

**UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIAS
EMPRESARIALES**



**FACULTAD DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA
CARRERA DE FARMACIA**

**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE
LICENCIATURA EN FARMACIA**

**Eficacia y Seguridad Terapéutica de Amikacina v/s Penicilina
Cristalina y Gentamicina en el Manejo de la Sepsis Neonatal
Temprana en el Servicio de Neonatología, Hospital Gaspar
García Laviana, Rivas, Nicaragua, 2001**

Autoras:

Katy Avendaño Espinoza

Ana Pastora Quintanilla Fariña

Tutor Metodológico:

Dra. Patricia Cortés

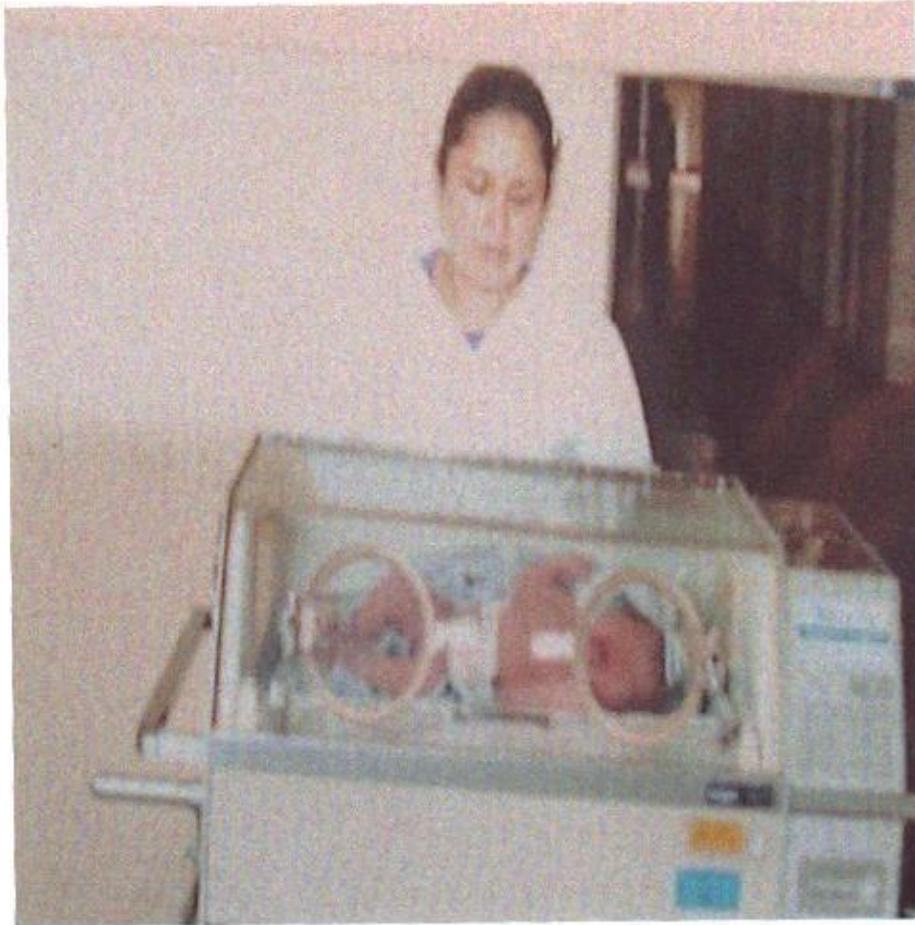
Tutor Científico:

Dr. Oscar Manuel Gómez Jiménez

Vice-Rector UCEM

Managua – Nicaragua

Septiembre 2001



**CADA NIÑO ES UNA PROMESA Y UNA REALIDAD
DE LA PAZ**

ANDRES PASTRANA

INDICE

CONTENIDO	PÁGINAS
Capítulo I	
Introducción	1
Justificación	3
Planteamiento del problema	4
Objetivos	5
Capítulo II: Marco Teórico	
A)- Antecedentes	6
B)- Información Sustantiva	8
C)- Información General	23
D)- Información General del área de estudio	54
Capítulo III: Metodología	64
Capítulo IV: Resultados	74
Capítulo V: Conclusiones y Recomendaciones	122
Capítulo VI: Referencias Bibliográficas	127
Capítulo VII: Apéndices y Anexos	131

DEDICATORIA

A Dios todo poderoso, mi mejor amigo quien permite todo lo que soy.

A mi padre Francisco José Avendaño Hernández, por su abnegación y amor.

A mi madre María Josefa Espinoza Henríquez, quien en la enfermedad me insta a seguir adelante.

A mis hermanos Sergio y Milton, quienes me han apoyado en este camino.

KATY AVENDAÑO ESPINOZA

AGRADECIMIENTO

A Dios que me ha permitido concluir este estudio monográfico.

A mis amigas: Dra. Jackeline Berroterán Mejía y Urania Gómez Castañeda, quienes me han apoyado sin condiciones en la realización de este estudio.

Al Dr. Ervin Ambota por toda la colaboración prestada.

Al personal de estadísticas y del servicio de Neonatología del Hospital Gaspar García Laviana, quienes nos brindaron todo el apoyo necesario para llevar a cabo este estudio.

KATY AVENDAÑO ESPINOZA

DEDICATORIA

A Dios nuestro creador que me dio la vida, la esperanza, la ilusión y la sabiduría, para enfrentar los obstáculos que nos pone la vida.

A mis padres: Francisco Jorge, por todo su amor y comprensión que me ha brindado y muy especialmente a mi madre Ana Clementina (q.e.p.d.) que vive y vivirá siempre en mí ya que su recuerdo me estimula a continuar superándome.

A mi esposo Marcos Antonio que me brinda apoyo y respeto en cada una de mis decisiones.

A mis hijas: Milagro Clementina y Ana Marsella que son el pilar fundamental para alcanzar esta meta y el deseo de continuar adelante.

ANA PASTORA QUINTANILLA

AGRADECIMIENTO

A Dios por permitirme alcanzar otra meta y ver el fruto de los esfuerzos de cada día.

Al Dr. Ervin Ambota y la Dra. Jackeline Berroterán, quienes con mucha paciencia nos brindaron su apoyo en la elaboración de este trabajo.

Al Dr. Oscar Gómez y la Dra. Patricia Corte's por su tutoría en la realización de este trabajo.

A Katy, por haberme permitido trabajar a su lado y compartido toda la etapa de esta investigación.

A nuestros profesores y amigos que me brindaron su apoyo moral y espiritual para la finalización del presente trabajo.

ANA PASTORA QUINTANILLA

RESUMEN

Se realizó un estudio clínico retro-prospectivo orientados a Comparar la Eficacia y Seguridad de la Amikacina como monoterapia y Penicilina Cristalina / Gentamicina como tratamiento tradicional, utilizado en las Sepsis Neonatal Temprana, en los recién nacidos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital de Rivas; durante los periodos correspondido del primer cuatrimestre del año 2000, y el primer cuatrimestre del 2001 respectivamente. La información se recolecto de los expedientes clínicos, de un total de 88 recién nacidos que presentaron Sepsis Neonatal Temprana, y que reunieron los criterios de inclusión para el estudio; a través de encuesta y entrevista preestablecida.

Se utilizaron los fármacos Penicilina Cristalina solución FAM 1.000.000 UI Sulfato de Gentamicina solución ampolla 20mg/2ml. y Sulfato de Amikacina solución ampolla 100mg/2ml. Los cuales se encuentran en la Lista básica de Medicamentos del Ministerio de Salud y por lo tanto son distribuidos por Insumos médicos del MINSA y dispensados por el personal de farmacia de acuerdo al perfil farmacoterapéutico elaborado por los médicos adscritos al servicio de neonatología.

Los factores de riesgo Materno-fetales que se encontró con mayor frecuencia fueron; en relación con los factores maternos predominó la ruptura prematura de membrana mayor de 24 horas (41%), los factores fetales fue la Venoclisis como procedimiento invasivo (62%), sexo masculino (56%). Los datos clínicos que prevalecieron en la mayoría de los casos sepsis fueron; la hepatomegalia, alteraciones neurológicas y trastornos termorreguladores.

En relación con los exámenes de laboratorio de apoyo diagnóstico realizados, y que salieron alterados encontramos biometría hemática completa (BHC) de mayor predominio con un 87 casos de los 88 en estudio, siendo los leucocitos menores de $10.000 \times \text{mm}^3$. Con respecto al esquema de monoterapia (Amikacina) fue administrado a 48 recién nacidos con sepsis neonatal temprana. La vía de administración más utilizada fue la Intramuscular (75%), la dosis fue de 7.5mg y 10mg/kg/dosis de acuerdo a las semanas de gestación de los recién nacidos, la duración del tratamiento predomino en el rango de 7-9 días (44%); la estancia hospitalaria que fue de 7-14 días. El cambio de esquema se realizó en 6%.

La eficacia terapéutica para ambos esquemas resultó ser similar en cuanto a duración de tratamiento, estancia hospitalaria. El cambio de esquema en tratamiento tradicional fue de 30%. En relación con la Amikacina el cambio de esquema sólo se realizó en un 6%.

CAPITULO I: INTRODUCCION

La Sepsis Neonatal es una de las patologías más frecuentes, asociadas a muertes neonatales. En nuestro país ha tenido un comportamiento fluctuante, en los últimos años se ha incrementado el número de casos y representa una de las 10 primeras causas de muerte neonatal, ocupando el tercer lugar de morbilidad infantil general y el segundo lugar de mortalidad general.

La mayoría de las infecciones en el recién nacido ocurren durante los primeros días de vida y pueden ser el resultado de la exposición a microorganismos anteparto, a través de la placenta, transparto o la mayoría de las veces durante la hospitalización por contacto humano, material o equipo contaminado y finalmente por medio de otros miembros de la familia en casa.⁶

Los gérmenes más frecuentes aislados en nuestro medio son los gramnegativos, *klebsiella*, *E. Coli*, *Pseudomona*, *Proteus* y algunos gram positivos como el *Stafilococcus Aureus*.¹³

Debido a este comportamiento etiológico se ha normatizado a través del Programa Materno Infantil del MINSA, Nicaragua, el manejo terapéutico de la Sepsis neonatal Temprana y Tardía. En la Temprana se normatizó la combinación Ampicilina/Gentamicina. Sin embargo se han hecho estudios; uno de ellos es en el Hospital Fernando Vélez Paiz sobre la resistencia paulatina que ofrece la Ampicilina.³

Debido a esto en el Hospital Fernando Vélez Paiz y otras unidades hospitalarias incluyendo el Hospital Gaspar García Laviana, Rivas desde hace más de una década se utiliza la Penicilina Cristalina/Gentamicina, como esquema convencional electivo. Sin embargo en revisiones estadísticas del Hospital Fernando Vélez Paiz de 126 casos tratados como Sepsis Temprana se encontró fracaso terapéutico o cambio de esquemas.^{3,22}

La eficacia de la monoterapia con Amikacina en la Sepsis Neonatal se atribuye a que la mayoría de las infecciones son por agentes etiológicos gram negativos adquiridos en el medio ambiente hospitalario. En muchos hospitales ha surgido cepas de *klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* y *Pseudomonas* resistentes a Gentamicina y Tobramicina.¹⁰

Situación que preocupa altamente debido a las consecuencias que esto lleva tanto para el paciente, familia, medio ambiente hospitalario, costos, etc.

Así mismo que no se posee información acerca del uso de la Amikacina como monoterapia en el manejo terapéutico de los recién nacidos en el centro hospitalario objeto de estudio.

JUSTIFICACION

En Nicaragua la Sepsis Neonatal Temprana es una de las patologías más frecuentes asociadas a muerte Neonatal.

En el Hospital Gaspar García Laviana, Rivas la Sepsis Neonatal Temprana ocupa el quinto lugar como causa de mortalidad infantil.

El esquema de antibióticos utilizados tradicionalmente en esta patología ha sido Penicilina Cristalina más Gentamicina, sin embargo en numerosos estudios se ha demostrado la eficacia monoterapia con Amikacina en la Sepsis Neonatal Temprana.

En el Hospital Gaspar García Laviana, Rivas no existen estudios acerca del uso de Amikacina como monoterapia en el manejo de la Sepsis Neonatal Temprana, lo que nos incentivó a realizar un estudio comparativo que permita establecer la eficacia y seguridad de Amikacina con respecto a Penicilina Cristalina más Gentamicina. El uso apropiado de los antibióticos debe decidirse en relación con los cultivos y la clínica del paciente. El uso apropiado de éstos antibióticos conlleva a una disminución en los costos, resistencia antimicrobiana, efectos tóxicos y a la sobreinfecciones por bacterias insensibles, o por hongos. Por lo tanto reviste de interés conocer el manejo terapéutico y a la vez ofrecer alternativas que permitan un buen desarrollo de los niños.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la eficacia y seguridad terapéutica de la Amikacina como monoterapia v/s Penicilina Cristalina y Gentamicina como esquema tradicional, en el manejo de la Sepsis Neonatal Temprana en el servicio de neonatología del Hospital García Laviana, Rivas, en el período I Cuatrimestre del 2000 y I Cuatrimestre del 2001.

ESPECÍFICOS

- 1.- Identificar los factores de riesgo materno-fetales, manifestaciones clínicas y resultados de laboratorio de apoyo en el diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana.
- 2.- Comprobar la eficacia terapéutica de la Penicilina Cristalina y Gentamicina como esquema tradicional en los recién nacidos con Sepsis Neonatal Temprana en el I Cuatrimestre del 2000.
- 3.- Comprobar la eficacia terapéutica de la Amikacina, como esquema de monoterapia en los recién nacidos con Sepsis Neonatal Temprana en el I Cuatrimestre del 2001.
- 4.- Comparar la eficacia y seguridad terapéutica de esquema de Amikacina v/s Penicilina Cristalina y Gentamicina en el tratamiento de los recién nacidos con Sepsis Neonatal Temprana en ambos cuatrimestre.
- 5.- Identificar los conocimientos, actitudes y prácticas del personal de farmacia del hospital, sobre las Sepsis Neonatal Temprana y su tratamiento, así como el desempeño del Farmacéutico.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

A) Antecedentes

La Sepsis Neonatal es un grave problema de salud pública a escala mundial por sus altas tasas de morbimortalidad²³.

En el Hospital Universitario Luis Razzetti, España se realizó un estudio sobre los factores que influyen en la aparición de Sepsis Neonatal entre 1980 y 1984. Se encontró que el sexo masculino, los niños con un peso entre los 3000 y 3499 gramos y un apgar entre 6 y 8 puntos fueron los más afectados. Los gérmenes más implicados fueron: *Escherichia Coli*, *Enterobacter especies*, y *Klebsiella*.

Estudios realizados en diferentes Centros Hospitalarios en América Latina se han encontrado que en la Sepsis Neonatal ocupa el sexto lugar de hospitalizaciones y muertes neonatales, específicamente la Sepsis Neonatal Temprana, planteándose que los microorganismos cambian de un lugar geográfico a otro y de una sala de neonatología a otro.⁷

En los Estados Unidos la Sepsis Neonatal aporta el 30% de la mortalidad Neonatal desarrollándose en los primeros 10 días de vida afectando al 75% de niños a término y al 90% de niños pretermino, siendo su riesgo cuatro veces mayor que los a término. A pesar del uso de antibióticos la Sepsis tiene un porcentaje mayor del 90%, sin embargo se puede disminuir hasta un 25% mejorando las técnicas de asepsia.

En el Hospital Vargas de México se encontró solo un 5.2% resistencia para la Amikacina, por lo que se sugirió como tratamiento de elección en infecciones nosocomiales para gram negativos.

En Costa Rica, en estudios sobre mortalidad Neonatal se han encontrado tasas de mortalidad alta para Sepsis Neonatal y lo atribuye a que en los últimos años se ha observado creciente resistencia de las bacterias a los antibióticos lo cual parece estar relacionado con el uso u abuso extenso e inapropiado de éstos.⁵

En el Hospital Militar Gorgas de Panamá en 1990, un estudio sobre la correlación entre la Bacteremia y la Sepsis Neonatal reveló que de todos los casos estudiados solo una de 60 nacidos vivos tuvo hemocultivo positivo.

En la facultad de Medicina, Alberto Hurtado del Perú, fue realizado un estudio sobre correlación clínica microbiológica en Sepsis Neonatal, identificándose 20 casos de neonatos con invasión bacteriana con hemocultivos y cultivos de líquido cefalorraquídeo, positivo a bacterias gram negativas. Entre 4,671 nacidos vivos durante 1986; los agentes etiológicos más frecuentes fueron las bacterias gram negativa; *E. Coli* para el grupo de infección temprana y *Klebsiella* para el grupo de infección tardía. Prematuridad y bajo peso al nacer tuvieron una mayor incidencia para Sepsis Clínica.

En Cuba (1989) se demostró en un estudio de 3 años una eficacia de la Amikacina para las Enterobacterias del 97.5 % sin observarse efectos colaterales.²⁹

Estudios realizados por Xiomara Berríos R. en 1984, en el Hospital Fernando Vélez Paiz sobre la eficacia de la Ampicilina y Gentamicina en el manejo de la Sepsis Neonatal Temprana se reflejaron resistencia a la Ampicilina con un 95% de ineficacia.³

Estudio prospectivo realizado por Francisco Moraga A., en el Hospital Fernando Vélez Paiz, de septiembre a noviembre de 1992 evaluando eficacia terapéutica de Amikacina vs. Penicilina Cristalina– Gentamicina en pacientes con Sepsis Neonatal Temprana determino una incidencia de 17.5 x 100,000 nacidos vivos. A pesar de encontrarse datos clínicos de laboratorio sugestivos de Sepsis, así como factores de riesgos asociados el índice de positividad de hemocultivo fue del 17%. La sensibilidad a Amikacina fue 100%.²⁶

En 1991, un estudio realizado por Nieves Sánchez y Martha Pavón en el Hospital Regional Santiago de Jinotepe, donde analizaban la mortalidad del recién nacido de bajo peso al nacer en el servicio de neonatología, se encontró que el grupo tenía asociación marcada con Sepsis Neonatal, teniendo mortalidad de 76.3 por 1,000 nacidos vivos, identificándose la Sepsis y la Asfisia como las principales causas de mortalidad.³¹

Estudios realizados en el Hospital Gaspar García Laviana por Karla Jarquín y Fanny López en el periodo de enero de 1991 a diciembre de 1992 para determinar incidencia de Sepsis Neonatal, revelaron un predominio del sexo masculino.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron hipertermias, el antimicrobiano utilizado fue Penicilina Cristalina y Gentamicina, siendo la letalidad de 1.9%.

En el periodo comprendido de enero de 1997 a mayo de 1998, Douglas Paizano Scarleth Aguirre, realizaron un estudio de factores asociados con Sepsis Neonatal Temprana en el Servicio de Neonatología de Hospital Gaspar García Laviana, el cual determinó que los factores de riesgo encontrados con mayor frecuencia y relacionados con el desarrollo de Sepsis Neonatal Temprana son: ruptura prematura de membrana, infecciones de vías urinarias y fiebre materna. Las manifestaciones clínicas son diversas y no específicas para cada grupo de edad. El manejo terapéutico más utilizado fue Penicilina Cristalina y Gentamicina seguidos a la Dicloxacilina - Amikacina, Cefalexina - Amikacina.

El uso de la Amikacina como monoterapia a través de los años ha mostrado resistencia no significativa. La eficacia de la monoterapia con Amikacina en la Sepsis Neonatal se atribuye a que la mayoría de las infecciones son por agentes etiológicos gram negativos adquiridos en el medio ambiente hospitalario.¹⁰

En muchos hospitales ha surgido cepas como la *klebsiella*, *enterobacter*, *serratia*, *Proteus* y *Pseudomonas* resistentes a Gentamicina y Tobramicina.¹⁰

B) Información Sustantiva

B. 1) Definición

La **Neonatología** es el arte y la ciencia, del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del niño recién nacido.¹⁸

Sepsis: evidencia clínica de infección hematógena con o sin localización en diferentes territorios orgánicos pero sin comprobación de hemocultivos.³⁶

La **septicemia** se define como "La infección diseminada caracterizada por la presencia de signos específicos o no de enfermedad sistémica, con focos infecciosos en uno o más órganos con hemocultivos positivos o no".³⁶

La sepsis neonatal y la meningitis continúan siendo la mayor causa de morbimortalidad en el recién nacido. La etiología, epidemiología y manifestaciones clínicas de estas patologías son similares.⁹

El periodo de la vida con máxima mortalidad es el primer día de nacido y obedece a las Sepsis Temprana. Un coeficiente elevado de mortalidad, caracteriza todo el primer mes de vida; si a estas muertes añadimos las producidas en los últimos meses de gestación, durante el parto, y el alumbramiento.²⁰

B. 2) Clasificación

Para efectos de diagnóstico la Sepsis en el recién nacido, se divide en Sepsis Neonatal Temprana y Tardía.¹⁹

Sepsis Neonatal Temprana: Es la que se manifiesta en las primeras 72 horas de nacido.

Sepsis Neonatal Tardía: Es la que se manifiesta después de las 72 horas de nacido antes de los 28 días.

Otra forma de clasificar las infecciones en el recién nacido es, mayores y menores según la gravedad:²³

- Infecciones menores: son localizadas, resultan superficiales, no graves por sí solas, pero potencialmente tienen la tendencia a generalizarse (septicemia) y sirven de fuente a otras infecciones en otros niños pudiendo dar origen a brotes epidémicos.
- Infecciones mayores: son aquellas infecciones generalizadas o localizadas en un órgano o sistema con gran tendencia a generalizarse, afecta más frecuentemente al prematuro pudiendo ser congénita o adquiridas.

Según el momento de adquisición de la infección, ésta se puede clasificar en:²⁵

9

necesidades nutricionales, limitadas solamente a soluciones de unas cuantas sales minerales; estas bacterias han sido denominadas gérmenes de agua: *Pseudomonas aeruginosa*, *aeromobacter*, *citrobacter*, *flavobacterium*, *serratia*, etc.

- Antenatal: la vía de infección transplacentaria ocurre de preferencia en las enfermedades virales y parasitarias. Sin embargo, se ha descrito en Listerosis, Tuberculosis, Fiebre Tifoidea, Tularemia y también, aunque de muy rara ocurrencia con otras bacterias piógenas. Recientemente se han descrito infecciones secundarias o procedimientos invasivos como la amniocentesis.
- Infección natal o connatal: esta situación se puede producir por vía ascendente hacia el feto, especialmente si hay ruptura prematura de

membranas; el riesgo es mayor mientras mayor sea el tiempo transcurrido de la ruptura al momento del nacimiento. También puede producirse infección con membrana intacta, especialmente si el parto es prolongado o con exceso de maniobras obstétricas. Los gérmenes más frecuentemente aislados son: *E. Coli*, otros Gram negativos y el *Streptococo*.

La otra alternativa de infección connatal es que ésta se adquiera al pasar el feto por el canal del parto, por contaminación con la flora materna vaginal y/o rectal. Los gérmenes más habituales son: *Streptococcus*, *Staphilococcus*, *E. Coli* y otros coliformes pero también pueden existir *listerias*, *gonococcus*, *mycoplasmas*, *clamidia*, etc.

- Infección postnatal o nosocomial: el recién nacido puede ser contaminado por el personal que le atiende, sus padres u otro recién nacido a través de las maderas o por gérmenes del entorno ambiental. El otro cuidado intensivo y los procedimientos invasivos aumentan el riesgo de infección.

La contaminación del neonato por personal médico y aún, por portadores sanos puede ser responsable de epidemias extensas en los servicios de recién nacidos. Una causa importante de infección nosocomial es la infección del equipo existente en las unidades de recién nacidos.

A través de los años se han comprobando numerosas epidemias debido a microorganismos que usualmente son de escasa virulencia y que tienen necesidades nutricionales, limitadas solamente a soluciones de unas cuantas sales minerales; estas bacterias han sido denominadas gérmenes de agua: *Pseudomonas aeruginosas*, *aeromobacter*, *citrobacter*, *flavobacterium*, *serratia*, etc.

El empleo excesivo de antibióticos ha sido un problema que quizás no haya recibido suficiente consideración, y que posiblemente explique muchas diferencias en las infecciones predominantes en distintos medios.³⁵

B. 3) Epidemiología

La incidencia de la Sepsis Neonatal Temprana en EE.UU. va de 1 a 8 casos por 1,000 nacidos vivos, y un tercio de ellos desarrollan meningitis. La incidencia de sepsis neonatal temprana oscila entre 1 a 4 casos por 1,000 nacidos vivos en el ámbito mundial.³⁹

En Nicaragua las infecciones del recién nacido ocupan el tercer lugar de las patologías que más frecuentemente causan enfermedad infantil y la segunda incluidas en las infecciones perinatales de la mortalidad general.¹³

Se han identificados múltiples factores de riesgo en las infecciones neonatales, estos dependen fundamentalmente de trastornos que afectan a la madre y al recién nacido.²⁵

B. 3.1) Factores de Riesgo Materno

- 1- La ruptura prematura de membranas mayor de 24 horas. Se ha visto que el 10.7% de las mujeres desarrollan Corioamnioitis.
- 2- Infección materna alrededor del parto. Se asocia con mujeres en su embarazo hubo colonización cervical de *streptococcus B* hemolítico del grupo B.
- 3- Fiebre materna intraparto, relacionado con Corioamnionitis.
- 4- Otros factores:
 - Hipotensión materna.
 - Taquicardia materna fetal.
 - Infecciones vaginocervicales.
 - Complicaciones obstétricas que conllevan a la anoxia uterina.
 - Gestación amniótico meconial.¹¹

B. 3.2) Factores de riesgo fetal

1. Bajo peso al nacer menos de 2500 gr
2. Prematuridad menor de 37 semanas de gestación.
3. Taquipnea menor de 1 hora.
4. Apgar menor de 5 al minuto de vida.
5. Reanimación del recién nacido.⁷

B.3.3) Factores de riesgo Nosocomial

En estudios realizados se ha encontrado que los factores de riesgo como tal contribuyen a que el 9% de las enfermedades que se presentan en un hospital sea de origen nosocomial, siendo los niños menores de 1 año el grupo de mayor riesgo de infección. Los gérmenes relacionados con estos factores han sido las *Stafilococcus, Aureus, klebsiella, enterobacter y serratia, E. Coli, Pseudomonas, Candida, enterococcus, estreptococo* del grupo b y *bacteroides*.

Los Factores de Riesgo Nosocomial, son:

1. Los relacionados con los cuidados de enfermería, particularmente con los infantes de bajo peso al nacer. Se ha reportado una incidencia del 15% de los casos en las dos primeras semanas de vida.
2. Contaminación con los equipos existentes (instrumentalización).
3. Uso de antibióticos de amplio espectro.
4. Infecciones post-natales relacionado con procedimientos como: cateterización, intubación orotraqueal, venoclisis, sello de agua, otros relacionados con cuidados de enfermera y cirugía.⁷

B.3.4) Factores de riesgo predisponentes para el desarrollo de Sepsis Neonatal relacionados con los antecedentes perinatales del recién nacido.

Es muy importante establecer el diagnóstico de Sepsis adquirida durante el periodo perinatal en el transcurso de la primera semana de vida. Debido al peligro de retraso del diagnóstico se debe clasificar a los lactantes según el riesgo de desarrollo de sepsis tomando en cuenta los antecedentes perinatales como:

Riesgo alto: los lactantes asintomáticos de alto riesgo han de recibir antibiótico terapia empírica en espera de los resultados de los cultivos.

Riesgo medio: se tratan u observan dependiendo del riesgo relativo aceptable para el médico.

Riesgo bajo: serán objetos de valoración y observación una vez que el médico entiende los riesgos únicos y aditivos para diversos antecedentes, es posible idear un enfoque racional para el tratamiento.³⁰

a-) Factores de riesgo materno

1- Ruptura prolongada de membranas y corioamnioítis: la incidencia comprobada de sepsis en recién nacidos de madres con ruptura de membranas de más de 24 horas es de alrededor de 1%. Cuando hay signos y síntomas de corioamnioítis el riesgo de sepsis controlada aumenta de 3 a 5%.

La cavidad amniótica por lo general es estéril. La denominación microbiana de localidad amniótica se refiere a la presencia de un cultivo positivo de microorganismo en líquido amniótico, independientemente de la presencia o ausencia de signo o síntoma de infección, el riesgo que el feto y el recién nacido presenten infección, aumenta proporcionalmente con el periodo de latencia, según algunos autores, al pasar las 24 horas de ruptura de membranas la cifra oscila entre el 5 y 25% de los casos.³⁵

2 – Colonización materna por el estreptococo del grupo B: esta colonización sin otras complicaciones clínicas, conlleva riesgo de Sepsis Neonatal de 0.5 a 1% similar al que plantea la rotura de membranas no complicada.

Tres situaciones de alto riesgo que aumentan la probabilidad de enfermedad neonatal por el Estreptococo del grupo B cuando la madre muestra colonización son:

- Ruptura prolongada de membranas de mas de 18 horas (aumenta el riesgo en 7 veces).
- Fiebre materna (cuadruplicación del riesgo).
- prematurez (aumenta el riesgo 7 veces).

La densidad de colonización materna y neonatal por estreptococos del grupo B es un factor determinante, cuantificado con poca frecuencia pero potencialmente importante de enfermedades invasora. Dillon definió a la colonización neonatal por *Streptococo* del grupo B como el aislamiento de este último a partir de 3 o 4 sitios externos y colonización leve como el aislamiento a partir de 1 o 2 sitios.

Los recién nacidos con colonización de esa tuvieron una tasa de ataque de 5% en todo en los poco colonizados fue 0.4%; sin embargo, la colonización leve puede conducir a infección cuando se acompaña de ruptura prolongada de membranas.⁷

Una importante limitación de la capacidad para tratar infecciones por estreptococo de grupo B después del nacimiento, es que la mayor parte de los casos de enfermedad de inicio temprano se adquiere *in útero*. Se requieren diagnósticos y tratamientos prenatales para controlar por completo la enfermedad por *Streptococo* de grupo B de inicio temprano.³⁵

b-) Factores de riesgo fetales

1-Prematurez: en los prematuros hay deficiencias inherentes en casi todos los sistemas inmunitarios, entre ellos la producción de inmunoglobulinas, complemento, funciones de opsonización y capacidad fagocítica. Después de ruptura prolongada de membranas el riesgo de infección en prematuros es de 8-11 veces mayor que la de lactantes de término los que muestran tasa de ataque de 4-11%.

2- Asfixia Perinatal: en un estudio por St. Geme y colaboradores, una puntuación de Apgar a los 5 minutos menor de 6 en presencia de ruptura de membranas fue un fuerte factor predictivo de Sepsis Neonatal por Corioamnioítis.³⁴

3- Género Masculino: Las observaciones que datan de hace 30 años así como la efectuada durante este decenio confirman que los lactantes masculinos tiene de 2 a 6 veces más probabilidad de presentar sepsis neonatal que las mujeres.

Una hipótesis para explicar esta diferencia es que los factores que regulan la síntesis de inmunoglobulinas pueden estar en el cromosoma X; por lo tanto la presencia de 2 cromosoma X produce mayor diversidad genética a las defensas inmunológicas femeninas.⁷

4- Líquido amniótico fétido o recién nacido fétido: Lo más probable, es que el lactante fétido haya nacido a través de líquido amniótico infectado, quizás por bacterias anaerobias. No obstante, no hay pruebas de que este dato constituya un factor de riesgo aditivo específico para sepsis.⁶

5- Infección de vías urinarias maternas: A menos que se traten y resuelvan antes del trabajo de parto la infección por vías urinarias maternas se

relacionan con mayor riesgo de infección en recién nacidos, quizás al aumentar el peligro del parto prematuro y la tasa de Corioamnioitis.⁹

6- Riesgos añadidos y puntuaciones de investigación: El hecho de que los riesgos señalados son aditivos e inherentes en la decisión clínica de tratar a un recién nacido asintomáticos con base en dichos factores.

B. 4) Etiología

Es frecuente la infección por flora bacteriana inespecífica en todas las salas de neonatología.

La etiología se clasifica de la siguiente forma:

1. Cocos grampositivos.
 - a) *Staphilococcus Aureus*.
 - b) *Staphilococcus epidermidis*.
 - c) *Streptococcus hemoliticos* del grupo A y B.
 - d) *Neumococos*.

2. Cocos gramnegativos.
 - a) *Meningococos*.

3. Bacilos grampositivos.
 - a) *Listeria monocitógenes*.

4. Bacilos gramnegativos.
 - a) Enterobacterias
 - 1) *E. Coli*
 - 2) *Salmonellas*
 - 3) *Klebsiella neumoniae*

- 4) *Proteus*.
- 5) *Serratia*
- 6) *Pseudomona aeruginosa*

- 5. Otros gramnegativos
 - a) *Citrobacter*.
 - b) *Enterobacter*
 - c) *M. Influenzae*
 - d) *Acinetobacter*

- 6. Anaerobios
 - a) *Esporulados*
 - b) *Clostridium Perfringens*
 - c) *No Esporulados*
 - d) *Streptococcus*.
 - e) *Neisserias*
 - f) *Espiroquetas*

Los gérmenes más frecuentes en nuestro medio son en orden de frecuencia:

- a) *Klebsiella*
- b) *E. Coli*
- c) *Pseudomona*
- d) *Proteus Mirabilis*
- e) *Staphilococcus Aureus*
- f) *Streptococcus B* hemolítico del grupo B
- g) Otros son: *Enterococos, listeria monocitógenes*

B. 5) Manifestaciones Clínicas

Los signos y síntomas de Sepsis Neonatal pueden ser muy diversos. No son específicos pero alcanzan importancia por su agrupamiento y contexto. Pueden ser poco numerosos y discretos al principio, suelen reconocerse únicamente por la madre o la enfermera. Pueden ser además sutiles e inespecíficos, el diagnóstico temprano por el clínico depende del alto índice de sospecha ante los diversos factores de riesgo mencionados, los datos más frecuentes desde el punto de vista clínica son:¹⁷

- a- Respiratorias: Estas ocurren en el 90% de los recién nacidos con sepsis: Respiración irregular, cianosis apnea, taquipnea, síndrome de

distrés respiratorio (SDR), incrementos de los requerimientos de oxígeno, datos de neumonía.

b- Gastrointestinales: Alimentación pobre, residuo gástrico mayor del 50% de leche ofrecida, vómito, diarrea, distensión abdominal, ictericia, hepatoesplenomegalia.

c- Distermia: Hipotermia principalmente en el pretermino, el 10% cursa con fiebre.

d- Neurológicos: Hipoactividad, hiporreactividad, letargia, irritabilidad, temblores, convulsiones, fontanela abombada.

e- Piel: Palidez, piel marmórea, petequias, púrpura, escleredema principalmente en el pretermino

f- Acidosis metabólica persistente.

g- Otros Focos Infecciosos: Onfalitis, Conjuntivitis, Impétigo, Neumonía, EDA, etc

B. 6) Complicaciones

1)- Choque Séptico: es una de las complicaciones más importante tanto por su gravedad como por su mortalidad y su frecuencia; especialmente por gérmenes *gram negativos*, *estreptococos agalactae*. Debido a la liberación bacteriana de endotóxicos en la circulación se producen la lesión capilar con el consiguiente edema, así como hipertermia que aumentan las necesidades de oxígeno, factores ambos que dan lugar a hipoxia tisular.

2)- Meningitis Bacteriana: Es la infección bacteriana más temida en el neonato y de evolución temprana debido a su morbimortalidad siendo más elevada aún cuanto más tardía se inicia la terapéutica.

3)- Otras: Hiperbilirrubinemia, Ictericia, etc.

B. 7) Diagnóstico

El diagnóstico de la sepsis neonatal se basa en el juicio clínico y razonamiento del médico. Los signos y síntomas pueden ser vagos y a menudo confusos, la infección bacteriana pueden enmascarse bajo la forma de una Enfermedad metabólica, Distrés Respiratorio, Estrés Ambiental y otras afecciones no infecciosas.³⁹

El médico que se enfrenta a un neonato con posible Sepsis debe orientarse mediante la obtención de una historia perinatal exhaustiva, por aquellos factores que sitúan al neonato en una situación de riesgo elevado, llevando a cabo una exploración física completa con el fin de detectar posible signo de infección, basándose además en la experiencia clínica. En aquellos niños en los que la infección es probable está indicado desarrollar una batería de pruebas de laboratorio.¹⁷

El diagnóstico positivo de sepsis, sólo puede confirmarse por hemocultivos los que deben obtenerse de venas periféricas, arteria umbilical y sangre capilar. Se debe obtener dos o más hemocultivos si se sospecha de sepsis y un hemocultivo en aquellos pacientes críticos, si se observan lesiones cutáneas o de tejidos blandos se deben aspirar para efectuar un extendido y cultivo.⁹

En el recién nacido con diagnóstico probable de sepsis se debe efectuar un recuento leucocitario, el hemograma es el examen de laboratorio que más se ha estudiado en relación con la Sepsis Neonatal, la combinación del análisis del número de neutrófilos inmaduros, el cociente entre el número de neutrófilos inmaduros y el total de neutrófilos, y el recuento plaquetario constituyen los elementos útiles en la actualidad, en ausencia de otro examen.⁶

La serie blanca es la prueba más útil en el diagnóstico de infección, la cifra total de leucocitos tiene un valor limitado, particularmente en las primeras 48 horas de vida; suele señalarse que las cifras superiores a $25000 \times \text{mm}^3$ ó menores de $5000 \times \text{mm}^3$ son subjetivas de infección. La leucopenia menor de 3500 ó leucocitosis mayor de $25000 \times \text{mm}^3$ confirman el diagnóstico de infección, el aumento del cociente neutrófilos inmaduros/ neutrófilos totales por encima de valores normales según edad Postnatal (0.16 en las primeras 24 horas; 0.14 en las 48 horas; 0.13 a las 60 horas y hasta los 5 días; 0.12 hasta el final del primer mes de vida) este criterio es importante en asociación con Sepsis cuando es mayor de 0.2.³⁷

El criterio de neutropenia es variable según la edad del recién nacido, al nacimiento es menor de $1200 \times \text{mm}^3$, a las 12 horas de edad menor de $7200 \times$

mm³, y a las 48 horas menores de 3200 x mm³. Los recuentos elevados de neutrófilos y de la forma en bandas (desviación a la izquierda), leucocitos inmaduros sugieren una infección bacteriana. La neutropenia es un signo ominoso de choque séptico.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) en los pacientes afectados con Sepsis Neonatal puede ser elevado por encima de su valor normal, de 1 a 2 mm/hora a las 12 horas de edad, de 16 a 20 mm/ hora a las

14 horas de edad. La V.S.G. suele elevarse a las 24 a 48 horas después del inicio de los signos y síntomas clínicos de la enfermedad. ³¹

Punción Lumbar: El líquido cefalorraquídeo puede tener indicios claros de Meningitis con una tinción de gram que indique si *gram positivo* o *gram negativo*. Además podemos encontrar otras alteraciones como son:

1. Celularidad a expensas de polimorfonucleares mayor de 20 x mm³.
2. Proteinorraquia mayor de 125 mg/dl, durante los primeros 20 días.
3. Proteinorraquia mayor 100 mg/dl después de los 20 días.
4. Glucorraquia menor de 50% con relación a glicemia o menor de 40 mg/dl.
5. PH < 7.3. ³⁵

La tinción de gram es positiva en la mayoría (70 a 90%) de paciente con Meningitis. El recuento de leucocitos en líquido cefalorraquídeo mayor de 1000 con predominio de neutrófilos es diagnóstico en el 75 a 95% de los casos. Se encuentra un L.C.R. turbio cuando el recuento de leucocitos es mayor de 200 a 400. Los recién nacidos normales pueden tener hasta 30 leucocitos y los niños mayores de 72 horas ó más de vida sin Meningitis Viral ni bacteriana pueden tener 5 ó 6 leucocitos en el L.C.R., donde predominan los linfocitos o los monocitos.

Las contraindicaciones de una Punción Lumbar inmediata son:

1. Signo de aumento de la presión intracraneal (diferentes del abultamiento de la fontanela), como son las parálisis de los nervios craneales III o VI, unidas al deterioro del nivel de conciencia o hipertensión y bradicardia con trastornos respiratorios.

2. Compromiso cardiorespiratorio grave que exige medidas de reanimación contra el choque o pacientes en quienes la postura necesaria para realizar la PL. podría comprometer la función cardiorespiratoria.
3. Infección cutánea en la región de la Punción Lumbar.
4. La trombocitopenia es una contraindicación relativa para una Punción Lumbar inmediata.

Está indicada una Punción Lumbar inmediata cuando un niño con sepsis temprana presenta manifestaciones de coagulación intravascular diseminada (C.I.D.) o petequias, pero puede demorarse en los pacientes inmunodeprimidos que tienen trombocitopenia hasta que se efectúa una transfusión de plaquetas.

Examen general de orina (EGO), se encuentran leucocitos mayor de 5 en punción suprapúbica y mayor de 10 por micción.

Citología Fecal se encuentran leucocitos mayor de 10 por campo y coprocultivo.

Radiografía del tórax: se debe realizar una radiografía del tórax en todo niño que se sospecha sepsis, aún cuando no haya síntoma respiratorio. En presencia de vómito, íleo paraltico o heces con sangre es necesario una radiografía de abdomen para detectar las imágenes subjetivas de Enterocolitis necrotizante.¹⁴

Se deben enviar además glicemia, así como electrolitos en sangre, ya que la hipoglucemia y la hiponatremia pueden acompañar a la Sepsis Neonatal. Se ha observado hipoglucemia durante la sepsis con *bacilos gram negativos* con mayor frecuencia que durante la infección con *gram positivos*. La infección en recién nacidos normales se acompaña de un aumento de la resistencia periférica a la insulina, aumento de la elaboración de los corticoesteroides, hormonas del crecimiento, glucagón, y adrenalina; y aumento de la glucogenolisis, y de la gluconeogénesis. Todos estos factores tienden a producir el aumento de la glicemia durante el proceso de infección activa.¹⁷

El aumento de la utilización periférica de la glucosa tal vez debido a la mayor sensibilidad de la insulina y a la falta de depósito de glucógeno, podría contribuir a la aparición de hipoglucemia durante la Sepsis Neonatal.¹²

B.8) Tratamiento

El manejo de la Sepsis debe ser integral, precoz y apropiado.

Los factores que influyen en la evolución clínica y su manejo y que están en relación con la mortalidad son:

- 1- La condición previa del paciente. Los pacientes que han desarrollado las complicaciones de la Sepsis previo al inicio de la terapia ofrecen un pronóstico reservado.
- 2- Respuesta inmunológica del paciente.
- 3- El desarrollo de infecciones nosocomiales.
- 4- Medios invasivos como la ventiloterapia, cateterismo, venoclisis, procedimientos quirúrgicos y diagnósticos, etc.
- 5- Tiempo en que se realiza la sospecha o diagnóstico.
- 6- Tratamiento antimicrobiano incluye elección, sensibilidad y resistencia, dosis, vía de administración, duración del tratamiento.
- 7- Tratamiento de soporte o de mantenimiento. Esto incluye: mantenimiento de las funciones vitales, manejo de líquidos y electrolitos apropiado, asistencia respiratoria apropiada, tratamiento de los focos infecciosos, tratamiento de las complicaciones, etc.

B. 9) Pronóstico

El pronóstico del recién nacido que desarrolla sepsis, depende de varios factores:

1. Agente Etiológico
2. Susceptibilidad del neonato
3. Momento de contaminación
4. Tiempo de establecimiento del diagnóstico
5. Oportunidad de instauración de terapia
6. Gravedad de las complicaciones
7. Edad gestacional al nacer y cronología¹

B. 10) Criterios de curación

1. Normalización de la temperatura
2. Incremento ponderal
3. Normalización del hemograma
4. Normalización del L.C.R.
5. Desaparición de focos infecciosos
6. Buen estado de curación ¹⁸

El recién nacido con sospecha de Sepsis debe recibir tratamiento adecuadamente, después de iniciar los estudios diagnósticos y antes de identificar el agente etiológico o su susceptibilidad a agentes antimicrobianos. ⁸

La evolución de la Sepsis puede ser tan rápida que la probable mortalidad es mayor que la posibilidad de efectos colaterales indeseables que acompañan al uso de antibióticos en algunos pacientes en quienes posteriormente se descarta la infección.

La antibiótico terapia es el tratamiento específico. Debe ser precoz y masiva. La antibiótico terapia precoz se refiere a la administración de antibióticos tan pronto se han obtenido las muestras para análisis bacteriológico.

La elección del antibiótico debe basarse en:

- 1- Consideración del tipo de microorganismo
- 2- Sensibilidad de estos microorganismos aislados al antibiótico utilizado
- 3- Probabilidad de lograr concentraciones bactericidas de los antibióticos en el sitio de infección
- 4- Consideración de los probables efectos adversos del tratamiento con agentes antibióticos específicos.

Además la elección de los antibióticos debe basarse en la experiencia de la sala de neonatos y la susceptibilidad antimicrobiana de bacterias recientemente aisladas en recién nacidos sanos y enfermos, y se refiere como tratamiento inicial Carbenicilina +Ampicilina en combinación con Kanamicina o Gentamicina.

La eficacia de la droga se determina por:

- a)- Respuesta al tratamiento
- b)- Complicaciones
- c)- Índice de supervivencia
- d)- Otros. (Estancia hospitalaria, duración del tratamiento) ⁶

El uso apropiado de estos conlleva a una disminución en los costos, resistencia antimicrobiana, efectos tóxicos y a las sobreinfecciones por bacterias insensibles o por hongos.

Una vez sospechado el diagnóstico de sepsis y/o Meningitis, deberá ser tratado con antibióticos, esperando respuesta en un periodo de 48 a 72 horas, de lo contrario el cambio de esquema.

La duración del tratamiento será por un periodo de 10 a 14 días o al menos durante 5 a 7 días con la posibilidad de prolongar hasta 21 días en el caso de Meningitis. ¹¹

La combinación de Antibióticos se ha utilizado con la intención de ofrecer un mayor espectros, disminuir la resistencia bacteriana y ofrecer un sinergismo favorable para combatir las cepas.

C. Información general

C. 1 Principios generales de la farmacología ^{1º}

La farmacología abarca el estudio de la historia, el origen, las propiedades físicas y químicas, las asociaciones de los fármacos, los efectos bioquímicos y fisiológicos, los mecanismos de acción absorción, distribución, biotransformación y excreción y los usos, con fines terapéuticos o no, de las drogas.

Droga: se define en un sentido amplio, como cualquier agente químico que afecta los procesos vivos.

La relación entre la dosis de una droga recibida por el paciente y la utilidad de esa droga para tratar la enfermedad de aquel se describe en los dos campos básicos de la farmacología: farmacocinética y farmacodinamia.

Operativamente éstos términos pueden definirse como lo que el organismo le hace a la droga (farmacocinética) y lo que la droga le hace al organismo (farmacodinamia).

La farmacocinética; se ocupa de la absorción, la distribución, la biotransformación y la excreción de las drogas. Estos factores, junto con la dosificación determinan la concentración de su droga en sus sitios de acción y por ende la intensidad de sus efectos en función del tiempo.

La Farmacodinamia: Es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de las drogas y de sus mecanismos de acción. Su particularidad consiste en que concentra su atención en las características de las drogas.

Para producir sus efectos característicos, una droga debe estar presente en concentraciones apropiadas en su sitio de acción, aunque sin duda las concentraciones alcanzadas dependen de la cantidad de droga administrada, el grado y la velocidad de su absorción, distribución, en la unión o depósito en los tejidos, biotransformación y excreción.

C.1.1 Absorción, biotransformación y vías de administración de las drogas.

La absorción puede describirse como la velocidad a la que una droga deja su sitio de administración y el grado o la medida en que lo hace. Sin embargo la biodisponibilidad es un término usado para indicar el grado en que una droga llega a su sitio de acción o a un líquido biológico desde el cual le tiene acceso. Ej. : Si la droga se metaboliza en el hígado o se excreta en la bilis, una parte de la droga activa quedará inactivada antes de poder llegar a la circulación general y distribuirse a sus sitios de acción. Si la capacidad metabólica o excretoria del hígado es grande, la biodisponibilidad disminuye.

Sustancialmente, otros factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden influir en la biodisponibilidad; y la elección de la vía de administración de la droga debe basarse en estas condiciones.

Otros factores que modifican la absorción:

- La absorción en cualquier sitio depende de la solubilidad de la droga.
- Las características locales en el sitio de absorción
- La concentración
- La circulación en el sitio de absorción
- La superficie absorbente la cual está determinada en gran parte por vía de administración.

La Inyección Intravenosa de una droga en solución acuosa evita los factores que participan en la absorción, obteniéndose la concentración deseada de la droga en la sangre con exactitud y rapidez, imposibles de conseguir con otro procedimiento y ciertas soluciones irritantes, sólo pueden administrarse en esta forma.

Esta vía tiene inconvenientes, rápidamente la droga puede alcanzar altas concentraciones en plasma y tejidos, produciendo reacciones desfavorables; una vez inyectada la droga no hay forma de detenerla.

La inyección intravenosa debe realizarse lentamente y con supervisión constante de las repuestas del paciente.

La Inyección Intramuscular: Las drogas en solución acuosa se absorben rápidamente después de su inyección intramuscular, esto depende de la velocidad del flujo de sangre en el sitio de la inyección. La absorción Intramuscular es muy lenta y constante, si la droga, se inyecta en solución oleada o suspendida en otros vasos vehiculos de depósito.

C.1.2 Excreción de drogas

Las drogas se eliminan del organismo, sin modificarse o bien como metabolitos. Los órganos excretores, excepto el pulmón eliminan con mayor eficacia compuestos polares, que sustancias de gran liposolubilidad.

El riñón es el órgano más importante en la eliminación de las drogas y sus metabolitos. La excreción de drogas por la leche es importante por los efectos farmacológicos indeseables para el lactante.

C.2 ASPECTOS HISTÓRICOS E INTRODUCCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS

C.2.1 El concepto de que sustancias derivadas de un microorganismo vivo pueden matar a otro (antibiosis) es casi tan antiguo como la misma ciencia microbiológica. Mas aún, la aplicación de la terapéutica antibiótica, sin saber que era tal, es mucho más antigua. Los chinos ya conocían hace más 2500 años las propiedades terapéuticas de la cáscara enmohecida de la soja aplicada a carbuncos, forúnculos e infecciones similares, y usaban este material como tratamiento estándar de estos trastornos.

Durante muchos siglos la literatura médica ha ofrecido descripciones de efectos beneficiosos de la aplicación a las infecciones de tierra y diversos vegetales, en su mayoría probablemente fuentes de mohos y bacterias formadores de antibióticos.

La era moderna de la quimioterapia de la infección empezó con el uso clínico de sulfanilamida, en 1936. La "edad de oro" de la terapéutica antimicrobiana comenzó con la producción de la penicilina en 1941, cuando este compuesto se produjo en gran escala y fue sometido a ensayos clínicos limitados por primera vez.

Aproximadamente el 30% de todos los pacientes hospitalizados reciben uno o más tratamientos con antibióticos, y millones de infecciones potencialmente fatales han curado. Pero al mismo tiempo estos agentes farmacéuticos figuran entre los peor usados de todos los que están a disposición del médico práctico. Uno de los resultados del uso generalizado de los agentes antibióticos resistentes también han contribuido de manera significativa al aumento de los costos del cuidado médico.

La historia de los agentes antimicrobianos ha sido entonces dinámica, caracterizándose por la constante aparición de nuevos obstáculos, seguidos de investigación, descubrimiento y producción de nuevas drogas.

C.2.2 Definición y características

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por diferentes especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y pueden eventualmente destruirlos.

El número de antibióticos identificados hasta hoy llega a varios cientos, y cerca de 100 se han desarrollado hasta alcanzar valor en la terapéutica de las enfermedades infecciosas. Los antibióticos difieren marcadamente en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, espectros antibacteriano y mecanismos de acción.

Casi todos se han identificado químicamente, y algunos se han sintetizado. Unos pocos existen solamente como extractos crudos o parcialmente purificados.

La química sintética ha enriquecido notablemente nuestro arsenal terapéutico. Drogas como la Isoniazida y el Etambutol representan importantes contribuciones y sirven de base al tratamiento de la tuberculosis. En realidad, poca es la distinción que puede hacerse ya entre los compuestos de origen natural y sintético. La quimioterapia de las enfermedades virósicas se beneficia actualmente con un enfoque planeado similar que busca drogas puramente sintéticas a medida que se sabe más acerca de los mecanismos de replicación viral.

C.2.3 Clasificación y mecanismos de acción

Varios métodos se usan para clasificar y agrupar los agentes antimicrobianos, y todos ellos adolecen de excepciones y superposiciones. Históricamente, la clasificación más común se ha basado sobre la estructura química y el mecanismo de acción propuesto, del modo siguiente:

- 1- Los agentes que inhiben la síntesis o activan las enzimas que rompen las paredes celulares bacterianas causando pérdida de la viabilidad y a menudo la lisis celular; estos incluyen Penicilinas y Cefalosporinas, de estructura semejante y agentes disímiles como Cicloserina, Vancomicina, Ristocetina y Bacitracina y los agentes antimicóticos Imidazólicos (Miconazol, Ketoconazol y Clotrimazol).
- 2- Los agentes que actúan directamente sobre la membrana celular, afectando su permeabilidad y produciendo filtración de compuestos intracelulares; incluyen detergentes, Polimixina y Colistimetato y los agentes antifúngicos de Polieno Nistatina y Anfotericina B, que se unen a los esteroides de la pared celular.
- 3- Los agentes que afectan la función de los ribosomas bacterianos e inhibición reversible de la síntesis de proteínas; estas drogas bacteriostáticas, incluyen el cloranfenicol, las Tetraciclinas, los antibióticos Macrólidos, como Eritromicina, Lincomicina y su análogo Clindamicina.
- 4- Agentes que se unen a la subunidad ribosomal 30 S y alteran la síntesis proteica, lo que conduce a la muerte celular; incluyen el grupo de los aminoglucósidos.
- 5- Agentes que afectan el metabolismo del ácido nucleico, como la Rifampina, que inhibe la Ácido Ribonucleico polimerasa dependiente del Ácido Desoxiribonucleico, y las quinolonas, (Ácido Nalidixico y sus análogos) y el Metronidazol, que inhibe la síntesis de Desoxiribonucleico.
- 6- Los antimetabolitos, incluyendo la Trimetroprima y las sulfonamidas, que bloquean pasos metabólicos específicos esenciales para el microorganismo.
- 7- Los análogos del ácido nucleico, tales como la Vidarabina y el Aciclovir, los cuales se fijan a enzimas virales que son esenciales para la síntesis de DNA y por lo tanto detienen la replicación viral.

Probablemente surgirán categorías adicionales al dilucidarse mecanismos más complejos en la actualidad, el mecanismo preciso de acción de algunos agentes microbianos se desconoce.

C.2.4 Factores que determinan la susceptibilidad y la resistencia de los microorganismos a los agentes antimicrobianos.

Cuando se usan antibióticos para tratar una infección, el resultado terapéutico favorable está bajo la influencia de numerosos factores; expresado en términos simples, el éxito depende del logro de un nivel de actividad antibacteriana en el sitio de infección que sea suficiente para inhibir las bacterias en forma tal que la situación se *incline a favor del huésped*.

Cuando las defensas de este último poseen efectividad máxima, la alteración requerida puede ser mínima; por ejemplo alargar la síntesis de proteínas o prevenir la división celular microbiana. Pero cuando las defensas del huésped están deterioradas puede necesitarse la muerte total o lisis de bacterias para lograr un buen resultado.

La dosis de droga utilizada debe ser suficiente para producir el efecto necesario sobre los microorganismos, pero las concentraciones del agente en el plasma y los tejidos debe ser inferiores a los valores tóxicos para las células humanas. Si esto puede lograrse, se dice que el microorganismo es susceptible al antibiótico.

Si la concentración de droga requerida para inhibir o matar el microorganismo es mayor que la concentración que puede alcanzarse sin riesgos ni peligros, se dice que el microorganismo es resistente al antibiótico.

Los factores que determinan la actividad antimicrobiana relativa de una droga contra un microorganismo específico son múltiples. Para que un antibiótico sea efectivo debe ganar ante todo acceso a los sitios efectores de acción sobre la célula bacteriana o dentro de ella.

Los microorganismos pueden resistirse a este pasaje por medio de diferentes mecanismos. Algunos producen enzimas en la superficie o en el interior de la célula, que inactivan la droga.

Otros poseen membranas celulares impermeables que provienen la entrada de la droga.

Los antibióticos hidrófilos atraviesan la membrana externa de las células microbianas por los canales acuosos (poros) compuestos por proteínas específicas (porinas).

Una vez que la droga ha ganado acceso al sitio efector, debe ejercer un efecto deletéreo para el microorganismo; en esto participan múltiples factores.

Cada clase de droga tiene sus propios sitios de acción, y la resistencia natural o adquirida a la droga puede ser explicada en términos de diferencias en estos efectores.

a) Resistencia adquirida a los agentes antimicrobianos

Cuando la actividad antimicrobiana de un agente se prueba por primera vez, queda definida por lo general su forma de "sensibilidad" y "resistencia". Lamentablemente, más tarde este espectro puede variar mucho porque los microorganismos han desarrollado todo un arsenal de ingeniosas alteraciones que permiten sobrevivir en presencia de antibióticos. El fenómeno de la resistencia a las drogas varía de un microorganismo a otro, y de una droga a otra.

b) Selección de un agente antimicrobiano

La iniciación óptima del tratamiento antibiótico requiere la identificación del agente infeccioso. Como el tratamiento puede ser necesario antes de conocerse la confirmación bacteriológica de la identidad, el médico debe "adivinar con acierto", es decir identificar los microorganismos más probablemente responsables de la infección. Muchas técnicas son útiles en este proceso. Es importante saber que el cuadro clínico puede sugerir el agente: La terapeuta debe conocer los microorganismos con mas probabilidades de causar infecciones específicas en un huésped determinado. Además existen técnicas de laboratorio simples y rápidas para el examen de los tejidos infectados.

c) Factores farmacocinéticos

Aunque si es indispensable saber si un antibiótico es activo contra el microorganismo infeccioso, éste no es el único factor que considerarse. El éxito del tratamiento depende de lograr actividad inhibitoria o bactericida en el sitio de la infección sin toxicidad significativa para el huésped. Para cumplir este objetivo es necesario evaluar diferentes factores farmacocinéticos y del huésped.

La ubicación de la infección puede decidir en gran parte la elección de droga y la vía de administración.

El acceso de los antibióticos a los sitios de infección depende múltiples factores. Si la infección reside en el Líquido cefalorraquídeo (LCR), la droga debe atravesarla barrera hematoencefálica, y muchos agentes antimicrobianos que son polares al pH fisiológicos la cruzan mal. Por ejemplo, las concentraciones de Penicilinas y Cefalosporinas en el líquido cefalorraquídeo son generalmente de sólo 1 a 5% de los valores estables de concentración determinados simultáneamente en el plasma.

Sin embargo, la integridad de la barrera hematoencefálica se deteriora durante la infección bacteriana activa, las estrechas uniones entre los capilares cerebrales se abren, y la penetración de las drogas polares pueden aumentar marcadamente.

La penetración de las drogas en los lugares infectados depende casi siempre de la difusión pasiva. El índice de penetración es pues proporcional a la concentración de la droga libre en el plasma o en el líquido extracelular. Las drogas muy ligadas a las proteínas no pueden entonces penetrar en la misma medida que los análogos menos ligado.

e) Factores del huésped

Los factores innatos del huésped, que pueden ser totalmente ajenos al trastorno infeccioso que se trata, son a menudo los principales determinantes, no sólo del tipo de droga seleccionada sino también de su dosis, vía de administración, riesgos y naturaleza de los efectos indeseables y efectividad terapéutica.

Los mecanismos de defensa del huésped, son determinantes importantes de la efectividad terapéutica de los agentes antimicrobianos es el estado funcional de los mecanismos de defensa del huésped.

Intervienen elementos de la inmunidad humoral y celular. Defectos o insuficiencias de tipo, calidad y cantidad de las inmunoglobulinas, alteración del sistema de la inmunidad celular o un defecto cualitativo o, más importante, cuantitativo de las células fagocíticas, pueden llevar al fracaso terapéutico a pesar del uso de drogas por lo demás apropiadas y efectivas.

Con frecuencia, el éxito del tratamiento con agentes antimicrobianos puede ser logrado tan sólo mediante la detención de la multiplicación del microorganismo. Cuando las defensas del huésped están deterioradas, esta acción puede ser inadecuada.

C.2.5 Tratamiento con agentes antimicrobianos combinados

El uso simultáneo de dos o más agentes antimicrobianos tiene cierta base lógica y se recomienda en situaciones específicamente definidas. Sin embargo, la selección de una combinación apropiada requiere el conocimiento del potencial de interacción entre los agentes antimicrobianos.

Estas interacciones pueden tener consecuencias para el microorganismo y el huésped. Puesto que las distintas clases de agentes antimicrobianos ejercen diferentes acciones sobre el microorganismo, una droga tiene potencial para aumentar o inhibir el efecto de la segunda. Del mismo modo, combinaciones de drogas que podrían usarse lógicamente para curar infecciones pueden tener toxicidad aditiva o supraaditiva.

Por ejemplo, la Vancomicina administrada sola tiene una nefrotoxicidad mínima, lo mismo que la Tobramicina, pero cuando las drogas se administran combinadas a animales de experimentación, causan marcado deterioro de la función renal.

- a) Indicaciones para el uso clínico de las combinaciones de los agentes antimicrobianos.

Se han presentado numerosas razones para justificar el uso de combinaciones de agentes antimicrobianos y las consideramos individualmente.

- 1- Tratamiento de infecciones bacterianas mixtas; algunas infecciones son causadas por dos o más microorganismos. Aquellos incluyen abscesos intraabdominales, pulmonares, hepáticos y cerebrales, y muchas infecciones del tracto genital.

En estas situaciones pueden ser necesario administrar diferentes antibióticos de diferentes espectros antimicrobianos para obtener la amplitud necesaria de actividad.

- 2- Terapéutica de infecciones severas en las cuales se desconoce una etiología específica; La quimioterapia combinada se usa probablemente con mayor frecuencia en el tratamiento de infecciones cuyo agente etiológico no se ha identificado o no puede identificarse. En estas situaciones, el objetivo del tratamiento es seleccionar una "cobertura" antibiótica para todos los microorganismos probablemente involucrados.

Esta selección de antimicrobianos debe basarse en el criterio clínico del médico, que refleja su conocimiento de los signos y síntomas de las diferentes enfermedades infecciosas y de la microbiología de estas enfermedades, así como del espectro antibiótico de las drogas disponibles. La amplitud de la cobertura antibiótica usada es inversamente proporcional a la capacidad de estrechar la lista de agentes potenciales.

- 3- Aumento de la actividad antibacteriana en el tratamiento de infecciones específicas; como ya se menciona, cuando dos agentes antimicrobianos se administran juntos pueden producir un efecto sinérgico. Esto puede permitir una reducción de la dosis de una o ambas drogas con un efecto terapéutico similar.

Alternativamente, la combinación puede producir un efecto bactericida más rápido o completo del que podría lograrse con una droga sola. Hay indicaciones clínicas específicas para el uso de combinaciones de agentes antimicrobianos, sobre la base de la prueba documentada de sé eficacia.

- a) Desventajas de las combinaciones de los agentes antimicrobianos.

Es importante que los médicos conozcan los resultados negativos potenciales del uso de combinaciones de agentes antimicrobianos.

Los más evidentes son el riesgo de toxicidad de uno o más agentes, la selección de microorganismos resistentes a antibióticos que pueden no haber sido necesarios, y el mayor costo para el paciente.

Además, como ya vimos, al antagonismo del efecto antibacteriano puede producirse cuando agentes bacteriostáticos y bactericidas se administran conjuntamente. La significación clínica del antagonismo antibiótico no se conoce por completo.

Aunque el antagonismo de un antibiótico por otro se ha observado con frecuencia *in vitro*, los ejemplos clínicos bien documentados son relativamente raros. El más notable de ellos es el tratamiento de la meningitis neumocócica.

C.3 PENICILINAS

Las penicilinas constituyen uno de los grupos de antibióticos de mayor importancia.

Desde que fue posible contar con la primera penicilina, han surgido otros antimicrobianos; pero sigue siendo uno de los antibióticos más importantes y de mayor uso, y se siguen sintetizando derivados nuevos del núcleo penicilínico básico. Muchos de ellos tienen ventajas peculiares y, por tal razón, los miembros de este grupo constituyen los fármacos más indicados contra un gran número de enfermedades infecciosas.

C.3.1 Historia.

Los científicos que participaron en esta brillante investigación han dejado testimonio de la historia del descubrimiento y obtención de la penicilina. En 1928, mientras estudiaba una variante de estafilococos en el laboratorio del Hospital St. Mary en Londres, Alexander Fleming observó que un moho que contaminaba uno de sus cultivos producía lisis de las bacterias que estaban junto a él. El caldo en que crecía el moho mostraba inhibición extraordinaria de muchos microorganismos. El moho en cuestión pertenecía al género *Penicillium* razón por la cual Fleming dio el nombre de penicilina a la sustancia antibacteriana.

Diez años después, la penicilina fue obtenida como compuesto terapéutico sistémico en una investigación concertada por un grupo de investigadores de la Universidad de Oxford, encabezados por Florey, Chain y Abraham.

En Mayo de 1940, se contaba ya con el material en bruto, y ése produjo efectos terapéuticos impresionantes cuando se administró por vía parenteral a ratones con infecciones estreptocócicas experimentales.

A pesar de enormes obstáculos en su producción en el laboratorio, hacia 1941 se había acumulado suficiente penicilina para realizar estudios terapéuticos en varios pacientes extraordinariamente graves por infecciones estafilocócicas y estreptocócicas resistentes a todos los demás tratamientos.

En esta fase, la penicilina amorfa, "en bruto", tenía una pureza de 10% solamente, y se necesitaban casi 100L del caldo en que había proliferado el moho para obtener suficiente antibiótico para tratar a un paciente durante 24 hrs. Herrel (1945) señala que en realidad el grupo Oxford utilizaba las silletas y orinales para obtener cultivos en que proliferaba *P. Natum*.

El caso I en el informe de 1941 de la Universidad de Oxford fue el de un policía que sufría una infección mixta grave por estafilococos y estreptococos. El sujeto recibió penicilina que se había recuperado de la orina de otros pacientes a quienes se había administrado. Algún profesor de Oxford, con cierto sentido del humor, señaló que la penicilina era una sustancia extraordinaria que proliferaba en los orinales y silletas, y que se purificaba al pasarla por toda la fuerza policiaca de Oxford.

En Estados Unidos pronto se inició un programa vasto de investigación. En 1942, se pudo contar con 122 millones de unidades de penicilina y los primeros estudios en seres humanos se realizaron en la Universidad de Yale y la Clínica Mayo con resultados extraordinarios. En la primavera de 1943, 200 pacientes la habían recibido. Los resultados fueron tan impresionantes que el jefe de los servicios de salud del ejército estadounidense autorizó un ensayo del antibiótico en un Hospital militar. Poco después, todos los servicios médicos del ejército estadounidense adoptaron el antibiótico.

El método de fermentación profunda, para la biosíntesis de la penicilina, constituyó un progreso importantísimo en su producción a gran escala. Al principio, todo lo que se producía en un es eran unos cuantos cientos millones de unidades; hacia 1950, la cantidad fabricada aumentó a más de 200 trillones de unidades (casi 150 toneladas). Cien mil unidades de la primera penicilina en el mercado costaron varios miles de dólares, pero en la actualidad la misma dosis cuesta sólo unos cuantos centavos de dólar.

C.3.2 Propiedades Químicas.

La estructura básica de las penicilinas, incluye un anillo de tiazolidina (A) unido a otro anillo β -lactámico (B) que está unido a una cadena lateral (R).

El propio núcleo de penicilina es el elemento estructural fundamental de actividad biológica; la transformación metabólica o la alteración química de esta parte de la molécula hace que se pierda toda acción bacteriana importante. La cadena lateral es la que rige muchas de las características antibacterianas y farmacológicas de un tipo particular de penicilina. Se han producido penicilinas naturales con base en la composición química del medio de fermentación utilizado para el cultivo de *Penicillium*. La penicilina G (penicilina bencílica) es la que presenta mayor actividad antimicrobiana de todas ellas y es la única penicilina natural que se utilizan en clínica.

C.3.3 Clasificación

La unión de diferentes sustituyentes al ácido 6-aminoapenicilánico determinan las propiedades farmacológicas y antibacterianas de las moléculas resultantes. Las penicilinas pueden ser clasificadas, en uno de tres grupos:

1. Penicilina (Por ejemplo, penicilina G): Tienen la mayor actividad contra microorganismos gram positivos, cocos gram negativos y anaerobios no productores de beta lactamasa y poca actividad contra bacilos gram negativos. Son susceptibles a la hidrólisis por beta lactamasa.
2. Penicilina antiestafilocócicas (por ejemplo Nafcilina); son resistentes a las beta lactamasas estafilocócicas. Son activas contra estafilococos y estreptococos, pero inactivas contra enterococos, bacterias anaeróbicas y cocos y bacilos gram negativos.
3. Penicilina de amplio espectro (Ampicilina y las Penicilinas Antipseudomonas); retienen el espectro antibacteriano de la Penicilina y tienen una actividad mejorada contra gram negativos, pero son destruidos por beta lactamasas. Dentro de cada uno de estos grupos hay compuestos relativamente estables en ácido gástrico y son cómodos para administración oral, por ejemplo, la Penicilina V, la Dicloxacilina y la Amoxicilina.

C.3.4 Unidades de Penicilina y formulaciones

La actividad de la Penicilina G se definió en unidades. La Penicilina G de sodio cristalina contiene, de manera aproximada, 1600 unidades/mg (1 unidad = 0.6 µg; 1 millón de unidades/mg [1MU] de Penicilina = 0.6g).

Las Penicilinas semisintéticas se prescriben por peso más que por unidades. La mayoría de las penicilinas se prescriben como sales de sodio o de potasio del ácido libre. Las Penicilinas G de potasio contiene aproximadamente 1.7 mEq de K⁺ por millón de unidades de Penicilina (2.8 mEq/g), la Nafcilina contiene Na⁺, 2.8 mEq/g.

Las sales de Procaína y las de Benzatina de la Penicilina G aportan formas de depósito para inyección intramuscular. En forma cristalina seca, las sales de Penicilina son estables por grandes periodos (por ejemplo, por años a 4 °C); las soluciones pierden su actividad rápidamente (por ejemplo, 24 horas a 20 °C) y deben ser preparadas en el momento de la administración.

C.3.5 Mecanismo de Acción

Las Penicilinas, así como todos los antibióticos beta lactámicos, inhiben el crecimiento bacteriano por interferir con un paso específico en las síntesis de la pared celular.

La pared es una capa externa rígida que rodea completamente la membrana citoplasmática; mantiene la forma de la célula y previene la lisis celular que ocurriría como resultado de la elevada presión osmótica intracelular comparada con la del ambiente externo. La pared celular está compuesta de un polímero complejo entrecruzado, peptidoglucano (mureína, mucopéptido), consistente de polisacáridos y polipéptidos.

El polisacárido contiene aminoazúcares alternados, *N*-acetilmuránico. Un péptido de 5-aminoácidos se une al azúcar ácido *N*-acetilmuránico; este péptido termina en D-alanil-D-alanina. Las proteínas fijadoras de Penicilinas catalizan la reacción transpeptidasa que remueve la terminal alanina para formar un enlace cruzado con un péptido contiguo, el cual proporciona a la célula su estructura rígida. Los antibióticos beta lactámicos son análogos estructurales del sustrato natural y se unen covalentemente a las proteínas formadoras de Penicilinas en el sitio activo.

Después de que un antibiótico beta lactámico se ha unido a la proteínas fijadoras de Penicilinas, se inhibe la reacción de transpeptidación, la síntesis de peptidoglucano se bloquea y la célula muere. El mecanismo exacto responsable de la muerte celular no es completamente entendido, pero las autolisinas, enzimas bacteriales que remodelan y rompen la pared celular, están involucradas. Las Penicilinas y las Cefalosporinas son bactericidas sólo si las células están activamente en crecimiento y sintetizando la pared celular.

C.3.6 Resistencia

La resistencia a las Penicilinas se debe a uno de tres mecanismos:

1. Inactivación del antibiótico por beta lactamasa
2. Alteración en la proteína fijadora de Penicilina blanco
3. Una barrera permeable que impide la penetración del antibiótico al blanco.

La producción de beta lactamasa es el mecanismo de resistencia más común. Más de 100 diferentes beta lactamasa se identificaron. Algunas, como las producidas por *Staphylococcus Aureus* y especies de *Haemophilus* y *E.Coli*, están relativamente relacionadas con la especificidad del sustrato y con la hidrólisis de las Penicilinas, pero no con las de las Cefalosporinas.

Otras beta lactamasas, como las producidas por *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterobacter*, son de un espectro mucho más amplio e hidrolizan tanto a las cefalosporinas como a las Penicilinas. Las carbamapenemas, las cuales son muy resistentes a la hidrólisis por las cefalosporinasas y las penicilinasas, son hidrolizadas por una metalo-beta-lactamasa.

La alteración en la proteína fijadora de Penicilina blanco es responsable de la resistencia a la metilina en el estafilococo y de la resistencia a la Penicilina en el neumococo.

Estos microorganismos resistentes producen proteína fijadora de Penicilina que tienen una baja afinidad para unirse a los antibióticos beta lactámicos y, como resultado, no son inhibidos excepto a grandes concentraciones de fármacos, las cuales pueden exceder a aquellas que se deben lograr clínicamente.

La resistencia debida a la incapacidad del fármaco para penetrar la membrana citoplásmica y llegar al blanco se debe a la barrera externa de la

membrana, la cual está presente en las bacterias gram negativas, pero no en las gram positivas.

La penetración es impedida usualmente, aunque no es suficiente para conferir resistencia, debido a que el antibiótico a la larga entra a la célula para impedir el crecimiento. Sin embargo, esta barrera puede ser importante en presencia de beta lactamasa, la cual hidroliza al antibiótico, así como le dificulta su ingreso.

C.3.7 Farmacocinética

La absorción de los fármacos administrados por vía oral difiere mucho para las diferentes Penicilinas, dependiendo en parte de su estabilidad en ácido y de su unión a las proteínas. La Meticilina es lábil en ácido y la absorción gastrointestinal de Nafcilina es irregular, de tal manera que ninguna de éstas es adecuada para la administración oral. La Dicloxacilina, la Ampicilina y la Amoxicilina son estables en ácido y se absorben bien, produciendo concentraciones plasmáticas de 4 a 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, después de una dosis oral de 500 mg. La absorción de la mayoría de las Penicilinas (la Amoxicilina es la excepción) es disminuida por los alimentos, por lo que deben ser administrados 1 a 2 horas antes o después de las comidas.

Después de la administración parenteral, la absorción de la mayoría de las Penicilinas es rápida y completa. La administración por vía intravenosa se prefiere debido a la irritación y al dolor local producido por la inyección intramuscular de grandes dosis. La concentración sérica 30 minutos después de una inyección intravenosa de 1 g de Penicilina (equivalente de manera aproximada a 1.6 millones de unidades de Penicilina G) es de 20 a 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Sólo una fracción de la dosis total en el plasma está presente como fármaco libre, la concentración de la cual se determina por la unión con las proteínas.

Las Penicilinas que se unen mucho a las proteínas (por ejemplo, la Nafcilina) producen más bajas concentraciones de fármaco libre en el plasma, que las que se unen a las proteínas (por ejemplo, Penicilina G y Ampicilina). La importancia de la unión a proteínas para la eficacia clínica no es bien atendida y es probable que sea poco importante a menos que la fracción unida sea 95% o mayor. Las penicilinas se distribuyen mucho en los líquidos corporales y en los tejidos con excepciones que se indican adelante, Son moléculas polares y la concentración intracelular es menor que en los líquidos extracelulares.

Las Penicilinas Benzatina y Procaína, son formuladas para retardar la absorción, la cual resulta en concentraciones prolongadas tanto sanguíneas como tisulares.

Después de una inyección intramuscular de 1.2 millones de unidades de Penicilina Benzatina, las concentraciones plasmáticas son superiores a 0.02 $\mu\text{g/mL}$ durante 10 días, y en concentración superior a 0.003 $\mu\text{g/mL}$ durante tres semanas.

Esta última es suficiente para proteger contra infecciones estreptocócicas beta hemolíticos, y la primera, para tratar una infección establecida con estos microorganismos. Una dosis de 600000 unidades de penicilina procaína produce concentraciones máximas de 1 a 2 $\mu\text{g/mL}$ y concentraciones clínicamente útiles durante 12 a 24 horas después de una inyección intramuscular.

C.3.8 Distribución

Las concentraciones de penicilina en la mayoría de los tejidos son iguales a las del plasma. La penicilina también es excretada en el esputo y en la leche en concentraciones de 3 a 15%, comparadas con las del plasma; pero la penetración en el ojo, la próstata y el sistema nervioso es deficiente. Sin embargo, con inflamación activa de las meninges, como en la Meningitis bacteriana, las concentraciones de Penicilina que pueden lograrse son de 1 a 5 $\mu\text{g/mL}$ con una dosis parenteral de 18 a 24 millones de unidades; estas concentraciones son suficientes para matar cepas susceptibles de neumococo y meningococos.

C.3.9 Excreción

La Penicilina es rápidamente excretada por los riñones en la orina, pequeñas cantidades son excretadas por otras vías. Aproximadamente 10% de excreción renal se produce por filtración glomerular y 90% por secreción tubular. La vida media normal de la Penicilina G es, de manera aproximada, 30 minutos y en insuficiencia renal puede alargarse a 10 horas.

La Ampicilina y las otras Penicilinas de amplio espectro son secretadas de manera más lenta que la Penicilina G y sus vidas medias son aproximadamente de una hora. Para las Penicilinas que son depuradas por el riñón, la dosis debe ser ajustada de acuerdo con la función renal, en aproximadamente de un tercio a un cuarto de la dosis normal que se administra si el aclaramiento de la creatinina es de 10 mL/min o menos.

La Nafcilina es depurada principalmente por excreción biliar; mientras que Oxacilina, la Dicloxacilina y la Cloxacilina son eliminadas tanto por el riñón

como por excreción biliar; de esta manera, no se hace ningún ajuste de dosis para estos últimos fármacos en caso de insuficiencia renal. Debido a que la depuración de las penicilinas es menos eficiente en el recién nacido, se debe ajustar la dosis de acuerdo con el peso, ya que resultarían concentraciones sistémicas muy altas por periodos más grandes que en el adulto.

C.3.10 Usos Clínicos

Las Penicilinas son, por mucho, los antibióticos más ampliamente utilizados y eficaces. Con excepción de la Amoxicilina, las Penicilinas orales no deben ser ingeridas con las comidas (en lugar de ello se deben dar de 1 a 2 horas antes o después), con el propósito de disminuir su fijación a las proteínas de los alimentos y su inactivación por el ácido gástrico. La Oxacilina es la que más fuertemente se une a los alimentos y la Dicloxacilina un poco menos. Las concentraciones sanguíneas de todas las penicilinas pueden aumentar por la administración simultánea de Probenecid, 0.5g (10mg/kg en los niños) cada seis horas por vía oral, lo cual impide la secreción tubular de los ácidos débiles tales como los compuestos beta lactámicos.

a. Penicilina

La penicilina V, la forma oral de la penicilina, solamente es indicada en infecciones menores. Debido a su escasa biodisponibilidad relativa, se necesitan administrar dosis cuatro veces al día teniendo un espectro antibacteriano estrecho, por eso a menudo se utiliza Amoxicilina.

La Penicilina Benzatina y la Penicilina G Procaína, para inyección intramuscular, producen concentraciones bajas, pero prolongadas, del antibiótico. Una sola inyección de Penicilina Benzatina, de 1.2 millones de unidades por vía intramuscular, es satisfactoria para el tratamiento de Faringitis por estreptococo beta hemolítico; una inyección similar por vía intramuscular una vez, cada 3 a 4 semanas, aporta una profilaxis satisfactoria contra reinfección por estreptococo beta hemolítico. La Penicilina G Benzatina, en dosis de 2.4 millones de unidades por vía intramuscular una vez por semana de 1 a 3 semanas, es eficaz en el tratamiento de la sífilis. La Penicilina G Procaína, la cual en el pasado se utilizó para tratar neumonía neumocócica no complicada o gonorrea, se utiliza muy rara vez debido a que muchas cepas son resistentes a la Penicilina.

b. Penicilinas resistentes a la beta-lactamasa estafilocócica, Meticilina, Nafcilina e Isoxazolil Penicilinas.

La única indicación para el uso de estos antibióticos es la infección por estafilococos productores de beta-lactamasa, a pesar de que las cepas susceptibles del estreptococo y del neumococo también son susceptibles a estas Penicilinas semisintéticas. Las cepas de estafilococo resistentes a meticilina y de enterococo son resistentes a las penicilinas antiestafilocólicas.

Una Isoxazolil penicilina, como la Oxacilina, la Cloxacilina o la Dicloxacilina, 0.25 a 0.5 g oral cada 4 a 6 horas (15 a 25 mg/kg/día para los niños), es adecuada para el tratamiento de infecciones estafilocólicas.

C.3.11 Reacciones adversas

- Reacciones de hipersensibilidad. Son los efectos adversos más comunes que se observan con las Penicilinas y estos agentes son probablemente la causa más común de alergia por drogas. Las manifestaciones de alergia incluyen erupción maculopapular, erupción urticariana, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa, síndrome Steven-Jonson y anafilaxia.

La incidencia global de dichas reacciones a las Penicilinas varía del 0.7 al 10% en diferentes estudios.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir con cualquier dosis de Penicilina; la presencia de alergia a una Penicilina expone al paciente a mayor riesgo de reacción si recibe otra.

Las reacciones anafilácticas inducidas por diversos preparados de Penicilinas constituyen el peligro inmediato de mayor importancia en relación con su empleo.

- Otras reacciones adversas son:
 1. Depresión de médula ósea.
 2. Granulocitopenia.
 3. Hepatitis.

C.4 Aminoglucósidos

Los Aminoglucósidos son un grupo de antibióticos bactericidas obtenidos de varias especies de *Streptomyces* que comparten características químicas, antimicrobianas, farmacológicas y tóxicas. El grupo incluye Estreptomina, Neomicina, Kanamicina, Amikacina, Gentamicina, Tobramicina, Sisomicina, Netilmicina, y otros.

Todos los Aminoglucósidos como su nombre genérico lo señala contiene aminoazúcares ligados a un anillo de aminociclitol por enlaces glucosídicos. Todos son policationes y su polaridad en parte es la que explica las propiedades farmacocinéticas compartidas con todos los miembros del grupo por ejemplo ninguno absorbe después de ingestión adecuada y no se detectan en líquido cefalorraquídeo concentraciones adecuadas y todos son excretados con relativa rapidez por el riñón normal.

Los Aminoglucósidos son utilizados, de manera principal, contra bacterias entéricas gram negativas, en especial en Bacteremia y Sepsis, en combinación con Vancomicina o una Penicilina para Endocarditis y para el tratamiento de Tuberculosis.

La Estreptomina es el más antiguo y mejor conocido de los Aminoglucósidos. La Gentamicina, Tobramicina y Amikacina son los más empleados actualmente; la Neomicina y la Kanamicina son limitados a su uso tópico u oral.

C.4.1 Propiedades generales de los Aminoglucósidos

a) Propiedades físicas y químicas

Los Aminoglucósidos tienen un anillo hexosa, tanto la estreptidina (en la Estreptomina) o la 2-deoxiestreptamina (otros Aminoglucósidos), a los cuales se unen varios aminoazúcares mediante enlaces glucosídicos. Son hidrosolubles, estables en solución y más activos a pH alcalino que ácido; con frecuencia dan lugar a sinergismo con betalactámicos o con Vancomicina *in vitro* y en combinación ellos erradican microorganismos con más rapidez de lo que se podría predecir por su actividad como fármacos únicos.

Sin embargo, en grandes concentraciones pueden unirse con los antibióticos betalactámicos, resultando en pérdida de la actividad, no deben ser

mezclados juntos en la misma preparación farmacéutica para su administración.

b) Mecanismo de acción

La acción de la Estreptomicina se ha estudiado más que la de los otros Aminoglucósidos, pero probablemente todos actúan de manera similar. Son inhibidores irreversibles de las síntesis de proteínas; sin embargo, el mecanismo preciso de la actividad bactericida no es claro. El suceso inicial es difusión pasiva a través de canales de porinas, que cruzan la membrana externa en donde el fármaco es transportado activamente al citoplasma, mediante un proceso dependiente de oxígeno.

El gradiente electroquímico transmembranal aporta la energía para este proceso y el transporte es acoplado a una bomba de protones. El pH bajo extracelular y las condiciones anaerobias inhiben el transporte, disminuyendo al gradiente, mientras que el transporte puede ser incrementado por fármacos que actúan en la pared celular, como la Penicilina o la Vancomicina, lo cual es la base para explicar el sinergismo con estos fármacos.

Una vez que el Aminoglucósido está dentro de la célula, se une a las subunidades proteicas ribosomales 30S (S12 en el caso de la estreptomicina). La síntesis de proteínas es inhibida por estos antibióticos al menos de tres maneras:

- 1- Interfieren con la iniciación del "complejo" durante la formación del péptido.
- 2- Inducen lectura errónea del Ácido ribonucleico mensajero, el cual produce una incorporación incorrecta de aminoácidos en el péptido, resultando una proteína no funcional o tóxica.
- 3- Producen una separación de polisomas en monosomas no funcionales.

Estas actividades ocurren más o menos de manera simultánea y el efecto en conjunto es irreversible y letal para la célula.

c) Mecanismo de resistencia

Se ha establecido tres mecanismos de resistencia:

1. El microorganismo produce una transferasa o enzimas que inactivan al Aminoglucósido mediante adenilación, acetilación o fosforilación; este es el tipo principal de resistencia encontrada clínicamente.

Estas enzimas actualmente son controladas por plásmidos y su transmisión es de gran importancia clínica y epidemiológica.

2. La interferencia del ingreso del Aminoglucósido al interior de la célula; esto puede ser genotípico, por ejemplo, resultando de mutación y de supresión de una proteína porina o de proteínas que están involucradas en el transporte y el mantenimiento del gradiente electroquímico o fenotípicamente, por ejemplo, la que resulta de condiciones de crecimiento, bajo las cuales el proceso de transporte dependiente de oxígeno que se describe antes se torna no funcional.
3. La proteína receptora sobre la subunidad ribosomal 30S puede ser suprimida o alterada como resultado de una mutación.

d) Farmacocinética

1. Absorción

Los Aminoglucósidos son cationes fuertemente polares y de este modo, en las vías gastrointestinales, su absorción es muy pequeña.

Los Aminoglucósidos se absorben escasamente del tracto gastrointestinal y casi toda la dosis que ingresa es excretada en las heces después de la administración oral. Sin embargo, el fármaco puede ser absorbido si hay ulceraciones. Después de una inyección intramuscular, los Aminoglucósidos se absorben bien obteniéndose concentraciones máximas plasmáticas en 30 a 90 minutos.

La vía más frecuente de administración es la intravenosa durante 30 a 60 minutos mediante infusión; después de una breve fase de distribución resulta en concentraciones plasmáticas idénticas a la inyección intramuscular.

De manera tradicional, los Aminoglucósidos se han administrado de 2 a 3 veces en dosis divididas diariamente para pacientes con función renal normal; sin embargo, la dosis única diaria de Aminoglucósidos puede preferirse en ciertas situaciones clínicas.

2. Distribución

Los Aminoglucósidos son compuestos muy polares que no entran con facilidad al interior de la célula. Son excluidos del sistema nervioso central y del ojo; en presencia de inflamación; sin embargo, se encuentran en el líquido cefalorraquídeo un 20 % de las concentraciones plasmáticas y en meningitis en recién nacidos los valores pueden ser mayores.

La inyección intraventricular o intratecal es requerida para lograr concentraciones altas en el líquido cefalorraquídeo; aún después de la administración parenteral, y las concentraciones de Aminoglucósidos no son muy elevadas en la mayoría de los tejidos; excepto en la corteza renal.

Las concentraciones en la mayoría de las secreciones también es moderada y en la bilis pueden llegar a 30% de las concentraciones sanguíneas; la difusión en los líquidos pleura y sinovial puede llegar hasta lograr concentraciones de 50 a 90 % de las plasmáticas, mediante terapéutica prolongada.

3. Eliminación

Los Aminoglucósidos son depurados por los riñones y su excreción es proporcional a la depuración de creatinina; la vida media normal del suero es de 2 a 3 horas y aumentan de 24 a 48 horas en pacientes con alteraciones renales; son sólo parcialmente e irregularmente removidos mediante hemodiálisis (por ejemplo, de 40 a 60 % para Gentamicina) y aún menos eficazmente por diálisis peritoneal.

El ajuste de la dosis debe hacerse para evitar acumulación y toxicidad en pacientes con insuficiencia renal, tanto si la dosis se mantiene constante y los intervalos se aumentan, como si los intervalos se mantienen constantes y las dosis son reducidas.

Se han diseñado nomogramas y fórmulas relacionando las concentraciones de creatinina para ajustar los regímenes de tratamiento; la forma más simple divide la dosis (calculada sobre la base de la función renal normal) por el valor de la creatinina sérica (mg/dL).

Así, un paciente con 60 kg. de peso y función renal normal podría recibir 300 mg/día de Gentamicina (dosis máxima diaria de 5 mg/kg.) mientras que un paciente de 60 kg. de peso y una creatinina sérica de 3 mg/dL recibiría 100 mg/día. Sin embargo, este cálculo aproximado fracasa pues no incluye según

la edad y el sexo del paciente, ambos de importancia, dado que afectan la depuración de creatinina sin que necesariamente se vea reflejado como un cambio en la creatinina plasmática.

Puesto que la depuración del Aminoglucósido es proporcional a la de creatinina, un mejor método para determinar la dosis del Aminoglucósido es estimando el aclaramiento de la creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft.Gault.

La dosis diaria de Aminoglucósido es calculada al multiplicar la dosis máxima diaria por el grado de depuración del aclaramiento de la creatinina normal, por ejemplo 120 mL/min. , el cual es un valor típico para el adulto masculino joven de 70 kg. de peso. Para una mujer de 60 años de edad y peso de 60 kg. con una creatinina sérica de 3mg/dL, la dosis correcta de Gentamicina se aproximaría a 50 mg/día, la mitad de la dosis calculada por la fórmula más simple.

Existe una variación individual considerable en las concentraciones plasmáticas de Aminoglucósidos entre los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina parecidos; por eso, es obligatorio medir la concentración plasmática del antibiótico, en especial cuando se utiliza en grandes dosis por más de unos cuantos días o cuando la función renal está cambiando con rapidez, a fin de evitar la toxicidad grave. Para un régimen de dosificación tradicional de 2 a 3 veces al día, las concentraciones plasmáticas deben ser determinadas en una muestra de sangre obtenida 30 a 60 minutos después de una dosis y a través de las concentraciones de una muestra obtenida precisamente antes de la siguiente dosis.

4. Efectos Adversos

Todos los Aminoglucósidos son ototóxicos y nefrotóxicos. La ototoxicidad y la nefrotoxicidad son encontradas cuando la terapéutica se continúa por más de 5 días a grandes dosis, en los ancianos y en caso de insuficiencia renal. El uso concurrente de diuréticos (por ejemplo, Furosemida o Ácido Etacrínico) u otros fármacos antimicrobianos nefrotóxicos (por ejemplo, Vancomicina o Amfotericina) pueden potenciar la nefrotoxicidad, por lo que deben ser evitados.

La ototoxicidad puede manifestarse por sí misma como daño auditivo, resultando en zumbidos de oídos y pérdida de la audición de las ondas de alta frecuencia inicialmente, o como un daño vestibular, haciéndose evidente éste por vértigo, ataxia y pérdida de equilibrio.

La nefrotoxicidad resulta de valores incrementados de creatinina sérica o de disminución del aclaramiento de la creatinina, a pesar de que una de las señales más tempranas a menudo es un incremento en las concentraciones plasmáticas más bajas. Los más ototóxicos son la Neomicina, Kanamicina y Amikacina; los Aminoglucósidos más tóxicos para el vestibulo son Estreptomina y Gentamicina y los más nefrotóxicos son Neomicina, Tobramicina y Gentamicina.

En altas dosis, los Aminoglucósidos pueden producir un efecto similar al del curare con bloqueo neuromuscular que da como resultado parálisis respiratoria, la cual puede revertirse con gluconato de calcio (si se administra rápidamente) o con Neostigmina.

Puede ocurrir, de manera poco frecuente, hipersensibilidad.

5. Usos clínicos

Son principalmente contra bacterias entéricas gram negativas, de manera especial cuando se ha aislado y pueden ser resistentes a los fármacos y cuando hay sospecha de Sepsis, Casi siempre se utilizan en combinación con un antibiótico betalactámico para ampliar la cobertura de los patógenos potenciales gram positivos y producir sinergismo entre estas dos clases de antibióticos.

Las combinaciones con Penicilina también se utilizan para lograr una actividad bactericida en el tratamiento de enterococos que producen endocarditis y acortar la duración de la terapéutica para la Endocarditis producida por estafilococo y por estreptococo viridans. Cuál Aminoglucósido y qué dosis debe utilizarse depende del tipo de infección que está siendo tratada y de la susceptibilidad al germen aislado.

C.4.2 Gentamicina⁹

La Gentamicina es Aminoglucósido aislado *Micromonospora purpurea*, es eficaz contra microorganismos gram negativos y gram positivos y muchas de sus propiedades se parecen a las de otros Aminoglucósidos. La Sisomicina es muy similar al componente C 1º de la Gentamicina.

a. Actividad Antimicrobiana

El Sulfato de Gentamicina de 2 a 10 µg/mL, inhibe muchas cepas de estafilococo, de coliformes y de otros gram negativos *in vitro*; es activo solo, pero también produce sinergismo acompañado con antibióticos betalactámicos contra *Pseudomonas*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Stenotrophomas*, así como otros bacilos gram negativos que pueden ser resistentes a otros antibióticos. Como todos los Aminoglucósidos, carece de actividad contra anaerobios.

b. Resistencia

Los estreptococos y los enterococos son relativamente resistentes a la Gentamicina, debido a que no penetran al interior de la célula. Sin embargo, la Gentamicina en combinación con Vancomicina o con una Penicilina produce un efecto bactericida potente, y, en parte, es debido a la captación del fármaco por la célula, que ocurre con inhibición de la síntesis de la pared.

La resistencia a Gentamicina surge rápidamente en los estafilococos, debido a selección de mutantes permeables; la resistencia ribosomal es poco común y la resistencia entre las bacterias gramnegativas es más común, debido a enzimas que modifican a los Aminoglucósidos codificados por plásmidos.

Las bacterias gramnegativas que son resistentes a la Gentamicina, usualmente son susceptibles a la Amikacina, y son mucho más resistentes a la actividad enzimática modificadora de ésta. Las enzimas del enterococo que modifican a la Gentamicina son bifuncionales, ya que también modifican a la Amikacina, a la Netilmicina y a la Tobramicina, pero no a la Estreptomina; esta última es modificada por una enzima diferente. Por ello, algunas cepas de enterococos resistentes a la Gentamicina son susceptibles a la Estreptomina.

c. Usos Clínicos

Actualmente, la Gentamicina se emplea, de manera principal, en infecciones graves (por ejemplo, Sepsis y Neumonía) producidas por bacterias gramnegativas resistentes a otros fármacos, especialmente *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Klebsiella*. Los pacientes con estas infecciones a menudo son inmunocomprometidos, por lo que la acción simultánea del Aminoglucósido con una Cefalosporina o con una Penicilina

puede salvar la vida. En tales situaciones, la Gentamicina en dosis de 5 a 6 mg/kg./día es, de manera tradicional, administrada por vía intravenosa en tres

dosis iguales; sin embargo, varios estudios indican que la administración una vez diaria es tan eficaz y quizá menos tóxica.

La Gentamicina también es utilizada junto con la Penicilina G para actividad bactericida en la Endocarditis, debida a estreptococo viridans o a Enterococos, y en combinación con Nafcilina en casos seleccionados de Endocarditis estafilocócica. La Gentamicina no debe ser utilizada como fármaco único para tratar infecciones estafilocócicas, debido a que desarrolla resistencia rápidamente.

Ni la Gentamicina ni cualquier otro Aminoglucósido debe ser utilizado como fármaco único en la Neumonía, debido a que la penetración del tejido pulmonar infectado es escaso y las condiciones locales de pH bajo y la tensión de oxígeno también baja, contribuyen a una actividad disminuida.

Las concentraciones séricas de Gentamicina y la función renal deben ser vigiladas si se administra Gentamicina por más de unos cuantos días o si la función renal está cambiando (por ejemplo, en Sepsis, la cual a menudo se complica por insuficiencia renal aguda). Para los pacientes que están recibiendo cada ocho horas la dosis, las concentraciones máximas serán de 5 a 10 µg/mL y las concentraciones mínimas estarán por debajo de 1 a 2 µg/mL; las concentraciones mínimas alrededor de 2 µg/mL indican acumulación del fármaco y se relacionan con toxicidad; en este caso, la dosis debe ser disminuida o el intervalo entre las dosis aumentado para lograr un rango adecuado.

d. Reacciones adversas

La nefrotoxicidad es reversible y por lo general moderado. Ocurre en 5 a 25 % de los pacientes que reciben el fármaco durante más de 3 a 5 días.

La nefrotoxicidad requiere al menos ajuste de la dosis y debe hacerse una reconsideración rápida de la necesidad de utilizar el fármaco, particularmente si hay un medicamento alternativo menos tóxico.

La medición de las concentraciones séricas de Gentamicina es esencial; la ototoxicidad, la cual tiende a ser irreversible, puede manifestarse principalmente como disfunción vestibular, quizá debido a la destrucción de las células pilosas por altas concentraciones durante un tiempo prolongado. La pérdida de la audición también puede ocurrir; la incidencia de la ototoxicidad es probablemente de 1 a 5 % de los pacientes que reciben el fármaco por más de

cinco días, y las reacciones de hipersensibilidad a la Gentamicina son pocos comunes.

C.4.3. Amikacina

Es un antibiótico Aminoglucósido semisintético que se prepara a partir de la Kanamicina; descrita por Kawasuchi y Col. (1972). Por acilación del grupo 1-amino de la 2-desoxiestreolamina con ácido 2-hidroxi-4aminobutánico. Su denominación química es:



Se introdujo en la práctica clínica en la década de los 70. Es activa contra una amplia gama de gérmenes gram negativos, inclusive pseudomonas, y algunos microorganismos gram positivos. Por lo cual el espectro de actividad antimicrobiana de la Amikacina es el más amplio de todo el grupo, y por su resistencia peculiar a las enzimas que activan Aminoglucósidos es especialmente útil en hospitales en que prevalecen microorganismos resistentes a Gentamicina y Tobramicina

a. Farmacocinética

Se absorbe rápidamente después de su inyección intramuscular, una hora después de la administración de dosis de 250 mg y 500 mg, se alcanzan niveles séricos aproximadamente de 12 mg/ml y 21 mg/ml, respectivamente. Diez horas después de aplicar la inyección, las concentraciones son alrededor de 0.3 mg/ml y 2.1 mg/ml respectivamente. La unión de la Amikacina a las proteínas plasmáticas es insignificante.

Después de la administración parenteral, se encuentra Amikacina en los líquidos cefalorraquídeo, pleural, amniótico y en la cavidad peritoneal.

Los estudios de farmacocinética en individuos adultos normales revelan que el promedio de vida media en el suero es de poco más de 2 horas con un volumen de distribución aparente total promedio de 24 litros, o sea aproximadamente 28% del peso corporal basados en las técnicas de ultrafiltrado.

Los informes sobre fijación a las proteínas del suero varían entre 0 y 11%. La depuración sérica promedio es alrededor de 100 ml/min y la depuración renal es de 94 ml/min en individuos con función renal normal. La Amikacina se excreta principalmente a través de la filtración glomerular.

b. Usos terapéuticos

La Amikacina se ha convertido en la droga de elección para el tratamiento inicial de infecciones hospitalarias serias por bacilos gram negativos, donde la resistencia a la Gentamicina, ha llegado a ser un problema significativo. Algunos hospitales han restringido su uso para evitar la aparición de cepas resistentes, aunque algunos autores afirman que existen poca probabilidad de que eso suceda. (Betts y Col. 1984).

Debido a su resistencia exclusiva a las enzimas que inactiva los Aminoglucósidos. La Amikacina es activa contra la gran mayoría de los bacilos gram negativos aerobios en la comunidad y el hospital.

La terapia con Amikacina puede intuirse antes de obtenerlos resultados de la prueba de sensibilidad.

c. Contraindicaciones

La presencia de antecedentes de hipersensibilidad a la Amikacina constituye una contraindicación. Los antecedentes de hipersensibilidad o reacciones toxico-séricas a los Aminoglucósidos, en virtud de su conocida sensibilidad cruzada a esta droga.

d. Precauciones

La Amikacina es potencialmente nefrotóxico, ototóxico y neurotóxico. Debe evitarse la administración concurrente o consecutiva de otros agentes ototóxicos o nefrotóxicos, ya sea en forma sistémica o tópicos debido al riesgo de efectos activos.

Se ha comunicado un aumento de la nefrotoxicidad después de la administración parenteral concomitante de antibióticos Aminoglucósidos y Cefalosporinas.

e. Reacciones adversas

Todos los Aminoglucósidos son capaces de provocar toxicidad vestibular y renal y bloqueo neuromuscular. Esta toxicidad se manifiesta más frecuente en pacientes con antecedentes o presencia de insuficiencia renal, de tratamiento con otros fármacos ototóxicos o nefrotóxicos y en pacientes tratados por periodos más prolongado y/o dosis más altas que la reacción neurotoxicidad-otoxicidad.

Los efectos de toxicidad sobre el octavo nervio craneal puede conducir a la pérdida auditiva o a la pérdida del equilibrio, o a ambos trastornos. La Amikacina afecta principalmente la función auditiva.

La nefrotoxicidad se ha comunicado elevación de la creatinina, albuminemia, presencia de glóbulos rojos y blancos, cilindros, azotemia y oliguria. Las modificaciones de la función renal generalmente son reversible cuando el fármaco se suspende.

f. Sobredosificación

En el caso de sobredosificación o de reacción tóxica la diálisis peritoneal o la hemodiálisis ayudará a remover la Amikacina de la sangre. En el recién nacido puede considerar la exsanguíneo transfusión.

g. Estabilidad

Es la forma que se suministra la Amikacina es estable a temperatura de 25° C durante dos años. Ocasionalmente la solución puede oscurecerse, de lo incoloro al amarillo pálido, pero esto no indica pérdida alguna de su actividad.

C.4.4 Dosis y Administración de los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la Sepsis neonatal.³⁶

Penicilina G

Penicilina Cristalina (1000,000 UI)			
Edad Semana Gestacional	Edad Postnatal (días)	Vía Dosis IV o IM UI/kg.	Intervalo (horas)
< 0 = 29	0 a 28	25000 u -50000 u	12 hrs
30 a 36	0 a 14	25000 u 50000 u	12 hrs
37 a 44	0 a 7	25000 u 50000u	12 hrs

Aminoglucósidos

Amikacina

Amikacina Sulfato (100 mg/ ml)				
Edad Gestacional (semanas)	Edad Postnatal (días)	Dosis (mg/kg./dosis)	Vía de Administración	Intervalo (horas)
< 0 = 29*	0 a 28	7.5	IV IM	24
30 a 36	0 a 14	10	IV IM	24
>37	0 a 7	7.5	IV IM	12

*Asfixia N Severa

Gentamicina

Gentamicina Sulfato (200 mg/ 2ml)				
Edad Gestacional (semanas)	Edad Postnatal (días)	Dosis Mg/kg./dosis	Vía de Administración	Intervalo (horas)
< 0 = 29 *	0 a 28	2.5	IV IM	24
30 a 36	0 a 14	2.5	IV IM	24
> 0 = 37	0 a 7	2.5	IV IM	12

* Asfixia N. Severa

D) INFORMACIÓN GENERAL DEL ÁREA DE ESTUDIO

D.1) Caracterización general del departamento de Rivas

El departamento de Rivas se encuentra ubicado al sur del país, tiene una extensión territorial de 2,149 km², una población de 153,853 para una densidad población de 71.59 habitantes por km². La cabecera municipal es el municipio de Rivas.

Limitando al norte con Granada, al sur con los cantones de Liberia y Bagase de Costa Rica, al oeste con el Océano Pacífico y al este con el Lago de Nicaragua y San Carlos, de Río San Juan.

a. Aspectos socio económicos

1. Educación

En el departamento de Rivas según cifras oficiales del Ministerio de Educación existe un 34 % de analfabetismo y 66% de Alfabetismo en la población. Existen un total de 196 Centros Educativos, de los cuales 171 son de educación primaria, 15 de educación secundaria, y 10 Centros Escolares de ambos educación (primaria y secundaria).

Dentro la Políticas del Ministerio de Educación se encuentra la descentralización educativa actualmente existen 6 Centros educativos Autónomos Primarios, 7 Secundarios, y 3 Primarios y Secundarios.

Además existen Escuelas Técnicas Privadas en las que se imparten cursos de Inglés, Computación, Costura, Belleza, también se cuenta con la Escuela Internacional de Agricultura y Ganadería a nivel Técnico Superior actualmente se realizan gestiones para que se una escuela de enseñanza Superior. Se cuenta también con la Universidad UPOLI, donde se ofertan Licenciaturas en Derecho, Administración, Enfermería, Inglés, Contabilidad, etc.

2. Religión

La mayoría de la población Rivense práctica la religión Católica entre un 70-80% y el resto son Evangélicas, Bautistas, Testigos de Jehová.

3. Medios y Vías de Comunicación:

Rivas tiene comunicación con los departamentos de Granada, Rio San Juan, Masaya, Carazo, Costa Rica. Hay Servicios de transporte público a todos los municipios, el cual fluye con bastante regularidad, y de la misma forma hay fluidez de transporte hacia la Capital.

existe también transporte privados que viajan hacia la capital. Hay comunicación telefónica hacia todo el país y resto del mundo, esto funciona de forma permanente de la misma forma los servicios de telefax, correos, telegramas.

Actualmente el gobierno se encuentra construyendo carreteras en comunidades de déficit acceso geográfico como es Tola, Cárdenas, Colón. Reconstruyendo dos puentes importantes para el transporte Panamericano como son el Puente del Rio Ochomogo, y Puente Gil González.

4. Actividades Económicas:

Rivas en su totalidad se dedica a los rubros de la Agricultura, Ganadería y Pesca Artesanal. Produciendo principalmente granos básicos (Arroz, Frijoles, maíz, trigo, caña de azúcar, plátanos) y percederos. Existen un Ingenio Azucarero, dos fábricas productoras de Cal, y dos de Sal.

También existen oficinas de Migración y Extranjería en el municipio de Cárdenas (Sapoa, Peñas Blanca) Fronterizo con el vecino país de Costa Rica. El Turismo ha tomado mucho auge en los últimos años por las bellezas naturales que existen a lo largo de todo el departamento.

b. Características Socio Demográficas

1. El Sistema local de atención integral de salud, está integrado por 10 municipios y 270 comunidades.

Municipios	Población (Habitantes)
Rivas	41,126
San Jorge	7,589
Belén	17,329
Potosí	11,984
Buenos Aires	5,060
Tola	21,927
San Juan del Sur	14,367
Cárdenas	5,227
Moyogalpa	9,113
Altagracia	20,069
Total:	153,853

2. Perfil Epidemiológico

2.1 Aspectos Higiénicos Sanitarios

- Agua Potable: Existen 16 tanques de almacenamientos de agua potable en todo el departamento de Rivas, la mayor capacidad son de 160,000 y 130,000 galones ubicados en los municipios de Rivas; los restantes son de 30,000 galones.
- Se cuenta con 18 pilas recolectoras de agua en las zonas rurales, con capacidad de 25,000 galones, se da mantenimiento a través de PRONCAGUA de manera permanente.
- Existen 21 pozos perforados a nivel Urbanos y 24 a nivel Rural, así como 10 redes de agua potables y 26 rurales.

2.2 Alcantarillados

En el departamento se cuenta con 3 alcantarillados sanitarios, ubicados en los municipios de Rivas, San Juan del Sur y Potosí. Rivas cuenta con 3 lagunas de oxidación. La red de tuberías tiene 307 manjoles, dando coberturas a 1,405 viviendas conectadas a la red para un 20% de la población.

En San Juan del Sur cuenta con 30 manjole para 197 viviendas conectadas a los servicios.

Potosí su alcantarillado se ubica en el Asentamiento del Ingenio Benjamín Zeledón con 98 viviendas conectadas al servicio.

2.3 Letrinas

Rivas cuenta con 25,321 viviendas de las cuales solo el 70% tienen letrinas (19,560 casa), el déficit es de 4,659 (18%). Con la ayuda del FISE, PSMI, Visión Mundial, Movimiento Comunal se logra en los últimos años la instalación de 3,915 letrinas, tanto a nivel rural como urbano.

2.4 Desechos Sólidos

Rivas cuenta con 7 basureros autorizados a los que se brinda mantenimientos de soterramiento e incineración permanente. Ubicados en Rivas, San Jorge, Tola, Potosí, San Juan del Sur, Moyogalpa y Altagracia.

Existen 20 basureros clandestino ubicados en: Rivas(3), Belén (3), Altagracia(3), San Jorge(2), Cárdenas(3), Buenos Aires(2), San Juan del Sur (1), Moyogalpa(1), hasta estos momentos ni la alcaldía, ni el MINSA ha podido controlar, regular ni aplicar el Código Sanitario.

2.5 Residuales Líquidos

Existen 166 viviendas con agua servidas a la calle proveniente de lavaderos, baños, etc. Los municipios más afectados son Rivas, San Jorge, San Juan del Sur, Belén, Tola, Moyogalpa y Altagracia.

2.6 Variables Epidemiológicas

Tasa de Fecundidad	1.34
Tasa de Mortalidad	31.71
Tasa de Mortalidad Infantil	7.63
Tasa de Mortalidad Neonatal	1.3 x 1000 NV
Tasa de Mortalidad Perinatal	19.24 x 1000

2.7 Principales Causas de Mortalidad General en Rivas

1. Insuficiencia Cardíaca Congestiva
2. Hipertensión Arterial
3. Neumonía
4. Diabetes Mellitus
5. Insuficiencias Renal Crónica
6. Cardiopatía
7. Enfermedad Diarréica Aguda
8. Cáncer Cérvico Uterino
9. Sangrados del Tubo Digestivo Alto
10. Cirrosis Hepática

2.8 Principales Causas de Mortalidad Infantil en Rivas

1. Enfermedad Diarréica Aguda
2. Neumonía
3. Asfixia Severa
4. Síndrome Distrés Respiratorio
5. Sepsis Neonatal Temprana
6. Cardiopatía Congénita
7. Desnutrición
8. Bajo Peso al Nacer.

D.2) Caracterización del Hospital Gaspar García Laviana, Rivas

El Hospital Gaspar García Laviana de Rivas, fue donado por el Gobierno de Suecia e instalado en el mes de Septiembre de 1984, constituye el mayor nivel de resolución en Salud del SILAIS Rivas, con un total de 185 camas censables y 31 camas no censables, atiende el 60 % de la población Rivense (92,311 habitantes).

La inmensa responsabilidad que tiene el hospital ante la población y la familia Rivense, la complejidad de su manejo, los avances técnicos y científicos, los modernos conceptos gerenciales, han sido los principales factores de motivación para emprender la difícil tarea de realizar un Plan de Empresa que sirva como un instrumento de guía para la toma de decisiones, y enfrentar los obstáculos cotidianos.

Las causas de morbilidad hospitalaria en el departamento de Rivas en los últimos dos años han sido similares, es de importancia conocer que entre las principales causas de muertes encontramos las enfermedades crónicas degenerativas.

Oferta los servicios de: cirugía general, cirugía pediatría, máxilo facial, oftalmología, ortopedia y traumatología, medicina interna, ginecoobstetricia, pediatría, odontología, psicología, psiquiatría, trabajo social, y servicios de consulta externa, laboratorio, fisioterapia, radiología, emergencias, quirófanos.

Cuenta con un total de 351 trabajadores, distribuido de la siguiente manera:

Médicos Especialista	26
Médicos Generales	15
Odontólogo	1
Psicóloga	2
Trabajadora Social	1
Nutricionista	1
Farmacéutica	1
Licenciada con Maestría	1
Licenciada en Enfermería	9
Enf. Técnico Superior	
Enf. Técnico Medio	28
Auxiliar de Enfermería	
Técnico Quirúrgico	20
Oper. Central de Equipo	
Servicios Generales	73
Personal Administrativo	16
	8
	103
	45

ORGANIZACIÓN HOSPITALARIA

UNIDADES ORGANIZATIVAS

UNIDADES OPERATIVAS

Servicios de Emergencia

Servicios Clínicos
Consulta externa
Emergencia
Hospitalización
Atención quirúrgica
Atención Obstétrica

Consulta Externa

Servicios de Diagnóstico y tratamiento
Laboratorio
Radiología
Medicina Física y Rehabilitación

Hospitalización

Servicios Profesionales no médicos
Enfermería
Dietética
Trabajo Social
Registros Médicos
Farmacia
Psicología

Salas de Operaciones y Partos

Servicios Generales
Mantenimiento y Operación de Planta
Intendencia
Lavandería

Administración

Servicios de Administración
Recursos Humanos
Recursos Materiales
Finanzas

D.3) CARACTERIZACIÓN DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA

La organización de la asistencia al recién nacido se basa en un sistema que garantiza un cuidado continuo de complejidad creciente en relación proporcional al riesgo. La asistencia se brinda en el momento oportuno con el nivel asistencial humano y materiales disponibles.

El servicio de neonatología tiene una ubicación geográfica con relación a estructura física del Hospital en el área sur-oeste, el cual para ubicar a los recién nacidos al nivel de cuidado que ameritan se divide en dos salas: Sala de Neonato I y Sala de Neonato II. Los recursos humanos que brindan la atención son:

- Médico Pediatra	1
- Jefa de Unidad	1
- Médico General	1
- Enfermeras Profesionales	11
- Auxiliar de Enfermería	1
- Afanadora	1

Los recursos materiales son:

- Incubadoras	4
- Incubadora de Baterías	2
- Transporte con Baterías	
- Cuna Térmica	1
- Cuneros	8
- Ventilador	1
- Equipo de Reanimación Neonatal	
- Stop de Medicamentos Urgencia	
- Otros	

a. Sala de Neonato I

La Sala de Neonato I, el cual está dotado de 4 cuneros y 2 incubadoras. Los recién nacidos que ingresan a ésta sala son aquellos que presentan algunos signos que indiquen alguna patología y que procedan de su domicilio, de sala de maternidad con una edad mayor de 24 horas.

En ésta sala permanece un recurso de enfermería (enfermera profesional) las 24 horas del día, el médico pediatra realiza pase de visita durante las 5 horas que labora (7am a 12m)

en conjunto con el médico general del programa materno-infantil que labora de (7am a 3pm). Durante el intervalo de 3pm a 7am, un médico del programa materno-infantil realiza turnos de presencia física en el hospital; acude al llamado de enfermería de Neonato para valorar eventualidades que presente el recién nacido durante el turno. El Médico Pediatra realiza turnos de llamado. El cual participa en la atención del recién nacido cuando el médico general considera necesario la valoración por el especialista.

Las tres causas principales de egreso de la sala de neonato I, son:

- 1- Sepsis Neonatal Tardía
- 2- Hiperbilirrubinemia
- 3- Sepsis Neonatal Temprana

b. Sala de Neonato II

Esta sala se divide en 3 áreas de acuerdo al nivel de cuidado que requiere el neonato. Un cubículo es Unidad de Cuidados Especiales Neonatales, otro intermedio y un tercero de observación. En la unidad de Cuidados Especiales Neonatales se ingresan los recién nacidos que presentan algún factor de riesgo o signo que sugieren una patología y que nacen en cualquier área del hospital, inclusive el Servicio de Emergencia, así como los nacidos fuera del hospital en las primeras 24 horas del parto.

En Cuidados Intermedios, están todos los recién nacidos entre 32 y 35 semanas de gestación y entre 1500 y 2300 g de peso, sin patología, con o sin antecedentes perinatal patológico. Todo recién nacido de más de 32 semanas de gestación y de 1500 g de peso con patología de moderada gravedad. Todo recién nacido que haya sido dado de alta de Cuidados Especiales Neonatales.

En la Sala de Observación, se encuentran los recién nacidos de más de 35 semanas de gestación y de 2300g o más de peso, que habiendo nacido moderadamente deprimido tenga a los 5 minutos de la vida Apgar de 7 o más y no presente otra patología, ni antecedente perinatal patológico. Recién nacidos de más de 35 semanas de gestación y de 2300 g o más de peso, nacido por cesárea o de parto instrumental sin otro antecedente perinatal patológico y que no presente patología agregada. Recién nacido de más de 35 semanas de gestación y 2300 g o más de peso con antecedente perinatal patológico que condicione el calificativo de alto riesgo, sin patología al momento de nacer y que no requiera de procedimiento terapéutico alguno.

El personal médico que brinda la atención es el mismo que atiende en la sala de Neonato I; el personal de enfermería es de 3 recursos de enfermeras profesionales en 2 turnos 7 a.m. a 5 p.m. y 5 p.m. a 7 a.m.

Las principales causas de egreso de la sala de neonato II, son:

- 1- Sepsis Neonatal Temprana
- 2- Asfixia Neonatal
- 3- Síndrome de Dificultad Respiratoria.

CAPITULO III: METODOLOGÍA

A) TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio retrospectivo-prospectivo de corte transversal, analítico que se realizó en el servicio de neonatología del Hospital Gaspar García Laviana, Rivas en el período del I Cuatrimestre del 2000 y I Cuatrimestre del 2001.

B) UNIVERSO

El universo lo constituyó un total de 1,283 recién nacidos del departamento de Rivas, de los cuales 648 correspondieron al I Cuatrimestre del 2000 y 635 al I Cuatrimestre del 2001.

C) MUESTRA

La muestra está constituida por un total de 88 recién nacidos que cumplieron los criterios de inclusión, lo cual representa el 7% del universo. Del total estudiado, 40 pacientes (3% del universo) corresponden al período del I cuatrimestre del 2,000 y 48 pacientes (4% del universo) corresponden al I cuatrimestre del 2,001.

D) MUESTREO

La muestra fue seleccionada por conveniencia, se conformaron 2 grupos: caso y control. En el primer grupo de caso se utilizó el esquema de monoterapia Amikacina conformado por 48 recién nacidos con diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana en el I Cuatrimestre del 2001, considerando que el objetivo del estudio es determinar la eficacia de Amikacina. Comparando con el otro grupo de control en los que se utilizó el esquema tradicional Penicilina Cristalina/ Gentamicina conformado por 40 recién nacidos con Sepsis Neonatal Temprana en el I Cuatrimestre del 2000. Dado que en el hospital objeto de estudio está normado el uso de éste esquema.

- Criterios de inclusión.

Todos los recién nacidos con edad gestacional mayor o igual a 28 semanas de gestación con factores de riesgo, manifestaciones clínicas y/o resultados de laboratorio subjetivos de sepsis neonatal temprana dentro de las primeras 72 horas de vida.

- Criterios de exclusión.

Se excluyeron del estudio los recién nacidos sospechosos de sepsis neonatal temprana en los cuales se descartó el diagnóstico de la sepsis.

También fueron excluidos los recién nacidos que presentaron las manifestaciones clínicas de sepsis después de las 72 horas de nacido.

Otros excluidos fueron aquellos con malformaciones congénitas mayores (Cardiopatía, Meningocele).

E) TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Para el procesamiento de la información se diseñó un instrumento de recolección de datos (ficha) que incluyó: datos generales, factores de riesgo materno-fetales, postnatales, manifestaciones clínicas, resultados de laboratorio, esquemas de tratamiento: Penicilina Cristalina y Gentamicina, Amikacina, otros esquemas. Así como la eficacia del tratamiento: indicaciones, duración del tratamiento, cambio de antibióticos, respuesta al tratamiento. Y la seguridad que incluye grupos de riesgo, complicaciones, estancia intrahospitalaria y condición de egreso.

La información se recolectó a través de fuente secundaria en el grupo de control. Se solicitó al Departamento de Estadística del Hospital Gaspar García Laviana los expedientes clínicos de la totalidad de recién nacidos egresados con diagnóstico de Sepsis durante el período del I Cuatrimestre del 2000. Se procedió a revisar exhaustivamente cada uno de los expedientes clínicos, excluyendo los que no cumplieron los criterios de inclusión. Posteriormente se realizó el llenado de ficha de datos anteriormente descrita.

La recopilación de la información del grupo de casos fue a través de información secundaria y de observación.

El período de estudio correspondió al I Cuatrimestre del 2001. Se estandarizaron los criterios de los médicos adscritos al servicio (médicos pediatras, médicos generales del programa Materno- Infantil) a través de revisiones bibliográficas acerca del tema de estudio incluyendo la fisiopatogenia, manifestaciones clínicas, resultados de laboratorio, criterios de diagnóstico, criterios de inclusión, exclusión, terapéutica. Haciendo énfasis en el antibiótico Amikacina que se utilizó en los pacientes de estudio en este período. También se impartió charlas al personal paramédico (enfermeras, auxiliares de enfermería) del Servicio de Neonatología.

Se vigiló la evolución clínica diariamente por el personal médico adscrito al Servicio de Neonatología. El antibiótico sólo fue indicado por el médico pediatra asignado al servicio, así como el cambio de antimicrobianos, basado en el juicio clínico y los resultados de laboratorio. Las anotaciones pertinentes se realizaron diariamente en la ficha de datos por las autoras. Al egresar el paciente se anotó en la ficha de datos las patologías asociadas, complicaciones, estancia hospitalaria y condición de egreso.

También se configuró una entrevista dirigida al personal de farmacia, para valorar conocimientos, actitudes y prácticas sobre las Sepsis Neonatal Temprana.

Es importante mencionar que por razones éticas se realizó previo al estudio coordinación con la dirección, sub-dirección de atención médica y sub-dirección de abastecimiento técnico médico, para la aprobación de la ejecución del estudio; así como garantizar los exámenes de laboratorio y el tratamiento de los fármacos que se utilizaron.

F) PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS

Para el procesamiento y análisis de la información, previa recopilación de la información, destinamos un día para la realización del proceso, utilizamos Epi Info, que es un conjunto de programa de computador donde se procesó los datos a través de formato de cuestionario y se organizó los resultados en texto que formó parte de informe escrito, para la cual se formó una base de datos.

Para completar todo el proceso de análisis se destinó dos días para la realización de los análisis de los cuadros y gráficos, para lo que nos apoyamos en la teoría basado en el marco teórico, en los estudios realizados por otros investigadores y colegas.

Una vez seleccionados los cuadros y gráficos se utilizó el programa Power Point, programa especializado para la realización de estos tipos de procesos, dando mejor colorido y elegancia a la presentación.

ENUNCIADOS DE VARIABLES

1- Factores de riesgo
Maternos y Fetales

2- Manifestaciones clínicas
Manifestaciones específicas
Manifestaciones inespecíficas
Patologías asociadas
Complicaciones

3- Datos de Exámenes Complementarios
Biometría Hemática completa
Plaquetas
Radiografías
Punción lumbar
Citología gástrica

4- Esquemas de antibióticos
Penicilina Cristalina y Gentamicina
Amikacina

Otros Antibióticos

5- Eficacia al tratamiento de cada esquema
Indicaciones
Duración del tratamiento
Cambio de antibióticos
Respuesta al tratamiento

6- Seguridad del tratamiento de cada esquema
Grupos de riesgo
Estancia hospitalaria

Condición de egreso

- 7- Identificación de los conocimientos, actitudes y prácticas del personal de farmacia del hospital, sobre las Sepsis Neonatal Temprana y su tratamiento, así como el roll del Farmacéutico.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

La operacionalización de las variables serán presentadas de acuerdo a los objetivos específicos.

Variable	Concepto	Dimensión	Indicador	Escala
OBJETIVO No. 1				
Factores de riesgo materno fetales	Cualquier patología, alteración o características particulares que presenta la madre, el feto y/o bebé al momento del ingreso a la sala	Materno fetales	- RPM mayor de 24 horas	SI/NO
			Corioamniolitis	SI/NO
			Manipulación	SI/NO
			Lugar de nacimiento	de Domicilio Centro de Salud Hospital
			Reanimación	SI/NO
			Otros	SI/NO
			Intubación endotraqueal	SI/NO
			Cateterismo umbilical	SI/NO
			Venoclisis	SI/NO
			Ambú	SI/NO
Edad gestacional menor de 37 semanas	SI/NO			
Peso al nacer menor de 2,500 grs	SI/NO			

Eficacia y Seguridad Terapéutica de Amikacina V/S Penicilina
Cristalina y Gentamicina en el manejo de la Sepsis Neonatal Temprana

			Sexo masculino	SI/NO
			Apgar 0-5 al minuto	SI/NO
Cuadro clínico	Son los signos específicos e inespecíficos que presenta el recién nacido al momento o durante el tratamiento de sepsis	Manifestación es específica	<u>Específicas</u>	
			Hepatomegalia	SI/NO
			Esplenomegalia	SI/NO
			Púrpuras/ Petequias	SI/NO
			Sangrado fácil por sitios de punción	SI/NO
			Escleredema	SI/NO
			Afección de diferentes órganos	SI/NO
		Manifestación es inespecíficas	<u>Inespecíficas</u>	
			Ictericia	SI/NO
			Hipoactividad	SI/NO
			Rechazo a alimentos	SI/NO
			Hipotermia	SI/NO
			Hipertermia	SI/NO
			Apnea	SI/NO
			<u>Complicaciones</u>	
			Meningoencefalitis	SI/NO
			Shock séptico	SI/NO
Exámenes de laboratorio	Exámenes de apoyo necesarios para confirmar el diagnóstico de sepsis en el recién nacido	Biometría hemática completa	Normal	Leucocitos de 10,000-20,000x mm ³
			Alterado	Primeras 48 horas Leucocitos menor de 10,000 células x mm ³ Leucocitos mayor de 20,000 células x mm ³

Eficacia y Seguridad Terapéutica de Amikacina V/S Penicilina
Cristalina y Gentamicina en el manejo de la Sepsis Neonatal Temprana

		Después 48 horas
		Leucocitos menor de 5,000 células x mm ³
		Neutropenia absoluto menor de 2,500 x mm ³
		Relación banda neutrófilos mayor y/o igual de 0.21
Plaquetas	Plaquetopenia	Plaquetopenia menor de 100.000 x mm ³
Examen General de Orina	Normal	Leucocitos menor de 10 x campo
	Alterado	Leucocitos mayor y/o igual de 10 x campo
Citología Gástrica	Normal	Menor de 10 leucocitos x campo
	Alterado	Mayor de 10 leucocitos x campo
Punción Lumbar	Normal	SI/NO
	Alterada	SI/NO
	Fallida	SI/NO
	No realizada	SI/NO
Radiografía de Tórax	Normal	SI/NO
	Subjetiva de neumonía	SI/NO
		SI/NO
	No realizada	SI/NO

OBJETIVO No. 2

Tratamiento antimicrobiano	Antibiótico utilizado en el tratamiento de sepsis neonatal temprana expresado en el esquema	Penicilina	<u>Eficacia</u>
		Cristalina/	
		Gentamicina	
		Dosis:	50,000- 100,000 ud/kg/día 5- 7.5mg/kg/día
		Vía de administración	IM IV
		Duración del tratamiento	1-3 días 4-6 días 7-9 días 10-12 días mayor de 12 días

Eficacia y Seguridad Terapéutica de Amikacina V/S Penicilina
Cristalina y Gentamicina en el manejo de la Sepsis Neonatal Temprana

Cambio de esquema	SI/NO
Respuesta al tratamiento	Normalización; Temperatura Hemograma LCR Desaparición de focos infecciosos Buen estado general
<u>Seguridad</u>	
Estancia hospitalaria	Menor de 7 días 8-15 días 16-20 días mayor de 21 días
Condición de egreso	vivo fallecido traslado abandono

OBJETIVO No. 3

Amikacina	<u>Eficacia</u>
Dosis	7.5-10 mg/kg/dosis
Via de administración	IM IV
Duración del tratamiento	1-3 días 4-6 días 7-9 días 10-12 días mayor de 12 días
Cambio de esquema	SI/NO
Respuesta al tratamiento	Normalización; Temperatura Hemograma LCR Desaparición de focos infecciosos Buen estado general

Eficacia y Seguridad Terapéutica de Amikacina V/S Penicilina
Cristalina y Gentamicina en el manejo de la Sepsis Neonatal Temprana

Seguridad

Estancia hospitalaria	Menor de 7 días 8-15 días 16-20 días mayor de 21 días
-----------------------	--

Condición de egreso:	vivo fallecido traslado abandono
----------------------	---

OBJETIVO No. 4

Eficacia terapéutica de Penicilina Cristalina y Gentamicina vs Amikacina	Resultados obtenidos de acuerdo al esquema del fármaco administrado	Esquema tradicional	Dosis
		Monoterapia	Vía de administración
			Duración del tratamiento
			Cambio de esquema

OBJETIVO No. 5

conocimientos, aptitudes y practicas del personal de farmacia sobre sepsis neonatal temprana	Conocimientos del personal de farmacia sobre el manejo de sepsis neonatal temprana	Profesional Despachadores Kardista Secretaria	Nivel de conocimiento Tiempo de laborar en farmacia Cursos de actualización sobre medicamentos Consejería para prevenir la sepsis neonatal temprana
--	--	--	--

NARRATIVO PERSONAL

El presente estudio responde a una inquietud personal planteada. La mortalidad infantil es un tema preocupante, ocupando la Sepsis Neonatal Temprana un lugar determinante.

El uso de los antibióticos convencionales ha venido creando resistencia en los patógenos hospitalarios lo que motivo a plantearnos un estudio sobre Amikacina como alternativa antibiótica en el manejo de la Sepsis Neonatal Temprana, por lo tanto decidimos estudiar la eficacia de este fármaco como monoterapia en neonatos.

CAPITULO IV: RESULTADOS

Para dar respuesta a nuestros objetivos se estudiaron 88 recién nacidos diagnosticados como sepsis neonatal temprana del primer cuatrimestre de los años 2000 y 200 respectivamente, que cumplieron con los criterios de inclusión los cuales egresan del servicio de neonatología con el diagnóstico de sepsis neonatal temprana. A continuación detallamos los resultados para cada uno de los objetivos propuestos los cuales representamos en cuadros y gráficos de acuerdo a los enunciados de las variables y cruzamientos para cada objetivo específico.

Objetivo N° 1

Identificar los factores de riesgo materno, manifestaciones clínicas y datos de laboratorio de apoyo en el diagnóstico de sepsis neonatal. Para dicho objetivo se realizan cuatro cuadros con sus respectivos gráficos.

Cuadro No. 1

Factores de Riesgos Maternos

Factores	No.	%
Ruptura prematura de membrana mayor de 24 horas	36	41
Manipulación	13	15
Lugar de nacimiento (Domicilio y C/S)	12	14
Corioamnionitis	10	11
Otros	1	1

Fuente: Ficha de Recolección.

En el cuadro N° 1 se presentan los factores de riesgo materno presentes en recién nacido con sepsis neonatal temprana en orden de frecuencia. Se encontró que la ruptura prematura de membranas mayor de 24 horas fue el factor predominante en nuestro estudio con 36 casos, para un 41%.

Dichos resultados se corresponden con la literatura de Marguet Valenzuela en el manual de pediatría de 1990 y en un estudio realizado en el Hospital Gaspar García Laviana (Rivas) en 1991-1992, por Jarquín Karla y Col. En el que encontramos inciden en 18.4%. Constituye un factor determinante para la génesis de infecciones neonatales en nuestro estudio.

En segundo lugar la manipulación con 13 casos para un 15%. Nos referimos en manipulación a tactos vaginales innecesarios y manipulación por comadronas. Luego, continuo, el lugar de nacimiento (domicilio, centro de salud), con 12 casos para un 14%.

Este resultado coincide con el autor del manual moderno de neonatología Luis Gutiérrez Jason que señala que el lugar y personal que atendió el parto tiene importancia en aumentar la frecuencia en sepsis neonatal dado que no existe el rigor de aplicación de medidas antisépticas. Se encontró que hubo 10 casos de Corioamniolitis para un 11%.

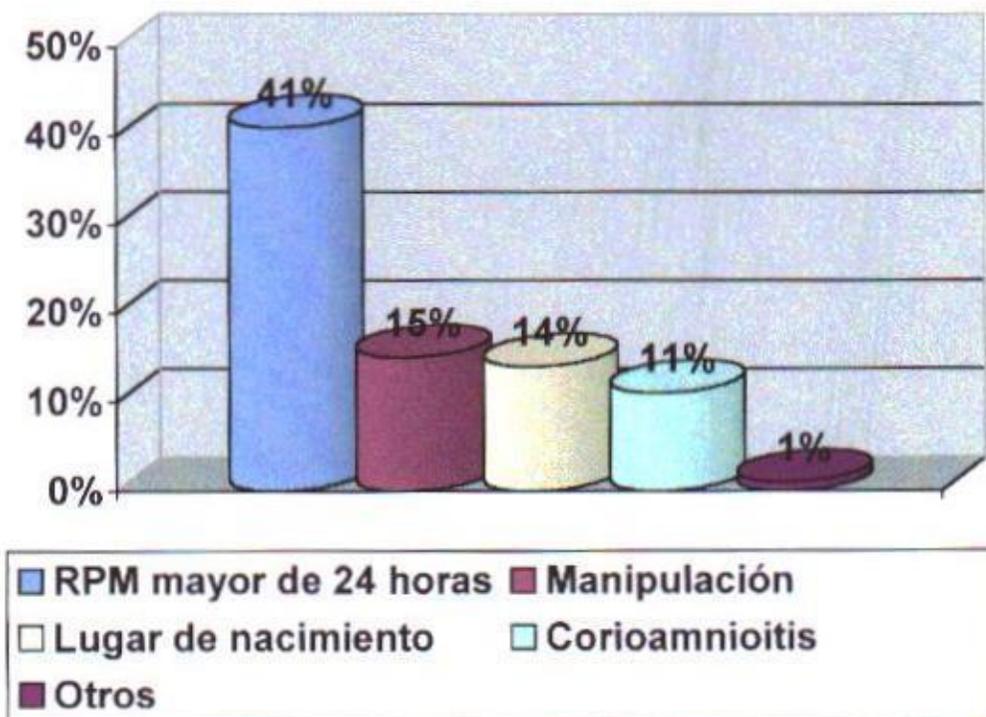
El factor de riesgo otros con 17 caso para 19%. Se entiende en otros, como infección de vías urinarias y fiebre materna; esto no coincide con lo planteado por Cortés Lorio de que IVU se relaciona con mayor riesgo de infección en RN. En Corioamniotitis podemos decir que la bacteriosis intramniótica son más frecuentes en etapas avanzadas del embarazo y generan riesgos de importancia para la madre y el feto, en particular si no se diagnostican y tratan de inmediato. Hay signos clínicos de infección intramniótica apenas el 1% de los embarazos y se relacionan con aumento de la morbilidad y mortalidad perinatal (Ginecología y Obstetricia de Danforth).

En este cuadro podemos observar que en la historia perinatal existen factores que tienen relación con el desarrollo con dicho problemas los presenta una frecuencia de 72 recién nacidos que inducen a incrementar su susceptibilidad neonatal a las infecciones.

La información contenida en este cuadro se representa en el gráfico # 1.

Gráfico No. 1

FACTORES DE RIESGOS MATERNOS



Fuente: Ficha de recolección

Cuadro No. 2
Factores de Riesgos Fetales

Factores	No.	%
Venoclisis	55	63
Sexo masculino	49	56
Ambú	22	25
Peso menor de 2500 grs	21	24
Apgar 0-6 al minuto	20	23
Semana gestacional menor de 37	18	20
Intubación endotraqueal	13	15
Reanimación	7	8
Cateterismo umbilical	6	7

Fuente. Ficha de Recolección

En el cuadro No. 2, Factores de riesgos fetales y postnatales que con mayor frecuencia se presentaron fueron: venoclisis con 55 pacientes para un 63%; sexo masculino con 49 pacientes para un 56%; ambú 22 pacientes para un 25%; peso menor de 2500 grs con un 24%; Apgar de 0-6 al minuto con 20 pacientes y un 22.7%

Los resultados de venoclisis y ambú están de acuerdo a la literatura que plantea que se utilizan múltiples procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos que posibilitan el acceso de gérmenes por diferentes rutas.

Así tienen frecuentemente catéteres vasculares introducidos por los vasos umbilicales, venas periféricas, intubación traquea, transfusiones múltiples de sangre o sus derivados. (Shares R.L. *Obstetricia* 5° ed. Buenos Aires, Argentina. Editorial El Ateneo 1995. Paga. 206-207).

En cuanto al género los recién nacidos del sexo masculino tienen 2 a 6 veces más probabilidad de presentar sepsis neonatal que las mujeres. (Cortés Lorío, *Normas Pediátricas* 5° ed. San José, Costa Rica. Editorial Universidad de Costa Rica, 1986.)

Los niños con peso menor de 2500 grs. tienen una frecuencia relativamente mayor de presentar Sepsis Neonatal que los recién nacidos de peso igual o superior de 2500 grs. (Cortés Lorío, *Normas Pediátricas*).

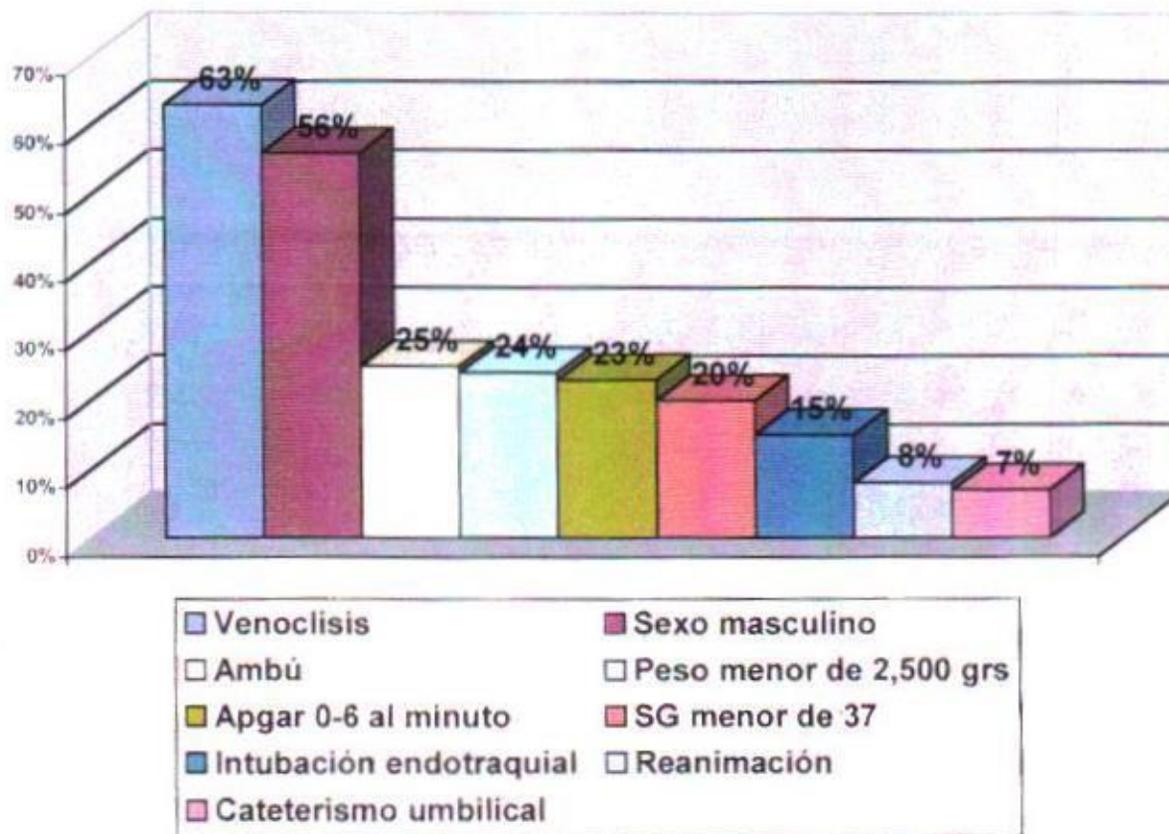
Una puntuación Apgar en el primer minuto de vida menor de 6 en presencia de ruptura prematura de membrana es un fuerte factor predictivo de Sepsis Neonatal Temprana como la Corioamnioitis. Semanas de gestación menor de 37 coincide con literatura que prematuridad aumenta el riesgo 7 veces de sepsis Neonatal Temprana ya que hay deficiencia inherente en casi todos los extremos del sistema inmunitario (Cortés Lorío, *Normas Pediátricas*).

Al analizar estos resultados se cree que la existencia de estos factores está en estrecha relación con factores de riesgo maternos ya que a su vez son predominantes los factores de riesgo fetal en las mujeres de escasos recursos socioeconómicos y con bajo nivel de instrucción.

La información de este cuadro se representa gráficamente en el # 2.

Gráfico No. 2

FACTORES DE RIESGO FETALES



Fuente: Ficha de Recolección

Cuadro No. 3

Manifestaciones Clínicas de Recién Nacidos con Sepsis Neonatal Temprana

Manifestaciones	No.	%
Hepatomegalia	74	84
Problemas neurológicos	70	79
Distermia	69	78
Ictericia	63	72
Rechazo alimentos	52	59
Foco infeccioso	45	51
Esclerederma	41	47
Datos de insuficiencia respiratoria	29	33
Afección de otros órganos	27	31
Vómitos y distensión abdominal	24	27
Esplenomegalia	20	23
Púrpura y petequias	7	8

Fuente: Fichas de Recolección

Con relación a las manifestaciones clínicas, presentación en orden descendente fueron: hepatomegalia (84%), problemas neurológicos (80%), distermia (78 %), ictericia (71%), rechazo de alimentos (59%), focos infecciosos (54%), escleredema (47%), datos de insuficiencia respiratoria (33%), afección de otros órganos (34%), vómitos y distensión abdominal (27%), esplenomegalia (23%), y púrpura y petequias (8%).

Estos resultados coinciden que los signos más frecuentes e importantes son dificultad respiratoria, hipertermia o hipotermia, rechazo a los alimentos, irritabilidad que alterna con periodos de somnolencia.

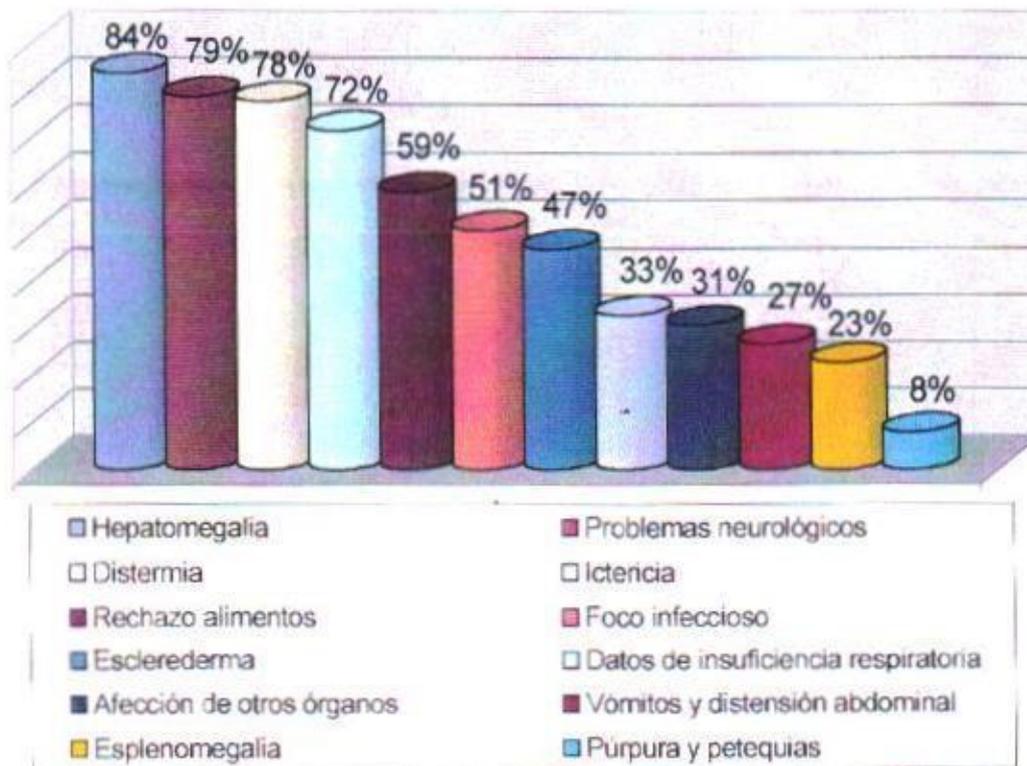
Otros síntomas menos frecuente son vómitos y diarrea. Ahora bien dependiendo de la gravedad del cuadro se pueden agregar periodos de apnea, ictericia, petequias, zonas de equimosis y escleredema, todos ellos datos de mal pronóstico. (Meneguello R. Julio, *Pediatría*, Vol I., Santiago de Chile. Publicaciones tecnic mediterránea L Tda. Aud. Eliodoro Yanez 2541.pag. 408-412).

Se analiza que en el estudio que se realiza de Sepsis Neonatal Temprana, en el Hospital Gaspar García Laviana al igual que en otros realizados la sintomatología no cambia ya que las manifestaciones clínicas pueden ser específicas o inespecíficas y hay pocas variaciones con los porcentajes reportados en los estudios realizados en el Hospital Fernando Vélez Paiz en 1992 por Francisco Moraga y el realizado por Karla Jarquín y Fanny López en Enero de 1991- Diciembre 1992 en el Hospital Gaspar García Laviana de Rivas..

Esta información se representa en el gráfico # 3.

Gráfico No. 3

MANIFESTACIONES CLINICAS DE RECIEN NACIDOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA



Fuente: Fichas de Recolección.

El cuadro No. 4 representa la indicación de exámenes de laboratorio a todos los recién nacidos ingresados con diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

La Biometría hemática completa (BHC) se le practicó al total de los pacientes estudiados (88), este resultado coincide por lo planteado por Cloherty John D, y Stark Ahn R. (Manual de cuidados neonatales). En el recién nacido con diagnóstico probable de sepsis se debe efectuar un recuento leucocitario, el hemograma es el examen de laboratorio que más se ha estudiado en relación con la sepsis neonatal, la combinación del análisis del número de neutrófilos inmaduros, el cociente entre el número de neutrófilos inmaduros y el total de neutrófilos y el recuento plaquetario constituyen los elementos útiles en la actualidad, en ausencia de otro examen.

Nelson Waldo E. M.D. Berhrman y Vauchan V.C 1997 Tratado de Pediatría plantea que la serie blanca es la prueba mas útil en el diagnóstico de infección, la cifra total de leucocitos tiene un valor limitado, particularmente en la primeras 48 horas de vida; suele señalarse que las cifras superiores a $20,000 \times \text{mm}^3$ o menores de $5,000 \times \text{mm}^3$ son subjetivas de infección.

En la biometría hemática completa realizada en las primeras 48 horas, se obtuvieron los siguientes resultados: leucocitos menores de $10,000 \times \text{mm}^3$ se presentaron en 87 pacientes (99%) y leucocitos mayores de $20,000 \times \text{mm}^3$, se presentó en un paciente (1%).

En la biometría hemática completa realizada después de las 48 horas se encontró leucocitos menor de $5,000 \times \text{mm}^3$ en 18 pacientes (20%), neutropenia absoluta menor de $2,500 \times \text{mm}^3$ en 18 pacientes (20%) y la relación bandas-neutrófilos mayor o igual a 0.21 en 5 pacientes (6%).

En el estudio plaquetario se encontró plaquetopenia menor de $100,000 \times \text{mm}^3$ en 35 pacientes (40%) y plaquetas mayor o igual a $100,000 \times \text{mm}^3$ en 53 pacientes (60%).

En relación a la velocidad de sedimentación globular (VSG) fue mayor de 15 mmx hora en 24 pacientes (27%) y menor de 15 mmx hora en 64 paciente (73%).

En el examen general de orina (EGO) se encontró en 15 pacientes (17%) leucocitos mayores de 10 x campo y en 73 pacientes (83%) leucocitos menores de 10 x campo.

En la realización de citología gástrica se encontró 41 pacientes con más de 10 leucocitos x campo (47%) y en 47 pacientes menos de 10 leucocitos x campo (54%).

La proteína C reactiva se encontró positiva en 26 pacientes (30%) y negativa en 62 pacientes (70%).

Puede observarse que los exámenes descritos se le realizó al total de pacientes estudiados, no así la punción lumbar y radiografía de tórax, donde hubo un número de pacientes a los que no se les realizó dicho procedimiento lo que no coincide con lo planteado por Hernández R Manuel 1987, Pediatría 1ra edición, se debe realizar una radiografía de tórax en todo niño en que se sospecha sepsis aun cuando no hayan síntomas respiratorios. Al 67% de los pacientes (59) estudiados no se les realizó radiografía de tórax.

La punción lumbar no se le realizó al 20% de los pacientes (18) estudiados.

Cuadro No. 5

Resultados de Laboratorio fuera de límites aceptables en Recién Nacidos con Sepsis Neonatal Temprana

Resultados de Laboratorio	No.	%
Biometría hemática en primeras 48 horas	87	99
Citología gástrica	41	47
Plaquetopenia	35	40
Radiografía de tórax	28	32
Proteína C reactiva	26	30
Velocidad de sedimentación globular	24	27
Biometría hemática completa después de 48 horas	18	20
Neutropenia	15	17
Examen general de orina	3	3
Relación bandas neutrófilos	1	1
Punción lumbar		

Fuente: Fichas de Recolección.

En el cuadro N° 5 los exámenes de laboratorio fuera del límite aceptable fueron: Biometría hemática completa en las primeras 48 horas en 87 pacientes (99%); citología gástrica en 41 pacientes (47%); plaquetopenia en 35 pacientes (40%); radiografía de tórax subjetiva de neumonía en 28 pacientes (32%).

Los que se presentaron en menor frecuencia examen general de orina alterado en 15 pacientes (17%); relación bandas – neutrófilos en 3 pacientes (3%), punción lumbar alterada en un paciente (1%).

El cuadro No 5 refleja los exámenes de laboratorio alterados siendo la Biometría hemática completa en las primeras 48 horas la que más se alteró, resultado que corresponde con lo planteado por Vaughan y Nelson que afirman que la Biometría hemática completa es la prueba más útil en el diagnóstico de infección. Se encontró leucopenia en 87 pacientes (99%), esto se justifica por los leucocitos polimorfonucleares que tienen disminución en el número absoluto de estas células en el pul de almacenamiento al haber infecciones severas, la leucopenia ocurre más rápidamente en los recién nacidos que en el adulto.

La citología gástrica alterada se corresponde de forma proporcional con la ruptura prematura de membranas mayor de 24 horas, lo cual es similar a estudios realizados por Karla Jarquín y Douglas Paisano en el Hospital de Rivas. Según John Cloherty y Alexander Shaffer, al recién nacido con probable Sepsis Neonatal se le debe efectuar un recuento leucocitario. El hemograma es el examen de laboratorio que más se ha estudiado con relación a la Sepsis Neonatal y junto con el recuento plaquetario se constituyen útiles en la actualidad en ausencia de otro examen.

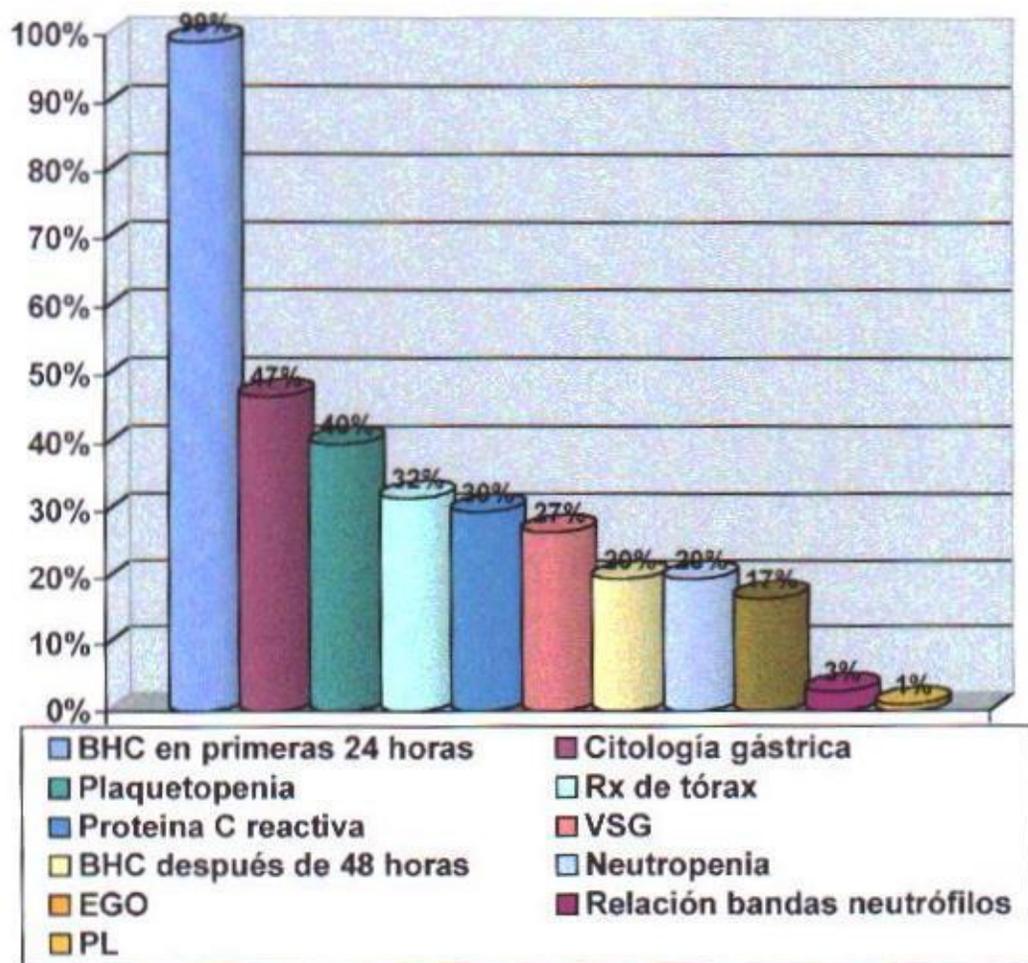
La proteína C reactiva se encontró alterada en 24 pacientes (27%). Según Staff la velocidad de sedimentación globular en los pacientes con Sepsis Neonatal Temprana puede ser elevada por encima de su valor normal. Para John Cloherty la proteína C reactiva es un reactante de fase aguda rápida, sintetizada por el hígado en el transcurso de 6-8 horas de un estímulo inflamatorio.

Se piensa que la Biometría hemática completa fue el examen que predominó por su simplicidad y bajo costo, accesible para establecer diagnóstico al igual que el recuento de plaquetas disponible en el laboratorio del Hospital Gaspar García Laviana, para orientar el diagnóstico.

La información de este cuadro se representa en el gráfico N° 5.

Gráfico No. 5

RESULTADOS DE LABORATORIO FUERA DE LIMITES
ACEPTABLES EN RECIEN NACIDOS CON SEPSIS
NEONATAL TEMPRANA



Fuente: Fichas de recolección

Objetivo No. 2

Comprobar la eficacia terapéutica de la Penicilina Cristalina y Gentamicina como esquema tradicional en los recién nacidos (RN) con sepsis neonatal temprana en el I Cuatrimestre 2000

Para dar respuesta a este objetivo se diseñaron 3 cuadros con sus respectivos gráficos

Cuadro No. 6

Vías de administración de Gentamicina y Penicilina Cristalina

Antibiótico	Intramuscular		Intravenoso	
	No.	%	No.	%
Penicilina Cristalina	28	32	12	14
Gentamicina	28	32	12	14

Fuente: Ficha de Recolección.

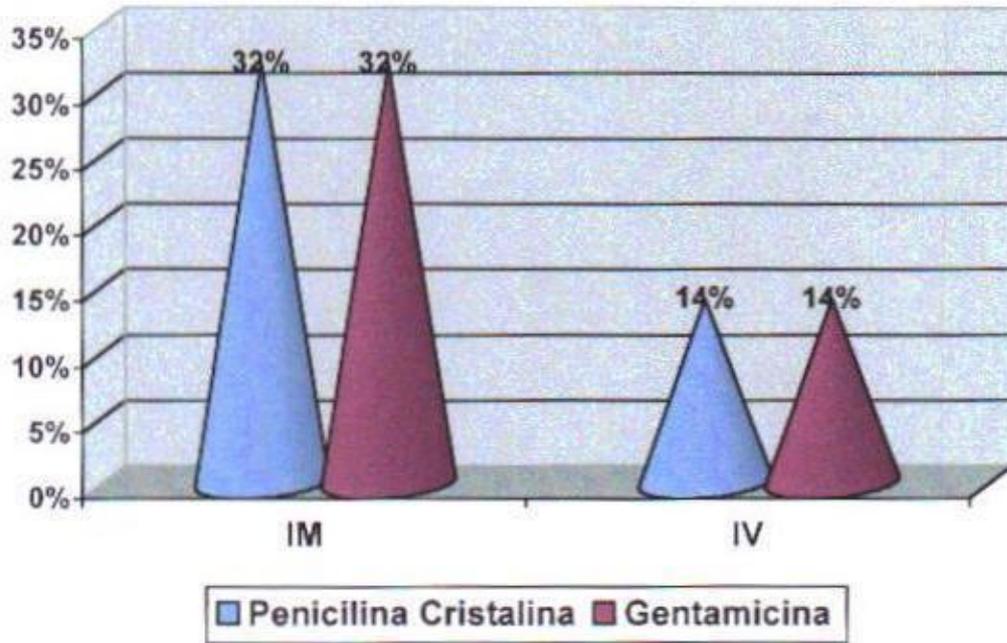
En el cuadro N° 6 se refleja la vía de administración de Penicilina Cristalina y Gentamicina que predominó fue la intramuscular con 28 pacientes (32%), para cada uno de los antibióticos del esquema tradicional, quedando en segundo lugar la vía intravenosa con 12 pacientes (14%) para cada uno de los antibióticos. Estos resultados se correlacionan con lo planteado por Goodman, Farmacología de Katzung, norma Nacional de Neonatología, que refieren que Penicilina Cristalina y Gentamicina se administran por vía parenteral, dada la pobre y nula absorción intestinal de estos fármacos.

Thomas Young afirma que la inyección intramuscular de los Aminoglicosidos está asociada con absorción variable especialmente en los recién nacidos de muy bajo peso.

Se cree que estos resultados estuvieron influenciados por la necesidad de canalizar una vena, lo que constituye un factor de riesgo para Sepsis Neonatal Temprana. Otro factor importante que se toma en cuenta es la condición clínica del recién nacido en el momento de su diagnóstico y tratamiento, además que la vía intravenosa facilita el acceso de gérmenes de manera más rápida.

Gráfico No. 6

VIAS DE ADMINISTRACION DE PENICILINA CRISTALINA Y GENTAMICINA



Fuente: Ficha de Recolección

Cuadro No. 7

Dosis de Gentamicina administrada en Recién Nacidos con Sepsis Neonatal Temprana

Antibiótico	Dosis			
	5 mg/kg/día		7.5 mg/kg/día	
	No.	%	No.	%
Gentamicina	37	92	3	8

Fuente: Fichas de Recolección.

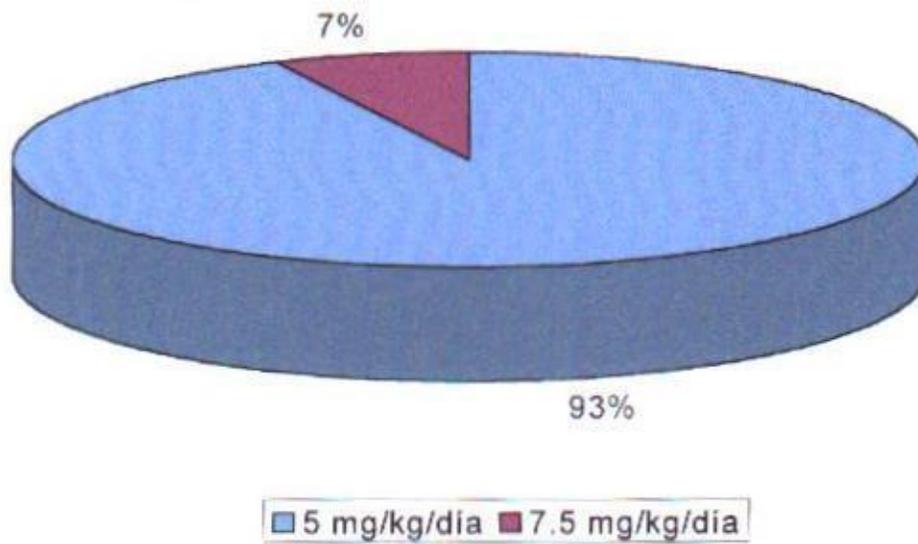
En el cuadro N° 7 se representa la dosis de administración de la Gentamicina en los recién nacidos con Sepsis Neonatal Temprana fueron las apropiadas a la edad por semanas de gestación al nacer, y peso de cada uno de los pacientes, oscilando las dosis de 5mg/kg/día en 37 pacientes (92%) y 7.5mg/kg/día en 3 pacientes (8%). Los resultados corresponden a la literatura consultada, (Goodman, Young, Normas de Neonatología.) plantean que la dosis de Gentamicina para un neonato menor de 7 días de edad es de 5 mg/kg/día en dos dosis a intervalos de 12 horas. La dosis de Gentamicina para un neonato mayor de 7 días de edad es de 7.5 mg/kg/día en 3 dosis a intervalos de 8 horas. (Bertram G. Katzung, *Farmacología básica y clínica* 7° ed.)

Estos resultados coinciden con la literatura y se cree basado en que los médicos prescriben fármacos de acuerdo a normas internacionales establecidas sobre dosis de antibióticos a utilizar en cada grupo de edad

Esta información se presenta en el gráfico No. 7

Gráfico No. 7

Dosis de Gentamicina Administrada



Fuente : Fichas de Recolección.

Cuadro No. 8

Dosis de Penicilina Cristalina administrada en Recién Nacidos con Sepsis Neonatal Temprana

Antibiótico	Dosis			
	50,000 ud/kg/día		100,000 ud/kg/día	
	No.	%	No.	%
Penicilina Cristalina	35	87	5	13

Fuente: Fichas de Recolección.

En el cuadro N° 8 se muestran la dosis utilizadas de Penicilina Cristalina la 50,000 Ud/kg/día se utilizo en 35 pacientes (87%) y la dosis de 100,000 Ud/kg/día, se utilizó en 5 pacientes (13%). Estas dosis se corresponden a las establecidas en literaturas consultadas de acuerdo a la edad gestacional, días de nacimientos y peso de los recién nacidos en estudios (Rytel. McInica Manual of Infections Disease). Estas dosis coinciden con la literatura según el Neo Fax de Young, ambas dosis son correctas dado que el rango es de 50.000 a 100.000 Ud/Kg/día de Penicilina Cristalina según casos y patologías. Se considera que estos resultados no tienen variación con las dosis establecidas internacionalmente ya que los médicos prescriban de acuerdo a los conocimientos adquiridos durante su formación académica.

Estos resultados se esquematizan en el gráfico # 8.

Cuadro No. 9

Duración del Tratamiento Tradicional

Antibiótico	Días									
	1 - 3		4 - 6		7 - 9		10 - 12		> 12	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Penicilina Cristalina /Gentamicina	11	27	8	20	21	53	0	0	0	0

Fuente: Fichas de Recolección.

El cuadro N° 9 refleja el esquema de tratamiento tradicional en el cual 21 pacientes recibieron tratamiento por 7-9 días (53%), 11 pacientes recibieron tratamiento por 1-3 días (27%), y 8 pacientes recibieron tratamiento por 4-6 días (20%).

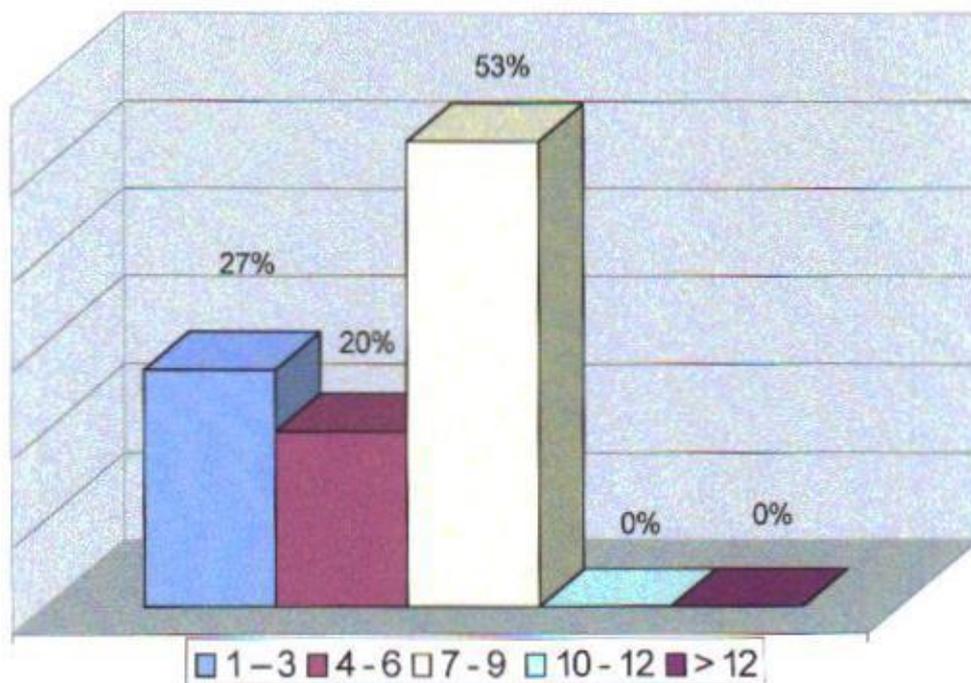
Los resultados obtenidos en este estudio en mención corresponden con el realizado por Francisco Moraga en el Hospital Fernando Vélez Paiz en 1992 en el que predominó el intervalo de 4-6 días y 7-9 días con un 33.3% para cada uno respectivamente.

En el cuadro No. 9, se evidencia que los grupos que reflejaron el mayor porcentaje son los que resolvieron el proceso infeccioso adecuadamente, no así en el intervalo de 1-3 días en el que se hizo cambio de esquema por respuesta inadecuada.

Esta información se presenta en el gráfico N° 9.

Gráfico No. 9

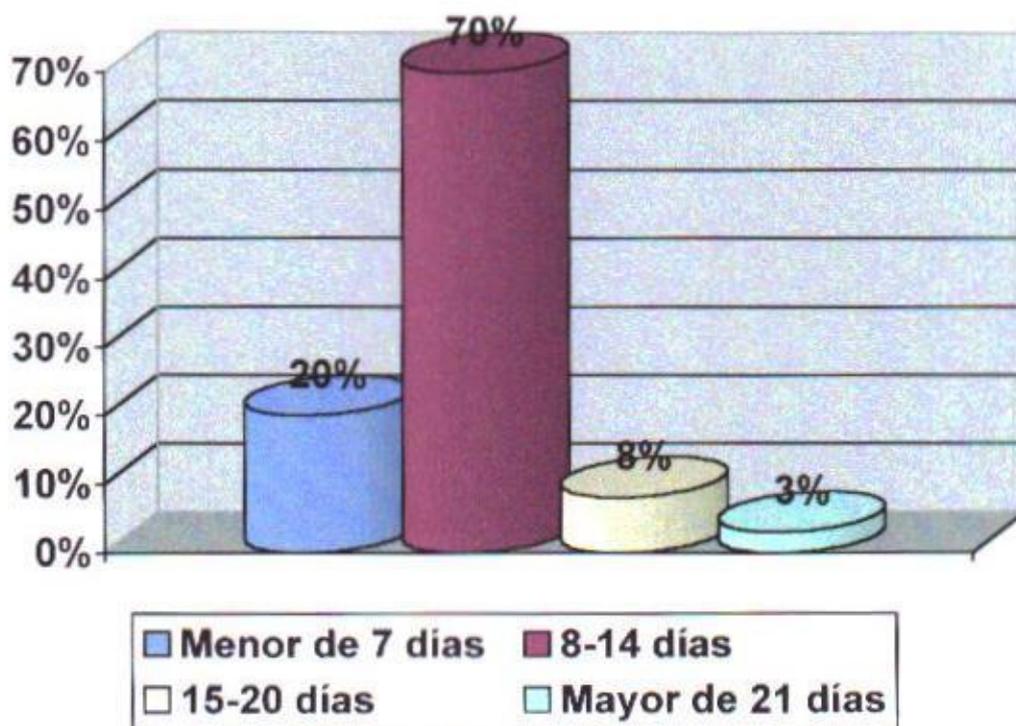
Duración del Tratamiento Administrado.



Fuente: Fichas de Recolección.

Gráfico No. 10

ESTANCIA HOSPITALARIA DE RECIEN NACIDOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA TRATADOS CON ESQUEMA TRADICIONAL



Fuente: Ficha de Recolección

Objetivo No 3

Comprobar la eficacia de la Amikacina, como esquema de monoterapia en los Recién Nacidos con sepsis neonatal temprana en el I Cuatrimestre 2001.

Cuadro No. 11

Vías de administración de Amikacina

Antibiótico	Intramuscular		Intravenoso	
	No.	%	No.	%
Amikacina	31	65	17	35

Fuente: Fichas de Recolección

El cuadro N° 11 muestra que la vía que se utilizó con predominio para administración de Amikacina fue la intramuscular en 31 pacientes (65%). La vía intravenosa se utilizó en 17 pacientes (35%). Estos resultados son similares a los establecidos por Goodman, que plantea que Amikacina se absorbe rápidamente después de aplicación intramuscular. Después de una inyección intramuscular los Aminoglicosidos se absorben bien obteniéndose concentraciones plasmáticas máximas en 30-90 minutos. Sin embargo, Katzung menciona que la vía más frecuente de administración es la intravenosa durante 30-60 minutos en infusión; después de una breve fase de distribución resulta en concentraciones plasmáticas idénticas a la inyección intramuscular.

Los resultados del cuadro 11 están determinados por conocimientos médicos de que la vía intramuscular o intravenosa no altera las concentraciones plasmáticas ya que en ambas vías son iguales, reforzada por la clínica que los neonatos presentan.

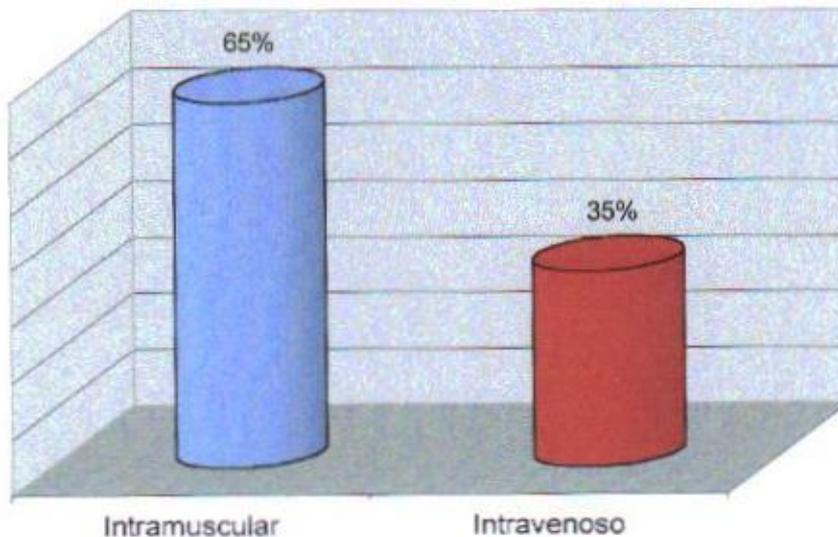
administrada intramuscular con concentraciones plasmáticas de 20 microgramos por/ ml en esta vía.

Cloherty John, Mnual de Cuidados Neonatales, indica que la vía intramuscular es la más segura. Se continua pensando que es el médico quien decide la vía a utilizar en la administración de un medicamento, valorando el estado clínico de cada paciente.

La información se representa en el gráfico No. 11.

Gráfico No. 11

VIAS DE ADMINISTARACION DE AMIKACINA EN RECIEN NACIDOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA



Fuente : Fichas de Recolección

Cuadro No. 12

**Dosis de Amikacina administradas en Recién Nacidos con Sepsis
Neonatal Temprana**

Antibiótico	Dosis			
	10 mg/kg/día		7.5 mg/kg/día	
	No.	%	No.	%
Amikacina	2	4	46	96

Fuente: Ficha de Recolección.

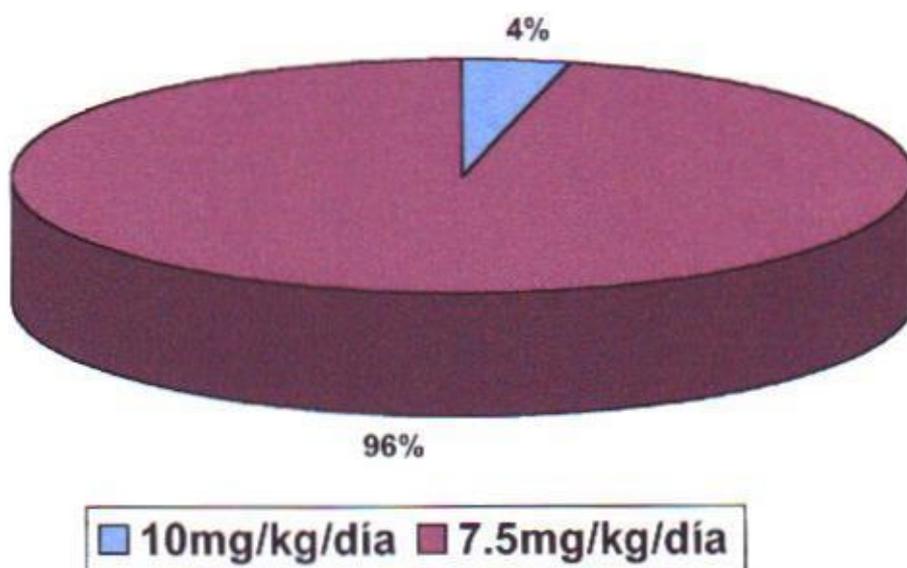
En el cuadro N° 12 se establecen las dosis utilizadas de Amikacina administradas en el tratamiento de sepsis neonatal temprana siendo la dosis de 7.5 mg/kg/dosis la que mas se utilizo en 46 pacientes (96%). Las dosis descritas de Amikacina coinciden con lo referido por Thomas Young, que establece dosis de 7.5 mg/kg/dosis en menores de 29 semanas con intervalo de 24 horas y en un mayor de 37 semanas con intervalo de cada 12 horas y 19 mg /kg/dosis en RN, de 30 a 36 semanas con intervalo de 24 horas.

Se considera que las dosis usadas se hacen basándose en los conocimientos médicos de literaturas estudiadas. En dos pacientes (4%) se utilizó dosis de 10 mg/kg/día

Esta información se representa en el gráfico No. 12

Gráfico No. 12

DOSIS DE AMIKACINA ADMINISTRADAS EN RECIEN NACIDOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA



Fuente: Fichas de recolección

Cuadro No. 13

**Duración del Tratamiento de Amikacina administrados a Recién Nacidos
con Sepsis Neonatal Temprana**

Antibiótico	Días									
	1 - 3		4 - 6		7 - 9		10 - 12		> 12	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Amikacina	3	6	3	6	39	81	2	4	1	2

Fuente: Ficha de Recolección.

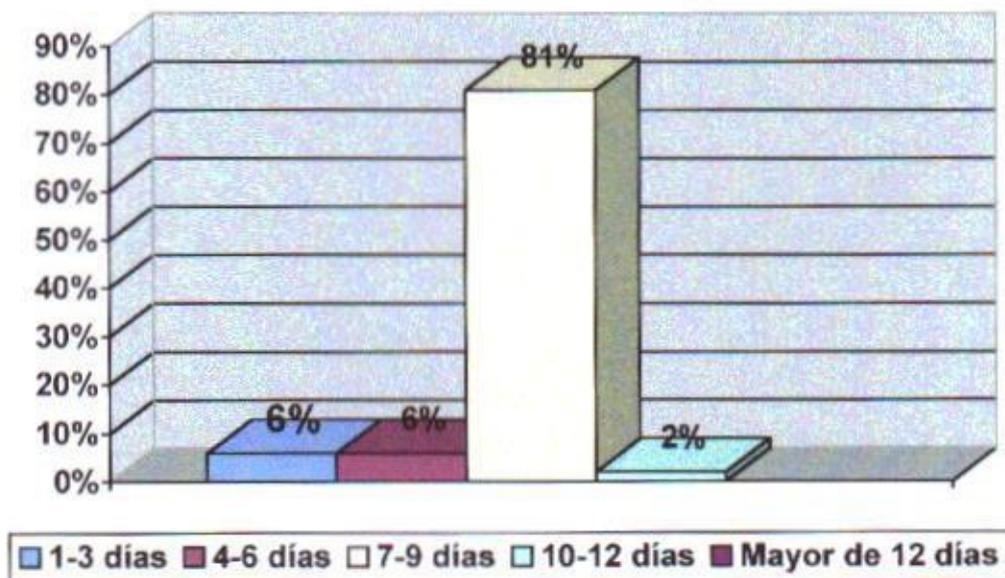
El cuadro N° 13 muestra la duración del tratamiento con Amikacina donde hubo un predominio en el período de 7-9 días en 39 pacientes (81%), seguido de 4-6 días con 3 pacientes (6%) al igual que en el intervalo de 1-3 días.

Dichos resultados se correlacionan con lo establecido por las Normas de Neonatología que establecen 10 días de tratamiento en la Sepsis Neonatal Temprana sin foco aparente, 10-14 días en Neumonía y 14-21 días en meningitis encefalitis. Es importante destacar que el estudio realizado en el primer cuatrimestre del 2001 el mayor porcentaje estuvo representado por los recién nacidos que tuvieron tratamiento con duración menor de 10 días quienes presentaron una respuesta adecuada al esquema antibiótico prescrito. En 2 pacientes (4%) la duración fue 10-12 días, en un paciente (2%) la estancia fue mayor de 12 días por cambio de el esquema antibiótico con monoterapia a las 72 horas por respuesta inadecuada.

Estos resultados se esquematizan en el gráfico N° 13.

Gráfico No. 13

**DURACION DEL TRATAMIENTO DE AMIKACINA
ADMINISTRADA A RECIEN NACIDOS CON SEPSIS
NEONATAL TEMPRANA**



Fuente: Fichas de Recolección

Cuadro No. 14

**Estancia Hospitalaria de los Recién Nacidos con Sepsis Neonatal
Temprana con Monoterapia**

Antibiótico	Días de Estancias Hospitalaria							
	< 7 días		8 - 14		15 - 20		> 20	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Amikacina	3	6	42	86	3	6	0	0

Fuente: Ficha de Recolección.

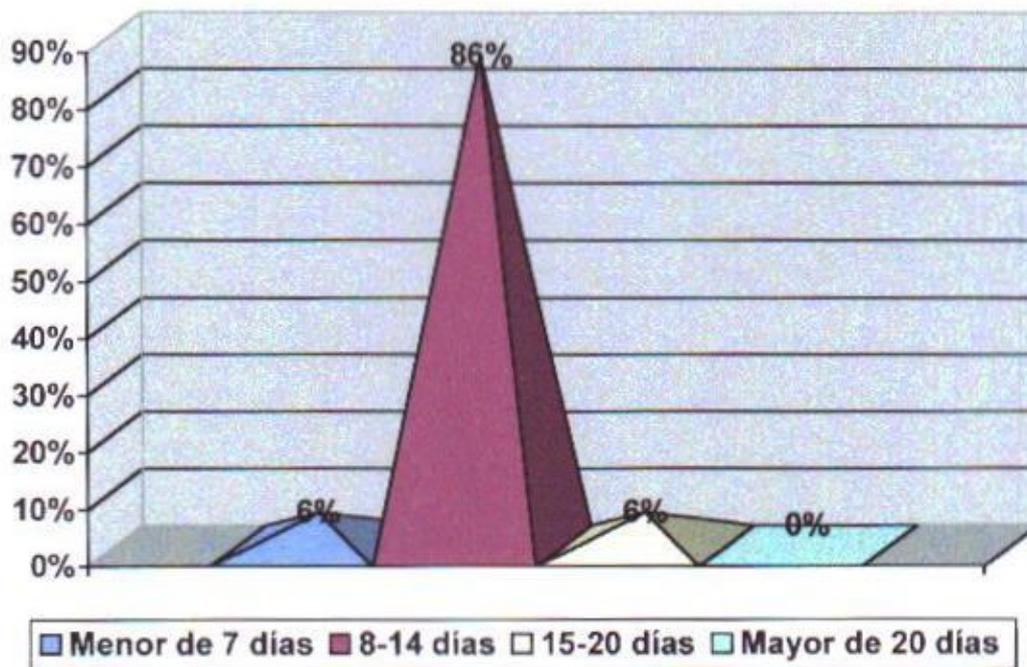
En el cuadro N° 14 se puede visualizar que la estancia hospitalaria en recién nacidos tratados con Amikacina fue mayor en el período de 8-14 días con 42 pacientes (86%). No hubo diferencia significativa en estancia menor de 7 días y de 15-20 días ya que en ambos se presentaron 3 casos (6%).

La estancia hospitalaria correspondió a la duración del tratamiento características de los mismos, edad y peso.

La información se representa en el gráfico N° 14

Gráfico No. 14

ESTANCIA HOSPITALARIA DE RECIEN NACIDOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA CON MONOTERAPIA



Fuente: Fichas de Recolección

Objetivo No 4

Comparación de la Eficacia y Seguridad Terapéutica de Esquema de Amikacina v/s Penicilina Cristalina y Gentamicina en el Tratamiento de los Recién Nacidos con Sepsis Neonatal Temprana en ambos Cuatrimestres.

Cuadro No. 15

Vías de administración de Penicilina Cristalina y Gentamicina Vs Amikacina en Recién Nacidos con Sepsis Neonatal Temprana

Antibiótico	Intramuscular		Intravenoso	
	No.	%	No.	%
Gentamicina	28	70	12	30
Penicilina Cristalina	28	70	12	30
Amikacina	31	65	17	35

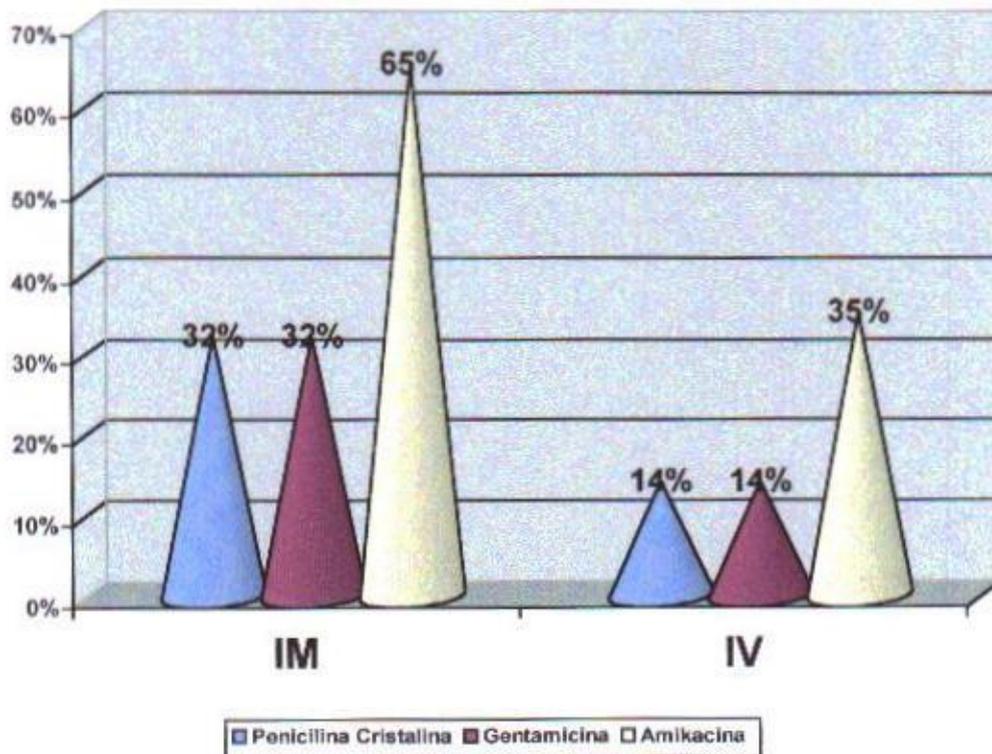
Fuente: Ficha de Recolección.

En el cuadro N° 15 se establece la vía de administración de los antibióticos tanto de Amikacina como del esquema tradicional (Penicilina Cristalina y Gentamicina) siendo usada con mayor frecuencia la vía intramuscular, que la vía intravenosa. Este resultado no coincide con lo planteado por la literatura. Después de la administración parenteral, la

Según Goodman refiere que Amikacina se absorbe rápidamente después de aplicación intramuscular. Thomas Young plantea que la inyección intramuscular esta asociada con absorción variable especialmente en recién nacidos de muy bajo peso. Basado en esto consideramos que en nuestro estudio estuvo determinado por la condición clínica del recién nacido por el tratamiento, además que la vía intravenosa posibilita el acceso de gérmenes de manera más rápida.

Gráfico No. 15

VIAS DE ADMINISTRACION DE PENICILINA CRISTALINA Y GENTAMICINA VS AMIKACINA EN RECIEN NACIDOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA



Fuente: Ficha de recolección

Cuadro No. 16

Cambio de esquemas de tratamiento en Recién Nacidos con Sepsis Neonatal Temprana

Esquema	No. de casos	%
Monoterapia	48	54
Cambio de Esquema Monoterapia	3	3
Tradicional	40	45
Cambio de Esquema Tradicional	12	14

Fuente: Ficha de Recolección.

El cuadro N° 16 establece la eficacia de los esquemas de tratamiento utilizados en Sepsis Neonatal Temprana, se encontró que el 54% de los recién nacidos resolvieron con el uso de monoterapia y a un 3% se le cambio esquema de tratamiento por fracaso en la terapia.

En relación al esquema tradicional el 45% resolvió satisfactoriamente y al 14% se le cambió el esquema de tratamiento por no resolver adecuadamente al tercer día de la terapia antimicrobiana.

Consideraciones basadas en la literatura farmacología básica y clínica de Katzung que la saturación de ciertos ambientes (por ejemplo en hospitales) con penicilinas produce organismos resistentes a la penicilina de manera selectiva. En el decenio de 1950 el uso de penicilinas en los hospitales contribuyó a la selección de estafilococos productores de beta-lactamasa como *H. Influenzae* y *Neiseria gonorrhoeae*, ahora son muy comunes, lo cual evita e uso de antibióticos de primera línea para las infecciones producidas por estos microorganismos

La prevalencia de neumococo resistente a la penicilina considerada como un ejemplo de susceptibilidad regular a las penicilinas, es 20% o mayor en algunas regiones de Estados Unidos..

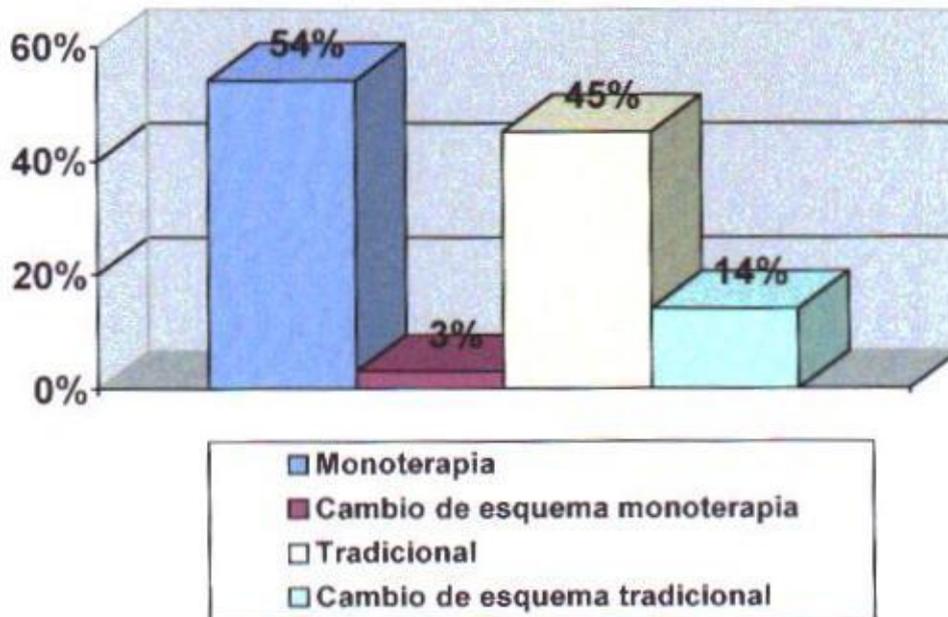
Por tanto podríamos considerar estas como una de las causas del fracaso de penicilina cristalina en los pacientes en que fracasó el esquema. Consideramos otra causa de fracaso del esquema tradicional debido a

Instauración del tratamiento de forma empírica, basado en etiología microbiana por experiencia clínica y no en cultivos con antibiogramas.

El resultado del presente estudio no precisa lo referido por Katzung que la Penicilina o Ampicilina combinada con Gentamicina es superior a la monoterapia con una Penicilina o Vancomicina. Cuando se evaluaron solas la Penicilina o la Vancomicina, fueron solamente bacteriostáticos contra enterococos susceptibles aislados; mientras que estos antimicrobianos se emplearon combinados con un Aminoglucósido el resultado fue una actividad bactericida.

Gráfico No. 16

**CAMBIO DE ESQUEMAS DE TRATAMIENTO EN
RECIEN NACIDOS CON SEPSIS NEONATAL
TEMPRANA**



Fuente: Ficha de Recolección

Cuadro No. 17

**Duración de los esquemas de tratamiento utilizados en Recién Nacidos
con Sepsis Neonatal Temprana**

Duración en días	Esquemas					
	Monoterapia		Tradicional		Otros	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
1 - 3	3	3	11	12	2	13
4 - 6	3	3	8	9	0	0
7 - 9	39	44	21	24	7	47
10 - 12	2	2	0	0	3	20
> 12	1	1	0	0	3	20
Total	48	54	40	46	15	100

Fuente: Fichas de Recolección.

En el cuadro N° 17 se muestran los esquemas de tratamiento utilizados donde se encontró que en el uso de monoterapia la duración del tratamiento en el tiempo 7 a 9 días fue: 44%, 3% de 1-3 días, y 4-6 días, 2% de 10-12 días y 1% más de 12 días.

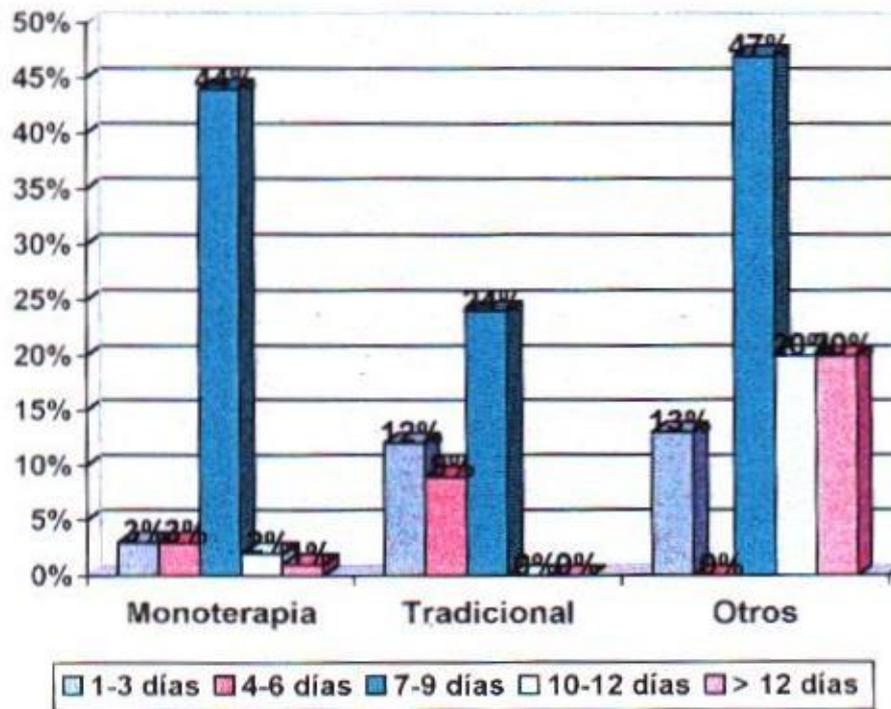
Con el esquema tradicional el 24% duró de 7 a 9 días, el 12% de 1-3 días y 9% de 4-6 días. Con el uso de otros esquemas el 47% duró de 7-9 días, 20% de 10-12 días y 13% de 1-3 días.

Katzung plantea que la adición de Gentamicina a la Penicilina permite una disminución en la duración de la terapéutica por tanto pueden ser benéfica en el tratamiento de infecciones. C.C. Smith, Bermahn R.E.C.V. y las Normas del MINSA de Neonatología señalan que una vez sospechado el diagnóstico de sepsis y/o meningitis deberá ser tratado con antibióticos esperando respuesta en un período de 48-72 horas de lo contrario el cambio de esquema. La duración del tratamiento será por un período de 10 a 14 días o al menos durante 5 a 7 días con la posibilidad de prolongarse hasta 21 días en el caso de meningitis.

Esta información se representa en el gráfico 17

Gráfico No. 17

DURACION DE TRATAMIENTO DE LOS ESQUEMAS
UTILIZADOS EN RECIEN NACIDOS CON SEPSIS NEONATAL
TEMPRANA



Fuente: Ficha de Recolección

Cuadro No. 18

**Estancia hospitalaria según esquemas de tratamiento utilizados en
Recién Nacidos con Sepsis Neonatal Temprana**

Estancia en días	Esquemas					
	Monoterapia		Tradicional		Otros	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
< 7	3	3	8	9	2	13
7 - 14	42	48	28	32	4	27
15 - 20	3	3	3	3	3	20
> 21	0	0	1	1	6	40
Total	48	100	40	100	15	100

Fuente: Fichas de Recolección.

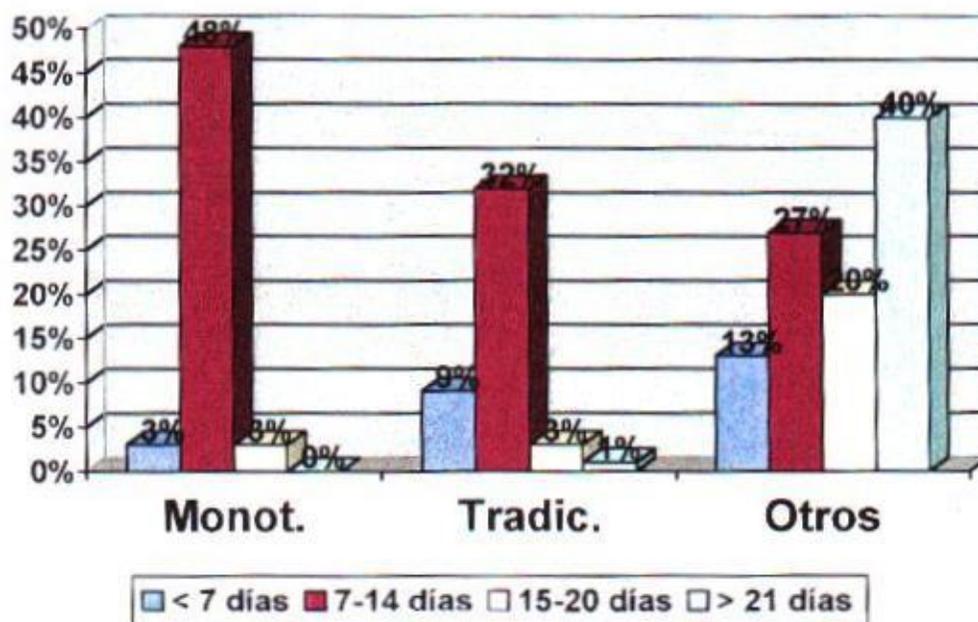
El cuadro 18 refleja la estancia hospitalaria de los recién nacidos con Sepsis Neonatal temprana según el esquema de tratamiento utilizado: monoterapia, el 48% estuvo ingresado por 7-14 días, y el 3% estuvo menos de 7 días y de 15-20 días.

En relación a esquema tradicional el 32% estuvo ingresado por 7-14 días, 9% menos de 7 días, 3% de 15-20 días y el 1% más de 21 días. Con otros esquemas el 40% permanecieron ingresados por mas de 21 días, el 27% permaneció ingresados de 7 - 14 días el 20% permaneció ingresado de 15 a 20 días y un 13% permaneció ingresado por menos de 7 días.

Esta información se representa en el grafico N° 18.

Gráfico No. 18

ESTANCIA HOSPITALARIA SEGUN ESQUEMAS DE TRATAMIENTO UTILIZADOS EN RECIEN NACIDOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA



Fuente: Ficha de Recolección

Cuadro No. 19

Criterios de curación según esquema de tratamiento utilizado en Recién Nacidos con Sepsis Neonatal Temprana

Criterios	Tradicional		Monoterapia	
	No.	%	No.	%
Temperatura Normal	28	70	33	69
Hemograma Normal	28	70	0	0
Buen Estado General	28	70	45	94
Desaparición de Focos Infecciosos	10	25	22	46
Líquido Cefalorraquídeo Normal	1	3	45	94

Fuente: Fichas de Recolección.

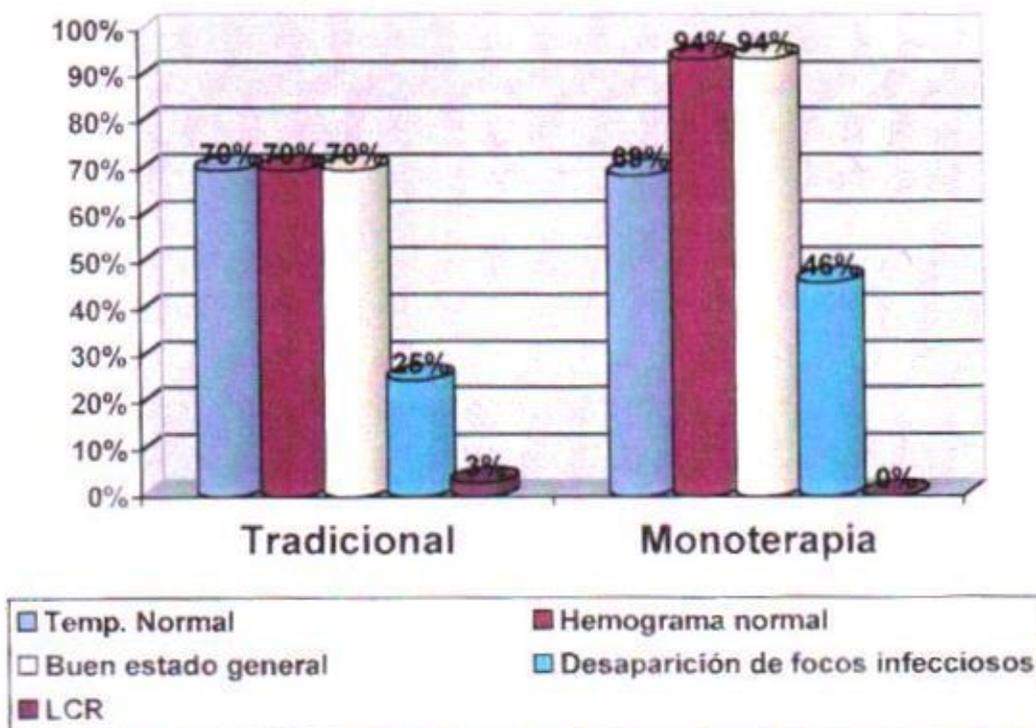
En relación al cuadro 19, acerca de los criterios de curación en los recién nacidos en que se utilizó esquema tradicional, en 28 pacientes (70%) presentaron temperatura, hemograma y buen estado general. En solo 10 pacientes (25%) desaparecieron los focos infecciosos y en un 3% el líquido cefalorraquídeo se normalizó. De esto se puede señalar que la respuesta efectiva a este esquema fue buena aunque no lo deseado. El líquido cefalorraquídeo normal en un paciente se debe a que sólo un paciente se reportó anormal en el que fracasó el esquema de monoterapia, se indicó otro esquema de tratamiento.

En el esquema de monoterapia con Amikacina el hemograma y buen estado general ocurrió en 45 pacientes para un 94% de los casos en estudio. La temperatura normal se normalizó en 33 casos para un 69% del total de casos, es importante señalar que de estos sólo en 4 casos de los que presentaron distermias esta no se normalizó y en uno no desapareció el foco infeccioso. Esto se corresponde con los casos en los que fue necesario el cambio de esquema.

Según las Normas Nacionales de Neonatología, estos criterios de curación deben de cumplirse para considerar que hay curación.

Gráfico No. 19

CRITERIOS DE CURACION SEGUN ESQUEMAS DE TRATAMIENTO UTILIZADO EN RECIEN NACIDOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA



Fuente: Ficha de Recolección

Cuadro No. 20

**Condición de egreso de los Recién Nacidos con Sepsis Neonatal
Temprana**

Condición	No.	%
Vivos	87	99
Fallecidos	0	0
Abandono	0	0
Traslado	1	1
Total	88	100%

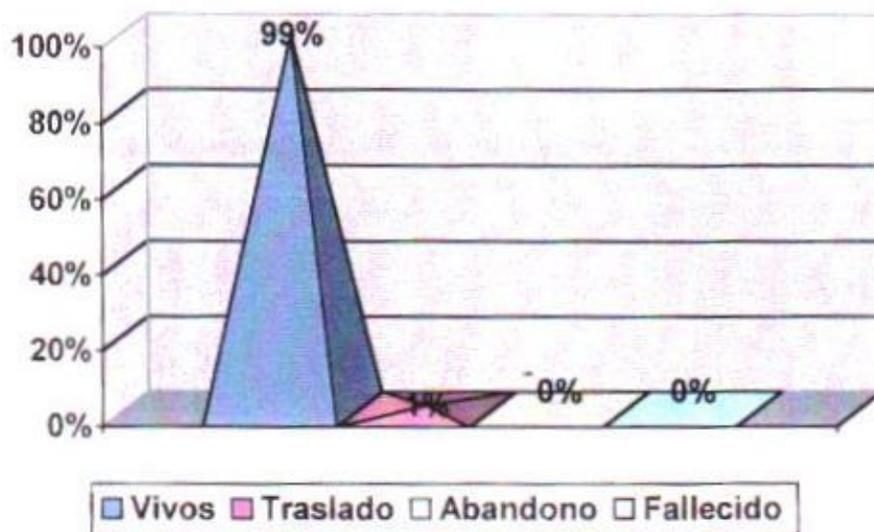
Fuente: Fichas de Recolección.

El cuadro N° 20 refleja las condiciones de egreso de los recién nacidos en estudios. Un 99% de los 88 pacientes fueron vivos. Se realizó un traslado en el período correspondiente al I cuatrimestre del 2000. la causa del traslado fue por presentar Hiperbilirrubinemia a incompatibilidad ABO, que es independiente a la patología en estudio. Se cree que un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno permite un buen pronóstico de la enfermedad.

Esta información se refleja en el grafico N°. 20.

Gráfico No. 20

CONDICION DE EGRESO DE LOS RECIEN NACIDOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA



Fuente: Ficha de Recolección

Objetivo No. 5

Identificar los conocimientos, actitudes y prácticas del personal de farmacia del hospital Gaspar García Laviana (Rivas), sobre las Sepsis Neonatal Temprana, su tratamiento, así como el desempeño del Farmacéutico.

Para dar respuesta a este objetivo se utilizó la entrevista informal, para conocer el papel que desempeña el personal que labora en la farmacia de dicho Hospital objeto de estudio, de tal manera que se investigó: que sabe, como piensa y como actúa.

En la información general de la farmacia podemos señalar que laboran 9 recursos humanos, entre ellos perfilan: Licenciada de Farmacia, que desempeña cargo de subdirectora de Abastecimiento Técnicos Médicos. Con 5 años de experiencias de laborar en el Hospital. Participa en los Consejos Técnicos de Dirección, pertenece al Comité de Utilización Racional de los Medicamentos del Hospital. Su rol en la atención a los recién nacidos con Sepsis Neonatal Temprana se limita a garantizar el medicamento indicado por los médicos del Servicio de Neonatología y la supervisión del perfil fármaco terapéutico. Su relación directa con las madres y los recién nacidos ingresados es mínima, considerando que es el único recurso con licenciatura en Farmacia para un Hospital que posee 183 camas censables.

A esto se agrega que realiza funciones administrativas (Sub directora de Abastecimientos Técnicos Médicos) en un horario de 8 horas, lo cual no se corresponde con la "Ley de Medicamentos y Farmacia" que en el Título I de los establecimientos farmacéuticos en el Arto. 67 cita: " Todo establecimiento farmacéutico deberá contar con los servicios profesionales de un regente farmacéutico mientras duren sus operaciones técnicas y la atención al público según su naturaleza".

Otros recursos humanos que laboran son 5 despachadoras, todas de sexo femenino, con nivel escolar de secundaria. Con 8 a 12 años de experiencia en la dispensación de medicamentos. Estas cumplen funciones de entregar los fármacos solicitados por los diferentes servicios de hospitalización, emergencia y/o recetas médicas. Estos recursos realizan turnos de 8 y 14 horas con el objetivo de brindar los servicios de dispensación de medicamentos las 24 horas del día.

Recursos humanos de apoyo en la farmacia son: 1 secretaria, una auxiliar de farmacia, 1 kardista, y 1 bodeguero. Todos con una escolaridad de secundaria, con experiencia de laborar en el Hospital de 3 a 11 años. Laboran 8 horas (7am- 3pm)

De acuerdo a la evaluación de los conocimientos, actitudes, prácticas a cerca de la Sepsis Neonatal Temprana, se entrevistaron a 7 trabajadores de los 9 que laboran en la farmacia del hospital objeto de estudio.

Acerca de los conocimientos; 6 (86%) respondieron que los antibióticos utilizados en esta patología son Amikacina la ideal y como alternativa la combinación de Gentamicina y Penicilina Cristalina. Al preguntarle porqué? 5 (71%) respondieron por el tipo de microorganismo que lo provoca, 2 (29%) respondieron que por el tipo de infección que tiene el niño.

Con relación a la pregunta ¿Que es Sepsis Neonatal Temprana y sus causas? Las repuesta más comunes fueron: es una infección que el niño adquiere en el momento de nacer, es una enfermedad de múltiple causas, es una enfermedad que adquiere el niño por la contaminación del ambiente, por la manipulación de los médicos y las enfermeras, una respondió por falta de lavado de manos.

Entre la recomendaciones que brindaría el equipo de farmacia a las madres respondieron en su mayoría que, tienen que asistir de inmediato al hospital al presentar cualquier alteración durante el embarazo y una que se tienen que lavar las manos al manipular al niño.

En relación con la pregunta ¿Qué se hace para prevenir la infección en el hospital? El 71% de los encuestados contestaron que: mejorar la limpieza del hospital y el lavado de manos del personal que atiende los partos.

Al realizar una observación de las instalaciones de la farmacia podemos señalar que existen características físicas propicias de la farmacia, de buen tamaño, con adecuada iluminación, ventilación y además posee aire acondicionado, estantes para ubicar medicamentos, poseen rótulos de identificación, teléfonos que facilitan la comunicación con el resto de los servicios de hospitalización. Existe déficit de medicamento sin embargo los medicamentos para el tratamiento de la Sepsis Neonatal Temprana se encuentran disponibles.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

De los pacientes con Sepsis Neonatal Temprana, 40 (45%) de ellos fueron manejados con el esquema tradicional de Penicilina Cristalina / Gentamicina en el I cuatrimestre del 2000, y el esquema de monoterapia de Amikacina se utilizó en 48 (55%) pacientes con diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana, en el I cuatrimestre del 2001.

Los factores de riesgo maternos-fetales más frecuentemente encontrados y relacionados con el desarrollo de Sepsis Neonatal Temprana son: la Ruptura Prematura de membranas mayor de 24 horas. La venoclisis como procedimiento practicado. En relación con el sexo, predominó el masculino. Otros factores encontrados en asociación con la génesis de la sepsis son: la edad gestacional menor de 37 semanas, peso al nacer menor de 2500gr. Así como Apgar 0-6 al minuto de vida.

Las manifestaciones clínicas son diversas y no específicas para cada grupo; pero pueden determinarse mediante la observación del recién nacido siendo las más frecuentes la hepatomegalia, alteraciones neurológicas y termorreguladoras.

Los exámenes de laboratorio más utilizados y que apoyaron el diagnóstico de sepsis neonatal fue la Biometría Hemática Completa, seguido de las plaquetas y citología gástrica. No se realizó hemocultivo a ningún paciente.

La radiografía de tórax no se realizó a 59 pacientes (67%), a pesar de describirse como una indicación para todo recién nacido con sospecha de sepsis neonatal.

El esquema tradicional de Penicilina Cristalina y Gentamicina se utilizó en el 45%. La vía de administración más utilizada fue la intramuscular en el 32% y la intravenosa en un 14%. La dosis de penicilina administrada osciló entre 50.000 UI y 100.000 UI /kg/día. La dosis de Gentamicina administrada fue de 5mg y 7.5mg/kg/dosis, la cual se usó incorrectamente en un 3%.

De acuerdo a la duración del tratamiento con el esquema tradicional al 52% le correspondió el intervalo de 7-9 días y en un 27% el intervalo de 1-3 días en el que se hizo cambio de esquema por respuesta inadecuada.

La estancia hospitalaria de los recién nacidos en los que se indicó Penicilina Cristalina y Gentamicina predominó el intervalo de 7- 14 días. Seguidos del período menor de 7 días y sólo en 1 caso se prolongó más de 21 días. El cambio de esquema por respuesta clínica y/o laboratorio inadecuado se realizó en un 30% de los pacientes tratados con el esquema tradicional y un 13.6% de los recién nacidos.

El esquema de monoterapia con Amikacina se indicó en el 55% de los pacientes. La vía de administración más utilizada fue la intramuscular 36% y la intravenosa en un 19%. La dosis utilizada son de 7.5mg y 10mg/kg/dosis. Consideradas correctamente de acuerdo a la edad gestacional al momento del nacimiento.

Con relación a la duración del tratamiento con el esquema de monoterapia el 80% le correspondió al intervalo 7-9 días y un 7% para los intervalos de 4-6 y 1-3 días. El intervalo de 1-3 días es el que se hizo cambio de esquema por respuesta inadecuada a la terapia antibiótica indicada. En la estancia hospitalaria predominó el intervalo de 7-14 días para un 88% de los recién nacidos a los que se les administró la Amikacina.

El cambio de esquema por respuesta clínica y/o laboratorio inadecuada se realizó en 3 de 48 de los pacientes. En los cuales se mantuvo como tratamiento de base la Amikacina hasta el final del tratamiento.

Al realizar la comparación de ambos esquemas se concluye que existió una mejor respuesta clínica con el esquema de monoterapia y sobre todo que no fue necesaria la terapia combinada que no se presentaron complicaciones y el cambio de esquema sólo se realizó en 3% de casos no así para el esquema tradicional en que se presentó un caso de meningococemia y el cambio de esquema se realizó en un 14%. De tal manera que los riesgos a reacciones adversas, resistencia microbiana y probablemente los costos sean menores con el esquema monoterapia.

En los criterio de curación con respecto al esquema tradicional un 70% presentaron temperatura y hemograma normal al igual que buen estado general en un 70% de los pacientes y con el esquema de monoterapia el hemograma y buen estado general ocurrió en el 94% de los pacientes por lo que se puede concluir que la eficacia de la Amikacina fue mejor que con el

Recomendaciones

1. - Supervisar el cumplimiento de las normas de calidad para la esterilización de equipos médicos de uso en la atención al recién nacido incluyendo los de reanimación y/o sostén de los recién nacidos expuestos o con problemas durante el parto (asfixia)

2. - Minimizar a través de acciones educativas y/o de asepsia y antisepsia los factores de riesgo asociados a la sepsis; así como garantizar que la instalación de venoclisis, catéteres, etc. Sea por el menor tiempo posible, pasando a la vía oral en cuanto sea necesario procurando prácticamente esta instalación con las más estrictas técnicas de asepsia y antisepsia.

3. - Garantizar la existencia de los medios y reactivos químicos necesarios para la realización de exámenes tales como los hemocultivos que son de gran importancia diagnóstica para la confirmación de sepsis neonatal.

4. - De acuerdo al estudio realizado en el Hospital Fernando Vélaz Paiz por el Dr. Francisco Moraga en el año 1992, donde se evaluó la eficacia terapéutica de Amikacina v/s Penicilina Cristalina /Gentamicina en el que la sensibilidad a Amikacina fue el 100%. Además de los resultados obtenidos en el presente estudio, recomendamos usar el esquema de monoterapia con Amikacina en el manejo de la sepsis neonatal temprana.

5. - Capacitar teórica y técnicamente al personal de la farmacia para que tengan un mayor conocimiento acerca de la sepsis neonatal a través de talleres de capacitación y educación continua para que puedan orientar a las madres a prevenir los factores de riesgo así como garantizar la administración de medicamentos una vez que estos egresen de la unidad hospitalaria.

6. - Incrementar el número de farmacéuticos a las unidades hospitalarias para garantizar los servicios de un regente farmacéutico mientras duren sus operaciones técnicas y la atención al público.

7. - Que el colegio farmacéutico en conjunto con el MINSA vigile el cumplimiento del rol del farmacéutico en el manejo de estos pacientes. Así como la actualización de las normas nacionales de neonatología de 1990. Y la participación de farmacéuticos en su elaboración dado que en estas sólo participaron por un grupo médico y grupo de enfermería.

8. – Continuar el presente estudio en un mayor número de pacientes y que se incluya hemocultivos para determinar los gérmenes causales de la sepsis y la susceptibilidad y/o resistencia microbiana en los diferentes centros hospitalarios.

Referencia Bibliográfica

1. Arellano, M. Cuidados Intensivos en Pediatría. 2^{da} ed. México D. F.: Nueva Editorial Interamericana.1982.
2. Asamblea Nacional. Ley de Medicamentos y Farmacia. Managua Nicaragua. 1997.
3. Berrios R. Xiomara. Eficacia de la Ampicilina y Gentamicina en el manejo de la Sepsis Neonatal Temprana en el Hospital Fernando Vélez Paiz. Agosto-Octubre.1989. Monografía.
4. Canales F. H., Alvarado G. L., y Pineda E. B. Metodología de la Investigación. 2^{da} ed. Washintong, USA: PALTEX, OPS-OMS, 1994.
5. Cortés Lonio, Normas Pediátricas. 5ta ed. Editorial Universitaria de Costa Rica.1956
6. C.C Smith. City Hospital Aberdeen Scott Itensive Care. Med. 1990.
7. Cloherty John D., y Stark Ahn R. Manual de Cuidados Neonatales. 4^{ta} ed. Browman USA: 1999.
8. Fanaroff A. V. y, Martin Richard J. Enfermedades del feto y del recién acidos, Perinatología- Neonatología. 3^{ra} ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana. 1985.
9. Feigin y Cherry. Tratado de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. 1^{ra} ed. Vol. 1. Madrid, España: Gráfica Internacional. 1983
10. Goodman, G. A., y Col. Las Bases Farmacológicas de la Terapeútica. 10^{ma} ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana, 1985.1999.

11. Grupo Nacional de Neonatología. Normas de Neonatología. Managua, Nicaragua: Ministerio de Salud. 1990
12. Guía Profesional de Medicamentos. México D.F.: Editorial El Manual Moderno S.A. pp.40.1990.
13. Gutiérrez Francisco, Romero Carlos. Criterios de riesgo de Sepsis en sala de Neonatología Hospital Fernando Vélez Paiz. Abril-noviembre.1995.Monografía.
14. Jarquín Karla, López Fany. Sepsis Neonatal en el servicio de neonatología en el H.G.G.L. Enero 1991- Diciembre 1992. Momnografía.
15. Jasso L. Neonatología Práctica. 2da ed. México. El manual moderno.1987.
16. Hernández R. Manuel). Pediatría. : 1^{ra} ed. Madrid, España Ediciones Díaz Santo. (1987
17. Hualult G. Abrune B Pediatría de Urgencia.1^{ra} ed. Barcelona España: Salvat Editora Gráfica Engorda. .1981
18. Hurt Hallam M.D., y Col. Clinic in Perinatology. Vol. 1. Editorial Sounder Compagny.: Newborn of the high Risk. 1984.
19. Katzung Bertram G). Manual Moderno de Farmacología Básica y Clínica. 7^{ma} ed. México D. F. S.A. de C. V. 1999
20. Kempe C. Henry, y Col. Diagnóstico y Tratamiento Pediátrico. 6^{ta} ed. México D.F.: Editorial El Manual Moderno S.A.
21. Kumate Jesús, Anofre Muñoz, y Gutierrez Gonzalez (1998). Manual de Infectología Clínica. 1^{ra} ed. 1998

22. López Esperanza, Calero Araceli. Comportamiento clínico y manejo de la sepsis neonatal en el servicio de neonatología del H.G.G.L. Rivas, Nicaragua. Enero 1995- Diciembre 1996.
23. Machado Fernández, y Cols Manual de Procedimientos. Diagnósticos y Tratamiento en Pediatría. Editorial Pueblo y Educación. .1986
24. Menenguello R. J. Dialogos en Pediatría, Vol.1. Santiago de Chile: Publicaciones Técnicas Mediterraneo. PALTEX.1991.
25. Menenguello R. J. y Cols. Pediatría Vol.1. 4^{ta} ed. Santiago de Chile: Editorial Universitaria. 1991
26. Moraga A. Francisco. Eficacia de la Amikacina en sepsis temprana del recién nacido en el servicio de neonatología del HFVP. Managua, Nicaragua. Septiembre- Noviembre 1992.
27. Paizano Douglas, Aguirre Scarleth. Factores asociados con sepsis neonatal temprana H.G.G.L. Rivas, Nicaragua. Enero1997- Marzo 1998.
28. Piura Julio. Seminario de Tesis I. Managua, Nicaragua: CIES-UNAN, 1996
29. Revista Cuba Medicina Tropical. Mayo- Agosto. 1999.
30. Rytel M., W.M.D., Mogabgab W.J. M.D., Clinical Manual of Infections Disease. 2^{da} ed. Chicago USA,: Year Book Medical Publisher. 1999.
31. Sánchez B. Nieve, Pavón A. Martha. Morbilidad de recién nacido de bajo peso al nacer en el servicio de neonatología Hospital Santiago de Jinotepe. Nicaragua. Enero- Diciembre 1990.
32. Schwarcz Ricardo L. Obstetricia. 4^{ta} ed. Barcelona, España. Editorial Librería el Ateneo. 1989

33. Shaffer A., J. M. D. Ellen, A. M. M.D.) Enfermedades del Recién Nacido 4^{ta} ed. Mallorca, Barcelona, España: Salvat Editores S.A.1981.
34. Sharcs. R. L. Obstetricia. 5ta ed. Buenos Aires. Argentina. Editorial El Ateneo 1995.
35. Silver K. Henry. Manual de Pediatría. 12ava ed. Editorial el Marad Moderno. México D.F. 1988
36. Valenzuela Luegas Marguet. Manual de Pediatría. 10ma ed. Editorial Interamericana de España. Madrid. 1990.
37. Vaughan Vc. McKan, RJ, Nelson W. E. Tratado de Pediatría 7^a Ed. México: Ssalvat Mexicana de Ediciones. 1997.
38. Young Thomas E.M.D., Neofax. A Manual of Drugs used in Neonatal Care. 8^{va} ed. Ohio, USA.: Columbus Ohio Ross Products, Abbott Laboratories. 1995

APÉNDICES Y ANEXOS

Apéndice A

Glosario

1. **Apgar:** sistema de puntuación que permite valorar el estado general del recién nacido de una forma práctica rápida y de gran utilidad clínica.
2. **Cateterismo:** introducción de un catéter en una cavidad corporal u órgano para inyectar o extraer un líquido.
3. **Cateterismo Umbilical:** catéter que se inserta en vasos sanguíneos umbilical de un Recién Nacido.
4. **Corioamnionitis:** reacción inflamatoria de las membranas amnióticas ocasionada por la presencia de microorganismos en el líquido amniótico.
5. **Distermia:** alteración en la temperatura normal del cuerpo, puede ser hipotermia e hipertermia.
6. **Dosificación:** régimen que controla el tamaño, frecuencia y número de dosis de un agente terapéutico a administrar a un paciente.
7. **Dosis:** cantidad total de medicamento que se administra de una sola vez o total de las cantidades fraccionarias administradas durante un período determinado.
8. **Dosis Terapéutica:** es definido por la magnitud de las dosis administrada de un medicamento, el número de ellos y los intervalos entre cada una de sus administraciones.
9. **Eficacia:** es la aptitud de un medicamento para producir los efectos propuestos determinados por métodos científicos. La eficacia del medicamento generalmente se determina a partir de la Fase II de los estudios clínicos, mediante la comparación de los tratamientos que emplean el medicamento problema versus un grupo control (grupo que no recibe tratamiento o recibe un placebo).
10. **Epi-Info:** Sistema de análisis epidemiológico.
11. **Escleredema del recién nacido:** endurecimiento progresivo y generalizado de la piel y tejido celular subcutáneo.
12. **Esplenomegalia:** aumento anormal del tamaño del bazo.

13. Fase II: etapa en los estudios clínicos de un medicamento cuya finalidad es la de dar inicio a los estudios de eficacia. Esta fase se denomina de investigación clínica. Los sujetos involucrados son pacientes y su número oscila entre 100 y 200.
14. Gram negativo: que presenta el color rosado de la contracoloración utilizada en el método de gram tinción de los microorganismos.
15. Hepatomegalia: aumento anormal del tamaño del hígado que habitualmente constituye un signo de enfermedad hepática.
16. Intubación Endotraqueal: paso de un tubo a través de la traquea.
17. Letalidad: capaz de producir la muerte. Probabilidad de que la persona que amenaza suicidarse lo consiga basado en el método.
18. Leucocitosis: aumento anormal del número de leucocitos circulantes suele acompañar a las infecciones bacterianas pero no a las virales.
19. Leucopenia: descenso anormal del número de leucocitos puede estar ocasionada por una reacción farmacológica, un proceso infeccioso u otros procesos patológicos.
20. MINSA: Ministerio de Salud.
21. Mortalidad Fetal: número de muertes fetales por 1000 nacimientos o 1000 nacidos vivos.
22. Mortalidad Neonatal: tasa estadística de muerte neonatal en los primeros 28 días después del nacimiento expresado en forma de números de muertes por cada 1000 nacidos vivos en una determinada zona geográfica o institución y en un tiempo determinado.
23. Mortalidad Perinatal: tasa estadística de muertes de fetos y lactantes, incluidos los nacidos muertos, desde las 28 semanas de gestación hasta el final del período neonatal, es decir, 4 semanas después del nacimiento.
24. Mortinato: lactante que ha nacido muerto
25. Neonato: lactante desde el nacimiento hasta las 4 semanas de edad.
26. Neonatología: rama de la medicina que se centra en el cuidado del neonato especializado en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos del Recién Nacido.
27. Neutropenia: descenso anormal del número de neutrófilos de la sangre.
28. Parenteral: ni en el sistema digestivo, ni a través de él.

29. **Petequias:** manchas diminutas de color violáceo o rojo que aparecen en la piel, como consecuencia de mínimos hemorragias en la dermis o en la submucosa.
30. **Plaquetopenia:** trastorno sanguíneo en el que el número de plaquetas está disminuido habitualmente por la destrucción del tejido eriteroide en la médula ósea.
31. **Púrpura:** trastorno hemorrágico grave caracterizado por hemorragia en los tejidos, especialmente bajo la piel a las mucosas.
32. **Reacción:** representa en oposición a una sustancia, tratamiento y otros estímulos como reacciones nocivas en farmacología.
33. **Riesgos:** estados de invulnerabilidad de un individuo o de una población. Preste a una enfermedad o lesión en particular.
34. **Resistencia:** lo que se opone a la reacción de una fuerza, que tienen ciertas bacterias de resistir la acción colorante de los ácidos y el alcohol.
35. **Seguridad:** características de un medicamento de poder usarse sin mayores posibilidades de causar efectos tóxicos injustificables. La seguridad de un medicamento es por lo tanto de características relativas.
36. **Uso :** acción y efecto de usar. Empleo continuado y habitual, costumbre, práctica habitual.
37. **Venoclisis :** (catéter intravenoso.) catéter que se introduce que se introduce en una vena para suministrar medicamentos o nutrientes directamente a la circulación sanguínea.
38. **Ventilador :** uno de los diversos aparatos utilizados en la terapia respiratoria para proporcionar respiración asistida y respiración con presión positiva intensiva.

Apéndice B

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL GASPAR GARCIA LAVIANA - RIVAS SERVICIO DE NEONATOLOGIA

FICHA DE RECOLECCION

Fecha _____ Nombre _____

Expediente _____

Fecha de nacimiento _____

Edad en horas al diagnóstico de la sepsis _____

MARCAR CON UNA X LOS FACTORES ENCONTADOS EN EL MOMENTO
DE DIAGNOSTICAR LA SEPSIS

A. FACTORES DE RIESGO MATERNOS FETALES

Corioanmoioitis _____

Manipulación _____

RPM mayor de 24 horas _____

Intubación _____

Edad menor de 37 SG _____

Peso al nacer menor de 2500 gr _____

cateterismo Umbilical _____

Venoclisis _____

Sexo _____

Ambú _____

Apgar 0 - 6 al minuto _____

Reanimación _____

B. Cuadro Clínico

B. 1 Manifestaciones Especifica

Hepatomegalia _____

Esplenomegalia _____

Hipoactividad _____

Púrpuras/petequias _____

B.2 Manifestaciones Inespecificas

Rechazo a alimentos _____

Ictericia _____

Sangrado fácil por sitios de punción _____

Hipotermia _____

Esclerodermia _____

Hipertermia _____

Afección de diferentes órganos _____

Apnea _____

Problemas neurológicos _____

C. Datos de Laboratorio

Biometría Hemática Completa (BHC)

Primeras 48 horas

1. Leucocitos mayor de 20,000 x mm _____

2. Leucocitos menor de 10,000 x mm _____

3. Leucocitos de 10-20.000 x mm _____

Después de las 48 horas

1. Leucocitos menor de 5,000 x mm _____

2. Neutropenia Absoluta menor de 2,500 x mm _____

3. Relación bandas neutrófilos mayor o igual a 0.21 _____

Plaquetas

Plaquetopenia menor de 100.000 x mm _____

Examen General de Orina

Leucocitos 10 ó más células por campo _____

Leucocitos menor de 10 células por campo _____

Punción Lumbar

NORMAL _____

Fallida _____

No se realizó _____

Alterada _____

Radiografías PA de Tórax

NORMAL _____

No se realizó _____

Alterada _____

D. Tratamiento: Esquema utilizado

Penicilina Cristalina/Gentamicina

Dosis _____ mg/K/d

Vía de Admon _____

Amikacina

Dosis _____

Vía de Admon _____

Otros Especificar _____ dosis _____ vía de admn _____

Duración:

2-5 días _____

5-7 _____

8-14 _____

Mayor de 14 días _____

Cambio de Tratamiento: Si _____ No _____

E. Estancia intrahospitalarias

2-5 días _____

6-10 días _____

11- 14 días _____

mayor de 14 días. _____

F. Complicaciones

Choque Séptico: Si _____ No _____

Meningitis: Si _____ No _____

G. Patologías Asociados

SDR: Si _____ No _____

SAM: Si _____ No _____

Neumonía: Si _____ No _____

1. Condiciones de Egreso

Vivo _____ Fallecido _____ Abandono _____ Traslado _____

Nombre del Encuestador _____

Apéndice C

Evaluación de los Conocimientos, Actitudes y Prácticas del personal de Farmacia con respecto a la Sepsis Neonatal Temprana

Nombre del Personal _____

Fecha _____

Sexo _____

Edad _____

Entrevista del cada miembro del personal de la Farmacia del Hospital

Tiempo de trabajar en el hospital en farmacia _____

Educación _____

Cargo que ocupa _____

Capacitación profesional _____

Cursos de actualización _____

Como Aprendió usted este trabajo? _____

Cuales son los medicamentos utilizados en la SNT ? _____

Que cree usted que causa la SNT ? _____

Que recomienda usted a las madres para evitar la SNT? _____

De donde usted obtiene la información respecto a las medicinas y su aplicación (estudios, visitadores, folletos, radios.)? _____

Que es SNT, Cuales son sus causas ? _____

Que se hace para prevenirla en el hospital ? _____



DEPTO DE RIVAS
CIUDAD DE RIVAS

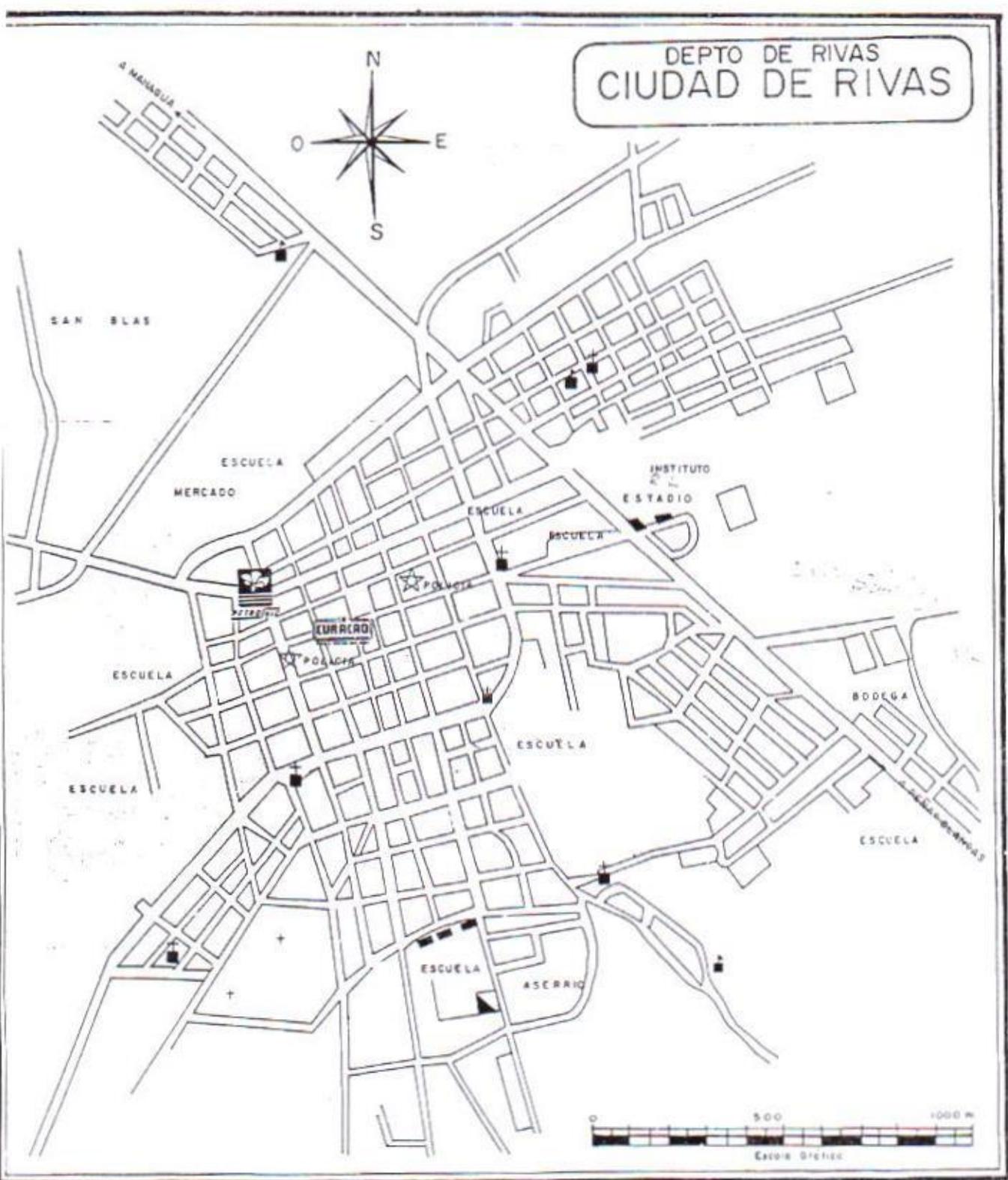
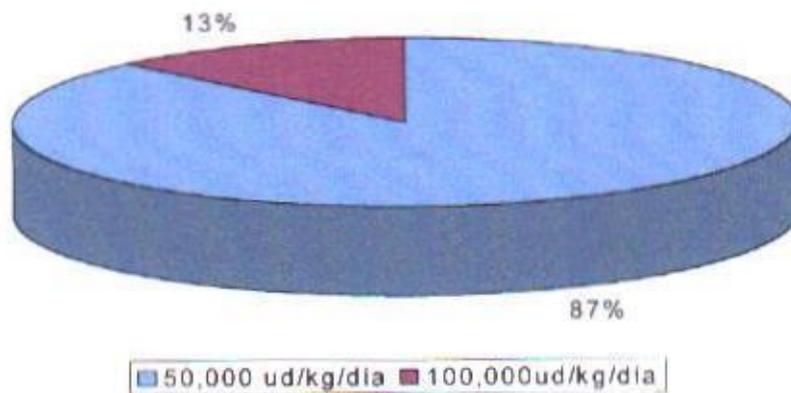


Gráfico No. 8

Dosis de Penicilina Cristalina Administradas.



Fuente: Fichas de Recolección.