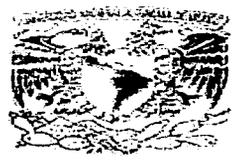


11237  
147

autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcionado

NOMBRE: Angelica Lopez Olvera  
FECHA: 23-06-2003  
FIRMA: [Signature]



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

SUBDIRECCIÓN GENERAL MEDICA  
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
JEFATURA DE SERVICIOS DE INVESTIGACION

HOSPITAL REGIONAL PRIMERO DE OCTUBRE

TESIS PARA OBTENER DIPLOMA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

**EVALUACIÓN DE LA EFICIENCIA, TOLERANCIA Y SEGURIDAD DE CEFEPIME VS  
CEFTAZIDIME-AMIKACINA EN EL TRATAMIENTO DE SEPSIS NEONATAL.**

PRESENTA

Médico: ANGELICA LOPEZ OLVERA

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. JUAN ALVA VALDÉS  
COORDINADOR DE PEDIATRIA

Dra. JETZAMIN GUTIERREZ MUÑOZ  
INFECTOLOGO PEDIATRA

1  
2003

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

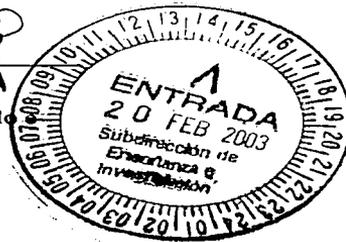
**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

**APROBACIÓN DE TESIS**

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Juan Alva Valdés**  
Coordinador de pediatría y asesor de tesis.

  
\_\_\_\_\_  
**Dra. Jetzamin Gutierrez Muñoz**  
Asesor de tesis

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Enrique Núñez González**  
Coordinador de capacitación de desarrollo  
Investigación.  
Del Hospital Primero de Octubre.



  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Alejandro Mondragón Sánchez**  
Jefe de Investigación

**SUBDIRECCIÓN MÉDICA**

19 FEB 2003

H.P. REG. 1º. DE OCT. COORDINACIÓN  
DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## INDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
MATERIAL Y METODOS.....	2
RESULTADOS.....	7
DISCUSIÓN .....	8
CONCLUSIONES.....	14
BIBLIOGRAFÍA.....	15

**Dios no nos hubiera dado la  
capacidad de soñar sin antes  
darnos la oportunidad de convertir  
nuestros sueños en realidad.**

**B. Franklin**

## 1.-Introducción

La sepsis es mucho más frecuente en el periodo neonatal que en otras etapas de la vida, la inmadurez inmunológica característica del neonato es quizá uno de los principales motivos. Los factores de alto riesgo para la presencia de infecciones bacterianas en los neonatos, la presencia de ruptura de membranas, fiebre materna, corioamnionitis, y funisitis. (1)(2) Sepsis neonatal se ha definido como un síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de infección acompañado de bacteremia en el primer mes de vida con o sin hemocultivo positivo. (1) En la actualidad la sobre-vida de recién nacidos cada vez más pequeños de bajo y muy bajo peso al nacer, los procedimientos invasivos, y la virulencia de los gérmenes multi-resistentes, influyen entre otras cosas en la presión selectiva ocasionada por sobre-exposición a los antibióticos, han contribuido a aumentar la tendencia de los casos de sepsis neonatal (2)(3) En Estados Unidos de Norteamérica se presenta en 1 a 8 de cada 10,000 nacidos vivos, la mortalidad varia del 10 al 40%; en México las bacterias Gram-negativas son los agentes causales mas frecuentes de infección sistémica y se reportan de 9 a 36 casos de sepsis por cada 100 egresos y la mortalidad varia del 23 al 65 %.(1)(3) En nuestro país la sepsis neonatal es una de las principales causas de morbi-mortalidad neonatal, en especial originada por bacterias Gram- negativas. En el Hospital Regional 1ro de Octubre que es un centro hospitalario de 3er nivel de atención, la mortalidad neonatal se ha estimado en hasta un 30 por cada 100 nacidos vivos y de estos en la unidad de terapia intensiva neonatal se reporta 60 por cada 100 ingresos y hasta un 80% tienen diagnóstico de sepsis neonatal(13) Los principales agentes etiológicos causales de Sepsis Neonatal son Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, y Staphylococcus epidermidis. incluso en el año 2000 se presentó un brote de Sepsis neonatal severa por Enterobacter Cloacae con una tasa de ataque y mortalidad de 100 % (4)(9)(1-4) La sepsis neonatal se ha clasificado en temprana cuando se presenta desde el nacimiento hasta los 4 días y tardía cuando se presenta posterior a los 5 días de vida, siendo el tiempo de presentación un factor para sospecha de gérmenes etiológicos; y el cuadro clínico puede considerarse muy variado.(2) La sepsis neonatal temprana tiene un curso clínico grave, fulminante y multisistémico siendo su complicación más frecuente la neumonía; la sepsis tardía es de curso lentamente progresivo y focal, su complicación más frecuente es la meningitis, los agentes etiológicos más frecuentes en sepsis temprana están relacionados con los gérmenes colonizantes o contaminantes del tracto genital de la madre y sobre todo Gram-negativos del tipo enterobacterias (Escherichia coli, Enterococcus sp.) y

algunos Gram-positivos (*Streptococcus del grupo B*) en México este último es poco frecuente, (1)(4) En sepsis tardía los agentes etiológicos se relacionan más bien al tipo de flora hospitalaria e implica los siguientes gérmenes en nuestra unidad hospitalaria *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* y, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida sp.* (9) además de las condiciones de susceptibilidad del neonato a las infecciones por su condición inmunológica el principal mecanismo de transmisión de las bacterias es a través de las manos de los familiares o del personal que los asiste, seguido de la contaminación de equipos y materiales utilizados, así como el uso indiscriminado de antibióticos.(2) Las manifestaciones clínicas se han podido explicar gracias al mejor conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad; el punto clínico se ha llamado SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) conjunto de signos y síntomas compatibles con sepsis haya o no cultivo positivo según el American Collage of Chest (1) sin embargo otras lesiones tales como quemaduras, pancreatitis y traumatismos extensos pueden originarlo; Las manifestaciones clínicas son múltiples e inespecíficas y no existen datos patognomónicos en este proceso debido a la gran variabilidad de entidades nosológicas que afectan al neonato y que comparten la sinología con sepsis, las principales manifestaciones clínicas que sugieren sepsis son: ictericia, rechazo a la vía oral, distensión abdominal, distermias, dificultad respiratoria, diarrea, crisis convulsivas, vómito, apnea, hepatomegalia y esplenomegalia.(2)(3) En los últimos años se han comprendido mejor los mecanismos fisiopatológicos en general el proceso inflamatorio es originado por el componente antigénico de la membrana celular de las bacterias que estimulan a macrófagos, linfocitos y células endoteliales para producir citosinas pro-inflamatorias, como interleucina -1 (IL1), IL-2 y el factor de necrosis tumoral (FNT) (2)(6)(11).La generación de metabolitos vasoactivos del ácido araquidónico, prostaglandinas y tromboxanos participan de manera decisiva en la des-regulación vasomotora de la sepsis y el choque séptico (1)(6)(8) El laboratorio es un apoyo diagnóstico importante, y aunque ningún análisis bioquímico disponible hasta el momento tiene una especificidad del 100%, como concepto general las pruebas negativas descartan la infección con mucho más precisión que la que tiene una prueba positiva para establecer infección; Dentro de los parámetros para-clínicos dada la poca especificidad y sensibilidad de las determinaciones de laboratorio se han agrupado en "scores" los más citados están en relación de leucocitos inmaduros /totales > 0.2, recuento de leucocitos < 5,000/mm, y > a 30,000, aumento de la proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG). El hemocultivo es el estándar de oro para el diagnóstico de sepsis neonatal sin embargo el índice de positividad es habitualmente

bajo siendo recomendable la toma de hemocultivos seriados.(1)  
(12) El diagnóstico se hace sobre la base de los antecedentes perinatales el cuadro clínico y los resultados de laboratorio.

**Antibióticoterapia:** El manejo de antibióticos sigue siendo el pilar en el manejo de la sepsis neonatal y a pesar del desarrollo de mejores antibióticos, la morbi-mortalidad no ha disminuido significativamente y la aparición de cepas resistentes es alarmante, ha sido controversial el inicio del tratamiento antibiótico empírico y se basa en el concepto de clasificación de sepsis neonatal temprana y tardía, para garantizar la cobertura anti-microbiana en el neonato séptico los esquemas utilizados en nuestra población van desde betalactámicos asociados a aminoglucósidos, cefalosporinas de 2ª y 3ª generación asociado a aminoglucósidos, glicopéptidos asociados a cefalosporinas y últimamente carbapénicos asociados a glicopéptidos.(12)(19) Las ventajas del inicio de un esquema empírico son muchas y están enfocadas a abatir la morbi-mortalidad, sin embargo las desventajas de unos y otros esquemas han sido varias dentro de las cuales se encuentran reacciones de hipersensibilidad, alteración de la función renal y/o hepática, inducción de resistencias bacterianas, inducción de las resistencias bacteriana y por lo tanto falla terapéutica por cepas resistentes. En nuestra unidad hospitalaria la falla terapéutica a los esquemas convencionales ha estado presente siendo modificado el esquema en forma temprana con cefalosporina de tercera generación más aminoglucósido (ceftazidima -amikacina) incluso llegando al manejo de carbapenémico. La amikacina es un antibiótico familia de los aminoglucósidos que bloquea la síntesis de proteínas bacterianas uniéndose a la fracción ribosomal bacteriana 30 S y 50 S. La administración parenteral tienen poca penetración en los líquidos transcelulares y en LCR es limitada los antibióticos de esta familia no se metabolizan en el organismo y se eliminan por filtración glomerular. la coadministración con cefalosporinas potencia el efecto inhibidor de la fracción ribosomal 30 S cubre un espectro de gérmenes tales como: Staphylococcus aureus metilcilino sensible, Staphylococcus epidermidis, Moraxella catharralis, E. Coli, Klebsiella sp, Enterobacter sp, Salmonella sp, Shigella sp, Serratia marcescens, Proteus Vulgaris, P aueruginosa, Haemofilus influenzae, Yersinia enterocolitica. (8)(12) Ceftazidima es un antibiótico de la familia de las cefalosporinas, los integrantes de esta familia tienen en su estructura química un anillo β-lactámico que determina la actividad antibacteriana de estos compuestos, su mecanismo de acción es la inhibición la síntesis del péptidoglicano de la pared celular, penetran bien los tejidos sin embargo en LCR es variable, sin embargo las cefalosporinas de tercera generación tienen mejor penetración, estos son eliminados por vía renal en

general son compuestos de baja toxicidad, sin embargo se describen dentro de efectos tóxicos posibles, depresión de la medula ósea y hepatitis.<sup>(5)</sup> cubre un espectro de gérmenes tales como *Streptococcus A, B, C, G, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus* metilicilino-sensible, *Staphylococcus epidermidis, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Moraxella Catharralis, E. coli, Klebsiella sp, Enterobacter sp, Serratia marcenscens Proteus mirabilis, Providencia sp, Morganella sp, Citrobacter sp, P. aueruginosa, Haemofilus influenzae, Yersinia enterocolitica, Clostridium no difficile* y *Xantomonas maltophilii*. (8) Cefepime: Siendo este último una cefalosporina de cuarta generación que cubre el mismo espectro de microorganismos con poca inducción a la resistencias por una baja inducción en la expresión de betalactamasas (7)(8).ha sido utilizado en la edad pediátrica para el tratamiento de infecciones de vías respiratorias bajas, infección de vías urinarias, en piel, como peritonitis y actualmente su utilización se encuentra en pacientes con neutropenia y fiebre. su espectro abarca gérmenes tales como *Streptococcus A, B, C, G, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus metilicilinosensible, Staphylococcus epidermidis, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Moraxella Catharralis, E. coli, Klebsiella sp, Enterobacter sp Serratia marcenscens, proteus mirabilis, Providencia sp, Morganella sp, Citrobacter sp, P., aueruginosa, Haemofilus influenzae, Yersinia enterocolitica, Burkholderia cepacia* y *peptostreptococcus sp*. Es estable a la hidrólisis de muchas de las betalactamasas identificadas y codificadas por plásmido, aunque es menos activa contra especies de *Pseudomonas* y *Xantomonas maltophila*

Aprobado por la FDA en 1996 para su uso en en adultos y edad pediátrica; de administración parenteral con eliminación principal por vía renal con un tiempo de vida media de 2 a 3 horas, la concentración media en el plasma depende la dosis de administración (22) **tabla 1**

TABLE 1 Average Plasma Concentrations in µg/ml of Cefepime and Derived Pharmacokinetic Parameters (±SD), Intravenous Administration

Parameter	Cefepime HCl		
	500 mg IV	1 g IV	2 g IV
0.5 h	38.2	78.7	163.1
1.0 h	21.6	44.5	85.8

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLE 1 Average Plasma Concentrations in  $\mu\text{g/ml}$  of Cefepime and Derived Pharmacokinetic Parameters ( $\pm\text{SD}$ ), Intravenous Administration**

Parameter	Cefepime HCl		
	500 mg IV	1 g IV	2 g IV
2.0 h	11.6	24.3	44.8
4.0 h	5.0	10.5	19.2
8.0 h	1.4	2.4	3.9
12.0 h	0.2	0.6	1.1
$C_{\text{max}}$ , $\mu\text{g/ml}$	39.1 (3.5)	81.7 (5.1)	163.9 (25.3)
AUC, h- $\mu\text{g/ml}$	70.8 (6.7)	148.5 (15.1)	284.8 (30.6)
Number of subjects (male)	9	9	9

metabolizado en N-metilpirrolidin (nmp) el cual es convertido en N-oxide siendo la eliminación por vía renal sin cambios hasta en un 85% por lo que pacientes renales y hepatopatas requieren ajustes en la dosificación.<sup>(7)(27)</sup> Contraindicado en pacientes sensibles a cefalosporinas, penicilinas y otros antibióticos betalactámicos, las precauciones consideradas es en la vigilancia de actividad de protrombina en pacientes con falla hepática y renal, así como en estados de desnutrición.<sup>(22)</sup> Los efectos adversos reportados son: > 1% reacciones locales (3.0) 5 % flebitis, rash y dolor en el sitio de aplicación, otros menores al 1 % incluyó colitis, diarrea, fiebre, náusea, moniliasis, prurito, vómito y vaginitis. Hasta ahora no existen estudios que evalúen el uso de cefepime en sepsis neonatal sin embargo se considera dados los resultados con otras entidades nosológicas en edad pediátrica considerando el perfil de seguridad reportado en adultos y niños.<sup>(7)(20)(27)</sup>

Cefepime ha demostrado una respuesta clínica adecuada para el tratamiento de pacientes pediátricos con neumonía de hasta 88 % contra ceftazidima de 75 % la alta mortalidad de neonatos con sepsis neonatal hacen pensar en mejores posibilidades terapéuticas para los que los agentes bacterianos tienen menor resistencia.

## 2.-Material y métodos

Se realizó un estudio experimental, aleatorizado, controlado, abierto y comparativo en pacientes que ingresaron a la terapia

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

intensiva neonatal y unidad de cuidados intermedios neonatales del Hospital Regional Primero de Octubre, con diagnóstico de sepsis divididos en dos grupos, con la finalidad de comparar 2 esquemas de tratamiento en sepsis neonatal temprana y tardía. Con el objetivo de demostrar la eficacia, tolerancia y seguridad de cefepime para su uso en sepsis neonatal y disminuir la mortalidad neonatal por esta patología.

El grupo 1 lo constituyeron 11 pacientes de 30 a 35 semanas de edad gestacional cumplida con diagnóstico de sepsis, que al momento del diagnóstico no presentaron malformaciones congénitas, insuficiencia renal y/o hepática. Se les administró cefepime como monoterapia antimicrobiana a dosis de 60 mg/kg/día dividido en 2 dosis o ajustada según niveles de creatinina sérica por un periodo mínimo de 5 días y máximo de 10 días, por vía intravenosa en infusión de 30 minutos, diluida en solución glucosada al 5 % en una concentración de 40 mg/ml; el grupo 2 lo constituyeron 9 pacientes de 30 a 35 semanas de gestación cumplida con diagnóstico de sepsis que al momento del diagnóstico no presentaron malformaciones congénitas, insuficiencia hepática y/o renal se les administró ceftazidima-amikacina, se administró ceftazidima a dosis de 100 mg/kg/día en 2 o 3 dosis según edad gestacional corregida, por un periodo mínimo de 5 días y máximo de 10, por vía intravenosa, en infusión de 30 minutos, diluida en solución glucosada al 5 % en una concentración de 50 mg en 1 ml; y amikacina a 12 mg/kg/día ajustada a la edad gestacional por un periodo mínimo de 5 días y máximo de 7, por vía intravenosa administrada en 30 minutos diluida en solución glucosada al 5 % a una concentración de 5 mg/ml. Antes del inicio del tratamiento se informó a los padres o responsables del paciente, obteniendo la autorización bajo una forma de consentimiento a los padres de los neonatos ingresados en el estudio respetando las normas de la declaración de Helsinki.

Se consideraron como *criterios de inclusión*: todos los neonatos de 30 semanas de gestación a 44 SDG (según capurro y ballard) con sepsis neonatal temprana y tardía y que al momento del diagnóstico no presenta insuficiencia renal o hepática.

Se consideraron *criterios de exclusión* pacientes menores de 30 semanas de gestación o mayores de 44 (por capurro y clifford), recién nacidos con malformaciones congénitas y aquellos que presentaban insuficiencia renal y hepática al momento del diagnóstico.

Considerándose como criterio de suspensión del fármaco la presencia de crisis convulsivas que desencadenaran Status epiléptico ó la presencia de cualquier reacción adversa que

podría poner en peligro la vida del paciente y la persistencia del cuadro clínico que obligue a cambiar el tratamiento.

Para su evaluación se consideró definir como falla terapéutica: persistencia bacteriológica del germen, empeoramiento clínico del paciente a las 72 horas, persistencia de alteración en los parámetros de laboratorio establecidos para evaluación.

éxito terapéutico: cura bacteriológica mejoramiento clínico a las 72 horas o antes, normalización de alteración en los parámetros establecidos para evaluación.

eficiencia: como la capacidad del fármaco para lograr el efecto de cura bacteriológica y clínica.

tolerancia: como la mínima presencia de efectos adversos que no obligan a la suspensión del fármaco.

seguridad: ausencia de efectos que provoquen daño uni o multiorgánico que ponga en peligro la vida del paciente.

Se utilizó para la obtención de datos una cedula de recolección de datos por paciente en la cual se reportó

los factores de riesgo para sepsis neonatal como intrauterinos y extrauterinos realizando el seguimiento desde la detección de sepsis, se monitorizaron signos clínicos (signos vitales, aspectos gastrointestinales, neurológicos, dermatológicos, metabólicos y hemodinámicos) y paraclínico al primer, tercer y sexto día del proceso séptico dentro de los que incluyeron valores gasométricos, pruebas de función hepática, biometría hemática química sanguínea, depuración de creatinina, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación, examen general de orina, electrolitos séricos, hemocultivo y aspirado bronquiales en quienes ameritaron ventilación mecánica.

Método estadístico: se realizó codificación de variables e estas fueron vertidas sistema Office 2000 Excel, se aplicó para procesamiento de datos estadístico en el programa SPSS 8.0 con un modelo de regresión logística paso a paso un análisis preeliminar . utilizando como variable dependiente mortalidad para cada grupo, realizando comparación con chi-squar pearson y prueba exacta de fisher.

### 3.-resultados

se incluyeron 20 pacientes recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal que cumplieron los criterios de inclusión , II

pacientes se incluyeron en el grupo 1 y 9 en el grupo 2 de los cuales 11 fueron del sexo femenino y 9 del sexo masculino predominando los recién nacidos pretérmino con promedio de edad gestacional corregida de 30 a 35 SDG constituyendo el 55 % del grupo de estudio hasta el momento, los factores condicionantes para sepsis fueron: dependientes de la edad y procesos respiratorios inherentes que ameritaron procedimientos de invasión por requerir ventilación mecánica en un 40 % del total del grupo, además de asociarse ruptura de membranas de más de 48 horas en el 25 % del grupo y utilización de catéteres en el 86 % del grupo

La seguridad de cefepime vs Amikacina - Ceftazidime no tuvo diferencias significativas al comparar la muerte como variable dependiente presentando un valor estadístico con chi -suar - pearson de  $p=0.822$  y prueba exacta de Fisher de 1. tabla 2

Tabla 2. MORTALIDAD DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SEPSIS, TRATADOS CON CEFEPIME vs CEFATZIDIME /AMIKACINA.

Grupo	vivos	fallecidos	total
Grupo 1	9	2	11
Grupo 2	7	2	9
total	16	4	20

Fuente: Registros clínicos del servicio de UCIN del Hospital Primero de Octubre.

La tolerancia y eficiencia en un modelo de regresión logística paso a paso en análisis preliminar con variables representativas como edad gestacional, peso, uso de ventilación mecánica, ruptura de membranas, frecuencia cardiaca basal, leucocitos basales, plaquetas basales, PCR Y VSG basales, hemocultivo no presentó significancia estadística en este estudio proyectado a 50 pacientes por grupo al completarse la muestra deberá realizarse un análisis de interacciones y categóricos. los efectos adversos encontrados por grupo son: el de mayor frecuencia, palidez, seguido de rash y distensión abdominal sin ser significativas entre cada una; por lo que cefepime demuestra tolerancia similar a ceftazidime- amikacina. tabla 3

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla 3. EFECTOS ADVERSOS REPORTADOS EN LOS PACIENTES NEONATOS CON DIAGNOSTICO DE SEPSIS TRATADOS CON CEFTAZIDIMA-AMIKACINA VS CEFEPIME.**

Efectos adversos	Grupo 1	Grupo 2	total	%
Rash	1	0	1	5%
Palidez	1	2	3	35%
Lividez	0	0	0	0
Equimosis	1	0	1	5%
Irritabilidad	0	0	0	0
Nausea	0	1	1	5%
Flebitis	0	0	0	0
Crisis convulsiva	0	0	0	0
Distensión abdominal	2	0	2	5%

Fuente: Registros clínicos del servicio de UCIN del Hospital Primero de Octubre.

La eficacia se evaluó por regresión logística la cual no reveló diferencia significativa, la eficacia entre ambos esquemas de antibioticoterapia evaluó el comportamiento de las celulas blancas. Constituyendo el 55 % del total de los pacientes quienes demostraron como dato de sepsis leucocitocis o leucopenia predominando el segundo, mostrando una recuperación de las cifras normales a las 72 horas en el grupo 2 a diferencia del grupo 1 que alcanzo recuperación a las 148 horas. **Tabla 4** Otro parámetro presentado como dignóstico de sepsis fue la presencia de trombocitopenia o trombocitocis encontrándose en un 65 % de los pacientes mostrando mínima recuperación a las 72 horas para ambos grupos. **Tabla 5**

**Tabla 4. COMPORTAMIENTO DE LEUCOCITOS EN PACIENTES NEONATOS CON DIAGNOSTICO DE SEPSIS TRATADOS CON CEFTAZIDIMA-AMIKACINA VS CEFEPIME.**

	Lecocitos basales grupo 1	A las 72h	Lecocitos basales grupo 2	A las 72 h
Leucocitocis	3	1	2	0
Leucopenia	3	2	3	0
Total	6	3	5	0

Fuente: Registros clínicos del servicio de UCIN del Hospital Primero de Octubre.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

**Tabla 5 COMPORTAMIENTO PLAQUETARIO EN PACIENTES NEONATOS CON DIAGNOSTICO DE SEPSIS TRATADOS CON CEFTAZIDIMA-AMIKACINA VS CEFEPIME.**

	Grupo 1 basal	A las 72 h	Grupo 2 basal	A las 72 h
Trombocitopenia	6	5	3	3
Trombocitocis	1	0	3	2
Total	7	5	6	5

Fuente: Registros clínicos del servicio de UCIN del Hospital Primero de Octubre.

La fiebre, hipotermia, polipnea, taquicardia y la Pco2 menor de 20, datos de SRIS fueron evaluados estadísticamente para determinar la eficacia, dentro de los mencionados predominó la fiebre y polipnea en ambos grupos de estudio, siendo menos presente la hipotermia, la mejoría clínica en base a estos parámetros para ambos grupos, fué dentro de las 72 horas, presentando normalidad hasta en un 95 % sin mostrar significancia estadística de mejoría para algún grupo. **Tabla 6, tabla 7.**

**Tabla 6. SIGNOS BASALES ENCONTRADOS EN PACIENTES NEONATOS CON DIAGNOSTICO DE SEPSIS TRATADOS CON CEFEPIME VS CEFTAZIDIME VS AMIKACINA**

Signos basales	Grupo 1	Grupo 2	Total	%
T >38	7	5	12	60%
T <36	0	2	2	10%
Fc >160	4	2	6	35%
Fr >6	8	6	14	70%
PcO2 >20	6	4	10	50%

Fuente: Registros clínicos del servicio de UCIN del Hospital Primero de Octubre

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

Tabla 7. SIGNOS ENCONTRADOS A LAS 72 HORAS DE TRATAMIENTO EN PACIENTES NEONATOS CON DIAGNOSTICO DE SEPSIS TRATADOS CON CEFEPIME VS CEFTAZIDIME - AMIKACINA

Signos basales	Grupo 1	Grupo 2	Total	%
T>38	1	0	1	5%
T<36	0	0	0	0
Fc>160	2	1	3	15%
Fr>60	0	1	1	5%
PcO2	0	1	1	5%

Fuente: Registros clínicos del servicio de UCIN del Hospital Primero de Octubre

Durante el estudio se aislaron los siguientes germen es : *Staphilococcus epidermidis*, *stapylococcus auricularis*, *enterobacter cloacae*, *klebsiella*, siendo el más frecuente *Staphilococcus epidermidis* hasta en un 38 %, seguido de *Enterobacter* en un 30 %. Cabe mencionar que no se nos reportó unidades formadoras de colonias para cada hemocultivo reportado como positivo, tabla 8 la sensibilidad reportada por antibiograma todos reportaron algún grado de sensibilidad para cefepime constituyendo el 100 % de sensibilidad in vitro para este, mientras que tres fueron sensibles a ceftazidime y tres a amikacina constituyendo un 23 % y el resto se reportaron con sensibilidad intermedia y resistente a ceftazidima-amikacina.

La eficacia clínica y bacteriológica se presentó en 81.8 % para el primer grupo, siendo fallida en dos pacientes y para el segundo grupo fue de 77 % siendo fallida en 2 pacientes. Por lo que la eficacia no es estadísticamente significativa entre ambos grupos siendo de (p.0.6) para cefepime y (p.0.8) para amikacina ceftazidime.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla.8.GERMENES AISLADOS EN PACIENTES NEONATOS CON DIAGNOSTICO DE SEPSIS EN LA UCIN DEL HOSPITAL PRIMERO DE OCTUBRE.

Germen	Grupo 1	Grupo 2	Total
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	2	5
<i>Staphylococcus auricularis</i>	1	2	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	2	4
<i>Klebsiella P</i>	1	0	1

Fuente: Registros clínicos del servicio de UCIN del Hospital Primero de Octubre

#### 4-discusión

la sepsis neonatal sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en nuestro país, no excluyéndose nuestra unidad hospitalaria, la elevada mortalidad y el desconocimiento temprano del germen justifica el inicio del tratamiento antimicrobiano en forma empírica considerando los factores asociados y los gérmenes asociados al clasificar en sepsis temprana o tardía, sin embargo las resistencias bacterianas son un factor determinante para el fracaso del tratamiento por lo que se continúan buscando nuevas alternativas de tratamiento, Cefepime como cefalosporina de cuarta generación que se caracteriza por su estabilidad y baja afinidad frente a betalactamasas y en contraste con otras cefalosporinas en que la resistencia puede ser de una sola mutación, la resistencia para cefepime requiere de varias etapas de mutación a generado que se enfoque su estudio con otras entidades nosológicas.(15) sin hacer menos la relevante tarea médica de reducir las resistencia bacteriana con un uso justificado de antibióticos. Hasta ahora no existen artículos que evalúen el uso de cefepime en sepsis neonatal, sin embargo existen estudios para su uso en pediatría los cuales se han orientado al tratamiento de neumonía nosocomial, neutropenia y fiebre, así como peritonitis secundaria a diálisis peritoneal, con respuesta favorable al evaluar su eficacia, seguridad y tolerancia. En la ciudad de México existen múltiples estudios en el tratamiento de neumonía nosocomial donde se evalúa la eficacia y tolerancia de cefepime versus el tratamiento convencional con ceftazidime, siendo satisfactoria la respuesta tanto para ceftazidime como

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

para cefepime concluyendo que la eficacia y tolerancia es similar en ambos grupos por lo que ofrece otra opción de tratamiento en monoterapia.(17) Estudios similares más recientes (18) demuestran que cefepime es más efectivo que ceftazidime en el tratamiento de la neumonía nosocomial en una unidad de cuidados intensivos donde se demostró que la cura bacteriológica y clínica fue más temprana con cefepime, nuestro estudio en forma preliminar demuestra que cefepime como tratamiento en sepsis neonatal obtiene resultados similares que ceftazidime- amikacina. Su uso en neutropenia y fiebre en pacientes oncohematológicos se considera actualmente como tratamiento de primera elección en monoterapia intravenosa con resultados satisfactorios y mínimos efectos adversos, satisfactorio en neutropenia complicada por su excelente actividad contra *Streptococcus viridans* y *Pneumococo* (21) Estudios comparativos de cefepime vs ceftazidime en el tratamiento empirico de fiebre y neutropenia en niños con cancer demuestran eficacia clínica y bacteriológica de un 74% para cefepime contra un 70% para ceftazidime.no reportándose efectos adversos que obligaran el cambio de antibiótico y solo reportándose un rash como único efecto adverso (22) siendo ajustadas la dosis en pacientes con alto riesgo nefrotóxico por uso de algunos tratamientos de quimioterapia.

En los estudios realizados para la evaluación de efectos adversos se describen cefaleas (2.4 %), nausea (1.85 %) rash (1.8 %) y diarrea(1.7%), sin diferencias estadísticamente significativas respecto a otras cefalosporinas, como la ceftazidime excepcionalmente se ha descrito la aparición de reacciones anafilácticas y estados convulsivos hasta ahora reportándose en la literatura solo dos casos de neurotoxicidad aguda asociada a su uso en insuficiencia renal y dosis altas. Por lo que cabe enfatizar su uso en este tipo de pacientes ajustada a dosis de función renal, aunque hasta ahora es controverial las dosis utilizadas según la función renal. En nuestro estudio los efectos adversos asociados en cefepime fueron mínimos y no obligaron a la suspensión del antibiótico dentro de estos encontramos palidez en dos pacientes mientras que en un paciente con ceftazidime-amikacina hubo transaminasemia hasta 3 veces el valor normal(16)

Las consideraciones microbiológicas de cefepime para bacterias Gram-negativas, Gram-positivos, *Pseudomonas* se continuan demostrando que las concentraciones mínimas inhibitorias son alcanzadas a las 12 horas de iniciado el tratamiento a dosis optimas de 2 g para adultos . Se considera 4.3 mg/ml x MIC para alcanzar actividad bactericida. En nuestro estudio las MIC reportadas se encuentran en 3 mg/ml con las dosis usadas comentadas para este estudio.(19)(20) el perfil

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

microbiológico actual reportado como susceptibilidad *in vitro* muestra un actividad similar in vivo demostrándose siguiente porcentaje de susceptibilidad para *Enterobacter sp* 99.1 % con MIC de 2 a 4 mg/ml , *E Coli* 99.8 % con .75mg/ml *K.pneumonie* 97 %con 3 a 8 MIC mg/ml, *Klebsiella sp* 98 %con 2 a 6 MIC 2 a 6 mg/ml(23)(24) si bien la actividad in vitro no siempre traduce respuesta clínica positiva es primordial usar la guía de terapia antimicrobiana y realizar vigilancia estrecha clínica.

La eficacia clínica de cefepime en el tratamiento de sepsis neonatal fue de 88.8 % y la clínica para ceftazidime-amikacina fue de 77 % con valor estadístico mencionado en resultado por lo que este estudio preliminar reporta que tanto ceftazidime-amikacina y cefepime son una eficaz y segura alternativa en el tratamiento de sepsis neonatal, sin embargo continuaremos con el estudio hasta alcanzar la muestra de 100 pacientes.

#### 5.- conclusiones preliminares:

Dentro de la antibiòticoterapia tradicional y la antibiòticoterapia en estudio hasta ahora no muestra significancia estadística en cuanto a seguridad, tolerancia, y eficiencia. Por lo que hasta ahora en estudio preliminar ofrece una alternativa en el tratamiento de sepsis neonatal como monoterapia.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 6.-bibliografía

[1]. -Sola A.et al. Cuidados especiales del feto y el recién nacido, editorial Cientifica Americana, vol. 1; 2001:716:748.

[2].-Gómez, G.,. Danglot. Temas de actualidad sobre el recién nacido, editorial Distribuidora y Editora Mexicana vol 1; 1997:219:241

[3].-Cloherty, J.,.et al.Manual de cuidados neonatales, editorial Masson 3ra edición 1999:306:338.

[4].-Carrillo, H., ET,Sepsis y choque séptico; Clinicas de Norteamérica de neonatología,2002:155:225.

[5].-Thomas,E.,young MD.Neofax editorial médica panamericana 2001 5:27

[6].-Carcillo, J., .et al Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. critical care 2002-. vol.30 num.6

[7].-Mosby's Drug Consult 2002 cefepime hydrochloride. <http://mdconsult/122584518/1/3198.html>.

[8].-Romero, RA., Microbiología y Parasitología humana. 2da edición Editorial Medica Panamericana 200:258:262.

[9].-Registros Epidemiológicos de Hospital Regional Primero de Octubre del año 2000:2001

[10].-Lefering, R., Neugebauer,EA., Steroid controversy in sepsis and septic shock a meta-analisis crit care med 1995;23:1294-303

[11].-Huttner, KM., Bevins, CL. Antimicrobial peptides as mediators of endothelial host defense. Pediatr Res 1999; 45: 785-94.

[12].-Pikering, B.,Gerber Informe del Comité de enfermedades infecciosas de la American Academy of Pediatrics. Red Book 25 edición; editorial panamericana 2002.513

[13].-Anuario Estadístico 2001. Hospital Regional Primero de octubre ISSSTE

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

[14].-Alva, VJ., Medina, HC., Gutiérrez, MJ., Sepsis Neonatal por *E. cloacae* Memorias de Congreso Interamericano de Infectología Pediátrica 200/1 P.40.

[15].-Becerril, PR.,Reyes, BE., Contreras, ME., Estudio Comparativo entre cefepime y ceftriaxona en neumonías de pacientes pediátricos. Rev. enfermedades infecciosas en pediatria,1999;12(50)314:321

[16].-Saurina, M., Vera, M., Pou, J., cols. Estatus epiléptico no convulsivo secundario a cefepime a dosis ajustadas en enfermos con insuficiencia renal crónica..Rev. Casos Clínicos Nefrología 2002;20(6)1-4

[17].-Rivera, ME., Serna, I., Estudio comparativo de cefepime y ceftazidima en el tratamiento de la neumonía grave de pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos. Rev.Asoc Mex Med Crit t Ter Inter. 1998;12(5):176-179.

[18].-Revilla, RE., Molinar, RF., Baltasar,TJA., Cefepime versus ceftazidima en el tratamiento de la neumonía nosocomial. Rev,Asoc Mex Crit y Ter Int 2001;15(1): 22-26

[19].-Ta,Vincent.H.,Mckinnon,P.,  
Cols.Pharmacodynamics of cefepime in patients with Gram-negative infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Sep 2002;50(3):425-428

[20].-Ambrose, PG., Owens.RC., Pharmacodynamic considerations in the treatment of moderate to severe pneumothorax infections with cefepime. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. March 2002;9(3):445-453,

[21].- Walter, T., Hughes, D., Bodey, G., 2002 Guidelines for The Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients With Cancer. Clinical Infectious Diseases March 2002;34:730-51

[22].-Jeffrey,L.,Blumer, PHD.,Review of the pharmacokinetics of cefepime in children.Pediatric infect Dis J 2001;20:337-42

[23].-John S. Bradley, M.D., The Safety and efficacy of cefepime in Pediatrics., Pediatrics infectious Disease Journal 2001;20:329-30

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

[24].-Rober, E.,Kessler, PHD.,Cefepime microbiologic profile and update, Pediatrics infectious Disease Journal 2001;20:331-6

[25].-Walter, T., Hughes, D., Bodey, G., 2002 Guidelines for The Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients With Cancer. Clinical Infectious Diseases March 2002;34:730-51

[26].-Comparative study of cefepime versus ceftazidime in the empiric treatemen of peditrics cancer patients with fever and neutropenia. Clinical Infectious Diseases March 2001;20:362-9

[27].-Goodman, G.et al Bases farmacológicas de la terapéutica, editorial McGraw-Hill interamericana vol 2;1996;1141

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN