



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

20
117

"AMPICILINA - AMIKACINA
VS
AMPICILINA - ISEPAMICINA
EN EL TRATAMIENTO EMPIRICO INICIAL
DE LA SEPSIS NEONATAL"

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN:
PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA:

DRA. MARICRUZ JUAREZ ESCOBAR



MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

245485



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.



“ AMPICILINA - AMIKACINA

VS

AMPICILINA - ISEPAMICINA

**EN EL TRATAMIENTO EMPIRICO INICIAL DE LA
SEPSIS NEONATAL “**

[Handwritten signature]

Dr. Silvestre Frenk
PROFESOR TITULAR DEL
CURSO DE PEDIATRIA

[Handwritten signature]

Dr. Pedro A. Sánchez Márquez
SUBDIRECTOR GENERAL
DE ENSEÑANZA.

[Handwritten signature]

Dr. Luis Heshiki Nakandakari
JEFE DEL DEPTO. DE
ENSEÑANZA

[Handwritten signature]

Dra. Patricia Saltigeral
TUTOR DEL TRABAJO DE
INVESTIGACION

[Handwritten signature]

Dr. González Saldaña Napoleón
JEFE DEL DEPARTAMENTO
DE INFECTOLOGIA

DEDICATORIA

A mi Padre :

A quien siempre paciente espero mi regreso,
y de ella vana hasta ahora,
a quien siempre paciente con un gesto y una sonrisa
despedía mis partidas,
a quien siempre mi alegría era suya,
por esos años que dejamos pasar sin mirar.
Ahora aunque ya ausente,
y con su partida un hueco en mi alma,
en recuerdo ...como un trofeo a su lucha silenciosa y entregada...

A mi Madre:

A quien siempre apoyo mis deseos,
y con ternura y sacrificios,
me enseñó a luchar por la vida,
ahora como un homenaje a su amor.....

A quien sin tener que

nombrar, porque ya esta en mi alma,
me ha apoyado sin condición ,
con amor por su amor...

Por todos aquellos familiares y amigos

que han confiado en mí,
gracias por su cariño incondicional.....

A mi asesora de Tesis que sin su apoyo
y paciencia no hubiera concluido.....

**A todos los niños del Instituto Nacional de Pediatría
sin los cuales no habría podido ser. ..**

INDICE

Resumen.....	5
Introducción	6
Justificación.....	11
Objetivo.....	12
Hipótesis.....	13
Clasificación del estudio.....	13
Criterios de exclusión	14
Metodología.....	15
Análisis estadístico.....	18
Resultados.....	19
Discusión.....	21
Conclusión.....	22
Tablas.....	23
Bibliografía.....	30

RESUMEN

Se diseñó un ensayo clínico experimental, prospectivo, comparativo, longitudinal y aleatorio de abril de 1996 a febrero de 1997, con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de isepamicina en el tratamiento empírico inicial de la sepsis neonatal. Se incluyeron 46 neonatos que ingresaron al servicio de Infectología Neonatal con diagnóstico de sepsis, asignándose en dos grupos en forma aleatoria: el grupo I (24/46) recibió ampicilina más isepamicina, el grupo II (22/46) ampicilina más amikacina; a todos los pacientes se les tomó biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento renal, cultivos y citoquímico de líquido cefalorraquídeo, evaluándose la respuesta clínica a las 48hrs y al finalizar el tratamiento. Se les realizó emisiones otoacústicas al iniciar y al terminar el tratamiento. Se utilizó la prueba de *chi* cuadrada y la prueba de probabilidad exacta de Fisher.

La infección predominó en el sexo masculino, las manifestaciones clínicas mas frecuentes fueron fiebre, ictericia, distensión abdominal y rechazo a la vía oral.

Hubo mejoría clínica en el 100% de los pacientes en ambos grupos a las 48hrs. No hubo diferencia significativa en cuanto a ototoxicidad y nefrotoxicidad, por lo que se podría considerar a la isepamicina como una opción en el tratamiento empírico inicial de la sepsis neonatal.

INTRODUCCION

La sepsis neonatal sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad a pesar del desarrollo de nuevos antimicrobianos de amplio espectro y de los adelantos tecnológicos en el manejo de terapia intensiva (1, 2, 3).

En los Estados Unidos de Norteamérica en los últimos 50 años, la frecuencia de sepsis neonatal no ha variado en forma significativa, se reportan de 1 a 8 casos por 1000 nacidos vivos cifras que se incrementan de 3 a 5 veces en los recién nacidos de pretérmino (1-2). En el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) de la ciudad de México la frecuencia de sepsis neonatal es de 1 a 4 por cada mil nacidos vivos. En otras unidades de cuidados intensivos neonatales en México, se reportan de 9 a 36 casos de sepsis por cada 100 egresos (3).

La tasa de mortalidad por sepsis neonatal varía de 13 a 45% según la población estudiada, en México es del 23 al 65% (3,4).

Es bien conocido el hecho de que los neonatos presentan inmadurez fisiológica del sistema humoral y celular, entre los que destacan niveles bajos de complemento sérico, disminución en la quimiotaxis, fagocitosis, opsonización, adherencia disminuida de neutrófilos y falta de anticuerpos tipo específico, factores que se encuentran aún más disminuidos en el recién nacido de pretérmino, lo que predispone a un mayor número y severidad de infecciones (5).

Existen dos patrones de enfermedad en relación al tiempo de presentación, la sepsis de inicio temprano y la de inicio tardío. La primera se presenta como una enfermedad multisistémica durante los primeros 4 días de vida extrauterina y usualmente existe el antecedente de una o varias complicaciones perinatales (ruptura prematura de membranas, fiebre en la madre, etc.) u otros datos de infección como parto séptico o traumático, hipoxia neonatal, etc. El factor más significativo asociado con la presencia de sepsis y su mortalidad, es el bajo peso al nacimiento, existen otros factores como son: el sexo, donde predomina en los varones con una relación de 2:1, nivel socio económico bajo, etc. La sepsis de inicio tardío ocurre a partir del quinto día de vida extrauterina con datos sistémicos de sepsis o meningitis, esta se puede adquirir en el cunero o después del alta hospitalaria en aquellos recién nacidos sin problemas de prematuridad o sin antecedentes de complicaciones obstétricas.

Los microorganismos responsables de la sepsis temprana se adquieren del aparato genital femenino durante el nacimiento, la mortalidad se reporta entre el 15 y 50%. En tanto que en la sepsis neonatal de inicio tardío los microorganismos pueden ser adquiridos ya sea en el aparato genital materno durante el nacimiento o a través del personal que labora en el cunero al cuidado del recién nacido (contacto humano) o por equipo y material contaminado. La mortalidad es del 10 al 20% (5-7).

Debido a que el porcentaje de aislamiento del germen en hemocultivo es bajo (10-20%), los antecedentes perinatales, las manifestaciones clínicas y alteraciones hematológicas son útiles para el diagnóstico.(5)

Los microorganismos responsables varían según las diferentes áreas geográficas. La bacteriología de la infección es similar en Estados Unidos y Europa del Este donde predomina el *Streptococcus* del grupo B y *E. coli* (5). En países menos industrializados los patógenos predominantes son los bacilos entéricos incluyendo *E. coli* y *Klebsiella* etc. Antes de la introducción de las sulfonamidas y las penicilinas, los cocos gram positivos, particularmente el *Streptococcus* del grupo A, fue el responsable de la mayoría de los casos de sepsis neonatal, después de la introducción de la penicilina los bacilos gram negativos fueron la causa predominante de infección bacteriana grave en el recién nacido, los índices de mortalidad son mas altos cuando se trata de éstos microorganismos (21).

El éxito en el manejo, depende del diagnóstico temprano y el inicio del antimicrobiano apropiado. En general, la terapia inicial debe incluir cobertura contra cocos gram positivos particularmente contra *Streptococcus* del grupo B y *Listeria monocytogenes* y principalmente contra enterobacterias gram negativas lo cual va a depender de la susceptibilidad en cada unidad en donde se labore.

En el momento actual, los aminoglucósidos que más se utilizan son amikacina o gentamicina asociados a ampicilina. En las pasadas tres décadas, los aminoglucósidos han sido utilizados como el tratamiento de elección en la sepsis neonatal, por su amplio espectro contra bacilos gram negativos, son bactericidas, actúan directamente sobre la subunidad ribosomal bacteriana 30S y 50S para inhibir irreversiblemente la síntesis proteica (8) alcanzando concentraciones séricas de 1 a 5 veces los MBC 90 de algunos bacilos entéricos (5).

No obstante, se reportan cada vez con mayor frecuencia la emergencia de cepas resistentes a éstos. Hay tres mecanismos conocidos por los cuales las bacterias gram negativas desarrollan resistencia a los aminoglucósidos: 1) Por mutación ribosomal, causando alteración en el sitio de unión de los antibióticos en el ribosoma, por lo que el aminoglucósido no se une a ellos. 2) Cambios en la superficie proteica de la célula, que evitan la entrada de la droga dentro de las células. 3) Por la presencia de enzimas productoras de plásmidos o Factor R que se encuentran en la membrana celular bacteriana que inactivan por medio de adenilación, acetilación y fosforilación a los aminoglucósidos (8). El exacto mecanismo de este tipo de resistencias no es claro (4, 8). Se han utilizado varias estrategias para disminuir las resistencias mediadas por plásmidos, esta relacionado en parte con el volumen del antibiótico que se utiliza. La resistencia antibiótica en situaciones clínicas es más frecuente como resultado de enzimas extra cromosómicas (4,8).

La isepamicina es un nuevo aminoglucósido de reciente introducción con una actividad *in vitro* superior a la amikacina, es mas estable a las enzimas inactivadoras de aminoglucósidos en comparación con amikacina o gentamicina, etc.(13,16). Hay estudios clínicos que demuestran un potencial más bajo de nefrotoxicidad de isepamicina que con la amikacina cuando se aplica a dosis bajas una vez al día (13,14,15,16), tiene una vida media más larga (13), y una actividad *in vitro* similar a la amikacina contra bacilos aerobios gram negativos (16).

Los aminoglucósidos pueden inducir daño renal, al lesionar las células del túbulo proximal, disminuyendo su eliminación renal (8,9,10), esto es mas frecuente en pacientes con alteración renal previa. Usualmente la nefrotoxicidad es leve y reversible, es dosis dependiente (8). La inmadurez de la función renal neonatal particularmente en prematuros hace que el recién nacido sea susceptible a daño renal. Numerosos factores intervienen en el daño inducido por los aminoglucósidos inherentes al antibiótico (toxicidad intrínseca, vía de administración, etc.) y aquellos relacionadas al huésped (edad de vida extrauterina, sensibilidad, etc.) y otras en relación con la patología (anoxia neonatal, hipoperfusión renal, dificultad respiratoria, ventilación mecánica, hiperbilirrubinemia, fototerapia, etc), terapia concomitante (diuréticos, indometacina u otros antibióticos particularmente glucopéptidos y cefalosporinas).

Otro efecto colateral importante es la ototoxicidad, que puede ser a nivel coclear o vestibular (8). El daño vestibular se asocia mas con gentamicina y tobramicina; mientras que el daño coclear es mas frecuente con amikacina (8). Un posible factor de riesgo para desarrollar ototoxicidad es el uso concomitante de diuréticos, que origina una disminución del volumen extracelular, ocasionando niveles séricos altos del aminoglucósido, después de una dosis normal. La ototoxicidad es irreversible (8,11). En años recientes la introducción de emisiones otoacústicas ha facilitado la detección de hipoacusia en forma temprana en estos pacientes.

Otro efecto adverso es el bloqueo neuromuscular similar al que se produce por agentes bloqueadores convencionales ocasionando parestesias y debilidad de los músculos respiratorios llevando a depresión respiratoria, no obstante este ocurre en raras ocasiones (8).

Se ha reportado en diferentes estudios que la isepamicina tiene un menor porcentaje de ototoxicidad comparado con otros aminoglucósidos (36). La isepamicina se ha utilizado tanto en adultos como en niños, en infecciones causadas por enterobacterias, principalmente con localización en vías respiratorias inferiores, intra-abdominales, piel, tejidos blandos y vías urinarias complicadas (35), incluso se ha demostrado un efecto postantibiótico similar al de gentamicina y netilmicina contra cepas de *E. coli* (35).. Tiene una eficacia clínica similar o superior a otros aminoglucósidos. En infecciones de adquisición intrahospitalaria causadas por enterobacterias acetiladoras (24-28).

Los ensayos clínicos en niños han evidenciado que existen diferencias importantes en la farmacocinética de isepamicina en neonatos y adultos. Estudios realizados en neonatos han mostrado un perfil farmacocinético diferente; concentración plasmática en relación al tiempo de administración mayor, menor concentración máxima plasmática y vida media más larga. Los resultados de estos estudios sugieren un régimen pediátrico de isepamicina de 7.5 mg / kg /dosis cada 24hrs en neonatos menores de una semana y 7.5 mg/kg dosis cada 12hrs.intravenoso en neonatos mayores de una semana con función renal normal (29).

Cuando se administra por vía intravenosa puede causar flebitis en el 2 al 3% de los casos, hay algunos estudios donde se informa que es menos nefrotóxica y ototóxica que amikacina (36), el bloqueo neuromuscular se presenta con una frecuencia similar al resto de los aminoglucósidos (30-31).

JUSTIFICACION

Los aminoglucósidos asociados a un beta-lactámico son el tratamiento de elección en el manejo empírico inicial de la sepsis neonatal. La amikacina se ha utilizado en el Instituto Nacional Pediatría (INP) en los últimos 10 años. No obstante, debido al incremento en las resistencias mayor a un 30% para las enterobacterias que con mayor frecuencia causan esta entidad, se hace indispensable el evaluar la eficacia y seguridad de otros antimicrobianos.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad de isepamicina más ampicilina vs amikacina mas ampicilina en pacientes menores de un mes con diagnóstico de sepsis que ingresaron al servicio de Infectología Neonatal del Instituto Nacional de Pediatría.

HIPOTESIS ALTERNA

El esquema ampicilina mas isepamicina es igual o más eficaz que la asociación ampicilina mas amikacina en el tratamiento empírico inicial de la sepsis neonatal.

HIPOTESIS DE NULIDAD

La asociación ampicilina mas isepamicina es menos eficaz que la asociación ampicilina mas amikacina en el tratamiento empírico inicial de la sepsis neonatal.

CLASIFICACION DEL ESTUDIO

Experimental
Prospectivo
Longitudinal
Aleatorio
Comparativo.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- Insuficiencia renal y/o hepática.
- 2.- Administración de antimicrobianos 72 hrs. previas al ingreso del estudio.
- 3.- Malformaciones aparentes del sistema nervioso central o de vías urinarias.
- 4.- Meningitis.

METODOLOGIA

Se realizó un estudio comparativo, aleatorio, con investigador cegado en recién nacidos que ingresaron al servicio de Infectología Neonatal del Instituto Nacional de Pediatría del primero de abril de 1996 al 28 de febrero de 1997..

Se incluyeron 46 pacientes con diagnóstico de sepsis con base a : antecedentes - (ruptura prematura de membranas > 18hrs., fiebre materna, etc.) tres o mas de los siguientes datos clínicos : rechazo a la vía oral, fiebre o hipotermia, vómito, pobre respuesta a estímulos, distensión abdominal, etc. y alteraciones hematológicas sugestivas de proceso infeccioso (leucocitosis, leucopenia, neutropenia, relación banda / neutrófilos > de 0.2, trombocitopenia).

Los pacientes se asignaron en forma aleatoria en dos grupos ,el grupo I recibió ampicilina mas isepamicina, el grupo II recibió ampicilina y amikacina. La ampicilina a dosis de 100 mg / kg / día intravenoso (IV) cada 12hrs., en menores de una semana y cada 8 hrs. en mayores de una semana y amikacina a dosis de 7.5 mg / kg / dosis IV cada 12 hrs. en menores de una semana y 7.5 mg / kg / dosis IV cada 8hrs en mayores de una semana o bien ampicilina a la dosis indicada más isepamicina a dosis de 7.5 mg / kg / dosis cada 24hrs en menores de una semana IV y 7.5 mg / kg / dosis cada 12 hrs por vía intravenosa en mayores de una semana con una duración del tratamiento de 10 a 14 días.

A todos los pacientes se les tomó al ingreso biometría hemática completa, química sanguínea, hemocultivo, urocultivo, coprocultivo, citoquímico y cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR), así como cultivos de otros sitios dependiendo de cada caso en particular (secreción conjuntival, pleural, articular, dérmica, etc.) . La respuesta clínica se evaluó a las 48hrs y al finalizar el tratamiento.

Se consideró :

FALLA CLINICA:

A la persistencia de signos y síntomas clínicos, así como empeoramiento de los mismos, posterior a las 48 hrs. de haber iniciado el tratamiento

MEJORIA CLINICA:

A la disminución o desaparición de los signos y síntomas clínicos de sepsis a las 48 hrs. después de haber iniciado el tratamiento antimicrobiano.

CURA CLINICA:

A la remisión de los signos y síntomas al terminar el tratamiento.

CURA BACTERIOLOGICA:

A la negativización del cultivo a las 48hrs. después de haber iniciado el tratamiento antimicrobiano.

FALLA BACTERIOLOGICA:

A la persistencia de hemocultivo positivo a las 72hrs de haber iniciado el tratamiento antimicrobiano.

RECAIDA:

A la reaparición del mismo microorganismo después de haberse negativizado el cultivo.

REINFECCION:

A la persistencia de un microorganismo diferente al que se aisló al inicio en el hemocultivo.

Se consignó cualquier reacción adversa que pudiese haber ocurrido durante el tratamiento como diarrea, exantema máculo papular, etc., así como cualquier alteración en los exámenes de laboratorio.

Para evaluar la función renal se tomó creatinina previo al inicio del tratamiento y una vez por semana hasta que finalizó el mismo.

Se consideró efecto nefrotóxico a la elevación de creatinina de 0.5 o más en relación a la inicial.

La evaluación audiológica se valoró con la realización de emisiones otoacústicas en los primeros tres días de ingreso al estudio y al finalizar el tratamiento.

El tamaño de la muestra se calculó en base a la siguiente fórmula : $N = 1.96 \left(\frac{p \times q}{e^2} \right)$, en donde p es la frecuencia observada del evento (sepsis neonatal) y q, es la frecuencia no observada del evento, 1.96 como constante y e^2 el error esperado.

ANALISIS ESTADISTICO

Para evaluar las diferencias en las distribuciones de cada factor estudiado se utilizó la prueba de *chi* cuadrada o bien la prueba de probabilidad exacta de Fisher, en caso de valores esperados pequeños en alguna de las celdillas .

Se consideró como significativo un valor de probabilidad < 0.05 .

En todos los casos se solicitó autorización firmada por el padre o tutor.

RESULTADOS

De los 46 pacientes que se incluyeron en el análisis 24 / 46 (52%) correspondieron al grupo I (isepamicina mas ampicilina) y 22 / 46 (48%) al grupo II (amikacina mas ampicilina). Tabla 1.

Las mediana de edad en el grupo I fue de 7 días con límites de 1 a 33 días y de 3 días en el grupo II con límites de 1 a 29 días de vida extrauterina; 15 de sexo masculino del grupo I y 16 en el grupo II. Tabla 2.

Las manifestaciones más frecuentes fueron : fiebre en 37/46 (80%), ictericia en 31/46 (67.4%), rechazo a la vía oral 28 / 46 (60%), distensión abdominal 23 (50%)

Tabla 3.

En la biometría hemática a su ingreso se encontró una mediana de leucocitos de 13,300/mm³ con límites de 5,100 a 29,400/mm³, la mediana de plaquetas fue de 236,431/mm³ con límites de 26,000 a 760,000/mm³.

Se aisló *Klebsiella pneumoniae* en dos pacientes 4.3% sensibles a ambos aminoglucósidos.

La duración del tratamiento fue de 10 días en ambos grupos. Hubo curación clínica en el 100% de los pacientes en ambos grupos, con remisión de las manifestaciones clínicas a las 48 hrs. en todos los casos. Tabla 4

Las pruebas de funcionamiento renal evidenciaron elevación de la creatinina en un paciente del grupo I (2.6%) en contraste con tres niños (6.5%) del grupo II. Del grupo II un paciente presentó incremento en la alanino-transferasa comparado con 2 (4.6%) del grupo I. Estas alteraciones se normalizaron en todos los casos al finalizar el tratamiento. Tabla 5.

En tres pacientes (6.5%) del grupo I y en dos del grupo II (4.6%) se evidenció hipoacusia de leve a profunda al finalizar el tratamiento no existiendo diferencia significativa entre ambos grupos. Tabla 6.

DISCUSION

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la mediana de edad, hubo mayor frecuencia de sepsis neonatal en el sexo masculino lo que coincide con otros estudios reportados en la literatura (1,2,3), lo cual ha sugerido la posibilidad de un factor ligado al sexo en huéspedes susceptibles (5), Washburn y Schlegel han postulado la presencia de un gen en el cromosoma X responsable de ésta predisposición (5).

Bonadio y cols. encontraron en un estudio realizado a 455 niños con edades de 0 a 8 semanas como datos mas fidedignos de infección cambios en la perfusión periférica y pobre esfuerzo respiratorio (5), en esta revisión los signos más frecuentes fueron fiebre e ictericia en un 80% y 67.4% respectivamente. En cuatro programas donde se incluyeron 455 niños la fiebre fue el signo más frecuente (5), lo que es similar a lo que se observó en este estudio (5). Hay estudios clínicos que demuestran un menor grado de nefrotoxicidad de isepamicina comparado con amikacina (13, 16,17), en este estudio no existieron diferencias significativas con respecto a nefrotoxicidad.

Hubo curación del 100% de los pacientes de ambos grupos a las 48hrs. con una mortalidad del 0% lo que traduce una buena respuesta clínica. No se observaron efectos colaterales en ningún grupo.

Takuda y colaboradores en un estudio demostraron que el grado de ototoxicidad inducida por isepamicina era mucho menor que con amikacina (34), en este estudio no hubo diferencia significativa en cuanto a ototoxicidad.

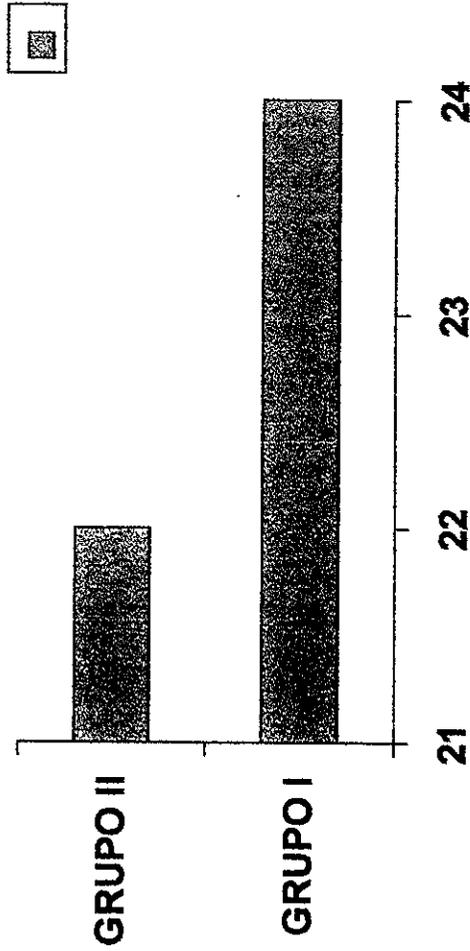
La isepamicina en el recién nacido es segura cuando su administración es de acuerdo a la dosis que se recomienda, con monitoreo cuidadoso particularmente en niños de bajo peso, hipoxemia o disfunción renal.

CONCLUSION

En este estudio se concluyó que la combinación ampicilina-isepamicina es tan efectiva y segura como el tratamiento convencional con ampicilina y amikacina, tiene la ventaja de que por su vida media larga se puede administrar una vez al día. Los efectos colaterales (ototoxicidad y nefrotoxicidad) son similares a los descritos para otros aminoglucósidos (13 ,34).

Por lo que constituye una opción en el tratamiento empírico inicial de la sepsis neonatal.

AMPICILINA-AMIKACINA
Vs.
AMPICILINA-ISEPAMICINA



Grupo I 24 52% Ampicilina más Isepamicina
 Grupo II 22 48% Ampicilina más Amikacina
TABLA 1.

**AMPICILINA-AMIKACINA VS AMPICILINA-ISEPAMICINA
EN EL TRATAMIENTO
EMPIRICO INICIAL DE LA SEPSIS NEONATAL**

Características demográficas

	GRUPO I n=24	GRUPO II n=22
EDAD (mediana)	7 (1-33)	3 (1-29)
GENERO		
Masculino	15/24	16/22
Femenino	9/24	6/22
EVOLUCION (días)	2	1
FOCO INFECCIOSO	3/24	3/22

TABLA 2..

**AMPICILINA-AMIKACINA VS AMPICILINA-ISEPAMICINA
EN EL TRATAMIENTO EMPIRICO INICIAL DE LA
SEPSIS NEONATAL.**

SIGNOS Y SINTOMAS

Signos y Síntomas	No.	(%)
Fiebre	377/46	80
Ictericia	31/46	67.4
Distensión abdominal	23/46	50
Rechazo a la vía oral	28/46	60
Hipotermia	18/46	39

TABLA. 3

**AMPICILINA - AMIKACINA VS AMPICILINA-
ISEPAMICINA EN EL TRATAMIENTO EMPIRICO
INICIAL DE LA SEPSIS NEONATAL**

Resultados

Mejoría clínica

Tratamiento	No.	(%)
Grupo I	24/24	100
Grupo II	22/22	100
TOTAL	46/46	100

TABLA 4

**AMPICILINA-AMIKACINA VS AMPICILINA-ISEPAMICINA
EN EL TRATAMIENTO EMPIRICO INICIAL DE LA
SEPSIS NEONATAL.**

LABORATORIO:

	Grupo I		Grupo II		<i>p</i>
	n	%	n	%	
Creatinina	0	0	1	2.2	0.5217
Urea	3	6.5	7	15.5	0.179
Acido úrico	0	0	1	2.2	0.52
Bilirrubina directa	1	2.2	0	0	0.478
Bilirribina indirecta	6	13.04	6	13.04	0.86
AST/TGO	0	0	3	6.5	0.133
ALT/TGP	1	2.2	2	4.4	0.53

AST: Aspartato amino trasferasa

ALT: Alanino amino trasferasa

TABLA. 5.

**AMPICILINA-AMIKACINA VS AMPICILINA-ISEPAMICINA
EN EL TRATAMIENTO EMPIRICO INICIAL DE LA
SEPSIS NEONATAL**

Nefrotoxicidad

	Incremento en la creatinina		
	Si	No	<i>P</i>
GRUPO I	1/24	23/24	---
GRUPO II	0/22	22/46	---
TOTAL	1/46	46/46	0.521

TABLA 6.

**AMPICILINA- AMIKACINA VS AMPICILINA-
ISEPAMICINA EN EL TRATAMIENTO EMPIRICO
INICIAL DE LA SEPSIS NEONATAL.**

Efectos secundarios

Tratamiento	Con hipoacusia		Sin hipoacusia		P
	n	%	n	%	
Grupo I	3/24	6.5	21/22	45.5	—
Grupo II	2/24	4.3	20/22	43.7	—
TOTAL	5/24	10.8	41/46	89.2	0.54

TABLA. 7

BIBLIOGRAFIA.

1. Klein J. Neonatal sepsis. *Seminariy Pediatric Infectious Disease*. 1994; 5 :3-8.
2. Gladstone I., Ehrenkran R., Edberg S., et al. A ten year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty year experience . *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1990;9:819-825
3. Calderón J., Arredondo G. Karchmer K. et al Conceptos actuales en infectología perinatal, Méndez Cervantes, Edo. México. 1988 :285-295.
4. Saltigeral P., Fernández E. Mercedes M. , et al. Sepsis neonatal: correlación entre antecedentes perinatales y agentes causales *Review. Infectious Pediatric* 1993;6:51-54.
5. Klein J., Marcy S. Bacterial sepsis and meningitis in Remington JS. ; *Infectious Disease of the fetus and Newborn Infant* (ed 4) Philadelphia .PA, Saunders. 1995 835-890.
- 6 Soman M., Green B., Dailinf J. Risk factors for early neonatal sepsis. *American Journal Epidemiology*. 1985,121: 712.
- 7 Powell K., Marcy S. Laboratory aids in evaluation of neonatal sepsis in Remingtons *Infectious Diseases of the fetus and Newborn* (ed 4) .Philadelphia, PA, Saunders . 1995 ;1223-1241.
8. Angela M., Ristuccia, Bruke A., Cunha. The Aminoglycosides. *Medical. Clinics of North America*. 1982;66(1):303-312.
9. Hewitt W.L. Gentamicin toxicity in perspective. *Postgrand. Medica Journal*. 1974:505-55.
10. Kose K, J.C. et al. Nephotoxicity of gentamicin . *Investigation*. 1974:30-48.
11. Terese Finitzo-Hieber, Ph. D. Prospective controlled evaluation of auditory fundation in neonates given netilmicin of amikacin. *The Journal Pediatrics*. 1985:106(1):129-136.
12. Bhutta Z.A., Yusuf-k.. Neonatal Sepsis in Karachi factors determinig autoimmune and mortality. *Journal of Tropical Pediatric*. Apr, 1997;43(2):65-70.
13. Yuji Yoshiyama et al. Influence of circadian-stage-dependent dosing-schedule on nephrotoxicity and pharmacokinetics of isepamicin in rats. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Sept 1993;37 (9):2042-2043.
14. Kovarick, J.M., I.M. Hoepelman, and J. Verhoef. 1989 Once-daily aminoglycoside administration. *New Strategies for and lo drug*. *Eur. J Microbiology Infect. Dis*. 8.761-69.

15. Rankin, L. I., F.C. Luft, M.N. Yum, R.S.Sloan, C.B. Dinwiddie, Jr, and L.L. Isaacs. **Comparative nephrotoxicity of SCH21420 and Amikacin in rats.** *Antimicrobial Agents Chemother.* 1979;16:491-494.
16. Yuji Yoshiyama, et al. **Temporal variation in Nephrotoxicity of low Doses of Isepamicin in rats.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Ma.* 1996;40(3):802-806.
17. Miller G.H., Sabatelli F.J., Naples L. et al. **The changing nature of aminoglycoside resistance mechanisms and the role of isepamicin- A new broad spectrum aminoglycoside.** *Journal Chemother* 1995;7 :31-43.
18. Toltzis P. Blumer . **Journal antibiotic- resistant Gram-Negative : bacteria in the critical care Setting.** *Pediatric Clinical North America.* 1995; 42. 687- 702.
19. Miller G. Sabatelli F., Hare R. et al. **Survey of Aminoglycoside Resistance Patterns.** *Dev Ind Microbiol.* 1980; 28.282-288
20. Jones R.N. Isepamicin (SCH 21420.1-N-HAPA) Gentamicin B: **Microbiological Characteristics Including Antimicrobial Potency and Spectru of Activity.** *Journal Chemother* 1995;7 .7-16.
21. Neu H. Fu K. 1-N HAPA Gentamicin B.A. **New Aminoglycoside Active Against Gentamicin Resistant Isolates- Activity Compared to other Aminoglycosides.** *Journal Antibiotic* 1978;31.358-393.
22. Miller G.H., Sabatelli F.J. Naples L. **The Most Frequently occurring Aminoglycoside Resistance Mechanims- Combined Results Of Surveys in Eight Regions of the World.** *Journal Chemother* 1995; 7: 17-30.
23. Barr W.H. Colucci R. Radwanski E. **Pharmacokinetics of Isepamicin.***J Chemother* 1995;7:53-61.
24. Vovi M. Velluti G. **Comparison of the Efficacy and Safety of Isepamicin and Amikacin in the Treatment of Acute Lower Respiratory Tract Infections Caused by Gram-Negative Organism.** *Journal Chemother* 1995;7:137-140.
25. Leal del Rosal P.**The Efficacy and Safety of Isepamicin Compared with Amikacin in the Treatment of Intra-Abdominal Infections.** *Journal Chemother* 1995;7:143-148.
26. Sturm. W. **Isepamicin versus Amikacin in the treatment of urinary tract infection .** *Journal Chemother* 1995; 7: 149-154.
27. Rodriguez E. Esparza S. Morfin R. **Comparasion of the efficacy and Safety of Isepamicin and Amikacin in the treatment of skin and skin structure infections.** *Journal Chemother ;1995 : 7:155-160.*

28. Petrikkos G. Giamarellou H. Tsagariki C. Evaluation of the Efficacy and Safety of Isepamicin in the Treatment of Various Bacterial Infections. *Journal Chemother* 1995;7:161-173.
29. Seaglone F, Vigano A. Colucci R. Pharmacokinetics of Isepamicin in Pediatric Patients. *Journal Chemother* 1995;7:63-69
30. Schering-Plough Research. Informational material for the Investigational New Drug Isepamicin Sulfate (Sch 21420). Libery Corner, NY:Schering-Plough, 1990:16-17.
31. Yoshiyama Y, Nishikawa S, Sugiyama T, et al. Influence of Circadian-Stage-Dependt Dosing Schedule on Nephrotoxicity and Pharmacokinetics of Isepamicin in Rats. *Antimicrobial Agents Chemother* 1993;37:2042-2043.
32. Méndez I, Namihira D, Moreno L. El protocolo de Investigación. Lineamientos para su elaboración y análisis Edit. Trillas 1988.
33. Reynaga J. Material de apoyo para la Enseñanza de la Estadística Descriptiva y Analítica. U.N.A.M. Octubre 1995.
34. Takumida, M., I. Nishida, M. Nikaido, K. Hirakawa, Y. Harada and D. Bagger-Sjoback. Effect of dosing schedule on aminoglycoside ototoxicity: comparative cochlear ototoxicity of amikacin and isepamicin. *ORL. Journal Oto-Rhino-Laryngology*. 1990; 52. 341-349.
35. Suzuki, K., M. Horiba Nagata. Pharmacokinetic and clinical studies on isepamicin in chronic complicated urinary tract infection using early single dose treatment. *Jpn. Journal Antibiotic*. 1990;43: 1649-1659.
36. Minguez, F., M. Agra, S. Luruena, C. Ramos and J. Prieto. Postantibiotic effect of isepamicin compared to that of other aminoglycosides. *Drugs Experimental Clinics Reserch*. 1990, 16 :231-251.