante la descripción del número y la frecuencia relativa en porcentaje, las variables cuantitativas tras evaluar la prueba de normalidad mediante el test de Shapiro-Wilk y observar que algunas de las variables no cumplían el supuesto de normalidad, se decidió describir todos los datos cuantitativos mediante mediana y percentiles 25 y 75 o recorrido intercuartílico (RIC). A las medidas utilizadas se le calculó el IC del 95% de cada una de ellas tanto de los porcentajes como de las medianas.

Análisis bivalente.

Para valorar la asociación entre variables cuantitativas se realizó la prueba de Chi cuadrado o el test de Fisher cuando las frecuencias observadas eran menores a 5. Para la asociación de variables cualitativas entre grupos independientes, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

FASE I:

En cuanto a las dosis acordadas de antimicrobiano, el porcentaje de concordancia se calculó utilizando el número de hospitales que seleccionaron la dosis acordada como numerador y el número de hospitales que propusieron una dosis como denominador. Se definieron tres rangos respecto al grado de consenso, Bajo: consenso inferior al 50%, Moderando: 50%-75%, Alto: 75%-100%.

Además de los métodos de estadística descriptiva anteriormente enunciados para la variable peso, se calculó el coeficiente de variación global y el coeficiente de variación de cada centro.

Se calculó la DDD neonatal (g) para cada antimicrobiano, multiplicando el peso medio total de la cohorte (kg) y la dosis recomendada para la indicación más común de cada antimicrobiano (mg por kg) previamente acordada.

FASE II:

Para el estudio de validación se realizó un cálculo de la diferencia individual de cada valor de las DDD diseñadas frente a las DDD reales calculadas con el peso de cada paciente. A estas diferencias se le realizó la mediana por cada antibiótico y vía como el intervalo de confianza de mediana de la diferencia. También se hizo un cálculo de la diferencia relativa expresada en porcentaje y además, se calculó el valor de la Potencia para cada prueba de Wilcoxon realizada y el valor de p.

Para todos los cálculos estadísticos inferenciales se ha utilizado un valor de error alfa de 5% y un error beta del 20%. Para la realización de los análisis estadísticos se utilizó el software estadístico RStudio 2022.02.3+492 "Prairie Trillium" Release (1db809b8323ba0a87c148d16eb84efe39a8e7785, 2022-05-20) for Windows.

El grupo focal del estudio definió los siguientes criterios para la selección del Valor de la DDD, basado en el cálculo de muestra por antibiótico:

1. Todos los antibióticos que tienen una potencia inferior al 80%, nos falta muestra y no hay potencia suficiente para determinar si la DDD teórica es un buen indicador o no.
2. Si no hay diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) o si la diferencia es menor del 10% y la concordancia de dosis consensuada es mayor al 75%: Se selecciona la DDD Fase I.
3. Si hay diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) o si las diferencias son mayores al 10% y/o concordancia de la dosis consensuada es menor del 75%: Se selecciona la DDD Fase II.

3.7. Control de calidad.

Todos los datos de los distintos hospitales fueron revisados por el responsable de coordinar el proyecto (doctorando) y por el investigador principal del proyecto, ambos pertenecientes al Hospital Universitario Virgen del Rocío y tras una valoración inicial, fueron analizados por el grupo focal de carácter multidisciplinar. Esta revisión permitió detectar desviaciones y errores en el cálculo de las DDD, y unificar criterios de análisis.

Se consideraron desviaciones: inclusión de pacientes que presentaran criterios de exclusión, datos incompletos o imprecisiones respecto a la prescripción. Ante las desviaciones, omisión de datos o discrepancias se contactó con el investigador colaborador del centro donde se recogieron los datos para aclarar las imprecisiones y añadir las variables que habían sido omitidas. Los datos de pacientes que no cumplieran criterios de inclusión o presentaran criterios de exclusión fueron eliminados, el resto de datos una vez corregidos fueron incluidos en la base de datos para el posterior análisis.

3.8. Limitaciones del diseño, fuentes de información y del método de análisis.

La naturaleza ecológica del diseño del estudio establece las siguientes limitaciones y como se solventarán.

Pérdida de datos. Algunos datos no están disponibles cuando están agregados en la población. Dado que los datos que se utilizarán serán datos básicos en el ingreso, el

porcentaje de pérdidas esperado es bajo.

Sesgo temporal. El principal sesgo que se ofrece en este estudio es la evolución temporal, por ello para la recogida de datos se utilizarán datos de años completos en la Fase I, para evitar tendencias temporales. En la Fase II, se realizaron cortes en dos momentos diferentes del año.

Sesgo geográfico, con el fin de conseguir una muestra representativa se conto con la colaboración y participación de hospitales de diferentes zonas de España que permitieran abarcar todo el territorio nacional. El proyecto cuenta con hospitales de 7 comunidades autónomas: Andalucía, Cataluña, Madrid, País Vasco, Galicia, Comunidad Valenciana e islas Canarias.

3.9. Consideraciones éticas.

Este estudio fue aprobado por el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (CCEIBA). Se realizó respetando los principios y las normas éticas básicas que tienen su origen en la actual revisión (versión revisada de Fortaleza, 2013) de la Declaración de Helsinki aprobada por la Asamblea Médica Mundial, el Convenio de Oviedo, y con los requisitos reguladores vigentes recogidos en la legislación española (Orden SAS 3470/2009).

1. Evaluación del beneficio riesgo para los sujetos de investigación. Dada la naturaleza ecológica del estudio, este estudio no comportará ningún riesgo adicional a los sujetos participantes.

2. Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado. Los datos se obtendrán de forma disociada de datos personales y agregada por servicio de prescripción y tipo de antimicrobiano, por lo que no será necesario requerir consentimiento informado a los sujetos participantes.

3. Confidencialidad de los datos. El investigador coordinador y los investigadores del estudio deben garantizar la confidencialidad de los datos de los sujetos y velarán porque se cumpla en todo momento con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre.

4. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico. Este estudio, debido a sus características, no tiene potencial interferencia sobre hábitos de prescripción puesto que se estudia sobre fármacos ya prescritos y siguiendo la práctica clínica habitual.

4. RESULTADOS.

4.1. Fase I: diseño de las DDD neonatales.

4.1.1. Método Delphi.

4.1.1.1. Selección de antimicrobianos.

Se constituyó un panel de expertos multidisciplinar, formado por pediatras, neonatólogos y farmacéuticos de hospital de los diferentes centros que participaron en el estudio. La Tabla 3 muestra todos los investigadores que colaboraron en la Fase inicial del estudio incluyendo también los profesionales que formaron parte del panel de expertos para el consenso de la dosis diaria más habitual de cada antimicrobiano utilizada en la población neonatal.

Tabla 3. Integrantes del grupo de expertos y panel del método Delphi.

Hospital	Profesional sanitario	Especialidad
Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)	María Victoria Gil Navarro ⁺	FEA Farmacia Hospitalaria.
	Concepción Álvarez del Vayo Benito [*]	
	María Antonia Pérez Moreno.	
	Elena Montecatine Alonso.	
	Olaf Neth.	FEA Pediatría.
	Francisco Jiménez Parrilla.	FEA Neonatología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)	Cecilia Martínez Fernández-Llamazares [*]	FEA Farmacia Hospitalaria.
	Silvia Manrique Rodríguez.	
	Elena Zamora Flores ^{&}	FEA Neonatología.
Hospital Infanta Sofía (Madrid)	Jesús Llorente Gutiérrez.	FEA Farmacia.
	Alfredo Tagarro García.	FEA Pediatría.
Hospital Valle de Hebrón (Barcelona)	M ^a José Cabañas Poy [*]	FEA Farmacia Hospitalaria.
	Aurora Fernández Polo ⁺	
	Carmen Cañete Ramírez.	
	Pere Soler Palacín.	FEA Pediatría.

	Félix Castillo Salinas. Juanjo Comunas	FEA Neonatología.
Hospital Jerez de la Frontera (Cádiz)	María Teresa Gómez de Tracevedo y Calvo. Rocío Gázquez Pérez.	FEA Farmacia Hospitalaria.
	M ^a Dolores Esquivel Mora. David Gómez Pastrana. José Manuel García Chesa.	FEA Pediatría.
	Carmen Gallego Fernández*	FEA Farmacia Hospitalaria.
Hospital Materno-Infantil Carlos Haya (Málaga)	María González López.&	FEA Neonatología.
Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)	Icía Pérez Rodrigo.	FEA Farmacia Hospitalaria.
	Inés Tofé Valera.	FEA Neonatología.
Hospital Universitario La Coruña (Coruña)	José María Gutiérrez.	FEA Farmacia Hospitalaria.
Hospital Universitario Cruces (Bilbao)	Monike de Miguel. Estíbaliz Chavarri Gil.	FEA Farmacia Hospitalaria.
Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno- Infantil (Las Palmas de Gran Canaria)	Yolanda Hernández Gago* Elisenda Dolz.	FEA Farmacia Hospitalaria.

* Miembro del Grupo Español de Farmacia Pediátrica de la SEFH (gefep).

+ Miembro del Grupo de Atención Farmacéutica en Enfermedades Infecciosas de la SEFH (Afinf).

& Vocales de la comisión de infecciones Neonatales de la Sociedad Española de Neonatología (SENEO).

La metodología Delphi llevada a cabo consistió en dos rondas para la determinación y estandarización de la dosis diaria habitual de cada uno de los antimicrobianos seleccionados, tanto de administración oral como intravenosa, una de las variables imprescindibles para el cálculo de las DDD.

En la primera ronda se obtuvo un consenso en 41 de los 52 antimicrobianos seleccionados (78,8%). A continuación, se detallan los antibióticos consensuados en la primera ronda:

Antibióticos de administración intravenosa: Amikacina, Amoxicilina, Ampicilina, Amoxicilina -Clavulanico, Anfotericina B Liposomal, Azitromicina, Aztreonam, Cefotaxima,

RESULTADOS

Ceftriaxona, Ciprofloxacino, Clindamicina, Cloxacilina, Eritromicina, Fluconazol, Fosfomicina, Gentamicina, Imipenem-cilastatina, Itraconazol, Linezolid, Meropenem, Metronidazol, Micafungina, Penicilina G, Piperacilina-Tazobactam, Tobramicina y Vancomicina.

Antibióticos de administración oral: Amoxicilina-Clavulánico, Azitromicina, Cefadroxilo, Ciprofloxacino, Claritromicina, Clindamicina, Cloxacilina, Eritromicina, Fluconazol, Fosfomicina, Itraconazol, Linezolid, Metronidazol y Vancomicina.

La segunda ronda, permitió de los 11 antimicrobianos restantes (Cefazolina IV, Cefuroxima IV, Teicoplanina IV, Amoxicilina Oral, Levofloxacino IV y Oral, Daptomicina, Cefuroxima Oral, Ampicilina Oral, Cefepime IV, Ceftazidima IV):

- Alcanzar consenso en 4 (Cefazolina IV, Cefuroxima IV, Teicoplanina IV y Amoxicilina Oral).
- Descartar 5 antimicrobianos por no utilizarse en la práctica clínica habitual en neonatología (Daptomicina, Levofloxacino IV y oral, Ampicilina oral y Cefuroxima oral) y por tanto, no ser posible establecer un consenso de dosis.

En los dos que no alcanzaron acuerdo (Cefepima IV y Ceftazidima IV) se estableció como dosis seleccionada la indicada en pediamecum.

4.1.1.2. Dosis Diaria de antimicrobianos.

En las Tablas 4 y 5 se resumen las dosis consensuadas para cada antibiótico en cada uno de los centros participantes tras las dos rondas del método Delphi. Además, se muestra la dosis fijada por pediamecum para cada uno de ellos y el porcentaje de acuerdo alcanzado por la dosis.

Tabla 4. Dosis consensuadas de los antimicrobianos de administración intravenosa.

Antimicrobiano	Dosis Propuesta											Acuerdo (%)	Dosis Consenso (mg/Kg/día)
	Hospital 1	Hospital 2	Hospital 3	Hospital 4	Hospital 5	Hospital 6	Hospital 7	Hospital 8	Hospital 9	Hospital 10	Pediamecum		
Amikacina	15	15	15	15	X	15	15	15	15	15	15	100	15
Amoxicilina	X	X	30	30	80	X	X	X	X	30	30	75	30
Amoxicilina-Clavulanico	100	100	100	100	100	60	60	100	100	100	100	80	100
Ampicilina	100	100	100	100	100	150	100	100	200	100	100	80	100
Liposomal	5	5	5	3	X	5	5	5	5	5	5	88.9	5

RESULTADOS

amphotericin B													
Azitromicina	10	X	10	10	10	10	10	10	10	10	10	100	10
Aztreonam	X	90	90	90	X	90	60	X	150	90	90	71.42	90
Cefazolina	50	75	75	50	50	50	50	75	75	50	50	60	50
Cefepime	X	100	100	100	50	100	60	X	60	100	100	62.5	100
Cefotaxima	100	150	100	100	100	100	100	100	150	100	100	80	100
Ceftazidima	90	90	100	100	150	100	60	90	150	100	100	40	100
Ceftriaxona	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	100	50
Cefuroxime	50	X	100	100	30	100	100	150	150	50	100	44.5	100
Ciprofloxacino	10	15	15	15	X	20	20	10	X	15	15	50	15
Clindamicina	15	15	10	15	15	15	10	15	15	15	15	80	15
Cloxacilina	50	50	50	50	50	100	50	50	75	50	50	80	50
Daptomicina	X	X	X	X	X	12	X	X	X	X	X	x	X
Eritromicina	50	X	50	50	X	50	50	40	30	50	50	75	50
Fluconazol	6	6	3	6	6	6	6	12	6	6	6	80	6
Fosfomicina	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Gentamicina	4	4	4	4	5	4	4	4	4	4	4	90	4
Imipenem-cilastatina	50	50	40	50	X	50	50	X	X	50	50	85.71	50
Itraconazol	X	X	X	3	X	3	3	X	2,5	3	3	80	3
Levofloxacino	X	X	X	X	X	X	X	10	X	X	X	x	X
Linezolid	30	30	20	30	X	30	30	30	30	30	30	88.9	30
Meropenem	40	40	40	40	X	60	40	40	60	60	40	66.7	40
Metronidazol	7,5	15	15	15	X	15	7,5	7,5	30	15	15	44.5	15
Micafungina	5	7	2	2	X	2	2	7	4	2	2	55.6	2
Penicillin G sodium	75 000	75 000	75000	100000	X	75000	1 00000	75 000	75 000	75000	75000	77.8	45
Piperacilina - Tazobactam	200	200	200	300	X	200	100	200	300	200	200	66.7	200
Teicoplanina	X	8	8	6	6	6	8	8	6	6	6	55.6	6
Tobramicina	4	4	4	4	X	3	4	4	4	4	4	88.9	4
Vancomicina	30	30	30	30	45	30	20	30	30	30	30	80	30

Hospital 1: Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; Hospital 2: Hospital Regional Universitario de Málaga; Hospital 3: Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña; Hospital 4: Hospital Universitario Cruces, Baracaldo; Hospital 5: Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid; Hospital 6: Complejo Hospitalaria Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de Gran Canaria; Hospital 7: Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; Hospital 8: Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; Hospital 9: Hospital Universitario Vall D'Hebrón, Barcelona; Hospital 10: Hospital Universitario de Jerez, Cádiz.

X: No usado.

Tabla 5. Dosis consensuadas de los antimicrobianos de administración oral.

Antimicrobiano	Dosis propuesta											Acuerdo (%)	Dosis Consenso (mg/Kg/día)
	Hospital 1	Hospital 2	Hospital 3	Hospital 4	Hospital 5	Hospital 6	Hospital 7	Hospital 8	Hospital 9	Hospital 10	Pediamecum		
Amoxicilina	30	30	30	X	50	30	30	30	50	50	30	66.7	30
Amoxicillin-Clavulanic	30	50	30	30	80	100	X	30	30	80	30	55.6	30
Ampicilina	X	X	X	X	X	100	X	X	X	X	X	x	X
Azitromicina	10	X	10	X	10	10	10	10	10	10	10	100	10
Cefadroxilo	X	X	X	X	X	30	30	X	X	X	30	100	30
Cefixima	X	8	X	8	8	8	8	8	X	X	8	100	8
Cefuroxima	X	X	X	X	30	X	15	X	X	X	X	x	X
Ciprofloxacino	X	X	X	X	X	20	20	X	X	X	20	100	20
Claritromicina	15	X	X	X	15	15	15	15	X	15	15	100	15

RESULTADOS

Clindamicina	15	X	10	X	15	15	10	15	15	X	15	71.43	15
Cloxacilina	50	50	50	X	X	50	50	50	75	X	50	85.71	50
Eritromicina	X	X	30	X	X	50	50	X	30	50	50	60	50
Fluconazol	6	6	X	6	6	6	6	12	6	x	6	88.9	6
Fosfomicina	100	100	100	X	X	100	100	100	X	X	100	100	100
Itraconazol	X	X	X	X	X	3	3	X	X	x	3	100	3
Levofloxacino	X	X	X	X	X	X	X	X	X	x	X	x	X
Linezolid	30	30	30	x	30	30	30	30	30	x	30	100	30
Metronidazol	30	30	30	x	30	15	7,5	30	15	x	30	62.5	30
Vancomicina	X	X	X	X	40	30	X	40	X	X	X	66.7	40

Hospital 1: Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; Hospital 2: Hospital Regional Universitario de Málaga; Hospital 3: Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña; Hospital 4: Hospital Universitario Cruces, Baracaldo; Hospital 5: Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid; Hospital 6: Complejo Hospitalaria Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de Gran Canaria; Hospital 7: Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; Hospital 8: Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; Hospital 9: Hospital Universitario Vall D'Hebrón, Barcelona; Hospital 10: Hospital Universitario de Jerez, Cádiz.

X: No usado.

Teniendo en cuenta los rangos de consenso previamente establecidos (bajo si es menor a 50%, moderado entre 50-75% y alto si es mayor a 75%), el grado de consenso alto fue el mayoritario tanto en los ATB administrados vía oral como vía intravenosa con un 62,5 y 61,3%, respectivamente. Si hacemos un análisis global según el grado de consenso tanto en los fármacos administrados vía oral como intravenosa, el consenso alto se alcanzó en el 61,7% de los ATB, moderado en el 29,8% y fue bajo para el 8,5%.

El análisis según la vía de administración de los ATB muestra que para los ATB administrados de forma intravenosa el consenso fue alto en el 61,3% (19 ATB), moderado en el 25,8% (8 ATB) y bajo en el 12,9% (4 ATB). En el caso de los ATB administrados de forma oral sólo encontramos consensos altos (62,5%, 10 ATB) y Moderados (37,5%, 6 ATB).

Los ATB que alcanzaron un consenso más bajo fueron: Ceftazidima (40%), Cefuroxima (44,25%), Metronidazol (44,5%) y Ciprofloxacino (50%); todos ellos de administración intravenosa para los cuales se estableció dosis consenso final igual a la establecida por pediamecum.

Las dosis consensuadas por el grupo de expertos son en todos los antimicrobianos seleccionados iguales o muy próximas a las recomendaciones establecidas en pediamecum.

4.1.2. Estudio demográfico/ poblacional.

4.1.2.1. Centros participantes.

En la Fase I contamos con la participación de 6 centros nacionales distribuidos por cuatro comunidades autónomas españolas: Madrid, Andalucía, Cataluña e Islas Canarias. Cinco centros de tercer nivel y un centro de segundo nivel. De ellos tres son centro de referencia neonatal a nivel de su comunidad autónoma y dos a nivel regional. Todos ellos con unidades de neonatología y cuidados intensivos de reconocido prestigio (Tabla 6).

Tabla 6. Características de los centros integrantes en la Fase I (2018).

Hospital/ Ciudad (Comunidad autónoma)	Camas neonatología	Cama Cuidados Intermedios	Cama cuidados Intensivos	Áreas de referencia
HUVH/Barcelona (BARCELONA)	18	20	25	Terapia fetal, ventilación y asistencia respiratoria invasiva específica, intervenciones quirúrgicas, atención de malformaciones cardíacas centradas en el recién nacido y su familia y prematuridad extrema
HGUGM/Madrid (MADRID)	48	34	16	Edades gestacionales al límite de la viabilidad, problemas graves de malformación, cardiovasculares, respiratorios, metabólicos y neurológicos * Mejor servicio en atención al paciente en Neonatología en la X edición de los Best In Class Awards.
HUVR/Sevilla (ANDALUCIA)	32	12	14	Principal referente regional de la Neonatología andaluza. Cuenta con líneas de investigación enfocadas a: Implicaciones de la substancia P en la patología reproductiva y morbilidad neonatal, Calidad y Seguridad del paciente, Lactancia materna, Humanización de la asistencia neonatal, Seguimiento de los RN de riesgo.
CHUIMI/Palma Gran Canarias (ISLAS CANARIAS)	30	10	15	Centro de referencia Las Palmas. Referentes en cuidados recién nacidos prematuros.
HURM/Málaga (ANDALUCIA)	6	37	18	Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Neonatología y acreditada con el Nivel Avanzado por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. Entre sus líneas de Investigación destacan, la Infectología Neonatal y la Nutrición neonatal, prestando especial atención en la Nutrición del RN de muy bajo peso
HUJ/Jerez/Cádiz (ANDALUCIA)	20+11*		6+3*	Área de gestión sanitaria Jerez, costa noroeste y sierra de Cádiz.

*Camas extra; UNH: Unidad neonatal de hospitalización, UCIN: Unidad de cuidaos intermedios neonatales, UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal. HUVH: Hospital Universitario Vall D'Hebrón, HGUGM: Hospital Universitario

Gregorio Marañón, HUVR: Hospital Universitario Virgen del Rocío, CHUIMI: Complejo Hospitalaria Universitario Insular Materno-Infantil, HURM: Hospital Universitario Regional de Málaga, HUU: Hospital universitario Jerez de la Frontera.

4.1.2.2. Características demográficas de los neonatos.

Se recogieron un total de 4820 registros de neonatos ingresados en servicio de neonatología, cuidados intermedios y Unidades de Cuidados Intensivos neonatales (UCIN) de los 6 centros participantes (Tabla 7).

Tabla 7. Datos demográficos globales de la población incluida en la Fase I.

Hospital	Numero de neonatos incluidos	Peso (g)					Edad gestacional (semanas)			
		Media	Mediana	Máximo	Mínimo	CV*	Media	Mediana	Máximo	Mínimo
UVH	911	2539,29	2612	4700	495	36,38	35,92	37	42	24
HGUGM	1062	2708	2840	5300	440	32,24	36,86	38	42	24,42
HUVR	983	2651,91	2750	6080	500	33,23	36,4	37	42	24
CHUIMI	958	2998,25	3080	4920	500	25,29	38,39	39,28	43,85	23
HURM	684	2445,65	2460	4980	450	38,07	35	36	42	23
HUU	222	2745	2910	4850	700	30,13	37,49	38,71	43,43	25,43

HUVH: Hospital Universitario Vall D’Hebrón, HGUGM: Hospital Universitario Gregorio Marañón, HUVR: Hospital Universitario Virgen del Rocío, CHUIMI: Complejo Hospitalaria Universitario Insular Materno-Infantil, HURM: Hospital Universitario Regional de Málaga, HUU: Hospital universitario Jerez de la Frontera.

CV*: coeficiente de variación (%).

Los datos de los neonatos muestran valores similares entre los diferentes centros con un coeficiente de variación bajo lo que nos indica homogeneidad de las poblaciones analizadas.

Los datos globales muestran un **peso medio** de 2,687 Kg, una **mediana de peso** de 2,810 Kg, una **edad gestacional media** de 36,7 semanas y una **mediana de edad gestacional** de 37,7semanas.

4.1.2.2.1. Clasificación de los neonatos por edad gestacional.

Los datos recogidos sobre la edad gestacional de los neonatos de cada centro nos permitieron analizar a los pacientes teniendo en cuenta esta variable. Más de la mitad de los pacientes reclutados en esta Fase I pertenecían al grupo de pacientes a término (59,29%), es decir, aquellos con una edad gestacional comprendida entre las 37 y 42 semanas. Seguidos de los neonatos entre 30-36 semanas (33,70%). El porcentaje de neonatos menores de 29 semanas fue bajo (6,85%) En la Tabla 8 se muestra la distribución de pacientes en función de los rangos definidos por edades gestacionales, así como el peso medio y edad gestacional de cada uno de los rangos.

Tabla 8. Clasificación de los neonatos Fase I por edad gestacional.

Semanas de gestación	Nº Neonatos	%	Peso medio (g)	Edad gestacional media (semanas)
<= 29	330	6,85	987	26,98
30-36	1629	33,70	2090	34,03
37-42	2858	59,29	3220	39,39
>43	3	0,06	4550	43,50
TOTAL	4820			

4.1.3. Cálculo de las DDD de los antimicrobianos en la población neonatal.

Se calcularon las DDD de cada uno de los antimicrobianos de administración intravenosa (Tabla 9) y administración vía oral (Tabla 10), utilizando las dosis consensuadas y el peso medio de la población incluida en el estudio (2,687 Kg).

Tabla 9. DDD calculadas para los antimicrobianos de administración intravenosa.

Antimicrobianos	DDD Neonatal (g/day)
Amikacina	0.04
Amoxicilina	0.08
Amoxicilina-Clavulánico	0.27

Ampicilina	0.27
Anfotericina B Liposomal	0.01
Azitromicina	0.03
Aztreonam	0.24
Cefazolina	0.13
Cefepime	0.27
Cefotaxima	0.27
Ceftazidima	0.27
Ceftriaxona	0.13
Cefuroxima	0.27
Ciprofloxacino	0.04
Clindamicina	0.04
Cloxacilina	0.13
Daptomicina	X
Eritromicina	0.13
Fluconazol	0.02
Fosfomicina	0.27
Gentamicina	0.01
Imipenem-cilastatina	0.13
Itraconazol	0.01
Levofloxacino	X
Linezolid	0.08
Meropenem	0.11
Metronidazol	0.04
Micafungina	0.01
Penicillin G sodium	0.12
Piperacilina - Tazobactam	0.54
Teicoplanina	0.02
Tobramicina	0.01
Vancomicina	0.08

Tabla 10. DDD calculadas para los antimicrobianos de administración oral.

Antimicrobianos	DDD Neonatal (g/day)
Amoxicilina	0.08
Amoxicilina-Clavulánico	0.08
Ampicilina	X
Azitromicina	0.03
Cefadroxilo	0.08
Cefixima	0.02
Cefuroxima	X
Ciprofloxacino	0.05
Claritromicina	0.04
Clindamicina	0.04
Cloxacilina	0.13
Eritromicina	0.13
Fluconazol	0.02
Fosfomicina	0.27
Itraconazol	0.01
Levofloxacino	X
Linezolid	0.08
Metronidazol	0.08
Vancomicina	0.11

4.2. Fase II: validación de las DDD neonatales.

4.2.1. Validación de las DDD.

4.2.1.1. Centros participantes.

Los centros de mayor tamaño y con mayor número de camas en las unidades de neonatología y UCIN son los que aportaron el mayor número de prescripciones. Asimismo, Madrid y Andalucía, con tres centros participantes cada uno, y el hospital Vall D'Hebron en Cataluña fueron las tres comunidades que aportaron más del 90% de las prescripciones (Tabla 11).

Tabla 11. Distribución de las prescripciones por centros participantes en la Fase II.

Hospital	Comunidad autónoma	(N=904)
		Prescripciones recogidas
HUGM	Madrid	323 (35.7%)
HUVR	Andalucía	168 (18.6%)
HUP	Madrid	144 (15.9%)
HUVH	Cataluña	102 (11.3%)
CHUIMI	Islas Canarias	58 (6.4%)
HUPF	Comunidad Valenciana	31 (3.4%)
HUJ	Andalucía	29 (3.2%)
HU12O	Madrid	26 (2.9%)
HURM	Andalucía	23 (2.5%)

HUVH: Hospital Universitario Vall D'Hebrón, HUGM: Hospital Universitario Gregorio Marañón, HUVR: Hospital Universitario Virgen del Rocío, HURM: Hospital Universitario Regional de Málaga, CHUIMI: Complejo Hospitalaria Universitario Insular Materno-Infantil. HUJ: Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. HU12O: Hospital Universitario 12 de octubre. HUP: Hospital Universitario La Paz, HUPF: Hospital Universitario Politécnico La Fe.

Se recogieron un total de 904 prescripciones de antimicrobianos de pacientes ingresados en diferentes unidades de neonatología. Prescripciones de treinta y dos antimicrobianos diferentes, siendo la vía de administración intravenosa la más utilizada (96,2%) (Figura 5). Los antimicrobianos más prescritos fueron Gentamicina, Ampicilina, Vancomicina, Amikacina y Cefotaxima (Tabla 12).

Tabla 12. Prescripciones de antimicrobianas recogidas en la Fase II.

Antimicrobianos administrados	Total N=904
Aciclovir	5 (0.6%)
Anfotericina B liposomal	9 (1.0%)
Amikacina	82 (9.1%)
Amoxicilina	11 (1.2%)
Amoxicilina - Clavulanico	9 (1.0%)
Ampicilina	201 (22.2%)
Anfotericina	1 (0.1%)
Azitromicina	1 (0.1%)
Cefazolina	12 (1.3%)
Cefepime	3 (0.3%)
Cefotaxima	72 (8.0%)
Ceftazidima	3 (0.3%)
Cefuroxima	3 (0.3%)
Ciprofloxacino	2 (0.2%)
Clindamicina	3 (0.3%)
Cloxacilina	9 (1.0%)
Daptomicina	3 (0.3%)
Eritromicina	1 (0.1%)
Fluconazol	40 (4.4%)
Fosfomicina cálcica	1 (0.1%)
Ganciclovir	1 (0.1%)
Gentamicina	191 (21.1%)
Linezolid	11 (1.2%)
Meropenem	55 (6.1%)
Metronidazol	1 (0.1%)
Micafungina	1 (0.1%)
Penicilina G sódica	1 (0.1%)
Piperacilina/tazobactam	25 (2.8%)
Rifampicina	1 (0.1%)
Teicoplanina	7 (0.8%)
Trimetoprim/sulfametoxazol	1 (0.1%)
Vancomicina	138 (15.3%)

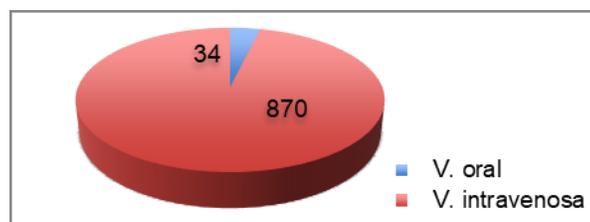


Figura 5. Distribución de las prescripciones recogidas en la Fase II en función de la vía de administración.

4.2.1.2. Características demográficas de los neonatos.

Las prescripciones analizadas se distribuían de forma similar entre los tres grupos de neonatos establecidos según edad gestacional, neonatos prematuros (35.6%), nacidos pretérmino (29.35) y nacidos a término (35.1%). La unidad en la que se recogieron un mayor número de prescripciones fue la UCIN. El 60% de los neonatos tenían más de 7 días de vida, siendo el peso medio de los neonatos de 2,260 kg. Respecto a la variable sexo, se recogieron mayor número de prescripciones pertenecientes a neonatos varones (Tabla 13).

Tabla 13. Características demográficas de la población de estudio de la Fase II.

Edad gestacional (semanas)	N
N-Miss	340
< 29	201 (35.6%)
30-36	165 (29.3%)
37-44	198 (35.1%)
Sexo	
Female	385 (42.6%)
Male	519 (57.4%)
Edad post natal (días)	
N-Miss	232
< 7	269 (40.0%)
> 7	403 (60.0%)
Peso (gramos)	
Median	2.260
Q1, Q3	1.098, 3.270

4.2.1.2.1. Clasificación de los neonatos por edad gestacional.

En cuanto a las unidades de ingreso y características demográficas de los neonatos cuyas prescripciones fueron analizadas para la validación de las DDD, los datos recogidos en la Tabla 14, muestran que la UCIN acoge a la mayor parte de los pacientes que requieren terapia con ATB y es también en estas unidades donde ingresan los neonatos con menor edad gestacional (el 46% son menores de 29 semanas) y menor peso medio (1,600 kg). En cambio, en las unidades de

hospitalización de neonatología y cuidados intermedios neonatales la mayoría de los neonatos presentan una edad gestacional a término y el peso es mayor.

Tabla 14. Clasificación de los neonatos Fase II por edad gestacional.

	Neonatología (N=249)	Cuidados intermedios (N=68)	UCI-Neonatos (N=543)	Total (N=860)
Edad gestacional (semanas)				
N-Miss	144	30	156	330
< 29	5 (4.8%)	5 (13.2%)	179 (46.3%)	189 (35.7%)
30-36	43 (41.0%)	12 (31.6%)	102 (26.4%)	157 (29.6%)
37-44	57 (54.3%)	21 (55.3%)	106 (27.4%)	184 (34.7%)
Peso en g				
Mediana	2.940	2.048	1.600	2.280
Q1, Q3	2.020, 3.400	1.000, 3.100	0.985, 3.000	1.100, 3.275

Según el perfil de prescripción de antibióticos: la distribución de antibióticos por unidades hospitalarias muestra que: El 63,1% (543) de las prescripciones pertenecen a UCIN, el 28,9% (249) a neonatología y el 7,9% (68) a cuidados intermedios. Los cinco antimicrobianos más prescritos fueron Ampicilina (23,4%), Gentamicina (21,6%), Vancomicina (13,6%), Cefotaxima (8,4%) y Amikacina (9,5%) (Tabla 15).

Tabla 15. Distribución de los antimicrobianos por áreas/unidades clínicas de prescripción.

Antimicrobiano	Cuidados intermedios (N=68)	Neonatología (N=249)	UCI- Neonatos (N=543)	Total (N=860)
Aciclovir	0 (0.0%)	1 (0.4%)	4 (0.7%)	5 (0.6%)
Amfotericina B Liposomal	0 (0.0%)	1 (0.4%)	8 (1.5%)	9 (1.0%)
Amikacina	5 (7.4%)	22 (8.8%)	55 (10.1%)	82 (9.5%)
Amoxicilina	2 (2.9%)	6 (2.4%)	3 (0.6%)	11 (1.3%)
Amoxicilina-Clavulánico	1 (1.5%)	4 (1.6%)	4 (0.7%)	9 (1.0%)
Ampicilina	14 (20.6%)	87 (34.9%)	100 (18.4%)	201 (23.4%)
Anfotericina	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Azitromicina	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Cefazolina	2 (2.9%)	1 (0.4%)	9 (1.7%)	12 (1.4%)

Cefepime	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
Cefotaxima	3 (4.4%)	18 (7.2%)	51 (9.4%)	72 (8.4%)
Ceftazidima	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.6%)	3 (0.3%)
Cefuroxima	1 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
Ciprofloxacino	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)	2 (0.2%)
Clindamicina	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
Cloxacilina	1 (1.5%)	5 (2.0%)	3 (0.6%)	9 (1.0%)
Daptomicina	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.6%)	3 (0.3%)
Eritromicina	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Fluconazol	2 (2.9%)	3 (1.2%)	35 (6.4%)	40 (4.7%)
Fosfomicina cálcica	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
Ganciclovir	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
Gentamicina	18 (26.5%)	75 (30.1%)	93 (17.1%)	186 (21.6%)
Linezolid	0 (0.0%)	1 (0.4%)	8 (1.5%)	9 (1.0%)
Meropenem	4 (5.9%)	5 (2.0%)	38 (7.0%)	47 (5.5%)
Metronidazol	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Micafungina	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Penicilina g sódica	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
Piperacilina/tazobactam	1 (1.5%)	0 (0.0%)	17 (3.1%)	18 (2.1%)
Rifampicina	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Teicoplanina	1 (1.5%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)	6 (0.7%)
Trimetoprim/sulfametoxazol	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Vancomicina	11 (16.2%)	14 (5.6%)	92 (16.9%)	117 (13.6%)

4.2.1.3. Análisis comparativo de las DDD diseñadas (DDD Fase I) frente a las DDD en práctica clínica (DDD Fase II).

Tras un análisis global descriptivo de las variables recogidas se procedió a un análisis de los datos para el proceso de validación de las DDD de la Fase I. Sólo pudieron analizarse las DDD Fase I de antimicrobianos intravenosos ya que la vía de administración oral es muy poco frecuente en esta población y la potencia no fue suficiente. Para la validación se analizaron un total de 860 prescripciones, descartando aquellas que no reunían todos los criterios o las variables definidas.

Se realizó un análisis de las diferencias entre las DDD Fase I (DDD diseñadas con el valor de peso medio=2,687Kg obtenido en el estudio observacional inicial) y las DDD Fase II (DDD obtenidas de las prescripciones en práctica clínica real),

expresadas en mediana, rango intercuartilico y diferencia porcentual (Tablas 16 y 17).

Tabla 16. Diferencias entre las DDD Fase II y DDD Fase I.

	DDD Fase II (g/día)		Diferencia con DDD Fase I	
	Mediana	Q1, Q3	Mediana	Q1, Q3
Amikacina (n=82)	0.032	0.015, 0.044	0.008	-0.004, 0.025
Amoxicilina (n=10)	0.047	0.038, 0.077	0.033	0.003, 0.042
Amoxicilina-clavulánico (n=9)	0.3	0.189, 0.330	-0.03	-0.060, 0.030
Ampicilina (n=201)	0.28	0.150, 0.390	-0.01	-0.120, 0.120
Cefazolina (n=12)	0.139	0.073, 0.235	-0.009	-0.105, 0.057
Cefotaxima (n=72)	0.352	0.154, 0.525	-0.082	-0.255, 0.116
Cloxacilina (n=9)	0.28	0.120, 0.400	-0.15	-0.270, 0.010
Fluconazol (n=39)	0.002	0.001, 0.007	0.018	0.013, 0.019
Gentamicina (n=191)	0.009	0.004, 0.013	0.001	-0.003, 0.006
Linezolid (n=11)	0.06	0.026, 0.084	0.02	-0.004, 0.054
Meropenem (n=55)	0.12	0.064, 0.210	-0.01	-0.100, 0.046
Piperacilina/tazobactam (n=25)	0.525	0.200, 0.780	0.015	-0.240, 0.340
Teicoplanina (n=7)	0.02	0.009, 0.026	0	-0.006, 0.011
Vancomicina (n=138)	0.05	0.024, 0.094	0.03	-0.014, 0.056

Tabla 17. DDD Fase I con el consenso acordado, DDD Fase II por antimicrobiano y diferencias con las DDD Fase I.

	Consenso	DDD Fase I	DDD Fase II (g/día)		Diferencia con DDD Fase I		Dif %
			Mediana	RIC	Mediana	RIC	%
Amikacina (n=82)	100	0.04	0.032	0.029	0.008	0.029	20%
Amoxicilina (n=10)	75	0.08	0.047	0.039	0.033	0.039	41%
Amoxicilina-clavulánico. (n=9)	80	0.27	0.3	0.141	-0.03	0.09	-11%
Ampicilina (n=201)	80	0.27	0.28	0.24	-0.01	0.24	-4%
Cefazolina (n=12)	60	0.13	0.139	0.162	-0.009	0.162	-7%
Cefotaxima (n=72)	80	0.27	0.352	0.371	-0.082	0.371	-30%
Cloxacilina (n=9)	80	0.13	0.28	0.28	-0.15	0.28	-115%
Fluconazol (n=39)	100	0.02	0.002	0.006	0.018	0.006	90%
Gentamicina (n=191)	90	0.01	0.009	0.009	0.001	0.009	10%
Linezolid (n=11)	89	0.08	0.06	0.058	0.02	0.058	25%
Meropenem (n=55)	66.7	0.11	0.12	0.146	-0.01	0.146	-9%
Piperacilina/tazobactam(n=25)	66.7	0.54	0.525	0.58	0.015	0.58	3%
Teicoplanina (n=7)	55.6	0.02	0.02	0.017	0	0.017	0%
Vancomicina (n=138)	80	0.08	0.05	0.07	0.03	0.07	38%

Con dichos valores de DDD Fase I, se pueden establecer 3 grupos o rangos de diferencias con respecto a las DDD Fase II:

RESULTADOS

Diferencia baja (0 a 0.01): Gentamicina, Teicoplanina, Cefazolina, Ampicilina, Amikacina y Meropenem; diferencias intermedias (0.01-0.03): Vancomicina, Fluconazol, Amoxicilina, Amoxicilina-Ácido Clavulánico y Linezolid; y diferencias altas, de más de 0.03: Cefotaxima y Cloxacilina.

Además, al obtener en el estudio observacional de recogida de prescripciones en práctica clínica real durante la Fase II un peso diferente al del estudio poblacional inicial, peso medio=2,260Kg; se realizó un análisis estadístico adicional con los cálculos de DDD Fase I, utilizando este segundo peso, con el fin de comprobar si había diferencias dado la variabilidad de peso entre los estudios observacionales realizados. Sin embargo, las diferencias son menores para la mayoría de los antimicrobianos estudiados utilizando los valores inicialmente diseñados de DDD Fase I con el peso inicial (Tabla 18 y 19).

Tabla 18. Diferencias entre las DDD Fase II y DDD Fase I (Peso medio Fase II).

	DDD Fase II (g/día)		Diferencia con DDD Fase I	
	Mediana	Q1, Q3	Mediana	Q1, Q3
Amikacina (n=82)	0.032	0.015, 0.044	-0.001	-0.014, 0.015
Amoxicilina (n=10)	0.047	0.038, 0.077	0.023	-0.007, 0.032
Amoxicilina-clavulánico (n=9)	0.3	0.189, 0.330	-0.07	-0.100, 0.016
Ampicilina (n=201)	0.28	0.150, 0.390	-0.05	-0.160, 0.080
Cefazolina (n=12)	0.139	0.073, 0.235	-0.029	-0.125, 0.037
Cefotaxima (n=72)	0.352	0.154, 0.525	-0.122	-0.295, 0.076
Cloxacilina (n=9)	0.28	0.120, 0.400	-0.17	-0.290, -0.010
Fluconazol (n=39)	0.002	0.001, 0.007	0.007	0.003, 0.009
Gentamicina (n=191)	0.009	0.004, 0.013	0.001	-0.003, 0.006
Linezolid (n=11)	0.06	0.026, 0.084	0.01	-0.014, 0.044
Meropenem (n=55)	0.12	0.064, 0.210	-0.03	-0.120, 0.026
Piperacilina/tazobactam (n=25)	0.525	0.200, 0.780	-0.075	-0.330, 0.250
Teicoplanina (n=7)	0.02	0.009, 0.026	-0.01	-0.016, 0.001
Vancomicina (n=138)	0.05	0.024, 0.094	0.02	-0.024, 0.046

Tabla 19. DDD Fase I con el consenso acordado, DDD Fase II por antimicrobiano y diferencias con las DDD Fase I (Peso medio Fase II).

	Consenso	DDD Fase I	DDD Fase II (g/día)		Diferencia con DDD Fase I		Dif %
			Mediana	RIC	Mediana	RIC	%
Amikacina (n=82)	100	0.04	0.032	0.029	-0.001	0.029	-3%
Amoxicilina (n=10)	75	0.08	0.047	0.039	0.023	0.039	29%
Amoxicilina-Clavulanico. (n=9)	80	0.27	0.3	0.141	-0.07	0.116	-26%
Ampicilina (n=201)	80	0.27	0.28	0.24	-0.05	0.24	-19%
Cefazolina (n=12)	60	0.13	0.139	0.162	-0.029	0.162	-22%
Cefotaxima (n=72)	80	0.27	0.352	0.371	-0.122	0.371	-45%
Cloxacilina (n=9)	80	0.13	0.28	0.28	-0.17	0.28	-131%
Fluconazol (n=39)	100	0.02	0.002	0.006	0.007	0.006	35%
Gentamicina (n=191)	90	0.01	0.009	0.009	0.001	0.009	10%
Linezolid (n=11)	89	0.08	0.06	0.058	0.01	0.058	13%
Meropenem (n=55)	66.7	0.11	0.12	0.146	-0.03	0.146	-27%
Piperacilina/tazobactam (n=25)	66.7	0.54	0.525	0.58	-0.075	0.58	-14%
Teicoplanina (n=7)	55.6	0.02	0.02	0.017	-0.01	0.017	-50%
Vancomicina (n=138)	80	0.08	0.05	0.07	0.02	0.07	25%

RIC: Recorrido intercuartílico

En la Tabla 20 se muestran los datos analizados de los valores de DDD de los antimicrobianos administrados vía intravenosa en función de la edad gestacional de los neonatos y en la Tabla 21 las diferencias de los valores de DDD en función de las unidades de ingreso del neonato.

Tabla 20. Diferencias de DDD Fase I y Fase II en función de la de edad gestacional del Neonato expresada en semanas.

	DDD Fase I	Diferencia con DDD Fase I Gran prematuro				Diferencia con DDD Fase I Prematuro				Diferencia con DDD Fase I RNT			
		N	Mediana	Q1, Q3	%	N	Mediana	Q1, Q3	%	N	Mediana	RIC	%
Amikacina	0.04	20	0.024	0.018, 0.030	60	10	0.011	0.004, 0.022	28	16	-0.01	-0.013, -0.004	-25
Amoxicilina	0.08	2	0.042	0.042, 0.042	53	4	0.033	0.029, 0.042	41	4	-0.007	-0.020, 0.006	-9
Amoxicilina-Clavulanico	0.27	23	0.176	0.143, 0.190	65	5	0.025	-0.090, 0.030	9	3	-0.06	-0.060, -0.045	-22
Ampicilina	0.27	0			0	34	0.09	-0.010, 0.124	33	52	-0.07	-0.140, -0.030	-26
Cefazolina	0.13	1	0.028	0.028, 0.028	22	1	0.13	0.130, 0.130	100	4	0.081	0.007, 0.130	62
Cefotaxima	0.27	11	0.114	0.015, 0.180	42	7	-0.01	-0.180, 0.075	-4	22	-0.232	-0.330, -0.100	-86
Cloxacilina	0.13	0			0	0			0	2	-0.088	-0.151, -0.024	-68

RESULTADOS

Fluconazol	0.02	23	0.018	0.017, 0.019	90	4	0.018	0.017, 0.018	90	2	-0.015	-0.024, -0.007	-	75
Gentamicina	0.01	27	0.008	0.007, 0.008	80	29	0.004	0.002, 0.005	40	48	-0.003	-0.005, -0.001	-	30
Linezolid	0.08	3	0.057	0.054, 0.060	71	4	0.02	0.016, 0.020	25	2	-0.019	-0.022, -0.015	-	24
Meropenem	0.11	18	0.05	-0.000, 0.060	45	16	-0.055	-0.179, -0.010	-50	8	-0.1	-0.117, -0.070	-	91
Piper/tazo	0.54	11	0.34	0.293, 0.389	63	8	-0.187	-0.307, -0.067	-35	4	-0.073	-0.195, 0.071	-	14
Teicoplanin	0.02	2	0.006	0.003, 0.009	30	32	0.005	-0.026, 0.032	25	1	-0.015	-0.015, -0.015	-	75
Vancomicina	0.08	41	0.054	0.044, 0.065	68	0			0	26	-0.01	-0.040, 0.011	-	13

RIC: Recorrido intercuartílico.

Tabla 21. Diferencias de DDD Fase I y Fase II en función de la unidad de ingreso del neonato.

	DDD Fase I	Diferencia con DDD Fase I Neonatología				Diferencia con DDD Fase I C Intermedios				Diferencia con DDD Fase I UCI Neonatal				
		N	Mediana	Q1, Q3	%	N	Mediana	Q1, Q3	%	N	Mediana	RIC	%	
Amikacina	0.04	22	0.002	- 0.005, 0.011	5	5	0.016	0.006, 0.018	40	55	0.015	- 0.003, 0.028	38	
Amoxicilina	0.08	5	0.035	- 0.005, 0.042	44	2	0.041	0.041, 0.042	51	3	0.025	- 0.012, 0.028	31	
Amoxicilina-Clavulanico	0.27	4	-0.06	- 0.067, -0.052	-22	1	0.17	0.170, 0.170	63	0			0	
Ampicilina	0.27	87	-0.07	- 0.217, 0.090	-26	14	-0.02	-0.115, 0.079	-7	100	0.04	- 0.070, 0.157	15	
Cefazolina	0.13	1	-0.134	- 0.134, -0.134	-	2	0.017	0.010, 0.025	13	9	-0.02	- 0.095, 0.130	-15	
Cefotaxima	0.27	18	-0.165	- 0.251, -0.035	-61	3	0.12	0.023, 0.158	44	51	-0.01	- 0.262, 0.125	-4	
Cloxacilina	0.13	5	-0.215	- 0.270, -0.050	-	1	0.04	0.040, 0.040	31	3	-0.15	- 0.210, -0.025	-	
Fluconazol	0.02	3	0.002	0.001, 0.010	10	2	0.003	0.002, 0.004	15	34	0.018	0.017, 0.019	90	
Gentamicina	0.01	75	-0.002	- 0.004, 0.002	-20	18	-0.001	-0.003, 0.005	-	10	93	0.005	- 0.002, 0.008	50
Linezolid	0.11	1	-0.012	- 0.012, -0.012	-11	0			0	8	0.02	- 0.002, 0.028	18	
Meropenem	0.08	5	-0.03	- 0.040, 0.030	-38	4	0.024	-0.076, 0.047	30	38	-0.01	- 0.084, 0.049	-13	
Piper/tazo	0.54	0			0	1	-0.24	-0.240, -0.240	-	44	17	0.015	- 0.210, 0.340	3
Teicoplanina	0.02	2	0.003	0.000, 0.006	15	1	0.013	0.013, 0.013	65	3	0	- 0.005, 0.006	0	

RESULTADOS

Vancomicina	0.08	14	-0.019	- 0.051, 0.032	-24	11	0.021	-0.020, 0.054	26	92	0.04	- 0.010, 0.058	50
-------------	------	----	--------	----------------------	-----	----	-------	------------------	----	----	------	----------------------	----

RIC: Recorrido intercuartilico.

El análisis de las diferencias de las DDD entre los dos subgrupos analizados mediante prueba U de Mann-Whitney (edad gestacional y unidad de ingreso) muestra gran variabilidad, no pudiendo establecerse comparaciones.

Respecto a la variable edad gestacional, los RN prematuros son el grupo en el que encontramos mayor grado de diferencias en todos los antimicrobianos analizados a excepción de Cefazolina y Meropenem.

En cuanto a las unidades de ingreso, las diferencias varían no tanto por lugar de ingreso sino por tipo de antimicrobiano, por ejemplo, en UCIN las diferencias son mayores para Vancomicina, en neonatología para Cefazolina y Cloxacilina; y en cuidados intermedios neonatales para Amoxicilina y Teicoplanina.

La Tabla 22 muestra el análisis estadístico completo de cada uno de los antimicrobianos de administración intravenosa analizados en la Fase II del proyecto.

Tabla 22. DDD Fase I con el consenso acordado, DDD Fase II por antimicrobiano y diferencias con las DDD Fase I con el intervalo de confianza y potencia.

Antimicrobiano	DDD Fase I		DDD Fase II			Diferencia con DDD Fase I					Diferencia con DDD Fase I en %	
	Valor	Concordancia	mediana	IC95%	Q1,Q3	mediana	IC95%	Q1,Q3	Potencia (1-8)%	Willcoxon test	Mediana	IC95%
Amikacina (N=82)	0.04	100	0.032	0.022; 0.037	0.015, 0.044	-0,001	-0.007; 0.008	-0.014, 0.015	99.9	<0.001	-3%	-17.5; 20
Fluconazol (N=39)	0.02	100	0.002	0.002; 0.004	0.001, 0.007	0,007	0.006; 0.008	0.003, 0.009	99.9	<0.001	35%	30.0; 40.0
Cefotaxima (N=72)	0.27	80	0.352	0.255; 0.435	0.154, 0.525	-0.122	-0.205; -0.025	-0.295, 0.076	94.9	0.003	-45%	-75.9; -9.3
Vancomicina (N=138)	0.08	80	0.05	0.04; 0.06	0.024, 0.094	0,02	0.010; 0.030	-0.024, 0.046	94.4	<0.001	25%	12.5; 37.5
Meropenem (N=55)	0.11	66.7	0.12	0.09; 0.180	0.064, 0.210	-0.03	-0.09; 0.00	-0.120, 0.026	91.0	0.026	-27%	-81.8; 0.0
Gentamicina (n=191)	0.01	90	0.009	0.007; 0.010	0.004, 0.013	0.001	0.00; 0.003	-0.003, 0.006	85.2	<0.001	10%	0.0; 30
Ampicilina (N=201)	0.27	80	0.28	0.25; 0.30	0.150, 0.390	-0.05	-0.07; - 0.02	-0.160, 0.080	83.0	0.304	-19%	-25.9; -7.4
Cloxacilina (N=9)	0.13	80	0.28	0.09; 0.400	0.120, 0.400	-0.17	-0.29; 0.02	-0.290, -0.010	59.1	0.075	-131%	- 223.1; 15.4
Amoxicilina (N=10)	0.08	75	0.047	0.037; 0.090	0.038, 0.077	0.023	-0.020; 0.033	-0.007, 0.032	57.7	0.126	29%	-25.0, 41.3
Cefazolina	0.13	60	0.139	0.0;	0.073,	-0.029	-0.15; -	-0.125,	11.3	0.609	-22%	-

RESULTADOS

(N=12)				0.264	0.235		0.110	0.037				115.4; -84.6
Linezolid (N=11)	0.08	89	0.06	0.018; 0.105	0.026, 0.084	0.01	-0.035; 0.052	-0.014, 0.044	11.2	0.229	13%	-43.8; 65
Amoxicilina-Clavulanic (N=9)	0.27	80	0.3	0.10; 0.36	0.189, 0.330	-0.07	-0.13; 0.13	-0.100, 0.016	11.1	0.905	-26%	-48.1; 48.1
Teicoplanina (N=7)	0.02	55.6	0.02	0.007; 0.035	0.009, 0.026	-0.01	-0.025; 0.003	-0.016, 0.001	7.5	0.999	-50%	- 125.0; 15
Piperacilin/Tazobactam (N=25)	0.54	66.7	0.525	1; 0.75	0.200,0.780	-0.075	- 0.30;0.24	- 30,0.250	5	0.886	-14%	- 55.44.4

RIC: Recorrido intercuartilico.
IC: Intervalo de Confianza.

Los antimicrobianos que alcanzaron una potencia de al menos el 80% son: Amikacina, Fluconazol, Cefotaxima, Vancomicina, Meropenem, Gentamicina y Ampicilina. El resto de antimicrobianos con una potencia <80% no han podido ser validados, sin embargo, de estos últimos, aquellos con consenso de dosis >75% (Cloxacilina, Amoxicilina, Linezolid y Amoxicilina-clavulánico) las DDD de la Fase I diseñada podría utilizarse con cautela.

A continuación, se analizan aquellos antimicrobianos con potencia >80% para determinar la validez de la DDD Fase I diseñada:

Cefotaxima, Meropenem y Ampicilina no muestran diferencias estadísticamente significativas con respecto a la DDD Fase II calculada con las prescripciones de práctica clínica real, sin embargo, las tres muestran diferencias clínicamente significativas en magnitud (>10%), por tanto, se seleccionó el valor de DDD Fase II.

Gentamicina y Amikacina muestran diferencias estadísticamente significativas y sin embargo clínicamente no hay diferencias en magnitud. Teniendo en cuenta el elevado consenso respecto a la dosis, 90 y 100% respectivamente, se selecciona el valor DDD Fase I diseñada como válido.

Fluconazol y Vancomicina muestran diferencias estadísticamente significativas y además diferencias clínicas en magnitud, por lo que no se puede validar la DDD Fase I diseñada y, por tanto, se opta por la validación de la DDD Fase II a pesar del elevado consenso en cuando a la dosis para ambos antimicrobianos.

En la Tabla 23 se muestra el valor de las DDD finalmente validadas para cada uno de los antimicrobianos con muestra suficiente y analizados en la Fase II.

Tabla 23. Valores de DDD neonatales validadas para antimicrobianos intravenosos con muestra suficiente.

Antimicrobiano	DDD validada	
	DDD Fase I	DDD Fase II
Amikacina	0.04	
Ampicilina		0.28
Cefotaxima		0.35
Gentamicina	0.01	
Meropenem		0.12
Vancomicina		0.05
Fluconazol		0.002
Cloxacilina*	0.13	
Amoxicilina*	0.08	
Linezolid*	0.08	
Amoxicilina - clavulánico*	0.27	

* Antimicrobianos con potencia insuficiente, el uso de la DDD diseñada debe utilizarse con cautela

4.2.2. Factor de conversión de las DDD neonatales diseñadas frente DDD adultos.

Una vez definido el valor de las DDD neonatales y comprobada su validez interna se puede determinar el factor de conversión que las relacione con las DDD adultos con dos objetivos:

- 1º. Facilitar el cálculo, ya que las DDD neonatales son valores pequeños que pueden resultar complejos de utilizar.
- 2º. Poder utilizar los programas estandarizados por los centros para el cálculo de las DDD adultos.

En la Tabla 24 se muestran los factores de conversión calculados entre el valor de las DDD neonatales validadas de antimicrobianos de administración intravenosa y las DDD adultos de esos mismos antimicrobianos de administración intravenosa definidas por la OMS.

Tabla 24. Factor de conversión DDD neonatal vs. DDD adulto de los antimicrobianos de administración intravenosa.

Antimicrobiano	DDDN Validada (g/día)	DDDA (g/día)	FC ¹ (DDDN/DDDA)	FC ² (DDDA/DDDN)
Amikacina	0.04	1	0.040	25
Ampicilina	0.28	6	0.047	21.43
Cefazolina	0.14	3	0.047	21.43
Cefotaxima	0.35	4	0.0875	11.43
Gentamicina	0.01	0.24	0.042	24
Meropenem	0.12	3	0.040	25
Vancomicina	0.05	2	0.025	40
Cloxacilina*	0.13	2	0.025	40
Amoxicilina*	0.08	3	0.047	21.43
Linezolid*	0.08	1.2	0.067	15
Amoxicilina-Ácido Clavulanico*	0.27	3	0.047	21.43

DDDN: Dosis Diaria Definida Neonatos validada en nuestro estudio; DDDA: Dosis Diaria Definida Adultos de la OMS; FC: Factor de Conversión.

* Antimicrobianos con potencia insuficiente, el uso de la DDD diseñada debe utilizarse con cautela.

5. DISCUSIÓN.

No existen DDD en la población neonatal que estén validadas a nivel mundial. Este trabajo es el único realizado por el momento en el que se propone una DDD por antimicrobiano y se realiza una validación en la práctica clínica, definiendo un nuevo método de consumo de antimicrobianos en esta población. Ser el primer estudio puede ser debido a que los neonatos representan una población difícil para poder analizar y monitorizar el uso de antimicrobianos. El consumo de los mismos en comparación con otras poblaciones es menor, pero el avance en el manejo de esta población hace que la necesidad sea cada vez mayor. Por ello, disponer de un método de consumo en esta población en la práctica clínica permitiría mejorar la monitorización del uso de los antimicrobianos, permitiendo detectar usos inadecuados, establecer estrategias de mejoras y consecuentemente, mejorar el perfil de resistencia y disminuir acontecimientos adversos asociados a los tratamientos en la población neonatal, como la alteración del microbioma en desarrollo **(31-40)**, la displasia broncopulmonar **(26)**, la enterocolitis necrotizante **(68-73)**, la sepsis de aparición tardía **(70)**, la candidiasis invasiva y la mortalidad **(73)**.

La mayoría de los estudios realizados en esta población están enfocados en la determinación de la efectividad de la implementación de políticas de antimicrobianos, estudios descriptivos cualitativos sobre el uso de antimicrobianos y estudios de multiresistencias **(94-96)**. Todos ellos ponen de manifiesto la prescripción elevada de antimicrobianos y el papel clave de los programas de optimización de uso de antimicrobianos y auditorias en las UCIN en la reducción del número de inicios innecesarios de antibióticos, disminución de la duración del tratamiento y la mejora del criterio general del uso de antimicrobianos, minimizando las consecuencias no deseadas asociadas **(20-24)**. Sin embargo, hoy en día no hay un método consensuado a nivel nacional ni internacional validado de medición del consumo de antimicrobianos en población neonatal.

Este estudio seleccionó como indicador de consumo las DDD, porque a pesar de no estar validadas para la población neonatal encontramos en la literatura a lo largo de los años que es uno de los métodos más empleados en la práctica tal y

como pone de manifiesto la revisión sistemática realizada por Fortín et al. **(113)** en 2013, que tenía como objetivo enumerar, definir y comparar las medidas existentes de uso de antimicrobianos que se han aplicado en entornos que incluían a pacientes pediátricos, para complementar la vigilancia de la resistencia. Se examinaron 79 estudios con 26 metodologías de medida distintas, siendo las más utilizadas las DDD/pacientes-días y los pacientes expuestos/pacientes-días. De entre todos ellos 47 estudios incluían niños y neonatos. Se han mencionado las limitaciones del método DDD/paciente-día en pediatría, sin embargo, los autores justifican que esta medida bien conocida y claramente definida puede seguir utilizándose en situaciones específicas, como el seguimiento de la densidad de uso de antimicrobianos en una población en la que el peso medio de los pacientes es constante. Concepto que adoptamos en nuestro estudio planteando una DDD neonatal diseñada en base a un peso medio establecido para la población neonatal española.

Tres estudios comentaron los resultados cuantitativos obtenidos utilizando diferentes indicadores de consumo. Antachopoulos et al. **(114)** demostraron una subestimación del número de dosis prescritas a las poblaciones pediátricas y neonatales cuando se utiliza DDD/días-paciente; Berrington et al. **(115)** mencionó que las DDD estaban más cerca de los días-agente que de los días-antimicrobianos; Valcourt et al. **(117)** obtuvieron valores idénticos para las DDP y los días-agente.

Por otro lado, Berild et al. **(121)** señalaron que las DDD seguían siendo más fáciles de interpretar que los costes, ya que los costes también podían reflejar los cambios en los agentes utilizados y en los precios, y con dificultades para realizar comparativas. Sin embargo, concluyen que no se ha identificado la medida del uso de antimicrobianos que mejor predice la prevalencia y las tasas de resistencia a los antimicrobianos, con fines de vigilancia; es necesario contar con pruebas adicionales sobre este tema.

Posteriormente en 2017 se publicó la revisión sistemática llevada a cabo por el grupo de Rosli et al. **(97)**, que analizó un total de 20 estudios de utilización de

medicamentos (Europa, Estados Unidos, India, Brasil e Irán), de los cuales ocho evaluaron antimicrobianos. Mediante estos estudios se ponen de manifiesto las diferencias encontradas entre los diferentes métodos de medida: el sistema ATC/DDD para informar del uso de medicamentos aparece en los estudios que evalúan antimicrobianos, en concreto en tres estudios (Liem et al. **(98)**; Porta et al. **(99)** y Nitsch-Osuch et al. **(100)**). Dos estudios utilizaron el sistema DDD sin clasificación ATC, mientras que un estudio informó del consumo de antibióticos utilizando DOT (Salehifar et al. **(101)**, Nitsch-Osuch **(102)**). Además, el estudio de Porta et al. informó del consumo de antibióticos mediante el sistema PDD. Por otro lado, el DU90 o el DU100% se utilizó como uno de los métodos de notificación en cuatro estudios que evaluaban la utilización de antibióticos (Liem et al. **(98)**; Porta et al. **(99)**; Nitsch-Osuch et al. **(100,102)**). Aunque la metodología DOT es útil para reflejar el uso de medicamentos en la población pediátrica, ya que su cálculo no se ve afectado por la diferencia entre DDD y PDD ni por los cambios en la DDD asignada por la OMS ya que es independiente de las diferencias de dosificación relacionadas con la edad o el peso; no fue popular, ya que solo un único estudio evaluó el consumo de antibióticos con estos métodos. Laine et al. **(107)** también informaron sobre un intento de cuantificar el alcance del uso no indicado de antimicrobianos en neonatos mediante la herramienta de las DDD, pero concluyeron que dicho método tiene importantes limitaciones, especialmente relacionadas con el consenso de la dosis de antimicrobianos cuando se aplica a los neonatos, y que se necesitan urgentemente nuevos estudios más precisos para evaluar el uso de antibióticos en los neonatos. Sin embargo, en el estudio de Channon-Wells et al. **(125)**, los investigadores observaron que la fuente de datos era una fuente de variación más importante que la métrica notificada (DDD frente a DOT). Además, observaron que en la mayoría de los casos la DDD y la DOT estaban muy correlacionadas para ciertos antimicrobianos como Meropenem y piperacilina/tazobactam; mientras que para otros como ciprofloxacino, los modelos derivados informaron de tendencias de consumo significativamente diferentes a lo largo del tiempo.

Pese a las limitaciones encontradas en los estudios publicados, en nuestro proyecto se propone el diseño y validación de DDD específicas para la población neonatal española haciendo frente a las limitaciones comentadas, con un peso neonatal definido para esta población, y centrándose en la DDD como método de análisis de consumo, debido a las numerosas ventajas que ofrece:

1. Sencillez en el diseño siguiendo el modelo de las DDD validadas para los adultos, razón por la cual los estudios anteriormente mencionados emplearon dicho método a pesar de las conocidas limitaciones que puede entrañar.
2. Rapidez en la recogida de datos y facilidad de cálculo por centros tanto a nivel nacional como internacional. En Europa, existen pocas bases de datos de prescripción electrónica estandarizadas en los hospitales que proporcionen información sobre el uso de antimicrobianos. Sin embargo, todos los centros están acostumbrados a calcular la DDD para adultos. Por lo tanto, la metodología propuesta para la población neonatal sería fácil de adoptar y calcular por los centros tras una pequeña adaptación.
3. Posibilidad de establecer comparaciones de consumo de antimicrobianos entre unidades de un mismo centro y entre diferentes centros. De este modo sería un método adecuado para analizar tendencias de consumo estacionales y globales.

El estudio demográfico nacional de la Fase I presenta uno de las muestras más amplias de población neonatal para el diseño de las DDD neonatales con colaboración multicéntrico: más de 4500 neonatos de seis centros españoles. Estudios similares encontrados en la literatura muestran poblaciones entre los 252 neonatos Distrasakou et al. **(103)**, 269 neonatos de Porta et al. **(93)**, y los 528 neonatos en el estudio de Suryawanshi et al. **(135)** a los 1580 neonatos de Grohskopf et al. **(104)**, los 2445 neonatos de Nitsch-Osuch et al. **(102)** o 4325 neonatos de los 10 centros participantes del estudio de Liem et al. **(98)**

Respecto a las dos variables usadas para el cálculo de la DDD:

Dosis consensuada: Este es el único estudio que establece un consenso de dosis para cada uno de los antimicrobianos, en base a las recomendaciones de un grupo de expertos multidisciplinar y multicéntrico. Este aspecto es de especial relevancia por la amplia variabilidad en el rango de dosis empleadas en neonatología en la práctica clínica. En el resto de estudios encontrados, la dosis empleada para el cálculo de las DDD se realiza en base a la documentación encontrada en la bibliografía. Sólo en el de Liem et al. **(105, 106)** propusieron estandarización de dosis tras comparación de ocho fuentes de información diferentes americanas y holandesas y dos consultores o expertos externos.

Nuestro consenso de la dosis por el grupo de expertos se realizó a través del método Delphi. Gracias a sus características, proceso iterativo, anónimo y feedback controlado, se pudo establecer en una primera ronda consenso en el 78,84% de los antimicrobianos y en las rondas sucesivas descartar los antimicrobianos no usados en práctica clínica habitual y alcanzar consenso en los antimicrobianos restantes.

Peso medio del neonato: A nivel nacional, un estudio transversal español sobre el crecimiento de los recién nacidos publicado en 2008 muestra los valores de peso y longitud en 9.362 recién nacidos vivos de raza caucásica de entre 26-42 semanas de edad gestacional nacidos entre 1999 y 2002 en el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona y en el Hospital Materno-Infantil Miguel Servet de Zaragoza. Para nuestro dato de edad gestacional media de 36,72; en el estudio de Carrascosa et al. **(126)** indicaban un peso medio para edad gestacional 36 semanas de 2,639Kg y para 37 semanas de 2,904Kg. Por lo que nuestro peso medio de 2,687Kg está en el rango mostrado para la edad gestacional y se correlaciona con los datos del estudio español (*Tabla 7*).

A nivel europeo, el peso medio de nuestro estudio, 2,687Kg, es similar a las referencias encontradas en la bibliografía para esta población cuyo margen abarca

desde los 2Kg de Suryawanshi et al. India (**135**) y 2,1Kg de Liem et al. Países Bajos (**105**) a los 2,7Kg de Distrasakou et al. Grecia (**103**).

Además, los datos recogidos han permitido realizar un análisis que incluía la clasificación de nuestra población neonatal según la edad gestacional (*Tabla 8 y Tabla 14*). En esta primera Fase, la mayoría de la población eran neonatos nacidos pretérmino y a término, 73,42% (30-42 semanas de edad gestacional), proporción similar tanto en datos globales como por centro participante. Si bien es cierto que los neonatos prematuros pertenecían a los centros con mayor número de camas con capacidad para albergar a este grupo de población y, además, eran centros de referencia en su ciudad o comunidad autónoma por la presencia de Unidades de cuidados intensivos neonatales en las que dicha parte de la población permanece ingresada y es tratada con altos niveles de especialización.

Las DDD teóricas diseñadas en nuestro estudio para la población neonatal (*Tabla 9 y Tabla 10*) pueden compararse con las publicadas por Liem et al. (**105**) que propusieron un conjunto de DDD neonatales para diez antibióticos a partir de un peso medio de 2Kg: Ampicilina (0,2), Amoxicilina (0,2), Amoxicilina-Ácido Clavulánico (0,2), Ceftazidima (0,3), Cefotaxima (0,3), Meropenem (0,12), Eritromicina (0,06), Gentamicina (0,008) y Vancomicina (0,06). Todos ellos, son valores de DDD cercanos a los propuestos en nuestro estudio en el caso de Vancomicina (0,08 vs 0,06), Gentamicina (0,01 vs 0,008), Meropenem (0,11 vs 0,12), Cefotaxima (0,27 vs 0,3), Ceftazidima (0,27 vs 0,3), Ampicilina (0,27 vs 0,2) y Amoxicilina-Ácido Clavulánico (0,27 vs 0,2). La mayoría de ellos muestran valores cercanos a los diseñados por nuestro estudio ya que la variable peso tiene valores muy próximos en ambos estudios. Sin embargo, las principales diferencias existentes entre las DDD de dicho estudio y las nuestras radican en las diferencias entre las dosis consensuadas (*Tabla 4 y Tabla 5*). Los principales antimicrobianos afectados son: la DDD para la Eritromicina (0,13), donde la dosis consensuada considerada es de 50 mg en lugar de los 30 mg de Liem y para la Amoxicilina (0,08), con dosis consensuadas inferiores a las del estudio holandés (30 mg frente a 75 mg). La razón de dicha diferencia, respecto a las dosis empleadas de los

antimicrobianos señalados, puede ser debida a que la indicación considerada en ambos estudios sea diferente puesto que el rango de dosis para ambos antimicrobianos es muy amplio como se puede observar en el Anexo III, así como a el uso de determinados ATB a dosis mayores en infecciones como meningitis, especialmente en UCIN, donde las dosis empleadas suelen llegar a ser el doble de las convencionales.

Tras el diseño de las DDD, en la Fase II, hay que resaltar la incorporación de nuevos centros (referentes en sus respectivas comunidades autónomas) junto a los seleccionados en la primera Fase. Uno de los aspectos clave, al igual que ocurría en el estudio de la Fase I, sigue siendo la representación a través de los centros participantes de todo el territorio español, evitando así posibles sesgos en la población de estudio. En total son 7 comunidades autónomas del centro (Madrid), norte (Cataluña, Galicia y País Vasco), sur (Andalucía) y este (Comunidad Valenciana) peninsular junto con la participación de las islas Canarias, las involucradas en el proyecto.

Respecto a los fármacos analizados en el proyecto, una revisión sistémica del uso de fármacos en neonatología realizada por Rosli et al. **(97)** muestra que los fármacos más reportados en todos los estudios son los antiinfecciosos sistémicos, seguidos de los fármacos para el sistema cardiovascular, el sistema nervioso y el sistema respiratorio. También, ha sido recientemente ilustrado por Stark et al. **(127)** para la cohorte de Pediatrix, el elevado uso de ATB en las unidades de cuidados intensivos. Nuestro estudio incluye 904 prescripciones de antimicrobianos en unidades neonatales y UCIN de 9 hospitales españoles diferentes (*Tabla 12*). Se han realizado estudios en Europa con el objetivo de desarrollar una nueva forma estandarizada de comparar las tasas de prescripción de antimicrobianos y no es de extrañar que la mayoría de las prescripciones de antibióticos se hicieran en la UCIN debido a la situación más grave e inestable de estos pacientes (múltiples comorbilidades debidas a la inmadurez de los órganos), lo que corresponde a la práctica clínica habitual.

En cuanto a los antimicrobianos prescritos, el estudio de Al-Turkait et al. **(24)** enumera los 100 antibióticos más prescritos en la UCIN tras la evaluación de 84 estudios de todo el mundo, fundamentalmente EEUU y la India, siendo Ampicilina, Gentamicina, Vancomicina, Cefotaxima y Tobramicina los cinco primeros, coincidiendo los dos primeros con los antibióticos con mayor número de prescripciones en nuestro estudio. Datos similares se encontraron en el estudio de *Grohskopf et al.* **(104)** que incluye 31 hospitales de la Red de Prevención Pediátrica (29 UCIN) en el que los 5 antibióticos más prescritos fueron iguales a los datos de Al-Turkait et al.: Gentamicina (22,3%), Ampicilina (20,4%), Vancomicina (10,9%), Cefotaxima (6,6%) y Tobramicina (3,1%) o en el de Hisch et al. **(111)** que realizaron una revisión, uno de los estudios más amplios sobre uso de medicamentos en neonatos, del grupo Peadiatrix Medical de EE.UU (2005-2010): 26 antibióticos diferentes se clasificaron entre los 100 primeros, 16 entre los 50 primeros, y tres (Ampicilina, Gentamicina, Vancomicina) se encontraban entre los cinco primeros medicamentos más administrados.

Esta investigación demuestra que los patrones de uso de los fármacos fueron en general homogéneos, con algunas variaciones en los antibióticos. Se puede ver que la distribución de los antimicrobianos es diferente en función de la unidad de ingreso, hay menos amoxicilina y amoxicilina-acido clavulanico en las UCIN y también hay otros antimicrobianos que se utilizan casi exclusivamente en estas unidades como la Daptomicina. Estos datos encajan con las tendencias y los datos de consumo de antibióticos mostrados en numerosas publicaciones de datos europeos **(127)**.

En el estudio de Porta et al. **(99)**, la combinación de aminoglucósidos con betalactámicos fue la más utilizada en los neonatos con sepsis o sospecha de sepsis. Subash et al. **(128)** analizaron la prescripción de antibióticos en neonatos con sepsis o sospecha de sepsis y el 50% prescripciones correspondían a Gentamicina y Ampicilina. De hecho, los antibióticos con mayor número de prescripciones en neonatos hospitalizados en nuestros centros de estudio, y por

tanto los más prescritos, fueron Gentamicina y Ampicilina, siendo la vía de administración intravenosa la más frecuente. Además, Gentamicina y Ampicilina no sólo son los más consumidos globalmente, sino también en todas las unidades analizadas, tanto en UCIN como en neonatología. La razón es el uso protocolizado de Gentamicina y Ampicilina en caso de fisura de la bolsa en el embarazo o el inicio de ambos por sospecha de sepsis de inicio temprano, con interrupción en 48-72 h si los cultivos son negativos. Sin embargo, un estudio reciente **(129)** muestra que esto no siempre ocurre, y se reportan no solo una duración media del curso de ATB de $10,8 \pm 7,3$ días, sino también el uso inicial inapropiado de Carbapenem y Vancomicina.

Teniendo en cuenta los datos demográficos de los neonatos participantes en la Fase II, validación DDD (*Tabla 13*), se observa claramente que los neonatos que ingresan en las unidades de cuidados intensivos son los que tienen menor edad gestacional y, por tanto, menor peso al nacer (*Tabla 14*). Estos datos reflejan la práctica clínica real y casan con la información encontrada en la literatura. Respecto al peso, la Fase I del proyecto (diseño DDD) estableció un peso medio de 2,680 kg y una mediana de 2,810 kg para el cálculo del DDD neonatal. Sin embargo, al analizar la mediana del peso de los pacientes con prescripción activa de antimicrobianos incluidos en la Fase II, ésta fue ligeramente inferior, 2,260 Kg. Pese a ello, ambos pesos se encuentran dentro del margen establecido según datos publicados de la población neonatal española, así como estudios europeos, en los que se han encontrado rangos de peso similares para esta población tal y como hemos indicado anteriormente. Esta distribución asimétrica del perfil de los pacientes (los prematuros representan el 34,7% de los neonatos incluidos) puede explicar la desviación de la DDD diseñada en la Fase I en determinados ATB.

En la Fase de validación de nuestro estudio se analiza las diferencias entre DDD diseñadas en la Fase I, DDD Fase I y las DDD Fase II las recogidas en práctica clínica real (*Tabla 16, Tabla 17, Tabla 18, Tabla 19 y Tabla 22*). Procesos de validación de DDD en población pediátrica podemos encontrarlo en el estudio de Mostaghim et al. **(130)** en el que exploraron la concordancia entre las dosis diarias

definidas estándar para adultos (DDDA) y las estimaciones pediátricas del uso diario de antibióticos inyectables en una UCIP que no tiene acceso a los datos individuales de los pacientes. Se utilizaron 31 antibióticos diferentes a lo largo del periodo de estudio. A pesar de las diferentes dosis diarias en gramos, el uso diario de viales no varió desde el nacimiento hasta los 18 años para doce antibióticos (Azitromicina, Cefalotina, Cefazolina, Imipenem, Lincomicina, Metronidazol, Moxifloxacina, Piperacilina-Tazobactam, Rifampicina, Teicoplanina, Ticarcilina-Clavulánico y Tigeciclina). La concordancia entre la DDD y las medidas basadas en los viales fue más estrecha que la dosis diaria total recomendada que no tenía en cuenta el desperdicio durante la preparación y la administración.

Desde el punto de vista estadístico, el análisis de la DDD neonatal muestra, por un lado, que aquellos antibióticos con un mayor grado de consenso en cuanto a la dosis utilizada para calcular la DDD, muestran una mayor cercanía entre el valor de la DDD Fase I y la DDD Fase II. Por otro lado, de todos los antimicrobianos seleccionados inicialmente hemos establecido una DDD validada para aquellos con mayor número de prescripciones y más empleados en práctica clínica habitual, incluidos los antimicrobianos cuyos valores de DDD fueron calculadas en el estudio de Liem et al.

El análisis de subgrupos de las DDD en función de la edad gestacional de los neonatos (*Tabla 20*) o la unidad de ingreso (*Tabla 21*) muestran gran variabilidad y no se pueden establecer DDD en función de estas variables por lo que la determinación de un único valor de DDD es lo más apropiado para esta población.

Desde el punto de vista clínico, las DDD de la Vancomicina de ambas Fases muestran discrepancias. Teniendo en cuenta que dicho fármaco es muy susceptible de ser monitorizado y prescrito según el ajuste del nivel farmacocinético (**131-132**), puede explicar las diferencias, ya que las dosis pueden variar mucho respecto al estándar e incluso variar de un paciente a otro.

La DDD de Cefotaxima, Ampicilina y Meropenem parece subestimar su consumo. El uso de estos fármacos se produce en la UCIN, donde las infecciones graves, como las causadas por *Pseudomonas spp.* o las que afectan al sistema nervioso

central, conllevan dosis más altas de lo habitual. En el caso de los antibióticos carentes de muestra suficiente (Amoxicilina, Amoxicilina-Clavulanico, Cloxacilina y Linezolid) no se puede establecer un valor de DDD validado. Por otro lado, en el caso del Fluconazol, su uso como profilaxis y no como tratamiento es habitual en un elevado número de casos y, por tanto, no se puede validar el valor de la DDD.

Nuestro estudio tiene diferentes fortalezas, es el primer estudio destinado a diseñar y validar las DDD para la población neonatal. El estudio cuenta con 4820 neonatos incluidos en la Fase I, y más de 900 prescripciones de antibióticos recogidas de la práctica clínica real en el proceso de validación. Han participado hospitales con unidades neonatales de referencia, incluyendo las principales unidades de cuidados intensivos de alta especialización de España. Además, el estudio ha contado con un grupo multidisciplinar de expertos para consensuar las dosis utilizadas para el cálculo de la DDD y el posterior análisis clínico durante el proceso de validación. La selección de las DDD como método de medida tiene numerosas ventajas como la facilidad de cálculo, permitir el uso de bases de datos disponibles en los hospitales, adaptando las empleadas para el cálculo de las DDD de adultos, práctica habitual en todos los centros; y permitir la comparación de consumo de ATB entre centros y analizar tendencias de consumo.

También tiene una serie de limitaciones, en el estudio hubo pérdidas por falta de recogida de datos para las variables: edad gestacional y edad postnatal. Sin embargo, esto no impide el análisis de la DDD. Incluso con los datos disponibles para estas variables, nos permitió ver las tendencias en las características de los pacientes que requieren el uso de antimicrobianos, principalmente neonatos ingresados en UCIN y los prematuros.

Existen antibióticos con una baja utilización en la práctica clínica habitual en neonatología. De hecho, solo el 29,79% (14/47) de los antimicrobianos de Fase I pudieron ser analizados, el resto de los antimicrobianos no pudo analizarse por falta de prescripciones en la práctica clínica o por número insuficiente de prescripciones para realizar el análisis.

El uso de la DDD neonatal no evalúa la indicación; es sólo una medida para estimar el consumo de antimicrobianos teniendo en cuenta la dosis para la indicación más común. Por lo tanto, no refleja con exactitud las dosis en situaciones en las que se requiere un seguimiento de los antibióticos y, por lo tanto, las dosis se ajustan en función de los niveles de fármacos en sangre, situaciones clínicas en las que los pacientes requieren dosis más altas de lo habitual: infección grave del SNC, sepsis u otitis. Todas estas situaciones pueden darse también en la población adulta y, a pesar de ello, el uso de la DDD se ha estandarizado como método de cálculo del consumo de antibióticos y se utiliza internacionalmente.

La validación de las DDD se ha llevado a cabo según los datos de la población española, nuevos estudios de análisis de las variables principales serán necesarias dentro del proyecto para su validación y utilización a nivel europeo e internacional.

Una vez validadas las DDDN para los antimicrobianos más frecuentemente prescritos en la práctica clínica habitual en neonatología, el siguiente paso del proyecto será utilizarlas en práctica clínica para el cálculo del consumo de antimicrobianos. Si bien en aquellos para los que no se encontró potencia será necesaria una muestra mayor que permita alcanzar el número suficiente de prescripciones para su validación.

Por otro lado, serían necesarios estudios que permitan establecer el grado de correlación o las diferencias entre las DDDN diseñadas y los otros métodos empleados en la práctica clínica: DDT, DDP.

Por último destacar que para la estandarización de este método, una vez llevado a la práctica, será necesario combinarlo con nuevas estrategias como las nuevas iniciativas de la OMS, el índice AWaRe, **(132)** que ha adaptado el Reino Unido en su práctica clínica habitual **(133)** y que clasifica los antibióticos en función de su

riesgo de toxicidad, agrupándolos en tres categorías: para mejorar el acceso (Access), vigilar los antibióticos importantes (Watch) y preservar la eficacia de los antibióticos de "último recurso" (Reserve). Además, puede servir de base para el desarrollo de nuevos indicadores de uso de antimicrobianos, basados en el consumo, que permitan a los programas de optimización de antimicrobianos detectar cuáles son los problemas potenciales de uso de los antimicrobianos, y ayudar a orientar sus esfuerzos para emprender acciones de mejora, así como para valorar el impacto de las medidas efectuadas **(134)**.

6. CONCLUSIONES.

1. Los antimicrobianos son unos de los principales fármacos prescritos en neonatología, 30-50% de los neonatos ingresados en UCI reciben uno o varios ciclos de antimicrobianos. Las consecuencias derivadas de las modificaciones que dichos fármacos producen en la microbiota, los efectos intrínsecos al fármaco, así como el grave problema de las resistencias bacterianas debido al mal uso y abuso indiscriminado, requieren el desarrollo de estrategias y planes de acción para poner fin a este grave problema de salud. Por ello, disponer de métodos de medida de consumo estandarizados es fundamental para analizar las tendencias y el uso de los antimicrobianos.
2. A pesar de la existencia de diferentes métodos de consumo de antimicrobianos no hay ninguno estandarizado ni validado a nivel internacional para neonatología, de ahí que este trabajo adquiera especial relevancia, ya que persigue la validación de un método de consumo en neonatología basado en DDD y haciendo frente a las principales barreras propuestas para este modelo.
3. La prevalencia de uso de los antimicrobianos en los neonatos en la unidad de cuidados intensivos neonatales es mayor que en las plantas de hospitalización. El estado crítico de este grupo de pacientes requiere un inicio de la terapia antimicrobiana empírica y precoz.
4. La prevalencia de uso de antimicrobianos de administración oral es muy baja, como cabe esperar para este grupo de población donde la vía de administración intravenosa es preferible dada las dificultades de asegurar la administración oral.
5. De los antimicrobianos de administración vía intravenosa, sólo entre 10-12 son los que constituyen más del 85% de las prescripciones neonatales.
6. Respecto a la variable peso, esencial y punto crítico para el calculo de las DDD, se observó que el peso medio de los neonatos que reciben antimicrobianos es menor a la mediana de peso de esta población, debido a que un amplio porcentaje de neonatos que requieren este tipo de tratamiento son pacientes prematuros, ingresados en unidad de cuidados intensivos neonatal.

7. Se han diseñado DDD neonatales para cuarenta y siete antimicrobianos, treinta y un antimicrobianos de administración intravenosa y dieciséis antimicrobianos de administración vía oral mediante metodología Delphi. Es la primera vez que se ha establecido un grupo de expertos de carácter multidisciplinar, multicéntrico y nacional con este objetivo, y la concordancia alcanzada ha sido elevada para la mayoría de los antimicrobianos.
8. Se ha comprobado que no hay diferencias entre las DDD observadas en función de unidad de ingreso del neonato y la edad gestacional del mismo.
9. Se han validado las DDD para los once antimicrobianos de administración vía intravenosa que con mayor frecuencia se emplean en neonatología: Amoxicilina, Amoxicilina-Clavulanico, Amikacina, Ampicilina, Cloxacilina, Cefotaxima, Linezolid, Fluconazol, Gentamicina, Meropenem y Vancomicina.
10. Se ha establecido un factor de conversión entre las DDD neonatales y las DDD de adultos que facilita el cálculo y permite el uso de bases de datos existentes en los centros para las DDD de adultos, ampliamente integradas y universalmente empleadas.
11. Las DDD neonatales validadas pueden utilizarse para pilotar el consumo de antimicrobianos entre diferentes hospitales a nivel nacional con fin de revisar tendencias en el uso de antimicrobianos, análisis de consumo y con ello hacer frente al abuso y mal uso de antimicrobianos.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(10):1496-504. doi: 10.1086/644617.
2. Ting JY, Roberts A, Sherlock R, Ojah C, Cieslak Z, Dunn M, et al. Canadian Neonatal Network Investigators. Duration of Initial Empirical Antibiotic Therapy and Outcomes in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 2019;143(3): e20182286. doi: 10.1542/peds.2018-2286.
3. Breeze AC. Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 6th edn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(2): F156. doi: 10.1136/adc.2006.102566. PMID: PMC2675473.
4. Stoll BJ. The global impact of neonatal infection. *Clin Perinatol.* 1997;24(1):1-21. PMID: 9099499.
5. McMullan B, Cooper C, Spotswood N, James R, Jones C, Konecny P, et al. Antibiotic prescribing in neonatal sepsis: An Australian nationwide survey. *BMJ Paediatr Open.* 2020;4(1): e000643. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000643.
6. Jiménez E, Valls N, Astudillo P, Valls C, Cavada G, Sandoval A. et al. Evaluación del consumo de antimicrobianos en una Unidad de Neonatología: un trabajo en equipo para promover el uso racional de antimicrobianos [Evaluation of antimicrobial consumption in a Neonatology Unit: a team work to promote the rational use of antibiotics]. *Rev Chilena Infectol.* 2017;34(6):544-552. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182017000600544.
7. Versporten, A.; Sharland, M.; Bielicki, J.; Drapier, N.; Vankerckhoven, V.; Goossens, H.; ARPEC Project Group Members. The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: A neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013, 32, e242–e253.

8. McMullan BJ, Hall L, James R, Mostaghim M, Jones CA, Konecny P, et al. Antibiotic appropriateness and guideline adherence in hospitalized children: results of a nationwide study. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(3):738-746. doi: 10.1093/jac/dkz474.
9. Croche Santander B, Campos Alonso E, Sánchez Carrión A, Marcos Fuentes L, Díaz Flores I, Vargas JC, et al. Adecuación de la prescripción de antimicrobianos en población pediátrica en un servicio de urgencias hospitalario [Appropriateness of antibiotic prescribing in paediatric patients in a hospital emergency department]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2018;88(5):259-265. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.06.001.
10. Gallego Fernández C, Asensi Díez R y Linares Alarcón A. Capítulo 12. Antiinfecciosos en pediatría. EN: Farmacia pediátrica hospitalaria. ISBN978-84-7592-740-4.
11. van den Anker J, Allegaert K. Rational Use of Antibiotics in Neonates: Still in Search of Tailored Tools. *Healthcare (Basel).* 2019;7(1):28.
12. Rodrigo C. Uso de los antimicrobianos en la población pediátrica [Use of antibiotics in the paediatric population]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(5):310-20. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2010.03.001.
13. Capítulo 4. Farmacocinética clínica en pediatría. Casilda Ortega de la Cruz y Ana Benito Reyes. En Farmacia pediátrica hospitalaria. Pág. ISBN978-84-7592-740-4.
14. Touw DJ, van den Anker JN. Therapeutic Drug Monitoring of Antimicrobial Drugs in Neonates: An Opinion Article. *Ther Drug Monit.* 2022;44(1):65-74. doi: 10.1097/FTD.0000000000000919. PMID: 34369442; PMCID: PMC8994040.
15. Jarugula P, Akcan-Arikan A, Munoz-Rivas F, Moffett BS, Ivaturi V, Rios D. Optimizing Vancomycin Dosing and Monitoring in Neonates and Infants Using Population Pharmacokinetic Modeling. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(4):

e0189921. doi: 10.1128/aac.01899-21. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35293782; PMCID: PMC9046768.

16. Alrahaheh D, Xu S, Luig M, Kim HY, Alffenaar JW. Dosing of vancomycin and target attainment in neonates: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;59(2):106515. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106515. Epub 2022 Jan 11. PMID: 35031450.

17. Comisión de Infecciones y Política Antimicrobiana. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Editores: Julia Praena, Javier Aznar, M^a Victoria Gil Navarro, Olaf Neth y José Miguel Cisneros. Guías para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas. ISBN 978-84-617-0432-3. Disponible en: <https://guiaprioam.com/>

18. Sherwin, C.M.; Medlicott, N.J.; Reith, D.M.; Broadbent, R.S. Intravenous drug delivery in neonates: Lessons learnt. *Arch. Dis. Child*. 2014, 99, 590–594. [CrossRef]

19. Garrido F, Allegaert K, Arribas C, Villamor E, Raffaeli G, Paniagua M, Cavallaro G, On Behalf of European Antibiotics Study Group Easg. Variations in Antibiotic Use and Sepsis Management in Neonatal Intensive Care Units: A European Survey. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(9):1046. doi: 10.3390/antibiotics10091046. PMID: 34572631; PMCID: PMC8469483.

20. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis te; committee on fetus and newborn; committee on infectious diseases. Management of Neonates Born at ≤ 34 6/7 Weeks' Gestation with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6): e20182896. doi: 10.1542/peds.2018-2896.

21. Morales-Betancourt C, De la Cruz-Bértolo J, Muñoz-Amat B, Bergón-Sendín E, Pallás-Alonso C. Reducing Early Antibiotic Use: A Quality Improvement Initiative in a Level III Neonatal Intensive Care Unit. *Front Pediatr*. 2022; 10:913175. doi: 10.3389/fped.2022.913175. PMID: 35712636; PMCID: PMC9192948.

22. Kahn DJ, Perkins BS, Barrette CE, Godin R. Reducing Antibiotic Use in a Level III and Two Level II Neonatal Intensive Care Units Targeting Prescribing Practices for Both Early and Late-onset Sepsis: A Quality Improvement Project. *Pediatr Qual Saf.* 2022;7(3): e555. doi: 10.1097/pq9.0000000000000555. PMID: 35720871; PMCID: PMC9197376.
23. Romano-Clarke G, Merrit K, Ziady E, Durham C, Johnson J, Morris S et al. Reducing Blood Culture and Antibiotic Usage in Neonates: Using Quality Improvement Science to Guide Implementation of a Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator. *Adv Neonatal Care.* 2022;22(4):309-316. doi: 10.1097/ANC.0000000000000932. Epub 2021 Sep 28. PMID: 35901468.
24. Al-Turkait A, Szatkowski L, Choonara I, Ojha S. Review of Drug Utilization Studies in Neonatal Units: A Global Perspective. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(16): 5669. doi: 10.3390/ijerph17165669.
25. Neonatal mortality rate (per 1000 live births) 2022. Datos estadísticos de OMS. Disponible en: [www.who.it/data/gho/data/indicator-details/GHO/neonatal-mortality-rate\(per-1000-live-births\)](http://www.who.it/data/gho/data/indicator-details/GHO/neonatal-mortality-rate(per-1000-live-births)). Consultado el 6 agosto de 2022.
26. Cardetti M, Rodríguez S, Sola A. Uso (y abuso) de antibióticos en la medicina perinatal. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020;93(3): 207.e1-207.e7.
27. Ting JY, Synnes A, Roberts A, Deshpandey A, Dow K, Yoon EW, et al. Canadian Neonatal Network Investigators. Association Between Antibiotic Use and Neonatal Mortality and Morbidities in Very Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis. *JAMA Pediatr.* 2016; 170(12): 1181-1187.
28. Roberts JL, Patel RM. Antibiotic utilisation in very low birth weight infants without sepsis or necrotising enterocolitis is associated with multiple adverse outcomes. *Evid Based Med.* 2017; 22(5):187. doi: 10.1136/ebmed-2017-110756. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28701373.

29. Pelletier JH, Au AK, Fuhrman D, Zullo J, Thompson AE, Clark RSB et al. An Evaluation of Antimicrobial Prescribing and Risk-adjusted Mortality. *Pediatr Qual Saf.* 2021;6(6): e481. doi: 10.1097/pq9.0000000000000481. PMID: 34934871; PMCID: PMC8678007.
30. Reyman M, van Houten MA, Watson RL, Chu MLJN, Arp K, de Waal WJ, Schiering I, Plötz FB, Willems RJL, van Schaik W, Sanders EAM, Bogaert D. Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. *Nat Commun.* 2022;13(1):893.
31. Bender JM, Li F, Purswani H, Capretz T, Cerini C, Zabih S, Hung L et al. Early exposure to antibiotics in the neonatal intensive care unit alters the taxonomic and functional infant gut microbiome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(20):3335-3343. doi: 10.1080/14767058.2019.1684466. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31744351; PMCID: PMC7234909.
32. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* 2013; 24:160–8.
33. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* Springer. 2018; 57:1–24.
- 34 Selma-Royo M, Calatayud Arroyo M, Garcia-Mantrana I, Parra-Llorca A, Escurret R, Martinez-Costa C et al. Perinatal environment shapes microbiota colonization and infant growth: impact on host response and intestinal function. *Microbiome* 2020; 8:167.
35. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, et al.: Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature.* 2019;574(7776): 117–21.
36. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation

and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut*. 2014; 63:559–66.

37. Gibson MK, Crofts TS, Dantas G. Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. *Curr Opin Microbiol*. 2015; 27:51-6. doi: 10.1016/j.mib.2015.07.007.

38. Fouhy F, Watkins C, Hill CJ, O'Shea CA, Nagle B, Dempsey EM, O'Toole PW, Ross RP, Ryan CA, Stanton C. Perinatal factors affect the gut microbiota up to four years after birth. *Nat Commun*. 2019; 10(1):1517. doi: 10.1038/s41467-019-09252-4.

39. Dalby MJ, Hall LJ. Recent advances in understanding the neonatal microbiome. *F1000Res*. 2020;9: F1000 Faculty Rev-422. doi: 10.12688/f1000research.22355.1.

40. Gibson MK, Wang B, Ahmadi S, Burnham CA, Tarr PI, Warner BB, et al. Developmental dynamics of the preterm infant gut microbiota and antibiotic resistome. *Nat Microbiol*. 2016; 1:16024. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.24.

41. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global [Antibiotic resistance: A global crisis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(10):692-9. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2014.10.004.

42. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Epub 2022 Jan 19. Erratum in: *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1102. PMID: 35065702; PMCID: PMC8841637.

43. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*. 2014; 14:13. doi: 10.1186/1471-2334-14-13.

44. Neidell MJ, Cohen B, Furuya Y, Hill J, Jeon CY, Glied S, Larson EL. Costs of healthcare- and community-associated infections with antimicrobial-resistant

versus antimicrobial-susceptible organisms. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(6):807-15. doi: 10.1093/cid/cis552.

45. Borghesi and Stronati. Superbugs and antibiotics in the newborn *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2015; 4(2): e040253. Disponible en: <https://doi.org/10.7363/040253>

46. Thomson KM, Dyer C, Liu F, Sands K, Portal E, Carvalho MJ et al. BARNARDS Group. Effects of antibiotic resistance, drug target attainment, bacterial pathogenicity and virulence, and antibiotic access and affordability on outcomes in neonatal sepsis: an international microbiology and drug evaluation prospective substudy (BARNARDS). *Lancet Infect Dis*. 2021;21(12):1677-1688. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00050-5. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34384533; PMCID: PMC8612937.

47. Chiusaroli L, Liberati C, Caseti M, Rulli L, Barbieri E, Giaquinto C, Donà D. Therapeutic Options and Outcomes for the Treatment of Neonates and Preterms with Gram-Negative Multidrug-Resistant Bacteria: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(8):1088. doi: 10.3390/antibiotics11081088. PMID: 36009956; PMCID: PMC9404799.

48. European Centre for Disease Prevention and Control An agency of the European Union. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report for 2020. (Consultado 30 Julio 2022) Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications9data/ecdcemea9joint9technical9report9bacterial9'challenge9time9react'>.

49. Plan nacional frente a la resistencia de los antibióticos 2019-2021. Ministerio de Sanidad y consumo y Política social. Gobierno de España. Disponible en: <https://resistenciaantibioticos.es/es>

50. Laxminarayan R, Sridhar D, Blaser M, Wang M, Woolhouse M. Achieving global targets for antimicrobial resistance. *Science*. 2016; 353(6302):874-5. doi:

10.1126/science. aaf9286.

51. European Centre for Disease Prevention and Control an agency of the European Union. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 - 2020 data (Consultado el 26/03/2022). Disponible en: [https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial9resistance/surveillance9and9disease9data/data9 ecdc \[SER\]](https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial9resistance/surveillance9and9disease9data/data9 ecdc [SER]) (consultado 15/05/2018).

52. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(12):1057-98. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70318-9.

53. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005;365(9459):579-87. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17907-0. PMID: 15708101.

54. Wattal Chand Kler et al. Neonatal Sepsis: Mortality and Morbidity in Neonatal Sepsis due to multidrugs-Resistant (MDR) Organisms: Part 1. *Indian J Pediatr.* 2020;87(10):880.

55. Hagedoorn NN, Borensztajn DM, Nijman R, Balode A, von Both U, Carrol ED, et al; PERFORM consortium. Variation in antibiotic prescription rates in febrile children presenting to emergency departments across Europe (MOFICHE): A multicentre observational study. *PLoS Med.* 2020;17(8): e1003208. doi: 10.1371/journal.pmed.1003208.

56. Sun L, Klein EY, Laxminarayan R. Seasonality and temporal correlation between community antibiotic use and resistance in the United States. *Clin Infect Dis.* 2012; 55:687-94.

57. Comas-García A, Aguilera-Martínez JI, Escalante-Padrón FJ, Lima-Rogel V, Gutierrez-Mendoza LM, Noyola DE. Clinical impact and direct costs of nosocomial respiratory syncytial virus infections in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect*

Control. 2020;48(9):982-986. doi: 10.1016/j.ajic.2020.04.009. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32305431.

58. Hadfield BR, Cantey JB. Neonatal bloodstream infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2021;34(5):533-537. doi: 10.1097/QCO.0000000000000764. PMID: 34261905.

59. Kaoutar B, Joly C, L'Héríteau F, Barbut F, Robert J, Denis M, Espinasse F, Merrer J, Doit C, Costa Y, Daumal F, Blanchard HS, Eveillard M, Botharel AH, Brücker G, Astagneau P; French Hospital Mortality study group. Nosocomial infections and hospital mortality: a multicentre epidemiology study. *J Hosp Infect.* 2004;58(4):268-75. doi: 10.1016/j.jhin.2004.06.006. PMID: 15617231.

60. Hudome SM, Fisher MC. Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis.* 2001;14(3):303-7. doi: 10.1097/00001432-200106000-00010. PMID: 11964848.

61. Del Moral T. Infecciones nosocomiales en recién nacidos prematuros, ¿hacia dónde vamos? [Nosocomial infections in premature infants, where are we going?]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2019;91(1):1-2. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2019.02.012.

62. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut.* 2011; 60:49–54.

63. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K Et al. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics.* 2012; 130: e794–803.

64. Mårild K, Ye W, Lebwohl B Et al. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control study. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13:109.

65. Risnes KR, Belanger K, Murk W Et al. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol.* 2011; 173:310–8.

66. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2002; 347:911–920.
67. Melisa J. Andrade Chinchu Jayaprakash, Smitha Bhat et al. Antibiotics-Induced Obesity: A Mitochondrial Perspective. *Public Health Genomics* 2017; 20:257–273.
68. Cotten CM, Taylor S, Stoll B Et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009; 123:58-66.
69. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.*2011;159:392-7.
70. Kuppala V, Morrow A, Schibler K. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 2011;159: 720-5.
71. Abdel Ghany EA, Aliaa A. Empirical antibiotic treatment and the risk of necrotizing enterocolitis and death in very low birth weight neonates. *Ann Saudi Med* 2012; 32:521-6.
72. Shah P, Nathan E, Doherty D, Patole S. Prolonged exposure to antibiotics and its associations in extremely preterm neonates--the Western Australian experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(17):1710-4. doi: 10.3109/14767058.2013.791274.
73. Torres D Et al. Prolonged initial empirical antibiotic treatment and the risk of morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(5):600-605.
74. Apisarnthanarak A, Danchaiwijitr S, Khawcharoenporn T et al. Effectiveness of education and an antibiotic control program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clin Infect Dis.* 2006; 42:768975.

75. Hecker MT, Aron DC, Patel NP et al. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *ArchInternMed*. 2003; 163:97298.
76. Cisneros JM, Pérez-Moreno MA, Gil-Navarro MV. Política de antibióticos. Comisión de Infecciones y uso de antimicrobianos [The antibiotic policy. The Infection Committee and antimicrobial use]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(8):533-6. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2014.01.008.
77. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4):638-56. doi: 10.1128/CMR.18.4.638-656.2005. PMID: 16223951; PMCID: PMC1265911.
78. Marra AR, de Almeida SM, Correa L, Silva M Jr, Martino MD, Silva CV, et al. The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. *Am J Infect Control*. 2009;37(3):204-9. doi: 10.1016/j.ajic.2008.06.008.
79. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, Cisneros JM, Cobo J, Delgado O, Garnacho-Montero J, Grau S, Horcajada JP, Hornero A, Murillas-Angoiti J, Oliver A, Padilla B, Pasquau J, Pujol M, Ruiz-Garbajosa P, San Juan R, Sierra R; Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria-Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):22. e1-22.e23. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2011.09.018. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22178010.
- 79.A. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, Cisneros JM, Cobo J, Delgado O, Garnacho-Montero J, Grau S,

Horcajada JP, Hornero A, Murillas-Angoiti J, Oliver A, Padilla B, Pasquau J, Pujol M, Ruiz-Garbajosa P, San Juan R, Sierra R; GEIH-SEIMC; SEFH; SEMPSPH. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document]. *Farm Hosp.* 2012;36(1):33. e1-30. Spanish. doi: 10.1016/j.farma.2011.10.001. Epub 2011 Dec 1. PMID: 22137161.

80. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub4.

81. Suda KJ, Hicks LA, Roberts RM, Hunkler RJ, Matusiak LM, Schumock GT. Antibiotic expenditures by medication class, and healthcare setting in the United States, 2010-2015. *Clin Infect Dis.* 2018; 66:185-90.

82. Gil-Navarro MV, Gutierrez-Urbon JM, El Fahimi N, Cisneros-Herreros JM. Adaptación nacional de la herramienta Start Smart-Then Focus para la optimización del uso de antimicrobianos. *Farm Hosp.* 2021; 45(2): 82-8.

83. Lee SY, An SH. Impact of pharmacist intervention in antibiotic stewardship programmes for critically ill neonates: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(4):430-444. doi: 10.1111/jcpt.13553. Epub 2021 Oct 30. PMID: 34716722.

84. Alison J Carey, Lisa Sairman, Richard A Polin. Hospital-Acquired infections in the NICU: epidemiology for the new millennium. *Clin Perinatol.* 2008;35(1):223-49. Doi: 10.1016/j.clp.2007.11.014.

85. Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos (PRAN). Ministerio de Sanidad y política Social y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://www.visavet.es/plan-nacional-resistencia-antibioticos-pram/>

86. Web oficial del Grupo de Trabajo de Atención Farmacéutica en Enfermedades Infecciosas. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/afinf/>
87. Web oficial de Instituto Catalán de Salud. Disponible en: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/vincat/>
88. Web oficial de Programa integral de prevención y control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y uso apropiado de los antimicrobianos (PIRASOA). Disponible en: <http://pirasoa.iavante.es/>
89. Grau S, Bou G, Fondevilla E, Nicolás J, Rodríguez-Maresca M, Martínez-Martínez L. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31 Suppl 4:16-24. doi: 10.1016/S0213-005X (13)70128-9.
90. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Index with DDDs [accessed 2014 April]. Available at: <https://www.whocc.no/>
91. De with K, Maier L, Steib9Bauert M Et al. Trends in antibiotic use at a university hospital: defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? *Infection*. 2006; 34:9194.
92. Brett A, Bielicki J, Newland JG et al. Neonatal a Pediatric Antimicrobial Stewardshi Programs in Europe Defining the Research Agenda. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32: e456–e465. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65(10): 2247952. doi: 10.1093/jac/dkq309.
93. Porta A, Hsia Y, Doerholt K, Spyridis N, Bielicki J, Menson E, et al. Comparing neonatal and paediatric antibiotic prescribing between hospitals: a new algorithm to help international benchmarking. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(5):1278-86. doi: 10.1093/jac/dks021.
94. Araujo da Silva AR, Marques A, Di Biase C, Faitanin M, Murni I, Dramowski A, Hübner J, Zingg W. Effectiveness of antimicrobial stewardship programmes in

neonatology: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2020;105(6):563-568.

95. Nitsch Osuch A, Kurpas D, Kuchar E et al. Antibiotic consumption pattern in the neonatal special care unit before and after implementation of the hospital's antibiotic policy. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 835:45-51.

96. Ramasethu J, Kawakita T. Antibiotic stewardship in perinatal and neonatal care. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(5):278-283. doi: 10.1016/j.siny.2017.07.001.

97. Rosli R, Dali AF, Abd Aziz N, Abdullah AH, Ming LC, Manan MM. Drug Utilization on Neonatal Wards: A Systematic Review of Observational Studies. *Front Pharmacol*. 2017; 8:27.

98. Liem TB, Krediet TG, Fleer A, Egberts TC, Rademaker CM. Variation in antibiotic use in neonatal intensive care units in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(6):1270-5. doi: 10.1093/jac/dkq107. Epub 2010 Apr 7. PMID: 20375032.

99. Porta A, Hsia Y, Doerholt K, Spyridis N, Bielicki J, Menson E, Tsolia M, Esposito S, Wong IC, Sharland M. Comparing neonatal and paediatric antibiotic prescribing between hospitals: a new algorithm to help international benchmarking. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(5):1278-86. doi: 10.1093/jac/dks021. Epub 2012 Feb 29. PMID: 22378680.

100. Nitsch-Osuch, A., Marciniak, A., Katarzyna, Z., and Wardyn, K. A. Antibiotic consumption pattern in a single neonatal care unit. *Fam. Med. Prim. Care Rev*. 2013;15, 552-555.

101. Salehifar, E., Nasehi, M., Eslami, G., Sahraei, S., and Navaei, R. A. (2014). Determination of antibiotics consumption in Buali-Sina Pediatric Hospital, Sari 2010–2011. *Iran J. Pharm. Res*. 13, 995-1001. Available online at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4177661/>

102. Nitsch-Osuch A, Kurpas D, Kuchar E, Zycińska K, Zielonka T, Wardyn K. Antibiotic consumption pattern in the neonatal special care unit before and after implementation of the hospital's antibiotic policy. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 835:45-51. doi: 10.1007/5584_2014_32. PMID: 25252896.

103. Kalliopi Dritsakou, Konstantinos Papagaroufalis, Konstantinos Papagaroufalis, Eleni Apostolopoulou Antibiotic consumption in DDDs and cost patterns in a neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev.* 2010;86 Suppl.1 (S79).

104. Grohskopf LA, Huskins WC, Sinkowitz-Cochran RL, Levine GL, Goldmann DA, Jarvis WR; Pediatric Prevention Network. Use of antimicrobial agents in United States neonatal and pediatric intensive care patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(9):766-73. doi: 10.1097/01.inf.0000178064.55193.1c. PMID: 16148841.

105. Liem TB, Heerdink ER, Egberts AC, Rademaker CM. Quantifying antibiotic use in paediatrics: a proposal for neonatal DDDs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(10):1301-3. doi: 10.1007/s10096-010-0990-3.

106. Liem, T.B.Y.; Slob, E.M.A.; Termote, J.U.M.; Wolfs, T.F.W.; Egberts, A.C.G.; Rademaker, C.M.A. Comparison of antibiotic dosing recommendations for neonatal sepsis from established reference sources. *Int. J. Clin. Pharm.* 2018, 40, 436-443.

107. Laine, N.; Kaukonen, A.M.; Hoppu, K.; Airaksinen, M.; Saxen, H. Off-label use of antimicrobials in neonates in a tertiary children's hospital. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2017;73, 609-614.

108. Varela-Ruiz M, Díaz-Bravo L, García-Durán R. Descripción y usos del método Delphi en investigaciones del área de la salud. *Inv Ed Med* 2012;1(2):90-95.

109. McMillan SS, King M, Tully MP. How to use the nominal group and Delphi techniques? *Int J Clin Pharm.* 2016 Jun;38(3):655-62. doi: 10.1007/s11096-016-0257-x. Epub 2016 Feb 5. PMID: 26846316; PMCID: PMC4909789.

Format:

110. Pediamécum (Edición 2015 / ISSN 2531-2464) 2022. AEP Asociación Española de Pediatría. Disponible en: www.aeped.es/comité-medicamentos/pediamecum Consultado 6 Agosto de 2022.
111. Hsieh, E.M.; Hornik, C.P.; Clark, R.H.; Laughon, M.M.; Benjamin, D.K., Jr.; Smith, P.B. Best Pharmaceuticals for Children Act-Pediatric Trials Network. Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am. J. Perinatol.* 2014;31: 811-821.
112. O'Leary EN, van Santen KL, Edwards EM, Braun D, Buus-Frank ME, Edwards JR, Guzman-Cottrill JA, Horbar JD, Lee GM, Neuhauser MM, Roberts J, Schulman J, Septimus E, Soll RF, Srinivasan A, Webb AK, Pollock DA. Using NHSN's Antimicrobial Use Option to Monitor and Improve Antibiotic Stewardship in Neonates. *Hosp Pediatr.* 2019;9(5):340-347. doi: 10.1542/hpeds.2018-0265.
113. Fortin E, Fontela PS, Manges AR, Platt RW, Buckeridge DL, Quach C. Measuring antimicrobial use in hospitalized patients: a systematic review of available measures applicable to paediatrics. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(6):1447-56. doi: 10.1093/jac/dku003.
114. Antachopoulos C, Dotis J, Pentsioglou V Et al. Development of a pediatric daily-defined dose system for the measurement of antibiotic consumption in pediatric units. In: Abstracts of the Fourteenth European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Prague, Czech Republic, 2004. Abstract P1184, p. 325. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Basel, Switzerland.
115. Berrington A. Antimicrobial prescribing in hospitals: be careful what you measure. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 163-8.
116. NNIS. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report,

data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470-85.

117. Valcourt K, Norozian F, Lee H et al. Drug use density in critically ill children and newborns: analysis of various methodologies. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 495-9.

118. Di Pentima M, Chan S, Coulter M et al. Pediatric antimicrobial (AM) use: comparison of number of doses administered (DA) and days of therapy (DOT) of fluoroquinolone (FQ) use and their correlation with emergence of resistance. In: Abstracts of the IDSA Forty-ninth Annual Meeting. Boston, MA, USA, 2011. Abstract 912. <http://idsa.confex.com/idsa/2011/webprogram/start.html> (21 January 2014, date last accessed).

119. Gerber JS, Newland JG, Coffin SE et al. Variability in antibiotic use at children's hospitals. *Pediatrics* 2010; 126: 1067-73.

120. Isaacs D, Wilkinson AR, Moxon ER. Duration of antibiotic courses for neonates. *Arch Dis Child* 1987; 62: 727-8.

121. Berild D, Ringertz SH, Aabyholm G et al. Impact of an antibiotic policy on antibiotic use in a paediatric department. Individual based follow-up shows that antibiotics were chosen according to diagnoses and bacterial findings. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 333-8.

122. Dumartin C, L'Heriteau F, Pefau M et al. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2028-36.

123. Muller A, Patry I, Talon D et al. [Surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial use in a university-affiliated hospital: implementation of a computerized system]. *Pathol Biol (Paris)* 2006; 54: 112-7.

124. Berild D, Ringertz SH, Aabyholm G et al. Impact of an antibiotic policy on antibiotic use in a paediatric department. Individual based follow-up shows that

antibiotics were chosen according to diagnoses and bacterial findings. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 333-8.

125. S. Channon-Wells, Kwok M, J. Booth, A. Bramford, P. Konstanty, J. Hatcher et al. The use of continuous electronic prescribing data to infer trends in antimicrobial consumption and estimate the impact of stewardship interventions in hospitalized children. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76: 2464-2471.

126. Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, García-Dihinx Villanova J, Romo Montejó A, Copil Copil A, Almar Mendoza J, Salcedo Abizanda S, Gussinyé Canadell M, Baguer Mor L. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional [Spanish cross-sectional growth study 2008. Part I: weight and height values in newborns of 26-42 weeks of gestational age]. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(6):544-51.

127. AStark A, Smith PB, Hornik CP, Zimmerman KO, Hornik CD, Pradeep S, Clark RH, Benjamin DK Jr, Laughon M, Greenberg RG. Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit and Changes from 2010 to 2018. *J Pediatr*. 2022; 240:66-71. e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.08.075. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34481808; PMCID: PMC9394450.

128. Subash, K., and Shanmugapriyan, S. A study on prescription of antibiotics utilization in neonatal intensive care at a tertiary care center. *Int. J. Med. Res. Heal. Sci.* 2015; 4: 265–268. doi: 10.5958/2319-5886.2015. 00049.1.

129. Cardetti M, Rodríguez S, Sola A. Uso (y abuso) de antibióticos en la medicina perinatal. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020;93(3): 207.e1-207.e7.

130. Mostaghim M, Snelling T, Bajorek B. Agreement between units of measure for paediatric antibiotic utilisation surveillance using hospital pharmacy supply data.

Pharm Pract (Granada). 2019;17(3):1482. doi: 10.18549/PharmPract.2019.3.1482. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31592288; PMCID: PMC6763297.

131. Mulubwa M, Griesel HA, Mugabo P, Dippenaar R, van Wyk L. Assessment of Vancomycin Pharmacokinetics and Dose Regimen Optimisation in Preterm Neonates. *Drugs R D*. 2020;20(2):105-113.

132. Sharland M, Pulcini C, Harbarth S et al. Classifying antibiotics in the WHO Essential Medicines List for optimal use-be AWaRe. *Lancet Infect Dis* 2018;18: 18-20.

133. Budd E, Cramp E, Sharland M et al. Adaptation of the WHO Essential Medicines List for national antibiotic stewardship policy in England: being AWaRe. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 3384-9.

134. Gutiérrez-Urbón JM, Gil-Navarro MV, Moreno-Ramos F, Núñez-Núñez M, Paño-Pardo JR, Periañez-Párraga L. Indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo. *Farm Hosp*. 2019;43(3):94-100.

135. Suryawanshi S, Pandit V, Suryawanshi P, Panditrao A. Antibiotic Prescribing Pattern in a Tertiary Level Neonatal Intensive Care Unit. *J Clin Diagn Res*. 2015 Nov;9(11):FC21-4.

8. ANEXOS.

ANEXO I. Agentes etiológicos de las principales infecciones neonatales y pediátricas. Adaptado de Rodrigo, 2010.

Infección	Agentes frecuentes	Agentes ocasionales
<i>RECIEN NACIDOS</i>		
Onfalitis	<i>S. aureus, Estreptococo A</i>	<i>Enterobacterias, Estreptococo B</i>
Mastitis, absceso mamario	<i>S aureus</i>	<i>Esteptococo B, enterobacterias</i>
Sepsis, neumonía, meningitis	<i>Estreptococo B, virus</i>	<i>E. Coli, K pneumoniae, otros streptococos.</i>
<i>Vías respiratorias altas</i>		
Rinofaringitis	Virus	<i>Pneumococo, Streptococo A</i>
Faringitis y amigdalitis	Virus, <i>Estreptococo A</i>	<i>Estreptococos Cy G</i>
<i>Oídos y senos paranasales</i>		
Otitis media aguda	<i>Neumococo, H Influenza</i>	<i>Estreptococo A, M catarrhalis</i>
Otitis externa difusa	<i>P auroginosa</i>	<i>Proteus sp.</i>
Sinusitis aguda	<i>Neumococo, H Influenza</i>	<i>Estreptococo A</i>
<i>Vías respiratorias bajas</i>		
Traqueobronquitis	Virus	<i>M pneumoniae, neumococo</i>
Bronquiolitis	Virus	
Tos ferina	<i>Bordetella Pertussis</i>	<i>B parapertussis</i>
<i>Piel y tejidos blandos</i>		
Eripsela	<i>Estreptococo A</i>	
Dermatitis perianal	<i>Estreptococo A</i>	
Celulitis son o sin linfangitis	<i>S. aureus, Estreptococo A</i>	
Fascitis necrosante	<i>Estreptococo A</i>	Aerobios + anaerobios
<i>Aparato digestivo</i>		
Absceso perirrectal	<i>S aureus</i>	<i>Enterobacterias, anaerobios</i>

Infección	Agentes frecuentes	Agentes ocasionales
<i>Aparato genitourinario</i> Infección urinaria epididimitis	<i>E coli</i> <i>E coli, S aureus</i>	<i>Otras enterobacterias, enterococo</i> <i>H Influenza</i>
Esqueleto Osteomielitis espondilitis	<i>S aureus, Streptococo A</i> <i>S aureus</i>	<i>Streptococo B (< 3 meses)</i> <i>Enterobacterias</i>

Fuente: Rodrigo, 2010. Uso de los antimicrobianos en la población pediátrica [Use of antibiotics in the paediatric population]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(5):310-20. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2010.03.001.

ANEXO II. Antimicrobianos en los principales síndromes infecciosos neonatales según patrones microbiológicos del HUVR (Sevilla).

Síndrome Infeccioso		Microorganismo	Antibioterapia empírica
MENINGITIS (Neonatos < 6 semanas)		<i>S. agalactiae</i> (58%) <i>E. coli</i> (21%) <i>L. monocytogenes</i> (2%)	Menos de una semana: Cefotaxima 50 mg/kg/8h + Ampicilina o Gentamicina 5 mg/24h Una-cuatro semanas: Cefotaxima 50 mg/kg/6h + Ampicilina 50 mg/kg/6-8h +
SINDROME FEBRIL SIN FOCO	Sepsis vertical	SGB, <i>E. coli</i> , <i>Enterococo</i> , <i>L. monocytogenes</i>	Ampicilina (50 mg/Kg/iv/6h) + Gentamicina (5 mg/Kg/iv/24 h). 10-14 días
	Sepsis nosocomial	SCN, <i>K. pneumoniae</i> , Enterococo, <i>E. coli</i>	Amikacina (15 mg/kg/iv/día) + Vancomicina (40 mg/kg/iv/día en cuatro dosis (60 mg/kg/día si meningitis)). Meropenem ¹ (20 mg/kg/iv/8h) + Vancomicina 10-14 días (14- 21 días si meningitis)
	Sepsis comunitaria	SGB, <i>E. coli</i> , neumococo, meningococo	Cefotaxima 50 mg/kg/iv/8 h + Ampicilina 50 mg/Kg/iv/6h. 10-14 días (14-21 días si meningitis)
SEPSIS	ORIGEN COMUNITARIO	<i>S agalactae</i> <i>E Coli</i> y otros bacilo Gram negativos, Enterococos <i>L monocitogenes</i>	Ampicilina (200 mg/kg/dividida en 4 dosis) + Cefotaxima (200 mg/kg/dividida en 4 dosis). Duración de tratamiento: 7 – 10 días Desde el nacimiento hasta las 6 semanas de vida, en neonato séptico con datos de laboratorio sugestivos de infección por VHS, o clínica sospechosa (rash vesicular) o exposición por lesiones genitales maternas activas: Añadir Aciclovir: 60 mg/Kg/día en tres dosis IV. * la dosificación varía en función de la edad gestacional (consultar pediamecum)

SEPSIS	NOSOCOMIAL		<p>Piperacilina-tazobactam (75mg/Kg/dosis cada 12h) + Vancomicina (10mg/Kg/dosis cada 12h).</p> <p>En caso de riesgo de Gram negativo BLEE y sepsis grave: meropenem (20mg/Kg/dosis cada 12h) + Vancomicina (10mg/Kg/dosis cada 12h) hasta recepción de cultivos</p> <p>En caso sepsis grave en <1000g con sospecha origen abdominal: meropenem (20mg/Kg/dosis cada 12h) + Vancomicina (10mg/Kg/dosis cada 12h) hasta recepción de cultivos.</p>
PNEMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD		<p><i>S. agalactiae</i> <i>E. Coli</i> <i>L. monocytogenes</i></p>	<p>Menos de una semana: Cefotaxima+ Ampicilina o Gentamicina</p> <p>Una-cuatro semanas: Cefotaxima + Ampicilina</p>

Fuente: Comisión de Infecciones y Política Antimicrobiana. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Editores: Julia Praena, José Antonio Lepe, M^a Victoria Gil Navarro, Olaf Neth y José Miguel Cisneros. GUIAS PRIOAM.

ISBN 978-84-617-0432-3. Disponibles en: <https://www.guiaprioam.com/>

ANEXO III. Características de los antimicrobianos en neonatología: indicación, dosificación, efectos secundarios y aspectos clave en la monitorización.

Antimicrobiano	Indicación	Dosificación	Efectos Secundarios	Monitorización																																		
Aciclovir	<p>Infección neonatal por virus herpes simple.</p> <p>Infección por virus varicela-zóster con afectación pulmonar o de SNC.</p>	<p>Infección VHS aguda:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peso</th> <th>días</th> <th>mg/kg/dosis</th> <th>Intervalo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">< 1 kg</td> <td>≤ 14</td> <td>20</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>15-28</td> <td>20</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">1-2 kg</td> <td>≤ 7</td> <td>20</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>8-28</td> <td>20</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>> 2 kg</td> <td>0-28</td> <td>20</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table> <p>Duración: - Infección diseminada y del SNC: 21 días - Infección mucocutánea: 14 días</p> <p>Supresión tras infección por VHS: Aciclovir VO: 300 mg/m²/dosis cada 8 horas durante 6 meses tras completar tratamiento IV.</p> <p>Tratamiento Varicela: Aciclovir IV: 10-15 mg/kg/dosis cada 8 horas durante 5-10 días (mantener tratamiento durante más de 48 horas desde que aparece la última lesión nueva)</p>	Peso	días	mg/kg/dosis	Intervalo	< 1 kg	≤ 14	20	12	15-28	20	8	1-2 kg	≤ 7	20	12	8-28	20	8	> 2 kg	0-28	20	8	<p>Neutropenia (20%): ↓ dosis.</p> <p>Flebitis por pH alcalino: diluir más la solución de infusión.</p> <p>Disfunción renal y cristaluria: ↓ ritmo de infusión. Asegurar correcta hidratación. Resistencia viral en tratamientos prolongados.</p> <p>Efectos sobre SNC: Temblor, mioclonus, encefalopatía (raro, en infusión rápida).</p>	<p>Concentración sérica a las 2h de la dosis = 2 mcg/mL.</p> <p>Vigilar función hepática y renal, recuento celular sanguíneo, flebitis en lugar de inyección.</p>												
Peso	días	mg/kg/dosis	Intervalo																																			
< 1 kg	≤ 14	20	12																																			
	15-28	20	8																																			
1-2 kg	≤ 7	20	12																																			
	8-28	20	8																																			
> 2 kg	0-28	20	8																																			
Amikacina	<p>Infección por BGN resistentes a otros aminoglucósidos (uso restringido). Generalmente asociado a un betalactámico.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>EPM</th> <th>días</th> <th>mg/kg/dosis</th> <th>Intervalo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">≤ 30</td> <td>≤ 14</td> <td>15</td> <td>/48h</td> </tr> <tr> <td>≥ 15</td> <td>15</td> <td>/24h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">30-34</td> <td>≤ 60</td> <td>15</td> <td>/24h</td> </tr> <tr> <td>≥ 35</td> <td>≤ 7</td> <td>15</td> <td>/24h</td> </tr> <tr> <td></td> <td>≥ 8</td> <td>17.5</td> <td>/24h</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dosis en meningitis:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peso</th> <th>días</th> <th>Dosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">≥ 2 kg</td> <td>≤ 7 días</td> <td>15-20 mg/kg/día, cada 12 horas</td> </tr> <tr> <td>> 7 días</td> <td>30 mg/kg/día, cada 8 horas</td> </tr> <tr> <td>< 2 kg</td> <td colspan="2">Usar dosis menores e intervalos más largos</td> </tr> </tbody> </table>	EPM	días	mg/kg/dosis	Intervalo	≤ 30	≤ 14	15	/48h	≥ 15	15	/24h	30-34	≤ 60	15	/24h	≥ 35	≤ 7	15	/24h		≥ 8	17.5	/24h	Peso	días	Dosis	≥ 2 kg	≤ 7 días	15-20 mg/kg/día, cada 12 horas	> 7 días	30 mg/kg/día, cada 8 horas	< 2 kg	Usar dosis menores e intervalos más largos		<p>Disfunción tubular renal: ↑ pérdidas urinarias de Na, Ca y Mg.</p> <p>Ototoxicidad (cuidado asociaciones). Aumento de la acción de bloqueantes neuromusculares.</p>	<p>En tratamientos > 48h, diuresis < 1 mL/kg/h o creatinina > 1,3 mg/dL Pico: 30 min tras fin de infusión; 20-30 mcg/mL (o Cmax./CMI ratio > 8:1). Valle: justo antes de la próxima dosis; 2-5 mcg/mL.</p>
EPM	días	mg/kg/dosis	Intervalo																																			
≤ 30	≤ 14	15	/48h																																			
	≥ 15	15	/24h																																			
30-34	≤ 60	15	/24h																																			
	≥ 35	≤ 7	15	/24h																																		
	≥ 8	17.5	/24h																																			
Peso	días	Dosis																																				
≥ 2 kg	≤ 7 días	15-20 mg/kg/día, cada 12 horas																																				
	> 7 días	30 mg/kg/día, cada 8 horas																																				
< 2 kg	Usar dosis menores e intervalos más largos																																					
Amoxicilina	<p>Infecciones respiratorias y ORL, infecciones del tracto urinario e infecciones de piel y tejidos blandos. Profilaxis en pacientes con asplenia.</p>	<p>General: 20-30 mg/kg/día, cada 12 horas.</p> <p>Profilaxis de infección tracto urinario: 10-15 mg/kg/24h (por la noche).</p> <p>Infección catéter diálisis peritoneal: 10-</p>	<p>Anafilaxia, vasculitis por hipersensibilidad. Pustulosis aguda generalizada, rash maculopapular, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria, Síndrome. Stevens-Johnson. Agitación,</p>	<p>Monitorizar función renal, hepática y hematológica en tratamientos prolongados. Si dosis altas: adecuar ingesta de líquidos y vigilar diuresis.</p>																																		

Amoxicilina		<p>20 mg/kg/24h (máx. 1 gr/dosis).</p> <p>Profilaxis infección neumocócica en pacientes con asplenia anatómica o funcional: 20 mg/kg/día, cada 12 horas (máx. 250 mg/dosis).</p> <p>*Ajuste de dosis en Insuficiencia renal</p>	<p>alteraciones del comportamiento, cefalea, mareo, crisis, insomnio. Coloración dental, náuseas, vómitos, diarrea, colitis hemorrágica, colestasis, ictericia, hepatitis. Candidiasis mucocutánea. Cristaluria. Agranulocitosis, anemia, eosinofilia, leucopenia, trombopenia.</p>																						
Amoxicilina-Ácido Clavulánico	Infecciones respiratorias y ORL, infecciones del tracto urinario, infecciones abdominales e infecciones de piel y tejidos blandos.	<p>General: 30 mg/kg/día, cada 12 horas.</p> <p>Infección tracto urinario (2-24 meses): 20-40 mg/kg/día, cada 8 horas (máx. 500 mg/dosis).</p> <p>Profilaxis: 10-15 mg/kg/24h (por la noche).</p> <p>*Ajuste de dosis en Insuficiencia renal</p>	<p>Diarrea (3-34% incidencia, más que la amoxicilina sola). Rash, urticaria. Dolor abdominal, náuseas, vómitos. Hepatopatía. Vaginitis, candidiasis.</p>	Tratamientos prolongados: monitorizar función renal, hepática y hematológica.																					
Ampicilina	Antibiótico de amplio espectro útil en infecciones por SGB, <i>Listeria monocytigenes</i> y especies susceptibles de <i>E.coli</i> .	<p>Bacteriemia: 150-200 mg/kg/día, intervalo según tabla.</p> <table border="1" data-bbox="695 1205 938 1392"> <thead> <tr> <th>EPM</th> <th>días</th> <th>Intervalo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">≤ 29</td> <td>0-28</td> <td>/ 12 h</td> </tr> <tr> <td>> 28</td> <td>/ 8 h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">30-36</td> <td>0-14</td> <td>/ 12 h</td> </tr> <tr> <td>> 14</td> <td>/ 8 h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">37-44</td> <td>0-7</td> <td>/ 12 h</td> </tr> <tr> <td>> 7</td> <td>/ 8 h</td> </tr> <tr> <td>≥ 45</td> <td>todos</td> <td>/ 6 h</td> </tr> </tbody> </table> <p>Duración: al menos 10 días.</p> <p>Meningitis: Edad ≤ 7 días: 200-300 mg/kg/día cada 8 horas o 300 mg/kg/día cada 6 horas. Duración: 14 días en ausencia de complicaciones Edad > 7 días: 300 mg/kg/día cada 8 horas. Duración: 14 días en ausencia de complicaciones.</p>	EPM	días	Intervalo	≤ 29	0-28	/ 12 h	> 28	/ 8 h	30-36	0-14	/ 12 h	> 14	/ 8 h	37-44	0-7	/ 12 h	> 7	/ 8 h	≥ 45	todos	/ 6 h	<p>Excitación SNC y convulsiones en dosis muy altas. Trastornos hematológicos en tratamientos prolongados. Reacciones de hipersensibilidad (Rash, urticaria, fiebre), raras en neonatos.</p>	Se puede medir concentración sérica pero no es necesario habitualmente. Si tratamiento prolongado monitorizar función renal, hepática y hematológica.
EPM	días	Intervalo																							
≤ 29	0-28	/ 12 h																							
	> 28	/ 8 h																							
30-36	0-14	/ 12 h																							
	> 14	/ 8 h																							
37-44	0-7	/ 12 h																							
	> 7	/ 8 h																							
≥ 45	todos	/ 6 h																							

Anfotericina B Liposomal	Infección fúngica sistémica resistente a AnfoB convencional o en pacientes con insuficiencia renal o hepática.	<p>General: 5-7 mg/kg/24h, IV en 2 horas la primera administración.</p> <p>Si no hay efectos adversos, siguientes dosis en 1 hora.</p> <p>Duración: al menos 2 semanas desde el primer cultivo negativo y sintomatología resuelta.</p>	Anemia y trombopenia HipoK Náuseas, vómitos Fiebre, escalofríos	Diuresis, hemograma, iones, BUN, Cr y enzimas hepáticas No hacer niveles de rutina.																								
Azitromicina	Conjuntivitis y neumonía por Chlamydia, tratamiento y profilaxis de tos ferina, distrés respiratorio grave en RNPT hijos de madre con Urea plasma.	<p>General: 10-20 mg/kg/24h, VO; 10 mg/kg/24h, IV.</p> <p>Tratamiento de la conjuntivitis y neumonía por Chlamydia: 20 mg/kg/24h, durante 3 días, VO.</p> <p>Tratamiento y profilaxis postexposición de tosferina: 10 mg/kg/24h, durante 5 días, VO/IV.</p> <p>Enfermedad de membrana hialina grave en RNPT (madre con Urea plasma): 10 mg/kg/24h, durante 7 días.</p>	Dolor abdominal, anorexia, diarrea, vómitos, colitis pseudomembranosa por <i>C.difficile</i> Estenosis hipertrófica de píloro (en administración VO)Palpitaciones, arritmias, Mareo, somnolencia, convulsiones Erupción cutánea, prurito, fotosensibilidad Neutropenia leve Ictericia colestásica, ↑ transaminasas Elevación de urea y Cr, nefritis intersticial Fiebre	Potencial hepatotoxicidad (suspender si datos de hepatitis).																								
Aztreonam	Sepsis neonatal por BGN (<i>E. coli</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Serratia</i>). Generalmente asociado con ampicilina o aminoglucósidos.	<p>General: 30 mg/kg/dosis, IV en 5-10 min o IM.</p> <table border="1" data-bbox="695 1297 943 1507"> <thead> <tr> <th>EPM</th> <th>días</th> <th>Intervalo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 29</td> <td>0-28</td> <td>/ 12 h</td> </tr> <tr> <td></td> <td>> 28</td> <td>/ 8 h</td> </tr> <tr> <td>30-36</td> <td>0-14</td> <td>/ 12 h</td> </tr> <tr> <td></td> <td>> 14</td> <td>/ 8 h</td> </tr> <tr> <td>37-44</td> <td>0-7</td> <td>/ 12 h</td> </tr> <tr> <td></td> <td>>7</td> <td>/ 8 h</td> </tr> <tr> <td>≥ 45</td> <td>todos</td> <td>/ 6 h</td> </tr> </tbody> </table>	EPM	días	Intervalo	≤ 29	0-28	/ 12 h		> 28	/ 8 h	30-36	0-14	/ 12 h		> 14	/ 8 h	37-44	0-7	/ 12 h		>7	/ 8 h	≥ 45	todos	/ 6 h	Hipoglucemia (contiene 780 mg L-arginina por gr de Aztreonam) Eosinofilia. Transaminasas. Flebitis en lugar de inyección.	Medir glucemia 1 hora tras la administración. Hemograma y transaminasas periódicos. No hacer niveles de rutina.
EPM	días	Intervalo																										
≤ 29	0-28	/ 12 h																										
	> 28	/ 8 h																										
30-36	0-14	/ 12 h																										
	> 14	/ 8 h																										
37-44	0-7	/ 12 h																										
	>7	/ 8 h																										
≥ 45	todos	/ 6 h																										
Cefazolina	Profilaxis de infección quirúrgica. Infección urinaria o de partes blandas por <i>S.aureus</i> penicilin-resistente, <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus</i> .	<p>General: 25 mg/kg/dosis, IV lento (por vía periférica o central) o IM.</p> <table border="1" data-bbox="695 1682 943 1871"> <thead> <tr> <th>EPM</th> <th>días</th> <th>Intervalo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 29</td> <td>0-28</td> <td>/ 12 h</td> </tr> <tr> <td></td> <td>> 28</td> <td>/ 8 h</td> </tr> <tr> <td>30-36</td> <td>0-14</td> <td>/ 12 h</td> </tr> <tr> <td></td> <td>> 14</td> <td>/ 8 h</td> </tr> <tr> <td>37-44</td> <td>0-7</td> <td>/ 12 h</td> </tr> <tr> <td></td> <td>>7</td> <td>/ 8 h</td> </tr> <tr> <td>≥ 45</td> <td>todos</td> <td>/ 6 h</td> </tr> </tbody> </table>	EPM	días	Intervalo	≤ 29	0-28	/ 12 h		> 28	/ 8 h	30-36	0-14	/ 12 h		> 14	/ 8 h	37-44	0-7	/ 12 h		>7	/ 8 h	≥ 45	todos	/ 6 h	Flebitis. Eosinofilia.	Vigilar lugar de inyección. No hacer niveles de rutina.
EPM	días	Intervalo																										
≤ 29	0-28	/ 12 h																										
	> 28	/ 8 h																										
30-36	0-14	/ 12 h																										
	> 14	/ 8 h																										
37-44	0-7	/ 12 h																										
	>7	/ 8 h																										
≥ 45	todos	/ 6 h																										

Cefotaxima	Meningitis neonatal. Sepsis por BGN (<i>E. coli</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Klebsiella</i>). Infección gonocócica diseminada.	<p>General: 50 mg/kg/dosis, IV en 30 min (periférica o central) o IM.</p> <p>Infección gonocócica diseminada: 25 mg/kg/dosis, IV en 30 min o IM, cada 12 horas. Duración: 7 días. De 10 a 14 días si se documenta meningitis.</p> <p>Profilaxis en RN de madres con gonorrea en el momento del parto: 100 mg/kg (dosis única), IV en 30 min o IM.</p> <table border="1" data-bbox="695 695 940 856"> <thead> <tr> <th>EPM</th> <th>días</th> <th>Intervalo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">≤ 29</td> <td>0-28</td> <td>/ 12 h</td> </tr> <tr> <td>> 28</td> <td>/ 8 h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">30-36</td> <td>0-14</td> <td>/ 12 h</td> </tr> <tr> <td>> 14</td> <td>/ 8 h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">37-44</td> <td>0-7</td> <td>/ 12 h</td> </tr> <tr> <td>>7</td> <td>/ 8 h</td> </tr> <tr> <td>≥ 45</td> <td>todos</td> <td>/ 6 h</td> </tr> </tbody> </table>	EPM	días	Intervalo	≤ 29	0-28	/ 12 h	> 28	/ 8 h	30-36	0-14	/ 12 h	> 14	/ 8 h	37-44	0-7	/ 12 h	>7	/ 8 h	≥ 45	todos	/ 6 h	Rash, flebitis, diarrea. Leucopenia, granulocitopenia, eosinofilia. Riesgo de arritmias si administración rápida en <1 min.	Hemograma periódico. No niveles de rutina. Vigilar lugar de inyección.											
EPM	días	Intervalo																																		
≤ 29	0-28	/ 12 h																																		
	> 28	/ 8 h																																		
30-36	0-14	/ 12 h																																		
	> 14	/ 8 h																																		
37-44	0-7	/ 12 h																																		
	>7	/ 8 h																																		
≥ 45	todos	/ 6 h																																		
Ceftazidima	Sepsis y meningitis neonatal por BGN (especialmente <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i>), ITU y neumonía nosocomial.	<p>Vía IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En 15-30 min si concentración ≤ a 40 mg/mL. - En bolo en 3-5 min a concentración máx. de 180 mg/mL. <p>Vía IM: mezclar con lidocaína 0.5-1%.</p> <table border="1" data-bbox="704 1142 927 1310"> <thead> <tr> <th>Peso</th> <th>días</th> <th>mg/kg/dosis</th> <th>Intervalo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2"><1 kg</td> <td>≤14</td> <td>50</td> <td>/12 h</td> </tr> <tr> <td>15-28</td> <td></td> <td>/8-12 h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">1-2 kg</td> <td>≤7</td> <td>50</td> <td>/12 h</td> </tr> <tr> <td>8-28</td> <td></td> <td>/8-12 h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">>2 kg</td> <td>≤7</td> <td>50</td> <td>/12 h</td> </tr> <tr> <td>8-28</td> <td></td> <td>/8 h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Meningitis</td> <td>≤7</td> <td>100-150</td> <td>/8-12 h</td> </tr> <tr> <td>>7</td> <td>150</td> <td>/8 h</td> </tr> </tbody> </table>	Peso	días	mg/kg/dosis	Intervalo	<1 kg	≤14	50	/12 h	15-28		/8-12 h	1-2 kg	≤7	50	/12 h	8-28		/8-12 h	>2 kg	≤7	50	/12 h	8-28		/8 h	Meningitis	≤7	100-150	/8-12 h	>7	150	/8 h	Rash, diarrea, ↑ transaminasas. Eosinofilia y trombocitosis. Positivización del test de Coombs. Falsa glucosuria.	No hacer niveles de rutina. Monitorizar función renal si esta combinado con aminoglucósidos.
Peso	días	mg/kg/dosis	Intervalo																																	
<1 kg	≤14	50	/12 h																																	
	15-28		/8-12 h																																	
1-2 kg	≤7	50	/12 h																																	
	8-28		/8-12 h																																	
>2 kg	≤7	50	/12 h																																	
	8-28		/8 h																																	
Meningitis	≤7	100-150	/8-12 h																																	
	>7	150	/8 h																																	
Ceftriaxona	Sepsis y meningitis neonatal por BGN (<i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Klebsiella</i>), Infección gonocócica.	<p>Vía: IV en 30-60 min o IM (mezclar con lidocaína 1%).</p> <p>Sepsis e infección gonocócica diseminada: 50 mg/kg/24h, 7 días.</p> <p>Meningitis: dosis de carga 100 mg/kg, después 80 mg/kg/24h, 10-14 días.</p> <p>Profilaxis de infección gonocócica: 25-50 mg/kg, dosis única (máx. 125 mg).</p> <p>Oftalmia gonocócica no</p>	No recomendado en neonatos con hiperbilirrubinemia (desplaza la bilirrubina unida a la albúmina → ↑ bilirrubina sérica y el riesgo de kernicterus). Especialmente en RNPT. Contraindicado administrar junto con preparados que contengan calcio. Se han descrito casos de parada cardiorrespiratoria por precipitados	Hemograma, iones, BUN, Cr, transaminasas, bilirrubina periódicos. Considerar ecografía abdominal (si sospecha de cólico biliar).																																

Ceftriaxona		<p>complicada: 25-50 mg/kg, dosis única (máx. 125 mg).</p> <p>El tratamiento tópico es inadecuado. <i>Dosis máxima 100 mg/kg/día, no superar los 4g/día.</i></p>	<p>vasculares (todos con dosis elevadas de ceftriaxona 150-200 mg/kg/día y/o administración en bolo). Eosinofilia, trombocitosis, leucopenia, ↑ tiempo de hemorragia. Diarrea, náuseas, vómitos, cólico biliar por precipitados en vesícula. BUN y Cr. ↑ transaminasas, rash. Falsa reacción de Coombs directo positiva</p>																						
Clindamicina	<p>Bacteriemia. Infección pulmonar o de órganos internos por anaerobios y algunos cocos gram-positivos.</p>	<p>Vía IV en 30-60 min o IM.</p> <p>RNT: 15-20 mg/kg/día (dosis máx. 600 mg).</p> <p>RNPT de bajo peso pueden ser suficientes dosis más bajas, 10-15 mg/kg/día.</p> <p>VO: General: 8-30 mg/kg/día, en 3-4 dosis. Máximo 1,8 g/día. ↑ intervalo si daño hepático.</p> <table border="1" data-bbox="691 1142 938 1306"> <thead> <tr> <th>EG</th> <th>días</th> <th>Intervalo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">≤ 29</td> <td>0-28</td> <td>/ 12 h</td> </tr> <tr> <td>> 28</td> <td>/ 8 h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">30-36</td> <td>0-14</td> <td>/ 12 h</td> </tr> <tr> <td>> 14</td> <td>/ 8 h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">37-44</td> <td>0-7</td> <td>/ 12 h</td> </tr> <tr> <td>>7</td> <td>/ 8 h</td> </tr> <tr> <td>≥ 45</td> <td>todos</td> <td>/ 6 h</td> </tr> </tbody> </table>	EG	días	Intervalo	≤ 29	0-28	/ 12 h	> 28	/ 8 h	30-36	0-14	/ 12 h	> 14	/ 8 h	37-44	0-7	/ 12 h	>7	/ 8 h	≥ 45	todos	/ 6 h	<p>Colitis pseudomembranosa (diarrea hemática, dolor abdominal, fiebre) → suspender clindamicina, dieta absoluta + NPT, considerar metronidazol VO.</p>	<p>Vigilar función hepática. Niveles séricos: 2-10 mcg/mL.</p>
EG	días	Intervalo																							
≤ 29	0-28	/ 12 h																							
	> 28	/ 8 h																							
30-36	0-14	/ 12 h																							
	> 14	/ 8 h																							
37-44	0-7	/ 12 h																							
	>7	/ 8 h																							
≥ 45	todos	/ 6 h																							
Cloxacilina	<p>Infecciones producidas por estafilococos productores de penicilinas, especialmente <i>S. aureus</i> meticilinsensible.</p>	<p>General: 25-37.5 mg/kg/dosis, IV en 30-40 min, VO o IM.</p> <table border="1" data-bbox="691 1453 938 1617"> <thead> <tr> <th>EG</th> <th>días</th> <th>Intervalo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">≤ 29</td> <td>0-28</td> <td>/ 12 h</td> </tr> <tr> <td>> 28</td> <td>/ 8 h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">30-36</td> <td>0-14</td> <td>/ 12 h</td> </tr> <tr> <td>> 14</td> <td>/ 8 h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">37-44</td> <td>0-7</td> <td>/ 12 h</td> </tr> <tr> <td>>7</td> <td>/ 8 h</td> </tr> <tr> <td>≥ 45</td> <td>todos</td> <td>/ 6 h</td> </tr> </tbody> </table>	EG	días	Intervalo	≤ 29	0-28	/ 12 h	> 28	/ 8 h	30-36	0-14	/ 12 h	> 14	/ 8 h	37-44	0-7	/ 12 h	>7	/ 8 h	≥ 45	todos	/ 6 h	<p>Leucopenia reversible dependiente de la dosis y duración del tratamiento. Elevación de transaminasas y bilirrubina. Nefritis intersticial con hematuria, albuminuria y cálculos urinarios. Rash. Candidiasis oral.</p>	<p>Hemograma, iones, BUN, Cr, transaminasas, bilirrubina, sobre todo en tratamientos prolongados.</p>
EG	días	Intervalo																							
≤ 29	0-28	/ 12 h																							
	> 28	/ 8 h																							
30-36	0-14	/ 12 h																							
	> 14	/ 8 h																							
37-44	0-7	/ 12 h																							
	>7	/ 8 h																							
≥ 45	todos	/ 6 h																							

Eritromicina	Infección por Chlamydia, Micoplasma y Urea plasma. Tratamiento y profilaxis de <i>B. pertussis</i> . Alternativa a penicilina en alérgicos. Procinético en casos de intolerancia digestiva. No hay estudios que prueben seguridad en RNPT.	<p>Vía IV en 60 min. No administrar IM. VO: administrar con la leche para ↑ absorción y ↓ efectos 2o.</p> <table border="1" data-bbox="682 357 941 472"> <thead> <tr> <th>Peso</th> <th>días</th> <th>mg/kg/dosis</th> <th>Intervalo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2"><1.000 g</td> <td><14</td> <td>10</td> <td>/12 h</td> </tr> <tr> <td>>14</td> <td>10</td> <td>/8 h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">>1.000 g</td> <td><7</td> <td>10</td> <td>/12 h</td> </tr> <tr> <td>8-28</td> <td>10</td> <td>/8 h</td> </tr> </tbody> </table> <p>Conjuntivitis o Neumonía por Chlamydia: VO. RNT 50 mg/kg/día, cada 6 horas, durante 14 días.</p> <p>Tosferina (tratamiento o profilaxis post-exposición): 10 mg/kg/dosis, cada 6 horas, durante 14 días.</p> <p>Procinético: neonatos > de 14 días. Datos limitados. Dosis óptima no establecida. VO 1,5-12,5 mg/kg/dosis, cada 6 horas.</p> <p>Profilaxis oftalmia neonatorum: Ungüento 0,5%.</p>	Peso	días	mg/kg/dosis	Intervalo	<1.000 g	<14	10	/12 h	>14	10	/8 h	>1.000 g	<7	10	/12 h	8-28	10	/8 h	Flebitis (administración i.v.) Estenosis hipertrófica de píloro, colestasis, diarrea. Bradicardia e hipotensión arterial (con administración i.v.) Sordera neurosensorial bilateral reversible (en adultos con disfunción renal/hepática y administración i.v.).	Vigilar tolerancia digestiva. Hemograma periódico. I.v.: monitorizar FC y TA , vigilar lugar de inyección.
Peso	días	mg/kg/dosis	Intervalo																			
<1.000 g	<14	10	/12 h																			
	>14	10	/8 h																			
>1.000 g	<7	10	/12 h																			
	8-28	10	/8 h																			
Fluconazol	Infección sistémica, meningitis y micosis superficial grave por <i>Candida</i> especies (Resistencias en <i>C. glabrata</i> y <i>C. krusei</i> en pacientes con tratamientos prolongados).	<p>Duración del tratamiento: 21 días. ↑ intervalo si IR (Cr > 1.3 mg/dL)</p> <p>Meningitis cryptocócica: 12 mg/kg/día, hasta 10-12 semanas después de LCR estéril (prevención de recaídas: 6 mg/kg/día).</p> <p>Aftas bucales: dosis de carga 6 mg/kg, seguida de 3 mg/kg/dosis cada 24h, durante 7-14 días (prolongar hasta 14-21 días si enfermedad esofágica).</p>	↑ transaminasas y ↑ bilirrubina. Interfiere en el metabolismo de barbitúricos, fenitoína, aminofilina, cafeína, teofilina y midazolam. Contraindicado en pacientes con cisapride (riesgo de arritmias graves).	Vigilar función renal, transaminasas, bilirrubina directa y hemograma (eosinofilia). No hacer niveles de rutina.																		

Ganciclovir	<p>Prevención de sordera progresiva y tratamiento de la infección congénita sintomática grave por CMV que afecta al SNC o pone en riesgo la vida del paciente. Debería considerarse individualizadamente en situaciones en las que haya varios órganos afectados de forma significativa.</p>	<p>General: 6 mg/kg/dosis/12h, IV en 1 hora. Duración: mínimo 6semanas.Mantenimiento posterior: 30-40 mg/kg/dosis/8h, VO.</p>	<p>Vial 500 mg. Inyectar 10 mL de agua estéril en el vial para una concentración de 50 mg/mL (no usar agua con parabenos, precipita). Agitar bien. Descartar el vial si decoloración o partículas. Estable a Ta ambiente 12 horas. No refrigerar (precipita)</p> <p>pH ≈ 11; 320 mOsm/kg Diluir la solución reconstituida hasta 10 mg/mL. Evitar inyección rápida. Usar en 24h (por riesgo de contaminación bacteriana). Refrigerar la solución de infusión final, no congelar.</p>	<p>Hemograma completo, función hepato-renal y electrolitos semanales durante el primer mes; después mensuales.</p>																									
Gentamicina	<p>Infección por BGN (<i>Pseudomonas</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>E. coli</i>). Generalmente asociado a un betalactámico.</p>	<p>Vía: IV en 30 min o IM (vía IM absorción variable)</p> <table border="1" data-bbox="678 1129 954 1339"> <thead> <tr> <th>EPM</th> <th>días</th> <th>mg/kg/dosis</th> <th>Intervalo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">≤29 *</td> <td>≤14</td> <td>5</td> <td>/ 48h</td> </tr> <tr> <td>>14</td> <td>5</td> <td>/ 36h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">30-34</td> <td>≤10</td> <td>4,5</td> <td>/ 36h</td> </tr> <tr> <td>>10</td> <td>5</td> <td>/ 36h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">≥35</td> <td>≤7</td> <td>4</td> <td>/ 24h</td> </tr> <tr> <td>>7</td> <td>5</td> <td>/ 24h</td> </tr> </tbody> </table> <p>* o asfisia significativa, DAP o tratamiento con indometacina o ibuprofeno</p>	EPM	días	mg/kg/dosis	Intervalo	≤29 *	≤14	5	/ 48h	>14	5	/ 36h	30-34	≤10	4,5	/ 36h	>10	5	/ 36h	≥35	≤7	4	/ 24h	>7	5	/ 24h	<p>Mayor riesgo de efectos secundarios si daño renal, deshidratación o tratamiento prolongado o con dosis elevadas. Disfunción tubular transitoria y reversible → pérdida de Na, Ca y Mg. Ototoxicidad vestibular y auditiva (generalmente irreversible). incremento de bloqueo neuromuscular por ↑ la acción de bloqueantes neuromusculares o en pacientes con hiperMg. Pomada ocular en neonatos dermatitis ulcerativa periocular.</p>	<p>Medir niveles con > 48h de tratamiento, en especial en pacientes con infección severa o alteración renal. Ver intervalos sugeridos abajo. Pico: a los 30 min de finalizar infusión de dosis. Normal 5-12 mcg/mL (o ratio Cmax/CMI >8:1). Valle: justo previo a la dosis. Normal 0,5-1 mcg/mL.</p>
EPM	días	mg/kg/dosis	Intervalo																										
≤29 *	≤14	5	/ 48h																										
	>14	5	/ 36h																										
30-34	≤10	4,5	/ 36h																										
	>10	5	/ 36h																										
≥35	≤7	4	/ 24h																										
	>7	5	/ 24h																										

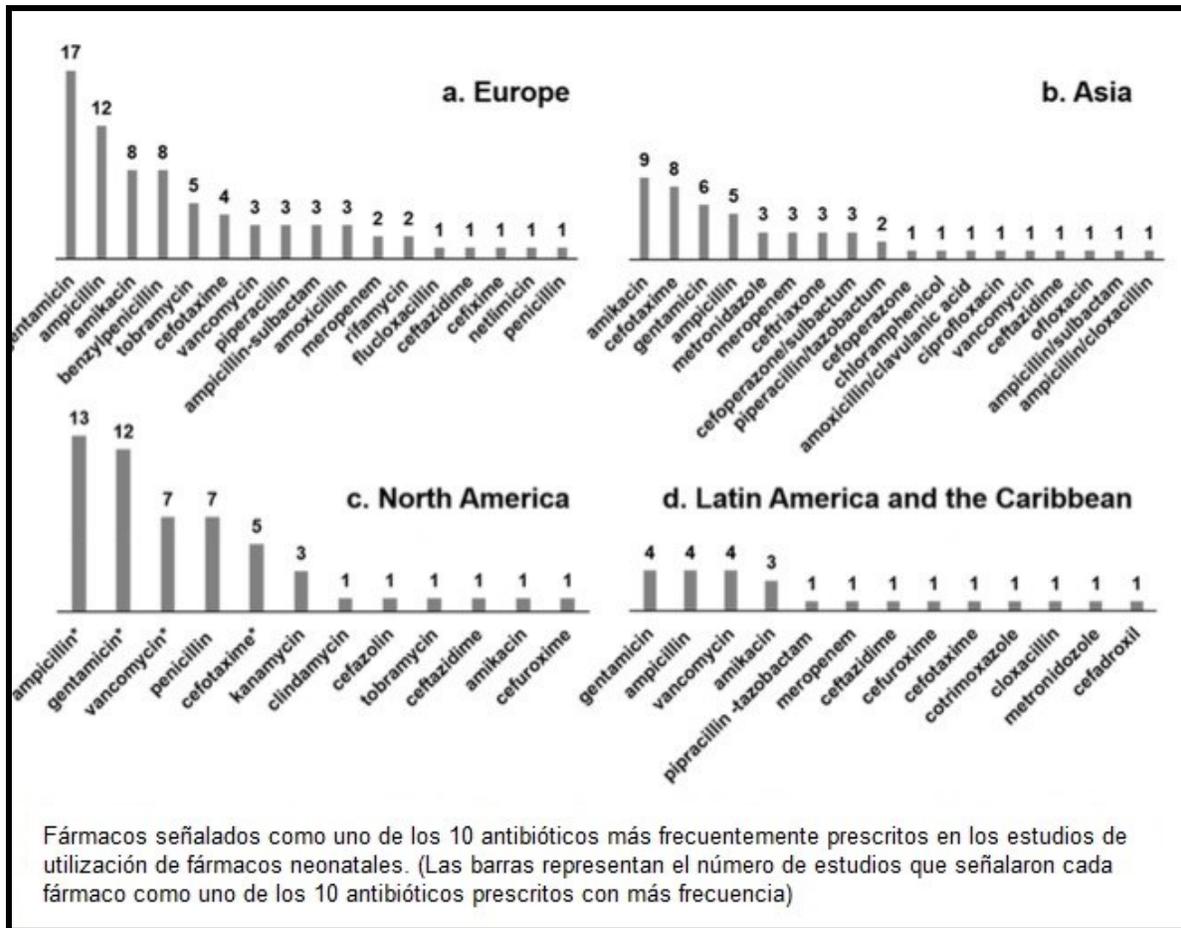
<p>Imipenem</p>	<p>Amplio espectro (bacterias Gram-positivas y Gram-negativas aerobias y anaerobias). Uso restringido a infecciones sin afectación meníngea y resistentes a otros antibióticos (sobre todo <i>Enterobacteriaceae</i> y anaerobios). <i>No es el carbapenem de elección en prematuros debido a la acumulación de cilastatina y posibles crisis convulsivas.</i></p>	<p>IV en 30 min</p> <table border="1" data-bbox="699 268 932 415"> <thead> <tr> <th>Peso</th> <th>días</th> <th>mg/kg/dosis</th> <th>Intervalo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2"><1 kg</td> <td>≤14</td> <td>20</td> <td>/12h</td> </tr> <tr> <td>15-28</td> <td>25</td> <td>/12h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">1-2 kg</td> <td>≤7</td> <td>20</td> <td>/12h</td> </tr> <tr> <td>8-28</td> <td>25</td> <td>/12h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">>2 kg</td> <td>≤7</td> <td>25</td> <td>/12h</td> </tr> <tr> <td>8-28</td> <td>25</td> <td>/8h</td> </tr> </tbody> </table>	Peso	días	mg/kg/dosis	Intervalo	<1 kg	≤14	20	/12h	15-28	25	/12h	1-2 kg	≤7	20	/12h	8-28	25	/12h	>2 kg	≤7	25	/12h	8-28	25	/8h	<p>Crisis convulsivas (sobre todo si meningitis, patología previa de SNC o daño renal). Flebitis. Trombocitos y eosinofilia.</p> <p>↑ transaminasas. Diarrea.</p>	<p>Hemograma y transaminasas periódicos. Vigilar lugar de inyección.</p>
Peso	días	mg/kg/dosis	Intervalo																										
<1 kg	≤14	20	/12h																										
	15-28	25	/12h																										
1-2 kg	≤7	20	/12h																										
	8-28	25	/12h																										
>2 kg	≤7	25	/12h																										
	8-28	25	/8h																										
<p>Linezolid</p>	<p>Uso restringido a infecciones sin afectación meníngea resistentes a otros antibióticos (<i>S. aureus</i> <i>meti-R</i>, <i>S. pneumoniae</i> <i>peni-R</i>, <i>E. faecium</i> <i>vanco-R</i>). No usar como tratamiento empírico.</p>	<p>10 mg/kg/dosis/8h (RNPT < 7 días: cada 12 h), IV en 30-120 min o VO.</p>	<p>↑ transaminasas, vómitos y diarrea (6-10%). Anemia, eosinofilia, leucopenia y trombopenia (1%). Rash (1%). Hipertensión, flebitis, neuropatía, convulsiones. VO: pigmentación lingual y dentaria.</p>	<p>Hemograma y transaminasas semanales. TA si tratamiento conjunto con simpaticomiméticos o vasopresores.</p>																									
<p>Meropenem</p>	<p>Uso restringido a meningitis neumocócica y otras infecciones graves por BGN resistentes, especialmente productores de β-lactamasas de espectro extendido.</p>	<p>Sepsis: 20 mg/kg/dosis, IV en 30 min.</p> <table border="1" data-bbox="683 1220 927 1304"> <tbody> <tr> <td rowspan="2"><32 sem EG</td> <td>≤14 días de vida: cada 12 h</td> </tr> <tr> <td>>14 días de vida: cada 8 h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">≥32 sem EG</td> <td>≤7 días de vida: cada 12 h</td> </tr> <tr> <td>>7 días de vida: cada 8 h</td> </tr> </tbody> </table> <p>Meningitis e infección por <i>Pseudomonas</i>: 40 mg/kg/dosis/8h, IV en 30 min. Duración (depende del microorganismo): <i>N. meningitidis</i>, <i>H. influenzae</i>: 7 días; <i>S. pneumoniae</i>: 10-14 días; bacilos gram-negativos aeróbicos: 21 días; <i>L. monocytogenes</i>: > 21 días.</p>	<32 sem EG	≤14 días de vida: cada 12 h	>14 días de vida: cada 8 h	≥32 sem EG	≤7 días de vida: cada 12 h	>7 días de vida: cada 8 h	<p>Náuseas, vómitos y diarrea. Reacciones cutáneas. Flebitis, inflamación en el lugar de inyección. Trombocitosis o trombopenia, leucopenia, neutropenia, eosinofilia. Riesgo de colitis pseudomembranosa e infecciones fúngicas. Desarrollo de resistencia a cefalosporinas. Aumento de enzimas hepáticos. Cefalea, parestesias.</p>	<p>Hemograma y transaminasas periódicos. Vigilar lugar de inyección.</p>																			
<32 sem EG	≤14 días de vida: cada 12 h																												
	>14 días de vida: cada 8 h																												
≥32 sem EG	≤7 días de vida: cada 12 h																												
	>7 días de vida: cada 8 h																												

Metronidazol	<p>Uso restringido a infecciones SNC (meningitis, abscesos, ventriculitis) y endocarditis por <i>B. fragilis</i> y otros anaerobios resistentes a penicilina. Infección grave intraabdominal y profilaxis cirugía con riesgo de infección por anaerobios. Osteomielitis, infección de piel y tejidos blandos. Infección por <i>Trichomonas</i>, <i>giardiasis</i> y <i>amebiasis</i>. Colitis por <i>C.difficile</i>.</p>	<p>Carga: 15 mg/kg. Mantenimiento: 7.5 mg/kg en todos excepto en 26 a 27 semanas. EPM:10mg/kg, (pauta Dannelley 2017) Vía: IV en 60 min o VO</p> <table border="1" data-bbox="678 409 927 583"> <thead> <tr> <th>EPM</th> <th>Intervalo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>24-27</td> <td>/ 24 h</td> </tr> <tr> <td>28-33</td> <td>/ 12 h</td> </tr> <tr> <td>34-40</td> <td>/ 8 h</td> </tr> <tr> <td>≥ 40</td> <td>/ 6 h</td> </tr> </tbody> </table> <p>Profilaxis en cirugías con riesgo de infección por anaerobios: Dosis única 30-60 min antes de la cirugía: -En < 1200 gr: 7,5 mg/kg. -En ≥ 1200 gr: 15 mg/kg.</p>	EPM	Intervalo	24-27	/ 24 h	28-33	/ 12 h	34-40	/ 8 h	≥ 40	/ 6 h	<p>Leucopenia y trombopenia (en tratamiento prolongado). Crisis convulsivas y polineuropatía sensitiva (tratamiento prolongado en adultos). Coloración marrón de la orina. Carcinogénico en ratas. Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, aumento de enzimas hepáticas. Pancreatitis (muy rara, reversible). Rash, prurito, urticaria, angioedema, fiebre.</p>	<p>Medir niveles al tratar infecciones de SNC (el valle debe ser > a la CMI). Hemograma si tratamiento prolongado.</p>					
EPM	Intervalo																		
24-27	/ 24 h																		
28-33	/ 12 h																		
34-40	/ 8 h																		
≥ 40	/ 6 h																		
Penicilina	<p>Infecciones por <i>N. gonorrhoeae</i> y <i>estreptocócicas</i>. Sífilis congénita.</p>	<p>Meningitis: 75.000-100.000 U/kg/dosis, IV en 30 min o IM. Bacteriemia: 25.000-50.000 U/kg/dosis, IV en 15 min o IM.</p> <table border="1" data-bbox="678 1077 927 1272"> <thead> <tr> <th>EPM</th> <th>días</th> <th>Intervalo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 29</td> <td>0-28 > 28</td> <td>/ 12 h / 8 h</td> </tr> <tr> <td>30-36</td> <td>0-14 > 14</td> <td>/ 12 h / 8 h</td> </tr> <tr> <td>37-44</td> <td>0-7 >7</td> <td>/ 12 h / 8 h</td> </tr> <tr> <td>≥ 45</td> <td>todos</td> <td>/ 6 h</td> </tr> </tbody> </table> <p>Infección por SGB: -Bacteriemia: 200.000 U/kg/día -Meningitis: ≤ 7 días: 250.000-450.000 UI/kg/día, cada 8 horas. >7 días: 450.000-500.000 UI/kg/día, cada 6 horas. Sífilis congénita: - Cristalina IV 50.000 U/kg/dosis (cada 12 h los primeros 7 días, luego cada 8 h hasta completar 10 días), independientemente de la edad gestacional. - Procaína IM 50.000 U/kg/24h, durante 10 días.-Benzatina IM 50.000 U/kg, dosis única.</p>	EPM	días	Intervalo	≤ 29	0-28 > 28	/ 12 h / 8 h	30-36	0-14 > 14	/ 12 h / 8 h	37-44	0-7 >7	/ 12 h / 8 h	≥ 45	todos	/ 6 h	<p>Fallo cardíaco (relacionado con dosis altas en infusión rápida o con administración IV de Penicilina G benzatina). Toxicidad SNC (en adultos con daño renal). Raros: Depresión medular, granulocitopenia, hepatitis e hipersensibilidad.</p> <p>Reacciones de hipersensibilidad y daño neurovascular (por administración IV de la Penicilina procaína y benzatina). Flebitis</p>	<p>Vigilar Na y K en tratamientos con dosis altas y en pacientes con daño renal. Vigilar lugar de inyección. Monitorizar hemograma y función renal con la Penicilina procaína.</p>
EPM	días	Intervalo																	
≤ 29	0-28 > 28	/ 12 h / 8 h																	
30-36	0-14 > 14	/ 12 h / 8 h																	
37-44	0-7 >7	/ 12 h / 8 h																	
≥ 45	todos	/ 6 h																	

Tobramicina	Infecciones por BGN (<i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>E. coli</i>). Generalmente asociado a un betalactámico.	<p>Vía IV en 30 min o IM (absorción variable)</p> <table border="1" data-bbox="698 294 938 483"> <thead> <tr> <th>EG</th> <th>días</th> <th>mg/kg/dosis</th> <th>Intervalo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">≤29*</td> <td>0-7</td> <td>5</td> <td>/48h</td> </tr> <tr> <td>8-28</td> <td>4</td> <td>/36h</td> </tr> <tr> <td>≥29</td> <td>4</td> <td>/24h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">30-34</td> <td>0-7</td> <td>4,5</td> <td>/36h</td> </tr> <tr> <td>≥8</td> <td>4</td> <td>/24h</td> </tr> <tr> <td>≥35</td> <td>todos</td> <td>4</td> <td>/24h</td> </tr> </tbody> </table> <p>* o asfisia significativa, ductus o tratamiento con indometacina</p>	EG	días	mg/kg/dosis	Intervalo	≤29*	0-7	5	/48h	8-28	4	/36h	≥29	4	/24h	30-34	0-7	4,5	/36h	≥8	4	/24h	≥35	todos	4	/24h	<p>Mayor riesgo de efectos secundarios si daño renal, deshidratación o tratamiento prolongado o con altas dosis. Disfunción tubular transitoria y reversible → ↑ pérdidas urinarias de Na, Ca y Mg. Ototoxicidad vestibular y auditiva (generalmente irreversible). Incremento de bloqueo neuromuscular por ↑ la acción de bloqueantes neuromusculares o en pacientes con hiperMg.</p>	<p>Medir niveles en tratamientos > 48 h. En pacientes con infección severa o alteración renal medir niveles a las 24h de la dosis. Pico: a los 30 min de finalizar infusión de dosis. Normal 5-12 mcg/mL (o Cmax./CMI ratio > 8:1)</p> <p>Valle: justo previo a la siguiente dosis. Normal 0,5-1 mcg/mL.</p>
EG	días	mg/kg/dosis	Intervalo																										
≤29*	0-7	5	/48h																										
	8-28	4	/36h																										
	≥29	4	/24h																										
30-34	0-7	4,5	/36h																										
	≥8	4	/24h																										
≥35	todos	4	/24h																										
Vancomicina	Prevención y tratamiento de la infección congénita por CMV.	<p>Bacteriemia: 10 mg/kg/dosis. Meningitis: 15 mg/kg/dosis. Vía IV en 60min.</p> <table border="1" data-bbox="706 1018 930 1207"> <thead> <tr> <th>EPM</th> <th>días</th> <th>Intervalo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">≤29</td> <td>0-14</td> <td>/18 h</td> </tr> <tr> <td>>14</td> <td>/12 h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">30-36</td> <td>0-14</td> <td>/12 h</td> </tr> <tr> <td>>14</td> <td>/8 h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">37-44</td> <td>0-7</td> <td>/12 h</td> </tr> <tr> <td>>7</td> <td>/8 h</td> </tr> <tr> <td>≥45</td> <td>todos</td> <td>/6 h</td> </tr> </tbody> </table>	EPM	días	Intervalo	≤29	0-14	/18 h	>14	/12 h	30-36	0-14	/12 h	>14	/8 h	37-44	0-7	/12 h	>7	/8 h	≥45	todos	/6 h	<p>Puede producir discrasias hematológicas: leucopenia grave, neutropenia, anemia, trombopenia, pancitopenia, fallo medular. (Pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento y empeoran si lo continuamos. Mejoran a los 3-7 días de suspenderlo). Arritmias, alteraciones de TA. Agitación, mareo, insomnio, parestesias, crisis. Alteraciones del K. Distensión y dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento. Insuficiencia hepática, elevación de transaminasas. Daño renal, hematuria. Candidiasis. Anafilaxia, rechazo de injerto.</p>	Hemograma y función renal				
EPM	días	Intervalo																											
≤29	0-14	/18 h																											
	>14	/12 h																											
30-36	0-14	/12 h																											
	>14	/8 h																											
37-44	0-7	/12 h																											
	>7	/8 h																											
≥45	todos	/6 h																											

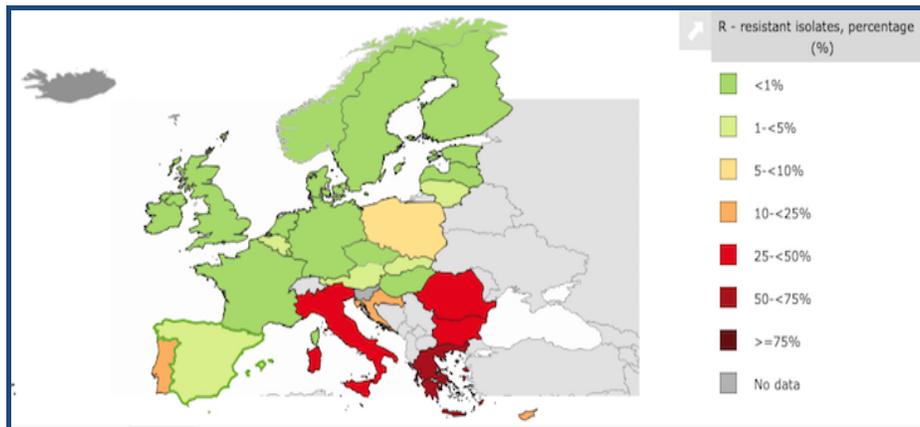
Fuente: Mónica Ríaza Gómez. **Guía Farmacoterapéutica Neonatal.** Edición revisada 2019. ISBN 978-84-09-15414-2; CIMA: Centro de Información de Medicamentos de la AEMP disponible en <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>; Neofax® **2011.** Twenty-Fourth Edition. *Thomas E. Young, Barry Mangum.* Thomson Reuters; **Pediatric Dosage Handbook:** Including Neonatal Dosing, Drug Administration, & Extemporaneous Preparations. Carol K. Taketomo, Jane Hurlburt Hodding, Donna M. Kraus. Lexi-Comp's. 16th Edition; **UptoDate.** <https://www.uptodate.com/contents/search>. Consultas en 2021.

ANEXO IV. Datos globales sobre prescripción antimicrobiano por continente 2020. Adaptado de Al Turkait A et al.



Fuente: Al-Turkait A, Szatkowski L, Choonara I, Ojha S. Review of Drug Utilization Studies in Neonatal Units: A Global Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 5;17(16):5669. doi: 10.3390/ijerph17165669.

ANEXO V. Datos de consumo de antibióticos en España 2014-2020 y % resistencia a antimicrobianos a nivel europeo.



FUENTE: Informe Anual PRAN. Plan nacional de resistencia a antimicrobianos. Junio 2020-diciembre 2021. NIPO:134220017.

Disponible en: www.resistenciaantibioticos.es y pram@aemps.es

ANEXO VI. Cuestionario Delphi. Antimicrobianos administración intravenosa.

Grupo ATC	ANTIBIOTICO	PEDIAMECUM	HUVR	CARLOS HAYA	CHUAC (A Coruña)	CRUCES	HUIS (Infanta Sofía)	CHUIMI (G.Canarias)	HURS (Reina Sofía)	GREGORIO MARAÑÓN	VALL D'HEBRON	HJEREZ
Grupo ATC	ANTIBIOTICO	PEDIAMECUM	HOSPITAL 1	HOSPITAL 2	HOSPITAL 3	HOSPITAL 4	HOSPITAL 5	HOSPITAL 6	HOSPITAL 7	HOSPITAL 8	HOSPITAL 9	HOSPITAL 10
J01GB06	Amikacina											
J01CA04	Amoxicilina											
J01CR02	Amoxicilina-Clav											
J01CA01	Ampicilina											
J02AA01	Anfotericina B lip											
J01FA10	Azitromizina											
J01DF01	Aztreonam											
J01DB04	Cefazolina											
J01DE01	Cefepime											
J01DD01	Cefotaxima											
J01DD02	Ceftazidima											
J01DD04	Ceftriaxona											
J01DC02	Cefuroxima											
J01MA02	Ciprofloxacino											
J01FF01	Clindamicina											
J01CF02	Cloxacilina											
J01XX09	Daptomicina											
J01FA01	Eritromicina											
J02AC01	Fluconazol											
J01XX01	Fosfomicina											
J01GB03	Gentamicina											
J01DH51	Impenem-clastatina											
J02AC02	Itraconazol											
J01MA12	Levofloxacino											
J01XX08	Linezolid											
J01DH02	Meropenem											
J01XD01	Metronidazol											
J02AX05	Micafungina											
J01GE01	Penicilina G Na											
J01CR05	Piperacilina - Tazobactam											
J01XA02	Teicoplanina											
J01GB01	Tobramicina											
J01XA01	Vancomicina											
	X= no uso											

ANEXO VII. Cuestionario Delphi. Antimicrobianos administración oral.

Grupo ATC	ANTIBIOTICO	PEDIAMECUM	HUVR	CARLOS HAYA	CHUAC (A Coruña)	CRUCES	HUIS (Infanta Sofía)	CHUIMI (G.Canarias)	HURS (Reina Sofía)	GREGORIO MARAÑÓN	VALL D'HEBRON	HJEREZ
Grupo ATC	ANTIBIOTICO	PEDIAMECUM	HOSPITAL 1	HOSPITAL 2	HOSPITAL 3	HOSPITAL 4	HOSPITAL 5	HOSPITAL 6	HOSPITAL 7	HOSPITAL 8	HOSPITAL 9	HOSPITAL 10
J01CA04	Amoxicilina											
J01CR02	Amoxicilina-Clav											
J01CA01	Ampicilina											
J01FA10	Azitromicina											
J01DB05	Cefadroxilo											
J01DD08	Cefixima											
J01DC02	Cefuroxima											
J01MA02	Ciprofloxacino											
J01FA09	Claritromicina											
J01FF01	Clindamicina											
J01CF02	Cloxacilina											
J01FA01	Eritromicina											
J02AC01	Fluconazol											
J01XX01	Fosfomicina											
J02AC02	Itraconazol											
J01MA12	Levofloxacino											
J01XX08	Linezolid											
P01AB01	Metronidazol											
A07AA09	Vancomicina											
	X= no uso											

ANEXO VIII. Cuaderno de recogida de datos Fase I (CRDFI).

PACIENTE	EDAD GESTACIONAL		PESO AL NACER (GRAMOS)
	SEMANAS	DIAS	
Ejemplo 1	37	2	2470
Ejemplo 2	36	5	2850

ANEXO IX. Cuaderno de recogida de datos Fase II (CRDFII).

CÓDIGO	UNIDAD	SEXO	EDAD GESTACIONAL (semanas+días)	EDAD POSTNATAL	PESO (GRAMOS)	ANTIMICROBIANO	VÍA	DOSIS (MG)	INTERVALO	Nº DE DOSIS/DÍA	DOSIS (MG/DÍA)	OBSERVACIONES
HGUGM1	UCIN	1	37+1	15	3500	Amikacina	1	55	24	1	55	
HUVR1	CIN	1	26+4	4	853	Amikacina	1	12,5	36	0,66	8,33	