

11237
94
20

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

I. S. S. S. T. E.
HOSPITAL REGIONAL 1o DE OCTUBRE

EFICACIA CLINICA DE UN NUEVO ANTIBIOTICO (AZTREONAM)
EN PACIENTES PEDIATRICOS CON SEPSIS POR GRAM NEGATIVOS

TRABAJO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA EL
DR. HORACIO J. GUTIERREZ ROMERO

DIRECCION: AV. UNIVERSIDAD 1321
COL. FLORIDA
01030

TEJIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F. , 27 DE NOVIEMBRE DE 1991.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION	2.
ANTECEDENTES	3.
MATERIAL Y METODOS	15.
RESULTADOS	17.
DISCUCION	21.
CONCLUSIONES	24.
BIBLIOGRAFIA	25.

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo y comparativo, en 30 recién nacidos con datos clínicos y por laboratorio de sepsis neonatal, a la mitad de estos pacientes se les inició manejo con Aztreonam y ampicilina, mientras que a los demás se les inició con Amikacina y ampicilina. A todos los 30 pacientes se les realizó BH con plaquetas, pruebas de funcionamiento hepático, renal y de coagulación en tres ocasiones durante el estudio. No encontrándose diferencias significativas en cuanto a mejoría clínica ni de los parámetros de laboratorio. Concluyendo en que el Aztreonam es una buena alternativa en el manejo de la sepsis neonatal ya que es tan efectivo como la amikacina, sin el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad potencial de esta.

SUMMARY

In a prospective and comparative study, we evaluated the neonatal sepsis treatment with Aztreonam-Ampicillin vs Amikacin-Ampicillin. In both groups, serial hematic, hepatic, renal and coagulation test was performed. We compare clinical and laboratory evolution finding no significant differences and no toxic effects. We conclude Aztreonam it's a good alternative in the treatment of neonatal infections, without the ototoxicity and nephrotoxicity potential risk related to aminoglycosides.

INTRODUCCION

Uno de los problemas de mayor incidencia en las salas de atención al recién nacido, continúa siendo la Sepsis Neonatal, ya sea temprana o tardía.

Los microorganismos causantes de esta entidad han variado radicalmente con el paso del tiempo. En la década de los cincuenta y en los sesenta se demostró una mayor incidencia de microorganismos Gram positivos, predominando el Estafilococo aureus. En la década de los setenta predominó el Estreptococo del grupo B. Y en la actualidad la mayor incidencia es de microorganismos Gram negativos, predominando en estos la E.coli y Klebsiella.

El manejo tradicional de la sepsis neonatal incluye Ampicilina y un Aminoglucosido, sin embargo la ototoxicidad y nefrotoxicidad - potencial en el recién nacido, ha obligado a la investigación de alternativas terapéuticas más seguras y efectivas en el manejo de las infecciones neonatales.

Una nueva alternativa terapéutica es el Aztreonam, el primer monobactámico utilizado extensamente en el tratamiento de una variedad de infecciones causadas por organismos aeróbios Gram negativos. Ha pasado aproximadamente una década desde que Sykes y cols. describieron por primera vez el aislamiento de los monobactámicos, desde entonces el primero de ellos, el Aztreonam, ha demostrado en forma consistente, que es un antimicrobiano seguro y efectivo para el tratamiento de infecciones por germen aerobios Gram negativos sin demostrarse reacciones adversas.

ANTECEDENTES

La Sepsis neonatal es un síndrome clínico, caracterizado por signos sistémicos de infección y que se acompaña de bacteremia en el primer mes de vida. (1)

Se han asociado dos diferentes patrones de la enfermedad con infecciones bacterianas sistémicas durante el primer mes de vida, la Sepsis de instalación temprana y la de instalación tardia.

La Sepsis de instalación temprana se presenta como una enfermedad multisistémica durante los primeros 7 días de vida. Estos niños tienen el antecedente de una o más complicaciones obstétricas, incluyendo ruptura prematura de membranas, trabajo de parto prematuro, corioamniotitis o fiebre materna periparto (2). Además de que muchos de estos niños son prematuros o de bajo peso al nacer (1,2). Las bacterias responsables en la Sepsis temprana se adquieren durante el paso del producto por el canal -- del parto (1,2,3). La mortalidad es alta y varia en algunas series entre 15 y 50%. (1)

La Sepsis de instalación tardia puede ocurrir en los primeros 5 días de vida, pero se reconoce más comunmente después de los primeros 7 (1). Estos niños pueden tener antecedentes de complicaciones obstétricas, pero estas son menos características que en la sepsis temprana (1,2). Las bacterias responsables en la Sepsis tardia incluyen aquellas adquiridas del canal del parto, las adquiridas de contactos humanos y de material y equipo contaminados (3). La tasa de mortalidad es más baja que en la Sepsis -

temprana, aproximadamente de 10 a 20 % (1).

Debido a que en los dos patrones de Sepsis los microorganismos responsables son diferentes, la elección del agente antimicrobiano - también difiere. Algunos microorganismos pueden ser responsables de ambas formas de Sepsis como E.coli, Estreptococo grupo B, y L. monocytogenes. Sin embargo otros se asocian usualmente con la enfermedad de instalación tardía como Estafilococo aureus y Pseudomonas aeruginosa (1,2).

Los patrones cambiantes de los microorganismos responsables en la Sepsis neonatal se refleja en una serie de reportes que cubren el periodo de 1928 a 1978, antes del desarrollo de las sulfonamidas - los cocos Gram positivos ocasionaron la mayoría de casos de Sepsis neonatal. Con la introducción de los antimicrobianos los basillos entericos Gram negativos, particularmente la E.coli, se convirtieron en la causa predominante de infecciones severas en el recién nacido. El Estafilococo aureus fué el mayormente implicado en el periodo de 1950 a 1963, pero disminuyó en importancia por razones aun no claras. En la actualidad los reportes indican una mayor incidencia por germen Gram negativos (1,2,3).

Muchos niños con Sepsis temprana presentan signos de infección al momento del parto o inmediatamente después de este. Los primeros - signos de Sepsis en el neonato pueden ser minimos o similares a a aquellos observados en procesos no infecciosos. Los signos más prominentes son dificultad respiratoria, letargia, fiebre o hipotermia, apnea, vòmito, diarrea y manifestaciones cutaneas incluyendo

petequias, abscesos y escleredema.

La temeperatura del niño con Sepsis puede ser elevada, baja o normal. Los fagocitos de los niños nacidos por parto normal pueden producir concentraciones de pirògenos leucocitarios similares a las del adulto (interleucina 1). Por razones aun desconocidas, los fagocitos de los niños obtenidos por operaciòn cesàrea presentan una marcada disminuciòn en la producciòn de pirògenos leucocitarios. Se debe tener en cuenta que la fiebre puede ser producida ademàs de los procesos infecciosos por elevaciòn en la temperatura ambiente-deshidrataciòn, retenciòn sanguina o hematoma extenso y daño a los centros de regulaciòn termica del SNC, esto ùltimo como consecuencia de hemorragia, anoxia o kernicterus (1,2,3,4).

Los signos de dificultad respiratoria, incluyendo taquipnea, quejido, aleteo nasal, tiros intercostales, son hallazgos comunes e importantes en los niños en quien se sospecha Sepsis. El síndrome de dificultad respiratoria y la neumonia por aspiraciòn son posibilidades que deben considerarse en los diagnosticos diferenciales (4). La apnea es uno de los signos màs especificos de Sepsis pero usualmente se presenta en forma tardia (1). Los signos clinicos de disfunciòn cardiovascular, incluyendo taquicardia, arritmia e hipoperfusiòn tisular perifèrica, que ocurre en ausencia de patologia cardica congènita, son signos muy sugestivos de Sepsis.

La hepatomegalia es tambièn un signo frecuente de infeccion in utero, asì como tambièn de algunas condiciones no infecciosas tales como insuficiencia cardiaca o enfermedades metabòlicas. La esplenomegalia es tambièn un signo frecuente de infeccion in utero.

megalia es menos común que la hepatomegalia y se menciona poco en reportes relacionados con Sepsis del recién nacido(1,2).

Los trastornos gastrointestinales, incluyendo anorexia, regurgitación o vómito, diarrea y distensión abdominal, son comúnmente signos tempranos de Sepsis (1,2).

Una variedad de lesiones dérmicas pueden acompañar a la bacteremia incluyendo la celulitis, abscesos, petequias, lesiones purpúricas, escleredema, eritema multiforme y ectima (1).

El diagnóstico de infección sistémica en el neonato es difícil de establecer en base a solo hallazgos clínicos. El antecedente de uno o más factores de riesgo significativo asociados con el embarazo y el parto esta presente en la mayoría de los casos. Los signos clínicos de Sepsis son leves comúnmente y no específicos pero pueden progresar rápidamente o ser más obvios incluyendo la apnea, elevación importante de la temperatura y convulsiones (1,2,3).

El aislamiento en sangre, orina, LCR u otro líquido corporal o tejido del microorganismo causal, continúa siendo el método más válido para diagnosticar Sepsis bacteriana. Por lo tanto el aislar un microorganismo patógeno en sangre es el método más específico de diagnóstico en Sepsis neonatal(1,2,3).

La cuenta total de leucocitos en el diagnóstico de Sepsis neonatal es de valor limitado, en un grupo de neonatos evaluados por sospecha de Sepsis neonatal se clasificaron como infectados aquellos con cuentas leucocitarias reducidas (menos de 5-mil) o elevadas (mayor de 20 mil), también se asocia con infec

ciones bacterianas severas la aparición de granulaciones tóxicas, cuerpos de Döhle y vacuolización de los mismos. La cuenta total de neutrófilos puede ser de gran valor en los niños con infección al nacimiento o inmediatamente después de éste; cuentas bajas (0 a 4000/mm³) son altamente significativas en sepsis neonatal. El número de neutrofilos inmaduros, la mayoría - formas no segmentadas, alcanzan su valor máximo de 1100 células/mm³ en sangre de cordón a 1500 células/mm³ a las 12 hr de vida y entre las 60 y 120 hr de vida la cuenta máxima cae de 600 a 500 células/mm³ y permanece sin cambio a lo largo del primer mes de vida. Se ha establecido que la cuenta normal de plaquetas en recién nacidos, sin tomar en cuenta el peso al nacer, raramente es menor de 100 000/mm³ durante los primeros 10 días de vida o menos de 150 000/mm³ durante las siguientes 3 - semanas; una reducción en el número total de plaquetas es un indicador poco sensible, inespecífico y relativamente tardío de infección bacteriana severa durante el periodo neonatal (1). Una amplia experiencia clínica ha demostrado que la eritrosedimentación se eleva en niños con infecciones bacterianas sistémicas, a pesar de ello, el uso de esta prueba es de poco valor en el diagnóstico o en la monitorización de infecciones bacterianas severas durante el periodo neonatal(1).

La elección de los agentes antimicrobianos para el tratamiento de la Sepsis neonatal se basa en el conocimiento de los organismos responsables prevalentes y los patrones de susceptibili-

dad antimicrobiana. La terapia inicial del niño que desarrolla Sepsis en los primeros días de vida (temprana) debe incluir cobertura para germen Gram positivos particularmente Estreptococo grupo B y bacilos entericos Gram negativos. En el caso del manejo de la Sepsis tardia este debe incluir cobertura para germen intrahospitalarios tales como Estafilococo aureus y bacilos entericos Gram negativos como la Pseudomona sp.(1,2,3,5).

La elección de antibiòticos para el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias Gram negativas depende del particular patròn de seceptibilidad de cada hospital, los cuales varian en diferentes hospitales y de tiempo en tiempo en la misma instituciòn.

Los aminoglicosidos como la kanamicina, tobramicina, gentamicina, netilmicina y amikacina son efectivas contra muchas especies aisladas de E.coli, enterobacter, Klebsiella y Proteus sp. Todos exepcto la kanamicina son efectivos contra P.aureginosa - (1,3). Sin embargo el riesgo de utilizar aminoglicosidos en el recién nacido incluye la ototoxicidad y nefrotoxicidad potencial, lo cual ha impulsado a la investigaciòn de alternativas-terapeùticas màs seguras y efectivas (5,6,7).

Una de estas nuevas alternativas es el Aztreonam, el primero de los monobactàmicos que ha demostrado una alta actividad contra germenes suceptibles y no se le ha asociado con reacciones adversas severas o de tipo alérgico, ni con toxicidad renal, hematològica, hepàtica o del sistema nervioso central (5,6,7,-

8, 9, 10, 11, 12).

Los estudios clinicos iniciales con Aztreonam iniciaron en 1983 y para 1986 cerca de 4500 pacientes recibieron la droga en todo el mundo. A lo largo de estos años y a pesar de su extenso uso, el Aztreonam ha mantenido su excelente eficacia y seguridad. Su patròn de susceptibilidad antimicrobiana se ha mantenido relativamente estable, con solo mínimos cambios en los patrones de resistencia, especialmente para *Pseudomonas* sp (9). Se ha reportado resistencia al Aztreonam en *Citrobacter* *Freundii* y *Enterobacter* *cloacae*. Sin embargo, el Aztreonam ha mantenido su excelente actividad contra *E.coli*, *Klebsiella* sp, *Proteus* sp, *Serratia* *marsescens* y *Pseudomona* *aeruginosa* (6, 7, 8, 9,10).

El Aztreonam es el único sobre todos los nuevos antimicrobianos que tiene un espectro directo en contra de un amplio rango de organismos aeròbicos Gram negativos, incluyendo aquellos que son difìciles de tratar como la *Klebsiella* *pneumonie*, *S. marsescens*, *Proteus* *providencia* y *P. aeruginosa* (5).

Se ha demostrado que la terapia con Aztreonam no produce nefrototoxicidad ni ototoxicidad y no produce reacciones cruzadas con las penicilinas debido a que no tiene actividad contra germenes Gram positivos o anaeròbios, tampoco se le ha asociado con problemas intestinales. Con su uso continuo e intenso no se ha presentado ototoxicidad ni nefrototoxicidad, no se ha reportado casos de anafilaxia, solo muy pocos reportes de superinfección

por enterococos y hongos (8, 9, 10).

El Aztreonam es un antibiótico monobactámico sistémico que -
inhibe y destruye bacterias aeróbicas a bajas concentraciones.
Es estable contra muchas beta-lactamasas cromosomales o mediada
s por plasmidios que son producidas por microorganismos aéro-
bios Gram negativos a la vez que induce muy poco la produc-
ción de estas (8).

En contraste con los betalactámicos bicíclicos como las cefa-
losporinas y penicilinas, los monobactámicos sistémicos contie-
nen un Ac. sulfónico en el nitrógeno en posición N4 de los nu-
cleos aminobactámicos, este Ac. sulfónico activa el anillo be-
ta-lactámico, el cual sufre subsecuentemente una reacción de-
acetilación con la transpeptidasa que manufactura la pared ce-
lular bacteriana. El Aztreonam contiene dos cadenas laterales-
2-aminothiazolil que contribuye a la excelente actividad del a
gente contra bacterias Gram negativas. El anillo iminopropil -
carboxil en la cadena lateral fortalece la actividad y provee-
estabilidad beta-lactamasa contra Pseudomona aeruginosa. Final-
mente la colocación de un grupo alfa-metil en la posición 4 de
el AMA nuclear estabiliza al aztreonam contra hidrólisis por -
beta-lactamasas plasmídicas (8, 9, 13).

El Aztreonam inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana
su excelente actividad contra germen Gram negativos refleja-
su preferencia a adherirse a la proteína 3 receptora de penici-
linas de las bacterias Gram negativas susceptibles, lo cual re-

sulta en la formación de células filamentosas o elongadas que al final se lisan y mueren. El Aztreonam sin embargo no se une a las proteínas receptoras de penicilinas de las bacterias Gram positivas tales como *Streptococo* y *Estafilococo*, y tiene pobre afinidad por las proteínas receptoras de bacterias anaeróbicas como el *Clostridium* y *Bacteroides* sp, el agente por lo tanto no inhibe especies Gram positivas o anaeróbicos (8, 9, 15, 16).

El Aztreonam destruye *Enterobacteriaceae* a concentraciones de 2 a 4 veces la concentración mínima, y a *Pseudomona aeruginosa* de 4 a 16 el doble por encima de la concentración mínima inhibitoria (8).

Generalmente inhibe 90 % de *E. coli*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*-sp, *Morganella*, *Salmonela* y *Shigela* in vitro a concentraciones menores a 1 mcgr/ml. En contraste, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter cloacae*, los cuales son resistentes todos a cefotaxime y ceftazidime, también son resistentes a Aztreonam, sin embargo, Aztreonam es activo in vitro contra muchas sepas resistentes a aminoglicosidos de *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Serratia* (15, 16, 17, 18, 19).

El Aztreonam inhibe a *Neiseria meningitidis* y *Neiseria gonorrhoeae* a 0.03 o 0.06 mcgr/ml incluyendo la productora de penicilinas. El *Hemofilus influenzae* productor y no productor de beta-lactamasa, incluyendo al resistente a ampicilina y clo-

ranfenicol, son inhibidas por Aztreonam con 0.03 a 0.25 mcgr/ml. Las concentraciones requeridas de Aztreonam para inhibir a *P.aureginosa* son dos veces mayores que aquellas para ceftazidime, de 4 a 32 mcgr/ml comparados con 2 a 16 mcgr/ml, para MIC50 y MIC90 respectivamente (8).

El Aztreonam no se absorbe del tracto gastrointestinal, por lo tanto solo se puede utilizar por vía parenteral. Después de la administración intramuscular, la concentración sérica pico se alcanza en promedio de una hora. Por Ejm. una dosis de 500 mg I.M. produce concentraciones séricas de 21 a 27 mcgr/ml en una hora, 3.8 a 5.9 mcgr/ml a las 6 hr, 1.5 a 3.3 mcgr/ml a las 8 hr y 0.1 a 1.7 mcgr/ml a las 12 hr. Las concentraciones séricas de Aztreonam una hora después de una dosis I.M. equivalen a aquellas alcanzadas una hora después de una dosis I.V.. El Aztreonam se distribuye ampliamente a través de todo el organismo, las concentraciones alcanzadas en tejido óseo, vejiga, hígado, pulmones, riñones, corazón, intestino y próstata son adecuadas para inhibir muchas Enterobacteriaceae y *P. aureginosa* sp. También se alcanzan excelentes concentraciones en saliva, secreción bronquial, bilis, líquido pericardico, pleural, peritoneal y sinovial. Las concentraciones en LCR una a cuatro horas después de una dosis de 2 gr son de 2 a 3.2 mcgr/ml respectivamente. En niños de 2 meses a 12 años de edad, la vida media del Aztreonam es en promedio de 1.7 hr. En neonatos de 7 días de vida con peso menor de

2 500 gr, la vida media promedio es de 5.5 a 9.9 hr. (8, 9).

Los mecanismos de excreción del Aztreonam son la filtración glomerular y la secreción tubular renal, por lo tanto las alteraciones renales comprometen la eliminación de la droga.

Cerca del 60 a 70 % del Aztreonam es eliminado como el componente matriz y 1 a 7 % es procesado a un metabolito inactivo. Las alteraciones hepáticas no comprometen la vida media sérica (8, 9).

De los pocos efectos colaterales reportados, en cerca del 1 % de pacientes refieren rash transitorio con o sin eosinofilia. En las personas con antecedente de hipersensibilidad a penicilinas y cefalosporinas que fueron tratadas con Aztreonam, menos del 1 % tuvieron una reacción de hipersensibilidad al Aztreonam (5, 8, 20, 21, 22).

Las reacciones hematológicas han sido raras, un incremento transitorio de la aminotransferas aspartato sérica (TGO), al amino amino transferasa (TGP) y los niveles de fosfatasa alcalina ocurre en un pequeño número de pacientes que reciben Aztreonam. Cuando dichas elevaciones ocurren, las concentraciones enzimáticas nunca aumentan más de tres veces los valores normales y no se han asociado a disfunción hepato biliar. En todos los casos, cuando la droga se discontinúa los niveles enzimáticos retornan a los valores previos al tratamiento. No se ha demostrado nefrotoxicidad en humanos (8, 9, 11, 13).

Debido a su excelente actividad sobre organismos aérobicos Gram negativos y a que su espectro es similar al de los aminoglucosidos pero sin los efectos tóxicos asociados de ellos, el Aztreonam podría ser la alternativa segura y efectiva en el manejo inicial empírico de la sepsis neonatal.

MATERIAL Y METODOS

Se tomaron 30 pacientes con edades de 0 a 90 días de vida, internados en el servicio de pediatría de nuestro Hospital. Los cuales se consideraron con diagnóstico de sepsis neonatal cuando presentaron tres datos clínicos compatibles con esta patología, como son rechazo al alimento, síndrome de dificultad respiratoria, residuo gástrico (mayor del 30 %), distermias, fiebre, hipotermias, apnea, letargia, irritabilidad, piel terrosa, sangrados, hipoglicemia, vómitos, fontanela hipertensa, llenado capilar lento, hepato esplenomegalia y/o dos datos de laboratorio como son relación banda/neutrófilo mayor de 0.02, leucocitos menores de 5 000/mm³, neutrófilos totales menores de 7 500 /mm³, o mayores de 14 500/mm³, bandas mayores de 750/mm³; plaquetas menores de 100 000. Citoquímico de LCR con aspecto turbio o purulento, células mayores de 50/mm³, proteinorraquia mayor de 100 mg/100ml, glucorraquia menor de la mitad de la glucemia central y tinción de Gram positiva a Gram negativos. Proteína C reactiva positiva. Considerándose al paciente séptico - cuando el cultivo de sangre, LCR, orina, excremento u otro cualquiera fuera positivo, considerándose al hemocultivo como el principal.

A 15 de estos pacientes se les inicio manejo empírico con Aztreonam a dosis de 30 mg/kg/dosis en dos dosis diarias por 7 días; y Ampicilina a dosis que variò de 100 a 200 mg/kg/día en

dos dosis diarias por 10 días (grupo tratado). Al otro grupo de 15 pacientes se les inició manejo con Ampicilina a dosis que va río de 100 a 200 mg/k/día durante 10 días y Amikacina a dosis - de 15 mg/k/día en dos dosis por 10 días (grupo control). Realizándose la elección de los pacintes en forma aleatoria. A todos los pacientes se les realizo biometría hemática con cuantificación de plaquetas al inicio, 5 y 10 días, al igual que la eritrosedimentación globular, con la finalidad de evaluar parámetros de sepsis y evaluar su evolución. Se realizaron pruebas de funcionamiento hepático, renal y de coagulación al inicio, 5 y 10 días, con la finalidad de detectar nefrotoxicidad o hepatotoxicidad.

Se realizó punción lumbar al ingresar al estudio para citoquímico, cultivo y tinsión de Gram de líquido cefaloraquídeo, en caso de neurosepsis se tomó nuevamente a los 3 y 7 días. Se realizó cultivo de LCR, sangre, orina, excremento y de otros sitios cuando fué necesario, en tres ocasiones.

Se recolectaron los datos clínicos durante el seguimiento, como signos vitales diarios y datos de exploración física relevantes. Se compararon con el grupo control y se valoraron diferencias clínicas y de laboratorio, así como positividad de cultivos, los días de mejoramiento clínico y de las pruebas de laboratorio.

RESULTADOS

La distribución por edad en el grupo tratado fué la siguiente 10 pacientes fueron menores de 7 días (66.6 %) y 5 pacientes - mayores de 7 días (33.3 %). Obteniéndose la misma distribución en el grupo control (grafica 1).

La distribución por sexo en el grupo tratado se presento como sigue: 5 pacientes fueron varones (33.3 %) y 10 fueron femeninos (66.6 %) con una relación 1:2. En el grupo control 6 pacientes fueron masculinos (40 %) y 9 femeninos (60 %) con relación- 1:1.5 (grafica 2).

En los que respecta a la distribución por sexo en el grupo tratado 2 pacientes pesaron menos de 1 500 gr (13.3. %), 5 entre- 1500 y 2500 (33.3 %) y 8 más de 2 500 (53.3 %)(grafica 3). En el grupo control 2 pacientes pesaron menos de 1 500 gr (13.3 %) 2 entre 1 500 y 2 500 (13.3 %) y 11 más de 2 500 (73.3 %)(grafica 3).

La fiebre se presentó en el grupo tratado en 8 pacientes (53.3%) y en 9 pacientes en el grupo control. La duración de la fiebre - mostró una media en el grupo tratado de 1.33 y 1.86 en el grupo- control ($T= 0.88$, $P=0.38$) (grafica 5).

La hipotermia se presentó en 7 pacientes (46.6 %) en el grupo - tratado y en 7 pacientes (46.6 %) en el grupo control. La duración de la misma presentó una media de 0.66 días en el grupo - tratado y de 1.4 días en el grupo control ($T= 1.4$; $P= 0.17$)(grafica 6).

La dificultad respiratoria se presentó en 9 pacientes en el gru

po tratado (60 %) y en 9 pacientes en el grupo control (60 %). La duración en días de la misma presentó una media en el grupo tratado de 2.13 y de 2.26 en el grupo control ($T= 0.17, P=0.86$) (grafica 7).

La hemoglobina promedio realizada al ingreso al estudio fué de 13.54 en el grupo control y de 14.0 en el grupo tratado. Presentando un promedio en el segundo control de 13.0 y 13.2 respectivamente ($T= 0.84, P= 0.40$). En el tercer control promediaron 13.5 en el grupo tratado y 12.6 en el grupo control ($T= 0.84, P= 0.40$) (grafica 8).

La cuenta total de leucocitos presentó una media en el primer control de 13070 en el grupo tratado y de 12272 en el grupo control. En el segundo control el promedio fué de 9786 y 10170 respectivamente ($T= 0.28, P= 0.77$). En el tercer control la media fué de 10312 y 10318 ($T= 4.7, P= 0.94$) (grafica 9).

La cuenta total de neutrofilos promedió en el primer control en el grupo tratado 8599 y en grupo control 8670. En el segundo control el promedio fué de 5299 y 6489 ($T= 1.10, P= 0.27$). En el tercer control la media fué de 6066 y 5464 respectivamente ($T= 0.77, P=0.44$) (grafica 10).

Las bandas totales promediaron al inicio del estudio 374 y 5399 para el grupo tratado y control respectivamente. El segundo control la media fué de 117.8 y 182.3 respectivamente ($T= 0.23, P=-0.20$). En el tercer control la media fué de 81 y 90 respectivamente ($T= 0.23, P= 0.81$) (grafica 11).

El número de plaquetas al inicio del estudio presentó una media de 139 866 y 105 533 para el grupo tratado y control respectivamente. La media en ambos grupo en el segundo control fué de 208 866 y 158 333 respectivamente ($T= 1.54$, $P= 0.13$). En el tercer control la media fué de 222 866 y 210 266 para el grupo tratado y control respectivamente ($T= 0.54$, $P= 0.59$) (grafica 12). En lo que respecta al tiempo de protrombina el 100 % de los pacientes en el grupo tratado se mantuvo en menos de 20" en el primero, segundo y tercer controles. El mismo resultado se obtuvo en el grupo control.

El tiempo parcial de tromboplastina se mantuvo por debajo de los 50" en el 100 % de los pacientes en el primer, segundo y tercer control. Obteniendose también el mismo resultado en el grupo control.

La transaminasa glutámico oxalacética se reporto en parámetros normales en el 100 % de los pacientes en el grupo tratado en los tres controles realizados, al igual que en el grupo control.

La transaminasa glutámico pirúvica se mantuvo en parámetros normales al igual que la anterior en el 100 % de los pacientes en ambos grupos estudiados.

La bilirubina sérica se reportó en niveles por debajo de 6 mg en 12 pacientes (80 %) en el grupo tratado y en 3 pacientes por arriba de la cifra mencionada (20%) en el segundo control, para posteriormente reportarse el 100% por debajo de 6 mg en el tercer control. En el grupo control el 100 % de los pacientes pre-

presentaron bilirrubina sérica por debajo de 6 mg en los tres controles realizados.

La urea y la creatinina se reportaron en valores normales en el 100 % de los pacientes en ambos grupos.

En lo que respecta a los cultivos realizados en el grupo tratado el 20 % fué positivo, de estos el 66 % fué positivo a *E. coli* 25 % a *Klebsiella sp* y el 9% a *Estafilococo aureus*. En los cultivos realizados por segunda ocasión el 100 % fué negativo.

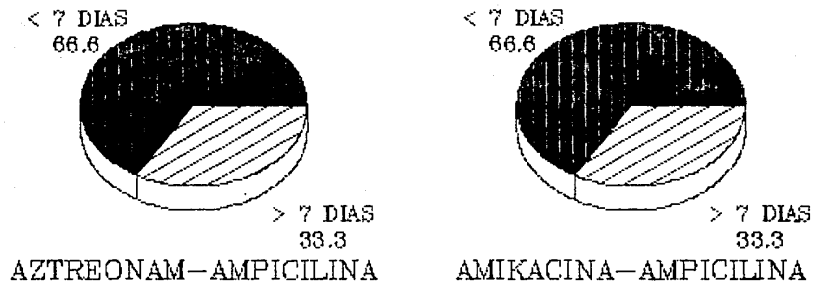
En el grupo control el 6.6 % de los cultivos realizados fué positivo, de estos el 50 % fueron positivos a *Klebsiella sp* y el 50 % a *Estafilococo aureus*. También en el segundo control realizado el 100 % se reportò negativo. (grafica 13).

El promedio de días estancia hospitalaria fué para el grupo tratado de 15.4 y de 25.8 para el grupo control ($T= 2.3$, $P= 2.8$).

Se presentò una suspensión del tratamiento en el grupo control por defunción la cual se debió a causas no relacionadas con el manejo antimicrobiano.

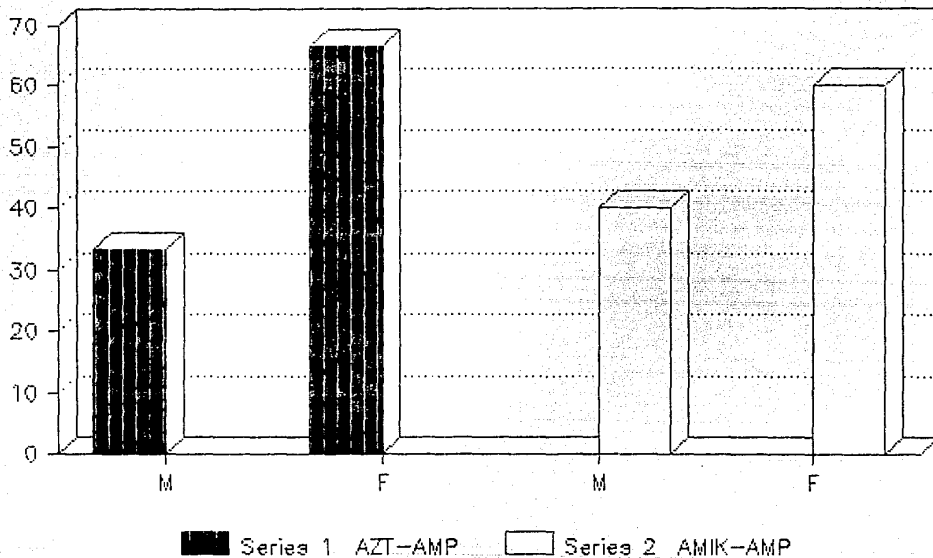
No se presentaron complicaciones durante el estudio en ambos grupos tratados.

ESTUDIO COMPARATIVO AZT-AMP VS AMIK-AMP.
GRUPOS DE EDAD.



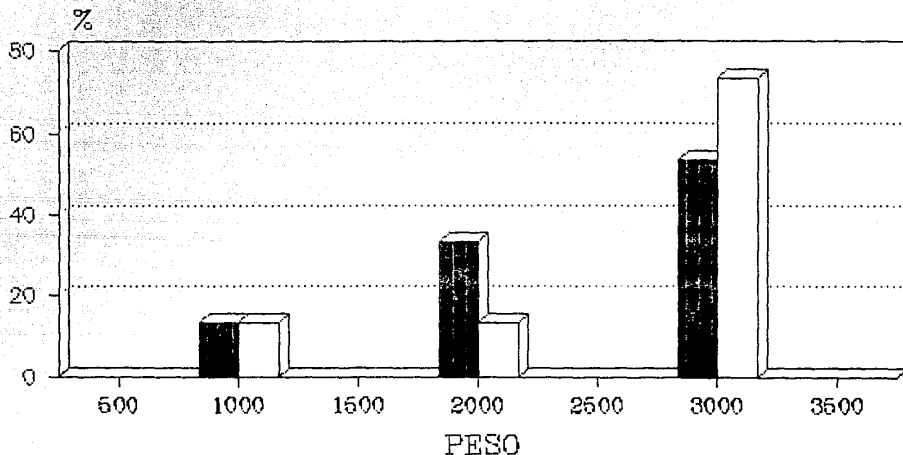
Grafica 1.

ESTUDIO COMPARATIVO AZT-AMP VS AMIK-AMP.
DISTRIBUCION POR SEXO.



GRAFICA 2

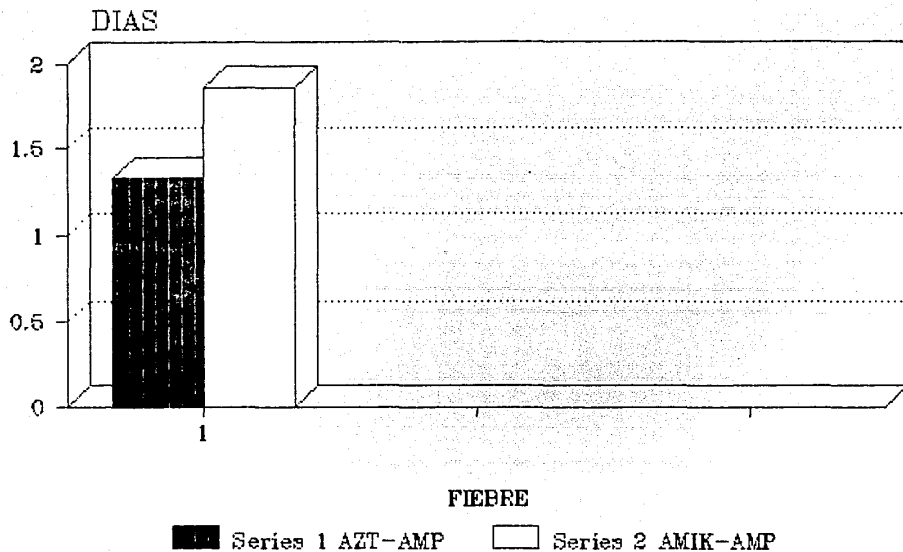
ESTUDIO COMPARATIVO AZT-AMP VS AMIK-AMP.
DISTRIBUCION POR PESO.



DISTRIBUCION PESO

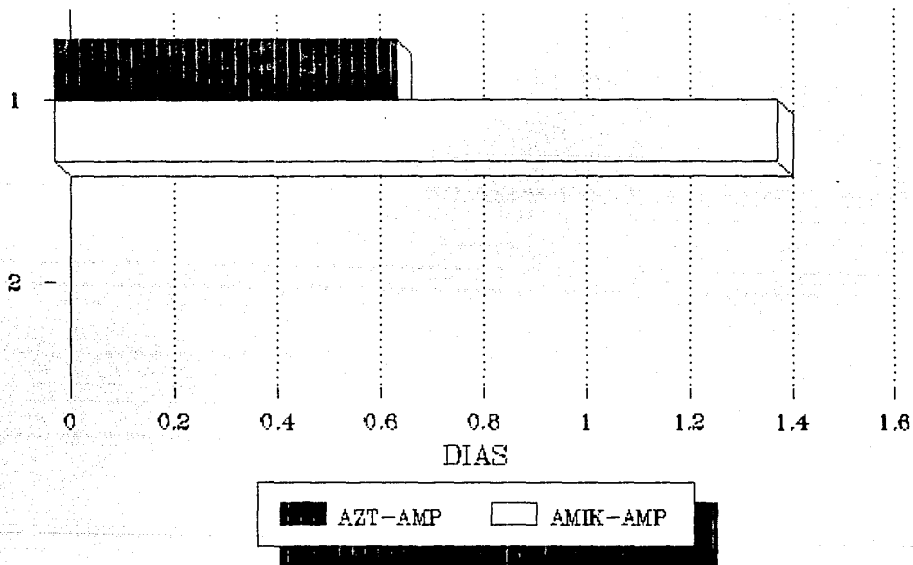
■ Series 1 AZT-AMP □ Series 2 AMIK-AMP

ESTUDIO COMPARATIVO AZT-AMP VS AMIK-AMP.
DURACION PROMEDIO DE LA FIEBRE.



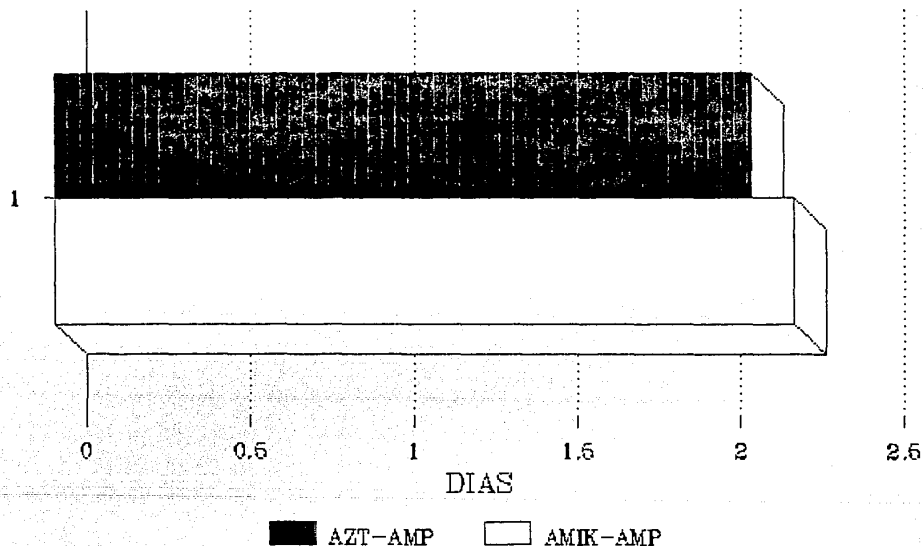
GRAFICA 5

ESTUDIO COMPARATIVO AZT-AMP VS AMIK-AMP.
DURACION PROMEDIO HIPOTERMIA.



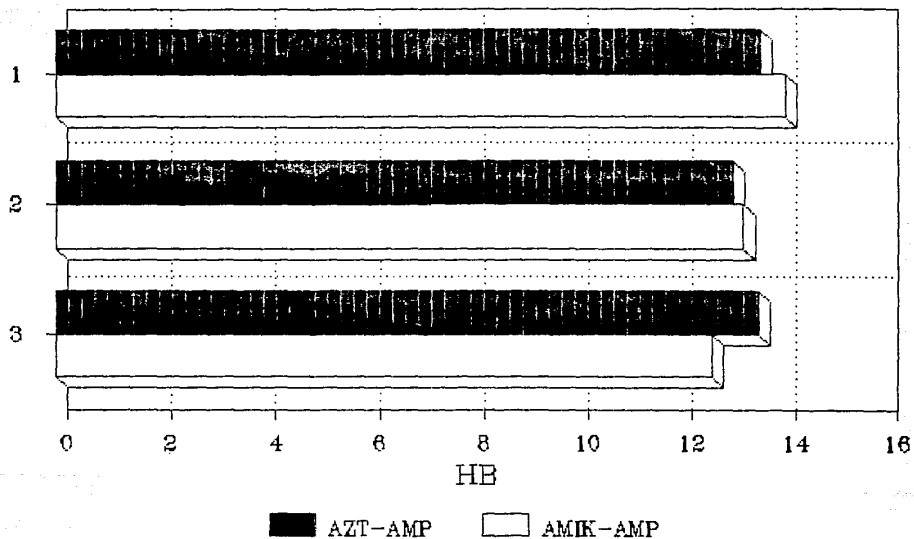
GRAFICA 6

ESTUDIO COMPARATIVO AZT-AMP VS AMIK-AMP.
DURACION PROMEDIO DIFICULTAD RESPIRATOR.



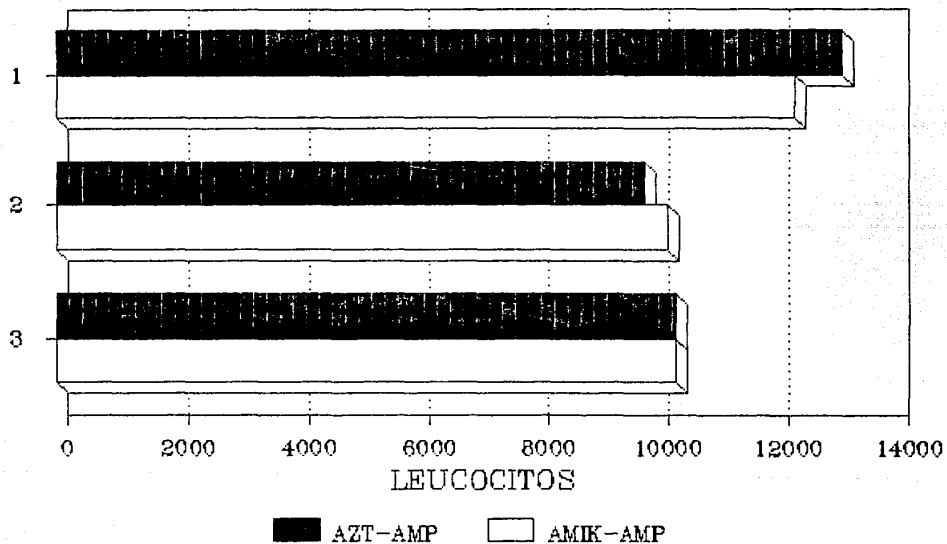
GRAFICA 7

ESTUDIO COMPARATIVO AZT-AMP VS AMIK-AMP.
HB PROMEDIO AL INICIO, 5 Y 10 DIAS.



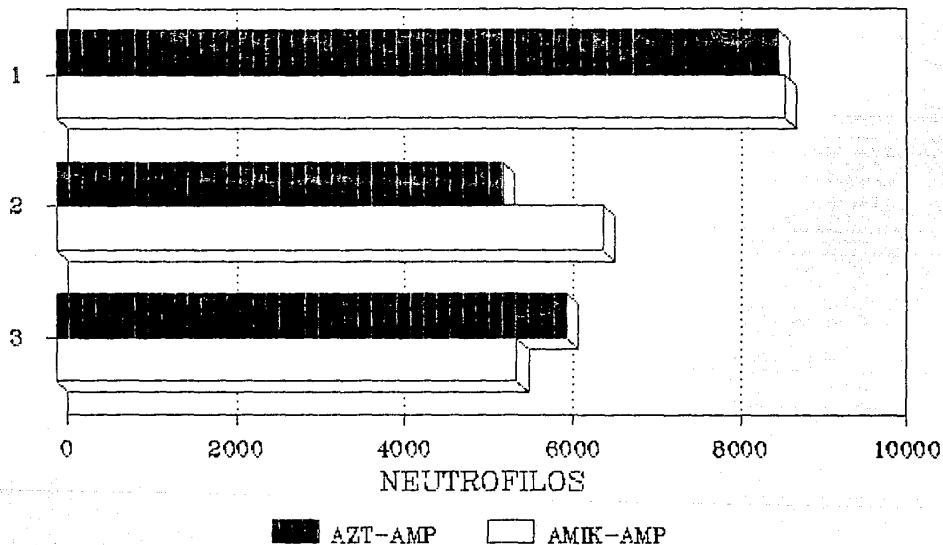
GRAFICA B

ESTUDIO COMPARATIVO AZT-AMP VS AMIK-AMP.
PROMEDIO DE LEUCOCITOS TOTALES.



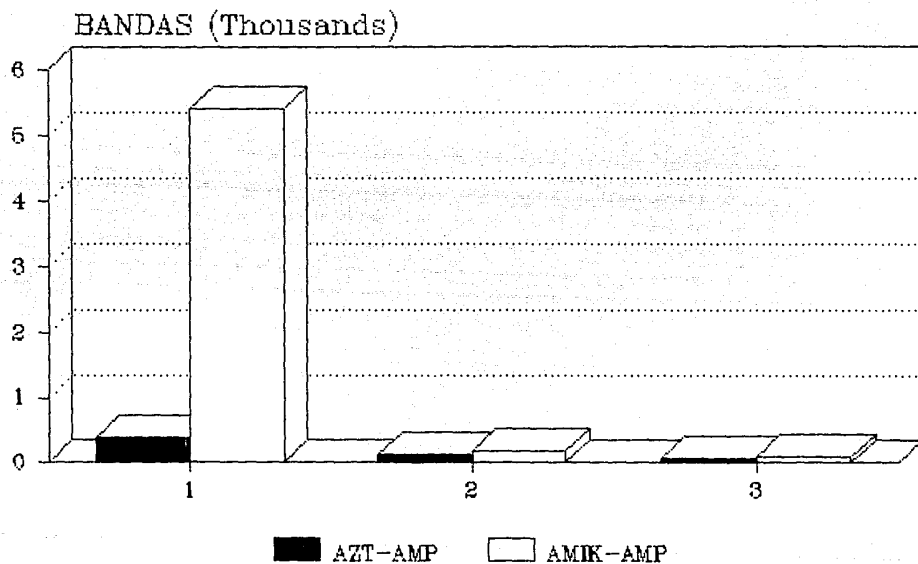
GRAFICA 9

ESTUDIO COMPARATIVO AZT-AMP VS AMIK-AMP.
NEUTROFILOS TOTALES.



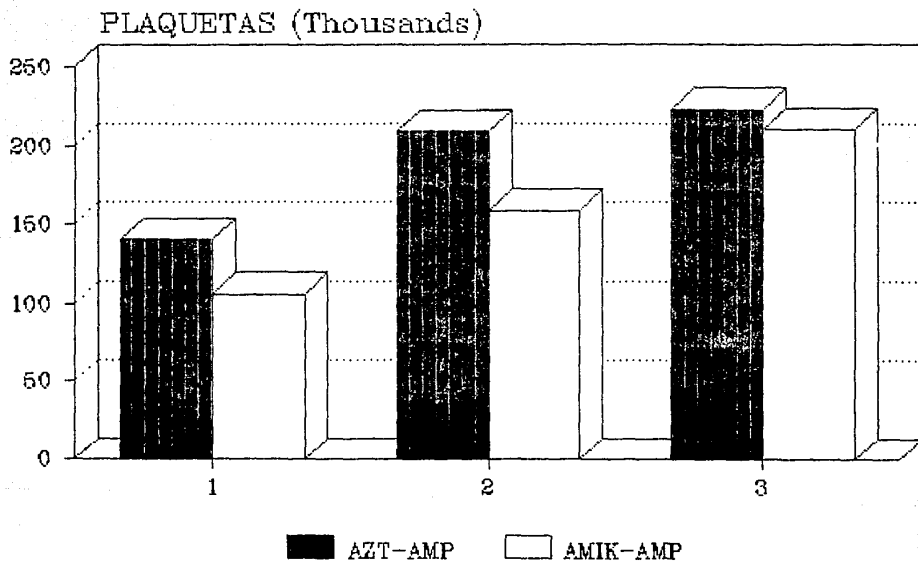
GRAFICA 10

ESTUDIO COMPARATIVO AZT-AMP VS AMIK-AMP.
BANDAS TOTALES.



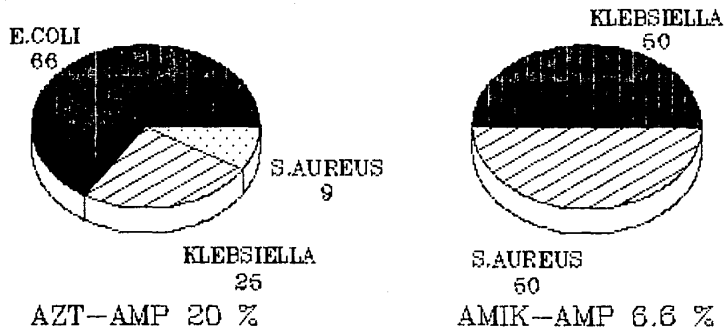
GRAFICA 11

ESTUDIO COMPARATIVO AZT-AMP VS AMIK-AMP.
PLAQUETAS TOTALES.



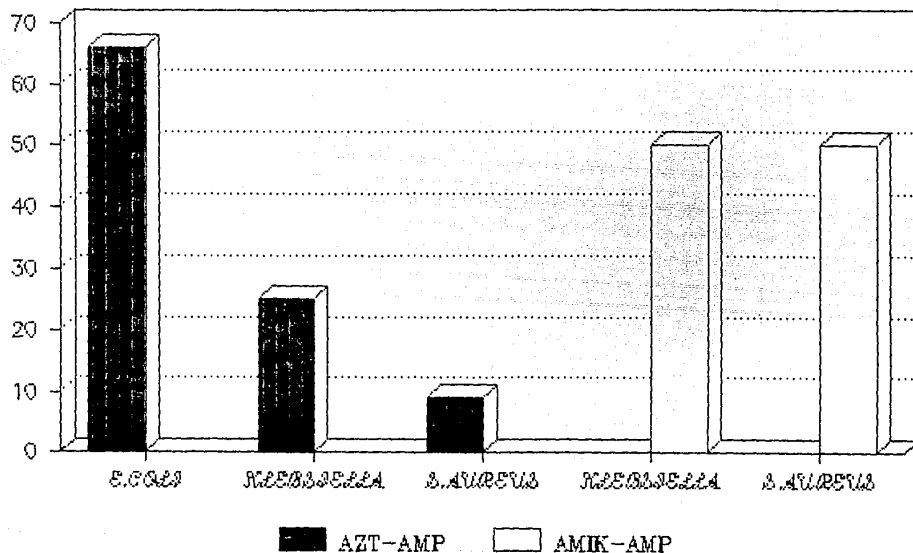
GRAFICA 12

ESTUDIO COMPARATIVO AZT-AMP VS AMIK-AMP.
GERMENES AISLADOS.



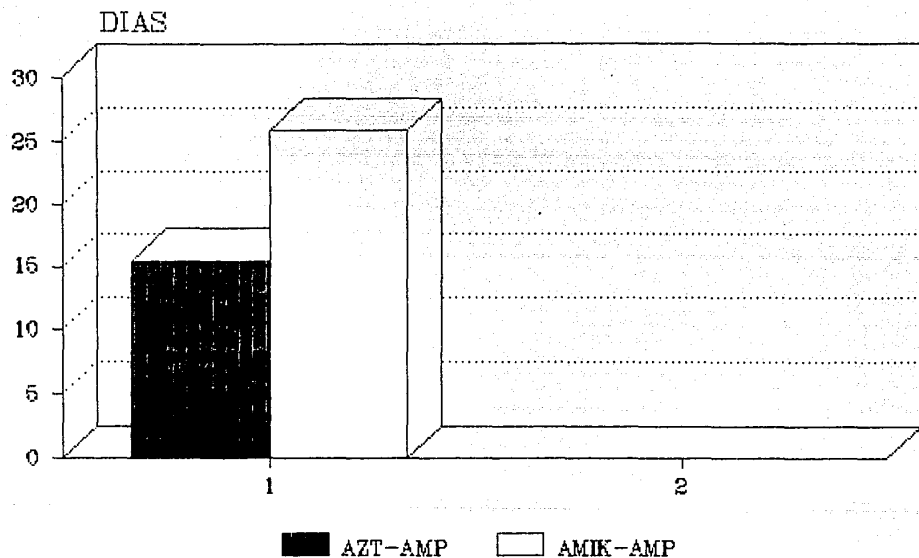
GRAFICA 12

ESTUDIO COMPARATIVO AZT-AMP VS AMIK-AMP.
GERMENES AISLADOS.



GRAFICA 12

ESTUDIO COMPARATIVO AZT-AMP VS AMIK-AMP.
DIAS ESTANCIA HOSPITALARIA.



GRAFICA 15

DISCUSION

En el presente estudio observamos una mayor incidencia de pacientes con sepsis neonatal temprana (66.6%) coincidiendo con la literatura, en ambos grupos de estudio. También observamos una mayor frecuencia de sepsis neonatal en el sexo femenino en ambos grupos estudiados. Además de una mayor frecuencia en niños eutroficos en ambos grupos estudiados.

En lo que respecta a la evolución clínica y de laboratorio de los paciente sometidos al estudio, la fiebre tuvo promedios de duración muy similares ($P= 0.38$) sin presentar diferencias estadísticamente significativas. Lo mismo sucedió con la hipotermia que presentó una duración muy semejante en ambos grupos y que tampoco presentó diferencias estadísticamente significativas ($P= 0.17$). Observamos que la dificultad respiratoria se presentó más frecuentemente en el grupo tratado, sin embargo la resolución de esta fue similar en promedio de días al grupo control, sin ser estadísticamente significativa la diferencia ($P= 0.86$).

Los controles de hemoglobina mantuvieron promedios similares a lo largo de la evolución en ambos grupos sin mostrar alteraciones atribuibles al manejo con Aztreonam .

En ambos grupos estudiados la cuenta de leucocitos mostró una tendencia hacia la normalización muy similar en los dos esquemas de manejo. Lo mismo sucedió con la cuantificación de neutrofilos, bandas totales y plaquetas, los cuales mostraron cifras normales en periodos de tiempo similares en ambos esquemas de manejo, nin-

guno mostro diferencias estadísticamente significativas.

Las pruebas de funcionamiento hepático, renal y de coagulación se mantuvieron en cifras normales en el 100 % de los pacientes sometidos al estudio en ambos grupos tratados. En las cuantificaciones que se realizaron en tres ocasiones no se reportaron alteraciones en ninguno de los dos esquemas de tratamiento, lo que nos permite afirmar que no encontramos efectos tóxicos ni en el grupo manejado con Aztreonam-Ampicilina, ni en el manejado con amikacina-ampicilina.

Obtuvimos un 20% de diagnóstico confirmado de sepsis por cultivo positivo predominando la E.coli y la Klebsiella en el grupo tratado, lo cual concuerda con los reportes de Rogers y K. Chugh. Sin embargo en el grupo control los cultivos positivos fueron en 6.6 % predominando E.coli y Estafilococo aureus.

El promedio de días estancia fue mejor en el grupo tratado (15.4) que en el grupo control (25.8), sin embargo tampoco se demostró diferencia estadísticamente significativa. El ingreso a ambos grupos de pacientes prematuros afectó en forma importante el promedio de días estancia, pues estos pacientes, permanecieron más tiempo en el hospital debido a su prematuridad y no por el problema infeccioso. Los resultados mostrados en el presente estudio muestran que el Aztreonam tiene igual efectividad que la amikacina en relación a la mejoría clínica y de laboratorio, sin tener efectos colaterales o tóxicos que connoten, lo cual concuerda con el estudio realizado por Umana y Odio, quienes refieren que

el Aztreonam es tan efectivo como la Amikacina cuando se utiliza con Ampicilina inicialmente, en el manejo empirico de la sepsis neonatal, Sin embargo no se demostro que fuera màs efectivo que esta, lo que deja aun el campo disponible para nuevas investigaciones.

CONCLUSIONES

- 1.- El Aztreonam es tan efectivo como la Amikacina cuando se utiliza junto con Ampicilina en el manejo de la sepsis - neonatal temprana y tardia.
- 2.- El Aztreonam es un antibiòtico eficaz y seguro en el manejo de la sepsis neonatal.
- 3.- El Aztreonam es una buena alternativa en el manejo de la sepsis neonatal, sin presentar el riesgo potencial de ototoxicidad y nefrotoxicidad de los aminoglucoSIDOS.

BIBLIOGRAFIA :

- 1.- Jack S. Remington, J.O. Klein : Infectious diseases of the fetus and newborn infant. W.B.Saunders company.Philadelphia. 1980, 601-644.
- 2.- O.N.Bhakoo, M.Singh: Perinatal risk factors in neonatal bacterial sepsis. Indian J Pediatr. 1988,55:941-946.
- 3.- K.Chugh,B.B.Aggarwal: Bacteriological profile of neonatal septicemia. Indian J Pediatr. 1988;55:961-965.
- 4.- James L.Cook: Gram-negative bacillary pneumonia in the nosocomial setting. The Am J of Med.1990,88:34s-37s.
- 5.- Harold C.Neu: Aztreonam: Continued efficacy and safety. The Am J of Med. 1990;88:1s.
- 6.- Aztreonam: New developments in the treatment of Gram negative infections in children. Pediatr Infect Dis J. 1989, 8:S99-132.
- 7.- Umana MA, Odio CM: Evaluation of aztreonam and ampicillin vs. amikacin and ampicillin for treatment of neonatal bacterial infections. Pediatr Infect Dis J. 1990,9(3):175-180.
- 8.- Harold C.Neu: Aztreonam activity, pharmacology and clinical uses. The Am J of Med. 1990, 88:2S-6S.
- 9.- Stutman HR: Aztreonam: Clinical pharmacology. Pediatr Infect Dis J. 1989, 8(32): S104-8.
- 10.- Saxon A.: Aztreonam in management of Gram negative infections in penicillin allergic patients:a review. Pediatr Infec Dis J. 1989, 8(32): S124-7.

- 11.- Chartrand SA.: Safety and toxicity profile of aztreonam. *Pediatr Infect Dis J.* 1989, 8(32): S120-3.
- 12.- Stutman HR.: Clinical experience with aztreonam. *Pediatr Infect Dis J;* 1989, 8(32):S109.
- 13.-Kawasaki H.: Pharmacokinetics evaluations and analysis of aztreonam in children. *Jap J Antibiot.* 1989, 42(6):1271-8.
- 14.- Arai S.: Pharmacokinetics and clinical studies on aztreonam in neonates. 1990, 43(3):479-86.
- 15.- Harold C Neu:Aztreonam's role in the treatment of Gram - negative infections. 1990, 88(3C):38S-46S.
- 16.- Michael F.Parry:Aztreonam susceptibility testing.The *Am J of Med.* 1990, 88:7S-11S.
- 17.- Scully BE.:Use of aztreonam in the treatment of serious infections due to multiresistant Gram negative, including *P.aureginosa*. *Am J Med.*1985;78:251-261.
- 18.- Henry SA: Aztreonam: Worldwide overview of the treatment of patients with Gram negative infections. *Am J Med.* 1985,- 78:57-64.
- 19.- Sykes RB: Discovery and development of the monobactams. *Rev Infect Dis.* 1985, 7: 579-593.
- 20.-N.Franklin A.: Immunogenicity and cross-allergenicity of aztreonam. *Am J Med.* 1990, 88: 12S-15S.
- 21.-Stephen R.Jones: Infections in frail and vulnerable elderly patients. *Am J Med.* 1990, 88:30S-33S.

- 22.-Kenneth V.Rolston: Aztreonam in the prevention an treatment of infection in neutropenic cancer patients. Am J Med. 1990, 88: 24S-29S.
- 23.-Stuart Levin: Empiric antibiotic use-aztreonam as a model. Am J Med. 1990:88: 21S-23S.