

11224/
209.
9



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
HOSPITAL MOCEL



**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO**

**VALDRACION CLINICA DE SULBENICILINA
SODICA EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES
POR GRAM NEGATIVOS: REPORTE PRELIMINAR**

**TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA
P R E S E N T A :
DR. MARLO PALACIOS GUERRERO
PARA OBTENER EL GRADO DE :
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL
ENFERMO EN ESTADO CRITICO**

Director de Tesis: Dr. Ignacio Morales Camporedondo .

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I - N D I C E

	Página	
I.	INTRODUCCION	1
	A) ANTECEDENTES	1
	B) DESCRIPCION DE SULBENICILINA ..	7
	C) DESCRIPCION DE CEFUROXIME	16
	D) ESTUDIO CON CEFUROXIME	18
II.	JUSTIFICACION	27
III.	OBJETIVOS E HIPOTESIS	28
IV.	MATERIAL Y METODOS	30
	A) CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLU- SION	30
	B) ESQUEMA DE TRABAJO	31
	C) ESTUDIOS REALIZADOS	32
	D) CLASIFICACIONES	33
	E) ANALISIS DE LOS DATOS	34
V.	RESULTADOS	37
	A) ESTUDIOS CON SULBENICILINA	37
	B) COMPARACION DE LOS 2 ESTUDIOS .	39
VI.	DISCUSION	58
VII.	CONCLUSIONES	62
VIII.	RESUMEN	63
IX.	ANEXOS	65
X.	BIBLIOGRAFIA	76

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
TABLA 1	CLASIFICACION DE LAS PENICILINAS ... 14
TABLA 2	ORGANISMOS INFECCIOSOS PARA LOS CUALES LAS PENICILINAS SON LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS DE ELECCION 15
TABLA 3	CORRELACION ENTRE SEVERIDAD Y SITIO DE LA INFECCION EN EL ESTUDIO CON -- CEFUROXIME 23
TABLA 4	CORRELACION ENTRE SEVERIDAD DE LA INFECCION Y PEREDEL NUTRICIO EN EL ESTUDIO CON CEFUROXIME 24
TABLA 5	RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON CEFUROXIME 25
TABLA 6	GERMENES Y SU ASOCIACION MAS FRECUENTE EN EL ESTUDIO CON CEFUROXIME 26
TABLA 7	ENFERMOS CON SOSPECHA DE INFECCION - POR GERMENES SUSCEPTIBLES 36
TABLA 8	DIAGNOSTICO Y SITIO DE INFECCION EN EL ESTUDIO CON SULBENICILINA 41
TABLA 9	ENFERMEDADES CONCOMITANTES EN LOS PACIENTES TRATADOS CON SULBENICILINA . 42
TABLA 10	CORRELACION ENTRE SEVERIDAD Y SITIO DE INFECCION PRIMARIA EN EL ESTUDIO CON SULBENICILINA 43
TABLA 11	GERMENES Y SU ASOCIACION MAS FRECUENTE EN EL ESTUDIO CON SULBENICILINA . 44
TABLA 12	SENSIBILIDAD DE LAS CEPAS A LA SULBENICILINA SEGUN CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA 45
TABLA 13	OTROS ANTIBIOTICOS USADOS EN FORMA - CONJUNTA CON SULBENICILINA 46
TABLA 14	PROPORCION DE PACIENTES QUE TERMINARON EL TRATAMIENTO CON SULBENICILINA 47
TABLA 15	RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON SULBENICILINA 48
TABLA 16	GRUPO DE TRATAMIENTO Y DISTRIBUCION POR SEXO 49

	Página
TABLA 17 COMPARACION DE LA EDAD DE LOS PA--- CIENTES EN LOS DOS GRUPOS	50
TABLA 18 INCIDENCIA DE INFECCIONES POLIMICRO BIANAS EN LOS DOS ESTUDIOS	53
TABLA 19 NUMERO Y PORCENTAJE DE PACIENTES IN FECTADOS POR CADA GERMEN EN LOS DOS ESTUDIOS	54
TABLA 20 INCIDENCIA DE INFECCIONES SEGUN TIN CION DE GRAM EN LOS DOS GRUPOS	55
TABLA 21 ANALISIS DE SOBREVIDA POR GRUPO DE TRATAMIENTO	56
TABLA 22 TABLA DE CONTINGENCIA Y RAZON DE -- PRODUCTOS CRUZADOS POR GRUPO DE TRA TAMIENTO Y CURACION	57

I. INTRODUCCION

A) ANTECEDENTES:

La infección es un problema significativo en el manejo de pacientes dentro de la unidad de terapia intensiva [UTI] y permanece como una causa mayor de morbi-mortalidad [1]. Aunque muchos de los avances en el cuidado del paciente crítico prolongan la sobrevida, al mejorar la función respiratoria o nutricia, ellos contribuyen significativamente al desarrollo de infecciones severas [2].

La UTI probablemente representa la principal fuente identificable de infecciones nosocomiales dentro de un hospital. El porcentaje de infección entre los pacientes ingresados a terapia intensiva varía entre el 18 al 27%, lo que constituye un aumento del 300 a 500% en relación a las infecciones en el hospital general. La UTI médico/quirúrgica tiene el porcentaje mayor de infecciones adquiridas, el pronóstico más pobre y la probabilidad más alta de infección por organismos entéricos --- gram negativos [3].

En concordancia con el reporte previo, Donowitz demostró que mientras los pacientes de las salas generales médico/quirúrgicas tenían un riesgo de 6% de adquirir una infección durante su estancia hospitalaria, - los enfermos graves en la UTI tenían un riesgo de 18%. Este autor señaló múltiples factores que aumentaban el - riesgo en estos pacientes: 1] los pacientes de cuidados intensivos son los más gravemente enfermos en el hospital, 2] son los más viejos y jóvenes en el hospital, 3] están sujetos a mayores métodos invasivos, 4] permanecen en el lugar más atestado del hospital y, 5] a menudo requieren de hospitalización prolongada [4].

La combinación de enfermedad y factores yatrogénicos vuelven a los pacientes críticos más susceptibles a las infecciones severas. Los procedimientos invasivos comunes que dañan las barreras naturales son: catéter venoso central, línea arterial, catéter de flotación o de Swan Ganz, sonda nasogástrica, intubación endotraqueal y catéter urinario [5].

En adición a los problemas de contaminación debido a la alteración traumática o yatrogénica de las barreras, ciertos pacientes tienen deficiencias inmunológicas adquiridas. Los mecanismos de defensa del huésped - son comprometidos después de las lesiones térmicas, pro-

cedimientos quirúrgicos, trauma, así como en pacientes con diabetes mellitus, alcoholismo, cirrosis y balance nitrogenado negativo. El conocer las alteraciones de los mecanismos de defensa puede ser importante para decidir el régimen de antibióticos a usarse. Los defectos en cada uno de los 3 grupos de inmunidad (humoral, celular y leucocitos polimorfonucleares) aumenta el riesgo de infección por grupos específicos de microorganismos. Los pacientes con defecto de la inmunidad humoral tienden a adquirir infecciones con bacterias encapsuladas como neumococo, Haemophilus influenza y estafilococo. Las alteraciones de los polimorfonucleares aumentan el riesgo de infecciones por estafilococo, bacilos gram negativos aeróbicos y hongos como cándida y aspergillus. Los pacientes con inmunidad celular deficiente están predispuestos a infecciones por bacterias intracelulares (micobacteria, nocardia, listeria, legionella., protozos (neumocistis carinii, toxoplasmosis), herpes virus y hongos [1].

Varias drogas usadas en la UCI pueden también aumentar el riesgo de crecimiento bacteriano e infección. Los corticoides deprimen la inmunidad mediada por células y alteran la adherencia, la fagocitosis y la función bactericida de los polimorfonucleares [6]. El uso de cimetidina para prevenir el sangrado de tubo digestivo al-

to lleva a una colonización rápida con microorganismos, principalmente coliformes si el pH gástrico se mantiene por encima de 4 [6]. Diferentes antibióticos tienen --- efectos adversos sobre la respuesta inmune como es la -- producción de anticuerpos (cloranfenicol y otros inhibidores de la síntesis proteica), función de polimorfonucleares (aminoglucósidos, tetraciclinas, anfotericin B, etc.) e inmunidad mediada por células (rifampicina, amfotericin B, cotrimoxazole, tetraciclinas) [1].

La bacteriología de los pacientes infectados y de los que desarrollan choque séptico ha cambiado en los últimos años. Los gérmenes gram negativos suman el 70 a 80% de los casos. La Escherichia coli, es el más común de estos organismos en las listas publicadas por Balu y Col en EEUU [7] y por Anderson en Noruega [5]. Esto -- coincide con los resultados publicados en México por Morales y Col en el muestreo realizado en la UCI del Hospital Colonia [8].

La incidencia de Pseudomonas auriginosa ha ido en aumento y la emergencia de éste, relativamente inocuo organismo, como el patógeno predominante de muchas infecciones se ha asociado con el uso indiscriminado de antibióticos, al empleo de generadores de aerosol y ventilación mecánica. En un estudio reciente realizado en una

UCI respiratoria/quirúrgica las neumonías por gram negativos causadas por pseudomona tuvieron una mortalidad de 70% comparada con 33% en las causadas por otros organismos gram negativos [9].

Los gérmenes gram positivos, especialmente cocos son responsables del 20 al 30% de infecciones en la UTI. El estafilococo epidermidis y aureus han surgido como etiología común de bacteremias debido al uso de monitoreo invasivo y nutrición parenteral total por periodos prolongados [4].

De los sitios de infección primaria, el abdomen ocupa el primer lugar. Varios estudios han mostrado que la sepsis peritoneal es un fenómeno polimicrobiano - siendo los gérmenes más frecuentes: E. coli, enterococo, bacteroides y Klebsiella. Altemeier aisló un organismo único en solo el 3% de casos [10]. Villazón reportó que la sepsis abdominal grave constituyó el 9% del total de ingresos a la UTI con una mortalidad de 47% [11]. Con respecto a bacterias anaeróbicas se ha demostrado consistentemente que el Bacteroides fragilis es el organismo más frecuente habiéndose encontrado en el 40% de abscesos intraabdominales [12, 13].

El pulmón es otra localización común de infec-

ciones graves en el paciente crítico y en algunas series ocupa el primer lugar [14]; además, es el órgano principal de choque en las septicemias sufriendo lesión de su endotelio capilar y desarrollo del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto. En un estudio retrospectivo, el 18% de pacientes con septicemia -- presentaron este síndrome [15].

Otra complicación de la septicemia es el desarrollo de falla orgánica múltiple y Eisman encontró que el 69% de pacientes con esta afección tenían sepsis como un denominador común [5].

Un grave problema en el control de las infecciones por gram negativos es la falta de respuesta a muchos de los antibióticos hasta ahora disponibles, incluso se ha visto que antibióticos que controlan al germen [pseudomona] in vitro son relativamente ineficaces al administrarse a los pacientes [9]. Esto unido al hecho -- que en la mayoría de situaciones se debe iniciar el tratamiento con antibióticos en forma empírica debido a que los resultados de cultivos y sensibilidad no están disponibles en las primeras 48 hrs., hace necesario la aparición de un antibiótico de amplio espectro que sea efectivo contra bacilos gram negativos.

B) DESCRIPCIÓN DE SULBENICILINA:

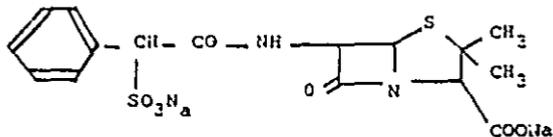
La Sulbenicilina [Kedacillin - Takeda] es una nueva penicilina semisintética de amplio espectro.

Química:

Nombre Químico: Sal disódica de 3.3 - dimetil - 7 - oxo - 6 [2 - fenil - 2 sulfoacetamido] - 4 - tiazolidina - 1 azabicyclo [3.2.0] - heptano 2 ácido carboxílico.

Estructura Química:

Parecida a la Carbenicilina difiriendo en que el grupo Carboxilo de esta última se encuentra sustituido por un grupo Sulfonilo en la Sulbenicilina.



Características Físicas:

Polvo blanco, higroscópico, muy soluble en agua y metanol y poco soluble en otros solventes orgánicos. Su peso molecular es de 458.42 y es muy estable a

la temperatura ambiente; puede garantizarse su viabilidad hasta por dos años.

Toxicología:

La toxicidad de la Sulbenicilina es tan baja como la de otras penicilinas semisintéticas. No se han reportado efectos adversos ni teratológicos de consideración por lo que debe considerarse a la Sulbenicilina como un antibiótico seguro.

Toxicidad Aguda:

La DL-50 en ratones hembras correspondió a --- 8000 mg/Kg. IV., 10000 mg./kg IP., 10500 mg./kg. IM., -- 13500 mg./kg. SC., y mayor de 15000 mg./Kg. VO.

Toxicidad Crónica:

Dosis de 400, 1000 y 2500 mg/Kg./día IM. en ratas machos y hembras durante 6 meses no evidenciaron alteraciones importantes.

Teratogenicidad:

Dosis de 800, 2000 y 4000 mg/Kg./día, I.P. fueron administradas a ratas y ratones preñados y no se encontraron hallazgos teratológicos.

Farmacocinética:

Tras la administración I.M. o I.V. de Sulbenicilina se obtiene una rápida distribución a todos los órganos y tejidos del organismo, excepto a cerebro.

La máxima concentración sérica tras la administración I.M. de Sulbenicilina se obtiene entre 30 y 60 minutos; posteriormente, se presenta una gradual declinación hasta desaparecer casi por completo de la sangre o las 6 horas siendo este comportamiento aplicable para la presentación I.M. e I.V.

La aplicación I.M. de 500 mg. de Sulbenicilina proporciona una concentración sérica de 20-25 mcg/ml; cuando la aplicación es I.V. estas concentraciones aumentan directamente con la dosis, aunque no necesariamente en forma proporcional. En la orina esta misma dosis proporciona niveles superiores a los 1000 mcg/ml.

La vida media sérica de la Sulbenicilina se estima entre 40 y 50 minutos.

Las concentraciones tisulares alcanzadas por este antibiótico son largamente sostenidas y demostrables en vísceras como riñón e hígado por las que resulta incluso superior que la obtenible en sangre.

El compuesto se elimina principalmente por orina y bilis. Se ha demostrado en diversos estudios que la eliminación urinaria acumulativa de Sulbenicilina, fluctúa entre 60-65% a las 6 horas y entre 20-25% por vía biliar en 24 horas.

La pequeña fracción restante es transformada en el organismo coincidiendo la mayor parte de los metabolitos con un producto de metilación, ácido sulfo benzil penicilínico que carece de actividad antibacteriana.

Mecanismo de Acción:

Al igual que el resto de los antibióticos beta lactámicos, la Sulbenicilina actúa inhibiendo la síntesis de mucopéptidos a nivel de la pared celular bacteriana debilitando su estructura.

Indicaciones:

En base a que la Sulbenicilina posee amplia y potente actividad bactericida, gran estabilidad ante las betalactamasas, buena penetración a órganos y tejidos y excelente tolerancia, puede ser administrado en patología infecciosa de localización diversa, como infecciones respiratorias, gastrointestinales, genitourinarias, heridas infectadas, infecciones sistémicas severas y septicemias causadas por gérmenes Gram negativos y Gram positivos.

vos, particularmente *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* indol positivo, *Klebsiella pneumoniae* y diversas cepas de *staphylococcus* y *diplococcus* penicilino resistentes.

Posología:

Por ser subbenicilina un antibiótico betalactámico, goza de gran flexibilidad posológica; sin embargo se recomiendan:

	Inf. Leves	Inf. Moderadas	Inf. Severas
Niños	40-80mg/Kg./día	80-160mg/Kg./día	200mg/Kg/día
Adultos	2-4Gr/día	4-8Gr/día	14Gr/día

Reacciones Secundarias:

Al igual que con el resto de los antibióticos penicilánicos podría presentarse rash cutáneo que obligará a la suspensión del tratamiento.

Contraindicaciones:

Pacientes hipersensibles a las penicilinas.

Precauciones:

1.- Bajo ninguna razón deberá administrarse -- por vía I.V. la ampollita con solvente de 3 ml. incluida en la presentación I.M. de Sulbenicilina, ya que contiene 15 mg. de Mepivacaina [anestésico local].

2.- Por contener cada ampollita de Sulbenicilina 4.8 mEq. de sodio, deberá manejarse con precaución en pacientes con hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca.

Presentaciones:

- Sulbenicilina I.M. Caja con frasco ampula -- que contiene 1 gramo de Sulbenicilina Sódico en polvo y ampollita con solvente que contiene 3 ml. de agua esterilizada con 15 mg. de mepivacaina.

- Sulbenicilina I.V. Caja con frasco ampula -- con 1 gramo de Sulbenicilina sódica en polvo y ampollita solvente con 5 ml. de agua esterilizada [12].

Modo de acción de las Penicilinas:

La actividad antibacteriana de las penicilinas, depende en gran medida, de las concentraciones elevadas que de peptidoglicana se encuentran en la pared celular de las bacterias; esta estructura asegura la rigidez y - estabilidad mecánica de la bacteria.

Las penicilinas interfieren con la biosíntesis de la estructura del peptidoglicana, específicamente en el enlace cruzado de las cadenas peptídicas, alterando - la estructura de la pared celular y favoreciendo consecuentemente la lisis bacteriana.

La estabilidad de algunas penicilinas [como -- Sulbenicilina] ante las betalactamasas, depende de la inclusión en la estructura química de estos antibióticos, de radicales capaces de establecer una competencia equimolecular con las betalactamasas lo cual evita la inactivación de las penicilinas.

A continuación se incluye la clasificación de las penicilinas [Tabla 1].

En la Tabla 2 se pueden apreciar los microorganismos sobre los cuales se considera que las penicilinas son los agentes antimicrobianos de primera elección.

TABLA 1

CLASIFICACION DE LAS PENICILINAS

TIPO Y NOMRE GENERICO

NATURALES

Penicilina G
Phenoxymetil penicillin
[Penicilina V]
Phenoxyetil penicillin
[Phenethicillin]

SEMISINTETICAS

Penicilinasa-resistentes

Meticilina
Oxacilina
Nafcilina
Cloxacilina
Dicloxacilina

AMPLIO ESPECTRO

Aminopenicilinas

Ampicilina
Hetacilina
Amoxicilina

Carboxipenicilinas

Carbenicilina
Ticarcilina

Ureidopenicilinas y

Piperazina Penicilina

Mezlocilina
Azlocilina
Piperacilina

TABLA 2

ORGANISMO INFECCIOSOS PARA LOS CUALES LAS PENICILINAS SON LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS DE ELECCION

TIPO DE PENICILINA Y ORGANISMO
PENICILINA G

Streptococcus pneumoniae
S. pyogenes
Streptococcus Viridans
S. faecalis [usualmente con un aminoglicosido]
Streptococcus, anaeróbico
Stafilococcus aureus [no productor de penicilinas]
Neisseria meningitidis
N. gonorrhoeae
Bacilo anthracis
Clostridia
Corynebacterium diphtheriae
Erysipelothrix insidiosa
Pasteurella multocida
Streptobacillus moniliformis
Bacteroides [no fragilis]
Treponema pallidum
Spirillum minor
Leptospira
Fusospirochetes
Actinomyces israelii

METICILINA OXACILINA NAFCILINA CLOXACILINA DICLOXACILINA

S. aureus [productor de penicilinas]

AMPICILINA

Proteus mirabilis
Haemophilus influenzae
A. muris ratti
Listeria monocytogenes
Salmonella no tify
Shigella

CARBENICILINA TICARCILINA UREI DOPENICILINAS

Pseudomonas aeruginosa
Escherichia coli

TERAPIA ALTERNATIVA PARA PACIENTES CON ALERGIA A LA PENICILINA

Eritromicina
Eritromicina
Eritromicina
Vancomicina con un aminoglicosido
Tetraciclina o Clindamicina

Cefalosporina
Cloranfenicol
Tetraciclina o Espectinomina
Eritromicina
Tetraciclina
Eritromicina
Eritromicina
Tetraciclina
Tetraciclina
Clindamicina o Cloranfenicol
Tetraciclina
Tetraciclina
Tetraciclina
Tetraciclina
Tetraciclina

Cefalosporina o Vancomicina

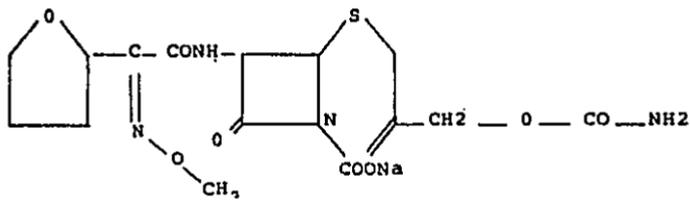
Cefalosporina
Cloranfenicol
Tetraciclina
Tetraciclina
Cloranfenicol
Trimetropin sulfametoxazole o --
Cloranfenicol

Moxalactam, aminoglicosido
Cefalosporina, aminoglicosidos

C) DESCRIPCIÓN DE CEFUROXIME:

El cefuroxime pertenece al grupo de antibióticos beta lactámicos: Las cefamicinas que son derivados sintéticos de la cefamicina C, sustancia natural con propiedades antibacterianas producida por *Streptomyces Lactamadurans* [16]. Se le clasifica como una cefalosporina de segunda generación [17].

Estructura química:



Farmacocinética:

Puede aplicarse intramuscular o intravenosa -- con buena tolerancia. Tiene una vida media de .92 a 1.4 hrs. Después de la administración de 1 gramo IM o IV se obtiene un nivel sérico máximo de 35 ug/ml a los 30 minutos [17]. Una dosis de .5 gramos IM da una concentración de 8 ug/ml por un período de 2.5 a 3 hrs. [16]. El cefuroxime es secretado por los tubulos renales, es excretado en la orina en altas concentraciones, la gran mayoría en las primeras 6 hrs. [16].

Mecanismo de acción:

Al igual que otros antibióticos betalactámicos [penicilina y cefalosporina], tiene acción bactericida - por interferencia en la síntesis de la pared celular bacteriana [16].

Indicaciones:

Posee espectro bactericida considerablemente - amplio in vitro e in vivo al ser resistente a la inactivación por beta-lactamasas. Es activo contra las especies patógenas gram negativas resistentes a las cefalosporinas y a otros antibióticos beta-lactámicos por su capacidad de producir cefalosporinasa como son: Salmonella, Shigella, Proteus, Klebsiella y E. coli [16]. Es inactivo contra Pseudomona, algunas cepas de Proteus spp, Aerobacter spp y algunas de Bacteroides fráglilis [16].

Toxicología:

No tuvo efectos adversos en las pruebas de fertilidad y organogénesis en conejos. Necrosis tubular -- aguda en ratas con dosis mayores de 4 gramos. Fue más - nefrotóxico cuando se asoció con furosemide [16]. Incremento transitorio de transaminasas séricas en algunos pacientes [16]. No potencializa el efecto nefrotóxico de la gentamicina [16].

Dosis:

50-200 mg/Kg/día IV o IM divididos cada 6 u 8 hrs. [17].

D) ESTUDIO CON CEFUROXIME:

Fue un estudio prospectivo multicéntrico y ran-domizado en pacientes graves portadores de procesos infecciosos que ingresaron a las UCI de los Hospitales de Urgencias de la Dirección General de Servicios Médicos - del D.D.F.

Los criterios de inclusión fueron: 1) sospecha de infección por gérmenes susceptibles, y 2) aceptación del enfermo o sus familiares para ingresar al estudio.

Los criterios de no inclusión fueron: menores de 12 años, embarazo, hipersensibilidad a cefalosporinas, alta probabilidad de muerte dentro de las siguientes 48 hrs., infección causada por bacterias resistentes a cefuroxime.

Como criterio de exclusión se utilizó: muerte en las primeras 48 hrs. de tratamiento, aislamiento de - germen resistente a cefuroxime en las primeras 72 hrs. -

traslado a otra unidad que imposibilitara el seguimiento del estudio.

La infección se definió como severa si existieron manifestaciones de bacteremia [hemocultivo positivo, alteraciones hemodinámicas atribuibles al proceso infeccioso]. Las infecciones moderadas fueron aquellas que se acompañaron de algún dato de depresión inmunológica [inmunorreacciones cutáneas negativas, leucopenia que acompañara a la hipertermia, linfopenia]. Se consideraron infecciones leves si existió fiebre, leucocitosis y molestias específicas del sitio de la infección.

Se definió como curación la desaparición de signos y síntomas así como la negativización del cultivo; mejoría si el cultivo fue negativo con persistencia de algunos signos o síntomas y, sin mejoría si el cultivo persistió positivo, así como los signos y síntomas clínicos. El cefuroxime se administró diluido en 100 ml. de solución glucosada al 5% por vía intravenosa a una dosis de 80 mg. por kilogramo de peso por día dividido en 4 dosis por 10 días.

A todos los pacientes se tomó muestra de sitios sospechosos de estar infectados: antes, durante y después del tratamiento con intervalos de tres días. Se

determinó la susceptibilidad de las bacterias aisladas a los discos ordinarios de antibiograma (Bioclin). Se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio cada 24 hrs.: biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, tiempo de protrombina, conteo plaquetario, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, transaminasas glutámico-pirúvica y oxalacética, deshidrogenasa láctica y examen general de orina. También se realizó perfil metabólico-nutricio con las siguientes mediciones: peso corporal, pliegue cutáneo, circunferencia del músculo del brazo, índice creatinina/talla, albúmina sérica, transferrina, pruebas cutáneas (PPD, cándida y varidasal), linfocitos y balance nitrogenado.

Se realizó evaluación estadística con el análisis de la Chi cuadrada y la prueba de Z.

Resultados:

El grupo en estudio estuvo constituido por 20 pacientes, 18 hombres y 2 mujeres, con edades de 15 a 79 años, promedio de 41 años.

11 pacientes [55%] tuvieron como causa inicial un evento traumático y en los restante 9 [45%] el padecimiento fue de origen no traumático. Del total, 5 enfermos tuvieron infección severa, 10 moderada y 5 leve [Ta-

bla 3]. Los sitios de infección en orden de frecuencia: intraperitoneal: 5, vías respiratorias: 5, vías respiratorias y urinarias: 4, vías urinarias: 3, piel y tejidos blandos: 2 y músculo esquelético: 1 [Tabla 3]. No hubo correlación entre la severidad del proceso y el sitio de infección.

14 pacientes (70%) tuvieron diversos grados de desnutrición. Se encontró que hubo relación con significado estadístico entre este hecho y la severidad de la infección [Tabla 4].

13 pacientes (65%) se curaron, 4 (20%) mejoraron y 3 (15%) no mejoraron. La severidad de la infección tuvo relación con su control pero sin validez estadística [Tabla 5].

5 pacientes fallecieron; solo uno tuvo como causa el proceso infeccioso.

El promedio de tratamiento fue de 9.2 días. No hubo efectos colaterales ni reacciones indeseables.

Los gérmenes y la asociación de éstos que se aisló con mayor frecuencia [Tabla 6] fueron: Klebsiella Sp, Estafilococo dorado y Pseudomona Aeuriginosa. Solo

2 pacientes [10%] tuvieron infección por gram positivos, en los 18 restantes [90%], la etiología fue gram negativos o mixta.

Conclusiones:

1.- Se demostró la eficacia de cefuroxime como antimicrobiano de primera elección en pacientes en estado crítico portadores de procesos infecciosos.

2.- No se detectaron efectos adversos atribuibles al medicamento.

3.- El conocimiento del estado inmunológico de un paciente ayuda a predecir el riesgo que tiene de contraer una infección y la eficacia con que se puede controlar.

TABLA 3

CORRELACION ENTRE SEVERIDAD Y SITIO DE LA INFECCION
EN EL ESTUDIO CON CEFUROXIME

SITIO DE INFECCION	TIPO DE INFECCION			TOTAL
	SEVERA	MODERADA	LEVE	
PIEL Y TEJIDOS BLANDOS	2	0	0	2
VIAS RESPIRATORIAS	1	3	1	5
VIAS URINARIAS	1	1	1	3
PERITONEAL	1	2	2	5
MUSCULO ESQUELETICO	0	1	0	1
VIAS RESPIRATORIAS Y URINARIAS	0	3	1	4
TOTAL :	5	10	15	20

$P < 0.05$

χ^2 Tab = 7.261

TABLA 4

CORRELACION ENTRE SEVERIDAD DE LA INFECCION Y PERFIL
NUTRICIO EN EL ESTUDIO CON CEFUROXIME.

PERFIL NUTRICIO	SEVERIDAD DE LA INFECCION			TOTAL
	SEVERA	MODERADA	LEVE	
NORMAL	4	0	2	6
DESNUTRICION LEVE	0	2	2	4
DESNUTRICION MODERADA	1	6	0	7
DESNUTRICION SEVERA	1	2	0	3
TOTAL :	6	10	4	20

P 0.05
 $\chi^2 = 13.74$

TABLA 5

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON
CEFUROXIME

SEVERIDAD DE LA INFECCION	NUMERO DE PACIENTES			TOTAL
	CURADOS	MEJORADOS	NO MEJORARON	
SEVERA	2	1	2	5
MODERADA	7	2	1	10
LEVE	4	1	0	5
TOTAL :	13 [65%]	4 [20%]	3 [15%]	20 [100%]

$\chi^2 = 3.684 \quad P > 0.5$

GL = 4

TABLA 6

GERMENES Y SU ASOCIACION MAS FRECUENTE EN EL
ESTUDIO CON CEFUROXIME

GERMEN	NO. PACIENTES	POR CIENTO
Klebsiella Sp	6	30
Escherichia coli	2	10
Staphylococcus aureus	2	10
Proteus mirabilis Kleb-- siella Sp. Pseudomona - Ae	2	10
Proteus mirabilis	1	5
Staphylococcus Aureus -- Escherichia coli	1	5
Staphylococcus Aureus -- Pseudomona Ae	1	5
Klebsiella Sp. Pseudomo na Ae	1	5
Staphylococcus Aureus -- Klebsiella Sp	1	5
Proteus mirabilis Kleb-- siella Sp	1	5
Klebsiella Estafilococo Aureus Pseudomona	1	5
Sin desarrollo del ger-- men	<u>1</u>	<u>5</u>
	20	100

II. JUSTIFICACION

Las infecciones continuan siendo una causa mayor de morbimortalidad en las Unidades de Terapia Intensiva, afectando al 25% de los pacientes ingresados. Su expresi3n m3xima, la septicemia, tiene una mortalidad -- elevada que varfa entre el 45% al 75%. Su manejo terap3utico es cada dfa m3s diffcil debido a su etiologfa polimicrobiana en la mayorfa de casos y a que los microorganismos desarrollan mayor resistencia, incluso a los antibi3ticos denominados de "amplio espectro" y, en particular a los aminogluc3sidos. Esto ha llevado al uso frecuente de combinaciones de varios antimicrobianos en el 3rea crftica, aunque la documentaci3n de mayor eficacia sobre un agente 3nico ha sido diffcil de obtener. Adem3s, la terapia combinada aumenta el riesgo de toxicidad y efectos indeseables junto con los costos del tratamiento. Por estas razones, se justifica la b3squeda e investigaci3n de nuevos agentes eficaces contra las bacterias, en especial contra las gram negativas que son las principales responsables de las infecciones de diffcil control.

III. OBJETIVOS E HIPOTESIS

OBJETIVOS:

1.- Demostrar que la Sulbenicilina es un antimicrobiano eficaz de primera elección para el tratamiento de los procesos infecciosos [producidos por gérmenes Gram negativos] en el paciente en estado crítico y que tiene una baja incidencia de efectos indeseables.

2.- Comparar la eficacia, seguridad y tolerancia de la sulbenicilina con el cefuroxime en el tratamiento de las infecciones en pacientes en estado crítico.

HIPOTESIS:

La Sulbenicilina es un antibiótico semisintético del grupo de las penicilinas el cual posee amplio espectro, actúa contra gérmenes gram positivos y gram negativos.

Es bien tolerado y debido a la alta frecuencia de infecciones por estos gérmenes en los pacientes en es

tado crítico es un antibiótico útil de primera elección.

IV. MATERIAL Y METODOS

Se realizó estudio prospectivo, abierto, de pa-
cientes que ingresaron consecutivamente en la Unidad de
Terapia Intensiva de los Hospitales de Urgencias del ---
D.D.F., y del Hospital Mocol de octubre a diciembre de -
1985, todos en estado crítico y que al ingreso o en la -
evolución en la unidad presentaron evidencia de infec---
ción en algún sitio.

A) CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Se incluyeron los enfermos con sospecha de in-
fección por gérmenes susceptibles.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- 1.- Menores de 14 años.
- 2.- Embarazo.
- 3.- Hipersensibilidad a las penicilinas.
- 4.- Infección del SNC: meningitis, encefali---
tits.
- 5.- Infección por bacterias resistentes a la -
Sulbenicilina.

- 6.- Alta probabilidad de muerte en las próximas 48 horas.
- 7.- Tener una diátesis alérgica.
- 8.- Tratamiento establecido con otro antimicrobiano no modificable.
- 9.- Falla orgánica múltiple.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1.- Muerte en las primeras 48 horas de tratamiento.
- 2.- Resistencia del germen demostrada por cultivo y antibiograma.
- 3.- Reacciones indeseables severas.
- 4.- Traslado a otra unidad que imposibilitara su seguimiento.
- 5.- Complicación de hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca.

B) ESQUEMA DE TRABAJO:

Se informó a los pacientes de la naturaleza -- del estudio y del antibiótico, así como de los estudios necesarios para el control de la eficacia y seguridad -- del tratamiento, tanto como de los posibles riesgos antes de que firmaran su consentimiento para ingresar al --

protocolo del estudio; ante la incapacidad de éstos, firmó su familiar más cercano,

Se utilizó Sulbenicilina sódica en frascos ampulla que contienen un gramo de antibiótico en polvo estéril, se disolvió con 5 ml. de agua esteralizada y se administró por vía endovenosa a través de un catéter venoso central en un lapso de tres minutos.

La dosis varió según el tipo de infección:

- Infecciones leves: 40-80 mg/kg/día divididos cada 4 horas.
- Infecciones moderadas: 80-160 mg/kg/día divididos cada 4 horas.
- Infecciones severas: 160-250 mg/kg/día divididos cada 4 horas.

C) ESTUDIOS REALIZADOS:

A todos los pacientes se les realizó Historia Clínica completa; además se tomó muestras para hemocultivo, cultivo de secreción bronquial, urocultivo y cultivo de exudados purulentos o sospechosos de estar infectados antes, durante y después del tratamiento con intervalos

de tres días y con un máximo de 12 días de tratamiento. Se identificó el género y especie de las bacterias aisladas y se determinó la susceptibilidad a los discos ordinarios del antibiograma por el método de Bauer-Karby. - Se determinó también la concentración inhibitoria mínima por medio de diluciones seriadas de la Sulbenicilina. - Se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio antes, durante y después del tratamiento cada 72 horas: Hemoglobina, hematocrito, leucocitos totales y su diferencial. A todos los pacientes se les tomó placa portátil de tórax y electrocardiograma diariamente.

D) CLASIFICACIONES:

La infección se calificó como severa si existió manifestaciones de bacteremia (hemocultivo positivo, alteraciones hemodinámicas atribuibles al proceso infeccioso) que ponen en peligro la vida del enfermo.

Se consideraron infecciones moderadas aquellas que se acompañaron de alteraciones fisiológicas menos -- marcadas y/o alteraciones parenquimatosas limitadas.

Las infecciones se calificaron como leves si -- solamente produjeron fiebre, leucocitosis y molestias lo

calizadas al sitio de infección.

Por otra parte, con el fin de valorar y calificar adecuadamente los resultados del estudio, se aplicaron las siguientes denominaciones:

1.- Curación si desaparecieron los signos y síntomas y se negativizó el cultivo.

2.- Mejoría si el cultivo se negativizó y persistieron algunos de los síntomas o signos.

3.- Sin mejoría si el cultivo persistió positivo y los signos y síntomas siguieron siendo evidentes.

E) ANALISIS DE LOS DATOS:

Se describió el diagnóstico y sitio de infección, correlación entre sitio de infección y severidad, enfermedad concomitante, antibióticos usados en conjunto, gérmenes y su asociación más frecuente, sensibilidad a Sulbenicilina y proporción de pacientes que terminaron el tratamiento.

Se realizó estudio estadístico para analizar -

la eficacia de Sulbencilina con la prueba de z.

Las variables comparadas estadísticamente entre la Sulbencilina y el cefuroxime fueron:

1.- Edad de los pacientes por t de Students -- con $P > 0.05$.

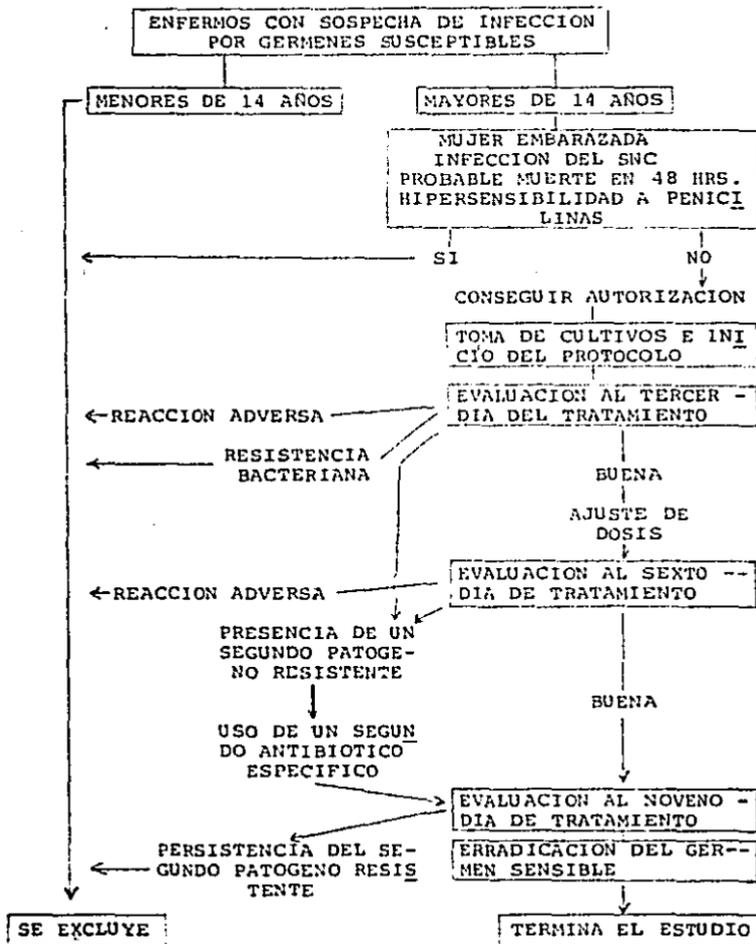
2.- Incidencia de infecciones polimicrobianas por χ^2 con $P < 0.05$.

3.- Sobrevida por χ^2 con $P < 0.05$.

4.- Eficacia del tratamiento con tabla de contingencia y razón de productos cruzados.

Para conocimiento y difusión del protocolo se realizó el diagrama de flujo mostrado en la Tabla 7.

TABLA 7



V. RESULTADOS**A) ESTUDIO CON SULBENICILINA:**

El grupo en estudio fue de 11 pacientes graves con proceso infeccioso que estuvieron internados en la Unidad de Terapia Intensiva de los Hospitales Generales de Urgencias de la Dirección General de Servicios Médicos del D.D.F., en el período de octubre a diciembre de 1985. 8 hombres y 3 mujeres con una edad entre 14 y 55 años, promedio de 27.18 años [Tabla 8].

El tiempo de evolución de la infección previo a la administración del antibiótico varió entre 2 horas y 40 días con una media de 9.09 días. 7 pacientes --- [63%] habían recibido otro tratamiento antimicrobiano - antes de entrar al estudio.

7 pacientes [63%] tuvieron otra patología en - forma concomitante con la infección, siendo la anemia - [5 pac.], diabetes mellitus descompensada [2 pac.], e - hipertensión arterial sistémica [2 pac.] las más fre---
cuentes. [Tabla 9]

Los sitios más frecuentemente infectados fueron: peritoneo en 4 pacientes [36%], piel y tejidos blandos en 3 pacientes [27%]. No hubo correlación entre la severidad del proceso y el sitio de infección. [Tabla 10].

La infección fue polimicrobiana en 7 pacientes [64%]. La *Klebsiella* Sp fue el germen más frecuente y apareció asociada en 63% de los casos; el estafilococo dorado en 54% de pacientes y la *pseudomona aeruginosa* en 36% de los casos fueron los otros gérmenes más frecuentemente aislados. [Tabla 11].

El 76% de las cepas aisladas fueron resistentes a la Sulbenicilina. Entre los gérmenes: la *pseudomona* fue la más resistente [4/4], seguida de *Klebsiella* Sp [6/7]; mientras el estafilococo dorado fue el más sensible [3/6]. El 40% de las cepas sensibles adquirieron resistencia durante el estudio [Tabla 12].

En 7 pacientes se usó otro antibiótico. El metronidazol fue el más utilizado: 6 pacientes. [Tabla 13].

Se dió tratamiento completo a 3 pacientes [27%], en los restantes se suspendió por resistencia --

del germen en 7 pacientes [64%] y por mala respuesta -- clínica en 1 paciente [9%] [Tabla 14]. El promedio de días de tratamiento fue de 5.36. No hubo efectos colaterales ni reacciones indeseables.

2 pacientes fallecieron por falla orgánica -- múltiple secundaria a la septicemia [casos 2 y 10].

La valoración de la eficacia de la Sulbenicilina realizada por la prueba de Z, bajo la suposición empírica de que si los resultados se debieran al azar -- la probabilidad de curación sería del 50% mostró que el medicamento no fue eficaz [$Z = 0.085$ $P > 0.01$]. [Tabla 15].

B) COMPARACION DE LOS DOS ESTUDIOS:

Los estudios se realizaron en la Unidad de Terapia Intensiva de los Hospitales Generales de Urgencia de la Dirección General de Servicios Médicos del D.D.F., e incluyeron 20 pacientes tratados con cefuroxime y 11 pacientes tratados con Sulbenicilina. Hubo una diferencia de casi cuatro años en la realización de los dos estudios: Nov. 81/Oct. 85.

La distribución por sexo fue similar en ambos grupos con predominio del sexo masculino. [Tabla 16].

Al comparar la edad promedio (\bar{X}) de los pacientes en los dos grupos [Tabla 17], se vió que era mayor en el grupo cefuroxime con una diferencia estadísticamente significativa ($t = 2.38$ $P > 0.05$).

No se pudo comparar el tiempo de evolución de la infección antes de iniciar el estudio, el uso previo de antibióticos, ni las patologías concomitantes porque estos datos no se reportaron en el estudio con cefuroxime.

TABLA 8

DIAGNOSTICO Y SITIO DE INFECCION EN EL
ESTUDIO CON SULBENICILINA

	SEXO	EDAD	DX DE INGRESO	SITIO DE - INFECCION
1	MASCULINO	19 a	CIERRE DE COLOSTOMIA PROGRAMADO	PERITONEAL
2	FEMENINO	35 a	FRACTURA EXPUESTA	CUTANEA
3	FEMENINO	20 a	ENDOMETRITIS	GINECOLOGICO
4	MASCULINO	51 a	DIABETES MELLITUS DESCOMPENSADA	CUTANEA
5	MASCULINO	38 a	TRAUMATISMO CRANEO ENCEFALICO	PULMONAR
6	FEMENINO	46 a	CRISIS HIPERTENSIVA	CUTANEA
7	MASCULINO	18 a	FRACTURA EXPUESTA	OSEA
8	MASCULINO	14 a	HERIDA PENETRANTE DE ABDOMEN	PERITONEAL
9	MASCULINO	17 a	HERIDA PENETRANTE DE ABDOMEN	PERITONEAL
10	MASCULINO	18 a	HERIDA PENETRANTE DE ABDOMEN	PERITONEAL
11	MASCULINO	23 a	POLITRAUMATIZADO	PULMONAR

TABLA 9

ENFERMEDADES CONCOMITANTES EN LOS PACIENTES TRATADOS
CON SULBENICILINA

	No. Pacientes
ANEMIA	
DESNUTRICION	1
ANEMIA	
DIABETES MELLITUS DESCOMP.	1
ANEMIA	
OBESIDAD	1
ANEMIA	1
HIPERTENSION ARTERIAL SIST.	1
DERRAME PERICARDICO	1
ANEMIA	
DIABETES MELLITUS DESCOMP.	
HIPERTENSION ARTERIAL SIST.	
INSUFICIENCIA HEPATICA	

T O T A L :

TABLA 10

CORRELACION ENTRE SEVERIDAD Y SITIO DE INFECCION
 PRIMARIA EN EL ESTUDIO CON SULBENICILINA

SITIO DE INFECCION	TIPO DE INFECCION			TOTAL
	SEVERA	MODERADA	LEVE	
PERITONEAL	2	2	-	4
PIEL Y TEJIDOS BLANDOS	2	1	-	3
RESPIRATORIO	1	1	-	2
GINECOLOGICO	1	-	-	1
MUSCULO-ESQUELETI- CO	1	-	-	1
TOTAL :	7 [63%]	4 [37%]	-	11 [100%]

TABLA 11

GERMENES Y SU ASOCIACION MAS FRECUENTE EN EL
ESTUDIO CON SULBENICILINA

GERMEN	NO. PACIENTES	PORCENTAJE
E. COLI	2	18.18%
ESTAFILOCOCO DORADO	2	18.18%
KLEBSIELLA SP. PSEUDOMONA A.	2	18.18%
KLEBSIELLA SP. ESTAFILOCOCO D.	2	18.18%
KLEBSIELLA SP. PROTEUS PSEUDOMONA A.	1	9.09%
KLEBSIELLA SP. ESTAFILOCOCO D. PSEUDOMONA A.	1	9.09%
KLEBSIELLA SP. ESTAFILOCOCO D. E. COLI	1	9.09%
T O T A L :	11	99.99%

TABLA 12

SENSIBILIDAD DE LAS CEPAS A LA SULBENICILINA SEGUN
CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA

GERMENES	RESISTENTES	SENSIBLES	C. I. M.	COMENTARIO
KLEBSIELLA SP	6	1	50 ug/ml	Desarrolló resist. -- hasta 100 ug/ml .
ESTAFILOCO CO DORADO	3	2	5 ug/ml	1 desarro- lló resist. hasta 100 ug/ml.
		1	50 ug/ml	
PSEUDOMONA A.	4	-		
E. COLI	2	1	5 ug/ml	
PROTEUS	1	-		
TOTAL:	16 [76%]	5 [24%]		

TABLA 13

OTROS ANTIBIOTICOS USADOS EN FORMA CONJUNTA
CON SULBENICILINA

ANTIBIOTICO	NO. PACIENTES
METRONIDAZOL	5
METRONIDAZOL GENTAMICINA	1
DICLOXACILI- NA	1
TOTAL:	7

TABLA 14

PROPORCION DE PACIENTES QUE TERMINARON EL
TRATAMIENTO CON SULBENICILINA

	NUMERO	PORCENTAJE
TRATAMIENTO COMPLETO	3	27.1%
TRATAMIENTO INCOMPLETO CAUSAS RESISTENCIA DEL GERMEN MALA RESPUESTA CLINICA	7 1	63.9% 9.0%
T O T A L :	11	100.0%

TABLA 15

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON SULBENICILINA

	NUMERO	PORCENTAJE
CURADOS	0	0
MEJORADOS	1	9.09%
NO MEJORADOS	10	90.90%
TOTAL :	11	99.99%

 $P > 0.01$ $Z = 0.085$

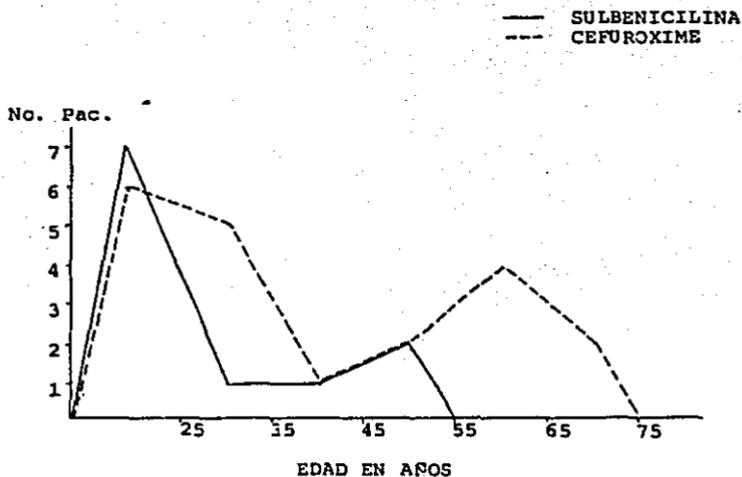
TABLA 16

GRUPOS DE TRATAMIENTO Y DISTRIBUCION POR SEXO

SEXO	GRUPOS	
	CEFUROXIME No. Pacientes	SULBENICILINA No. Pacientes
MASCULINO	18	8
FEMENINO	2	3
TOTAL:	20	11

TABLA 17

COMPARACION DE LA EDAD DE LOS PACIENTES EN
LOS DOS GRUPOS



SULBENICILINA: \bar{X} 27.18 SD 12.36

CEFUROXIME: \bar{X} 40.80 SD 19.36

P > 0.05

t 2.38

Las infecciones fueron más severas en el grupo de Sulbenicilina [63%] que en el grupo con cefuroxime, - aunque los criterios de valoración fueron diferentes.

El grupo tratado con Sulbenicilina tuvo mayor incidencia de infecciones polimicrobianas [Tabla 18]; -- sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa [$p < 0.05$].

La Klebsiella y el Estafilococo fueron los gérmenes más frecuentes en los dos grupos de estudio [Tabla 19].

Los gérmenes gram negativos fueron agentes --- etiológicos únicos en 70% de infecciones del grupo cefuroxime y en 45% de infecciones del grupo Sulbenicilina y en asociación a otros gérmenes en un 20 y 36% más respectivamente [Tabla 20].

La infección fue la causa de muerte de 1 pa--- ciente tratado con cefuroxime y en 2 tratados con Sulbenicilina [Tabla 21], diferencia estadísticamente no significativa [$p < 0.05$].

Por último, al comparar los resultados obtenidos por los 2 antimicrobianos se vió que 17 pacientes --

del grupo cefuroxime y 1 del grupo Sulbenicilina se curaron o mejoraron [Tabla 22]. Al usar la tabla de contingencia y Valor de Productos Cruzados se dedujo que la -- Sulbenicilina no produjo curaci6n [RPC <0.5].

TABLA 18

INCIDENCIA DE INFECCIONES POLIMICROBIANAS
EN LOS DOS ESTUDIOS

GERMENES	CEFUROXIME	SULBENICILINA
UNICO	12 [60%]	4 [36%]
MULTIPLE	8 [40%]	7 [64%]
TOTAL:	20 [100%]	11 [100%]

P < 0.05

 χ^2 1.58

TABLA 19

NUMERO Y PORCENTAJE DE PACIENTES INFECTADOS POR
CADA GERME EN LOS 2 ESTUDIOS

GERMEN	CEFUROXIME	SULBENICILINA
KLEBSIELLA SP	12 [60%]	7 [63%]
ESTAFILOCOCO	6 [30%]	6 [54%]
PSEUDOMONA A.	5 [25%]	4 [36%]
E. COLI	3 [15%]	2 [18%]
PROTEUS M.	4 [20%]	1 [9%]

TABLA 20

INCIDENCIA DE INFECCIONES SEGUN TINCION
DE GRAM EN LOS 2 GRUPOS

TINCIÓN	CEFUROXIME	SULBENICILINA
GRAM POSITIVOS	2 (10%)	2 (18%),
GRAM NEGATIVOS	14 (70%)	5 (45%)
MIXTA	4 (20%)	4 (36%)
T O T A L :	20 (100%)	11 (100%)

TABLA 21

ANALISIS DE SOBREVIDA POR GRUPO DE TRATAMIENTO

CURSO CLINICO	CEFUROXIME	SULBENICILINA	TOTAL
MUERTE	1	2	3
SOBREVIDA	19	9	28
TOTAL :	20	11	31

 $P < 0.05$ $\chi^2 1.409$

TABLA 22

TABLA DE CONTINGENCIA Y RAZON DE PRODUCTOS CRUZADOS
POR GRUPO DE TRATAMIENTO Y CURACION

	SULBENICILINA	CEFUROXIME	
CURADOS	1	17	18
NO CURADOS	10	3	13
	12	20	31

RPC [RAZON DE PRODUCTOS CRUZADOS] = 0.01

RPC MENOR DE 0.5 = EL TRATAMIENTO CON SULBENICILINA NO PRODUJO CURACION.

RPC CERCANO A 1 = EL RESULTADO DEL TRATAMIENTO SE PRESENTA EN FORMA INDEPENDIENTE.

RPC CERCANO A 2 O MAYOR = EL TRATAMIENTO CON SULBENICILINA PRODUJO CURACION.

VI. DISCUSION

Una de las principales causas de ingreso y defunción en las Unidades de Terapia Intensiva son los procesos infecciosos; la mayoría de las veces por gram negativos. Se ha demostrado que en la actualidad los antibióticos de elección contra estos gérmenes son los amino glucósidos y el betalactámico carbenicilina; sin embargo frecuentemente se encuentran cepas resistentes o respuestas clínicas inadecuadas a estos medicamentos [17]. La Sulbenicilina sódica es un antibiótico betalactámico con espectro antibacteriano, similar a la carbenicilina, que ha mostrado ser efectiva en inhibir el crecimiento de bactérias gram negativas en cultivos aislados en laboratorio, en prevenir infecciones posquirúrgicas [20] y en el tratamiento de infecciones severas [21].

Díaz de León en un estudio realizado en 30 pacientes con infecciones graves ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva de un hospital del I.M.S.S. de México, D.F., encontró una "excelente" respuesta antibacteriana con Sulbenicilina al curar 25 de los 30 casos [18]. Sáenz en otro trabajo llevado a cabo en Monterrey, México, en 50 pacientes con infecciones severas reportó que

la Sulbenicilina fue efectiva en 43 casos [86%], no efectiva en 3 y en los 4 restantes no evaluable por defunción debida a complicaciones del cuadro clínico inicial [21].

A diferencia de estos resultados previos, en el presente estudio, la Sulbenicilina no fue eficaz en el control del proceso infeccioso y solo uno de los pacientes [9%] se curó. En este caso se usó en forma conjunta gentamicina, lo que hace pensar que el sinergismo previamente descrito entre estos dos antimicrobianos [22], contribuyó a la evolución favorable del paciente. Algunos factores que podrían explicar el fracaso del antimicrobiano serían: 1. número reducido de pacientes, 2. evolución prolongada de la infección al iniciar la sulbenicilina con utilización previa de uno o más esquemas de antimicrobianos en la mayoría de pacientes, 3. las infecciones fueron polimicrobianas en más del 60% de casos, 4. el 63% de pacientes tuvieron otra patología en forma concomitante y, 5. hubo retardo [casos 2 y 10] en la realización de tratamiento quirúrgico radical.

Al igual que en otros estudios [5, 11], el peritoneo fue el sitio más frecuentemente infectado y se explica por la incidencia elevada de pacientes traumatizados.

Otro resultado inesperado en nuestro trabajo y que difiere con reportes previos [19, 21] es que el 86% de cepas de gérmenes gram negativos fueron resistentes a la Sulbenicilina hasta una concentración de 100 ug/ml, - mientras que el estafilococo fue sensible a la misma con centración en la mitad de los cultivos.

La Klebsiella Sp, un germen gram negativo con resistencia elevada a la Sulbenicilina [19], se encontró en el 63% de los casos.

La Sulbenicilina fue bien tolerada, no se ob-- servaron reacciones adversas atribuibles a su uso.

Se trató de comparar los resultados de la Sulbenicilina con los reportados por Muñoz con cefuroxime, considerando que son dos antibióticos betalactámicos con un espectro antimicrobiano parecido y que fueron utilizada dos en las mismas Unidades de Terapia Intensiva con una población aparentemente semejante. La etiología de las infecciones fue similar en los dos grupos con predominio mayoritario de gram negativos. El porcentaje de infec-- ciones polimicrobianas y de mortalidad fue mayor en el - grupo tratado con Sulbenicilina, pero sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, el periodo de 4 años que transcurrió entre la realización -

de los dos estudios hace suponer que la flora del hospital tuvo un aumento de la patogenicidad con desarrollo de resistencia antibiótica múltiple, a veces transferible [23]; la diferencia significativa en la edad promedio de los pacientes de cada grupo permite considerar -- que son 2 poblaciones distintas y la diferencia en los criterios para valorar la severidad de la infección implica que los resultados obtenidos de la comparación carecen de validez.

VII. CONCLUSIONES

1.- La infección es una de las principales causas de morbilidad en las Unidades de Terapia Intensiva.

2.- En la UTI la mayoría de infecciones son polimicrobianas.

3.- Los gérmenes gram negativos constituyen la etiología más común.

4.- La Sulbenicilina no fue eficaz en el control de las infecciones en pacientes críticos.

5.- La Sulbenicilina fue bien tolerada sin reacciones adversas.

6.- Los resultados de la Sulbenicilina no son comparables con los del cefuroxime.

7.- Por el tamaño de la muestra este estudio debe considerarse como un reporte preliminar.

VIII. RESUMEN

Las infecciones continúan siendo una causa mayor de morbimortalidad en las Unidades de Terapia Intensiva. Su etiología polimicrobiana y el desarrollo de resistencia a los antibióticos hacen que su manejo terapéutico sea difícil. El objetivo del presente estudio fue demostrar que la Sulbenicilina, una penicilina semisintética de amplio espectro es eficaz en el tratamiento de infecciones en pacientes graves y comparar su eficacia y tolerancia con el cefuroxime. Se estudiaron en forma prospectiva 11 pacientes en estado crítico con procesos infecciosos severos (7 pacientes) o moderados (4 pacientes) con un tiempo de evolución promedio de 9.09 días. 7 pacientes recibieron otro[s] régimen antimicrobiano antes de entrar al estudio. La anemia y diabetes mellitus descompensada fueron las patologías concomitantes más comunes. Los gérmenes gram negativos solos o asociados a otros gérmenes constituyeron la etiología en 82% de casos. El 86% de las cepas de gérmenes gram negativos fueron resistentes a la Sulbenicilina. El promedio de días de tratamiento fue de 5.32. Solo 3 pacientes recibieron el tratamiento completo. 2 pacientes fallecieron a consecuencia de la infección.

La Sulbenicilina no fue eficaz en el tratamiento de infecciones en pacientes críticos. No se pudo comparar sus resultados con los del cefuroxime por diferencias en el tiempo y en la población de pacientes.

IX. ANEXOS**CRITERIOS DE INCLUSION Y NO INCLUSION**

Nombre del paciente:
 fecha de admisión:
 Fecha de nacimiento:
 Sexo:
 Peso:
 Paciente No.:

CRITERIO DE INCLUSION DEL PACIENTE

El paciente deberá ser un adulto [hospitalizado] con una infección aguda causada por bacterias patógenas aeróbicas y/o anaeróbicas susceptibles a la Sulbenicilina sódica.

CRITERIO DE NO INCLUSION DEL PACIENTE

Revise las preguntas siguientes. Si la respuesta a todas ellas es NO, marque en ninguna. Si la respuesta es SI a cualquiera de las preguntas, el paciente no puede entrar al estudio.

O NINGUNA

SI

- 0 ¿Es el paciente hipersensible a cualquiera de las penicilinas?.
- 0 ¿Tiene el paciente una diátesis alérgica?.
- 0 ¿Es la paciente una mujer embarazada?.
- 0 ¿Tiene el paciente alta probabilidad de muerte en las próximas 48 horas?.
- 0 ¿Tiene el paciente infección del sistema nervioso central?.
- 0 ¿Tiene el paciente difteria, tétanos, carbunco [antrax], listeriosis, actinomicosis, pasteurellosis o brucelosis?.
- 0 ¿Tiene el paciente una infección causada por bacterias resistentes a la Sulbenicilina [Klebsiella/enterobacter, haemophilus influenzae]?.
- 0 ¿Tiene el paciente tratamiento previo con otro antimicrobiano no modificable?.

Firma del investigador

Nombre del investigador

U.T.I.

HOSPITALES TRAUMATOLOGICOS DEL D.D.F.
México, D.F., a de de 198 .

Por medio de la presente autorizo a los médicos de la -
unidad, para que empleen el nuevo antibiótico SULBENICILINA en mi -
familiar, el Sr. [a] _____
habiéndoseme informado que se trata de un producto que se encuentra
en investigación clínica y por tanto puede llegar a tener efectos -
indeseables mismos que me han sido explicados y que acepto.

ACEPTO

U.T.I

HOSPITAL MOCEL
México, D.F., a de de 198 .

Por medio de la presente autorizo a los médicos de la -
unidad, para que empleen el nuevo antibiótico SULBENICILINA en mi -
familiar, el Sr. [a] _____
habiéndoseme informado que se trata de un producto que se encuentra
en investigación clínica y por tanto puede llegar a tener efectos -
indeseables mismos que me han sido explicados y que acepto.

ACEPTO

INFORMACION PRE-TERAPIA

Diagnóstico de infección al entrar al estudio
[sea lo más específico posible]

Severidad de la infección al entrar al estudio: leve moderada
 severa

Categoría de la enfermedad del paciente:

tracto urinario tracto abdominal
 tracto respiratorio ginecología
 piel/tejido blando septicemia
 hueso/articulación

Duración de la enfermedad aguda antes de empezar la Sulbenicilina -
_____ días.

ENFERMEDADES CONCOMITANTES: Ponga en un círculo la enfermedad concomitante y dé el diagnóstico clínico específico.

Ninguna

- | | |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Enfermedad del corazón _____ | 12. Enfermedad de la piel _____ |
| 2. Enfermedad del pulmón _____ | 13. Enfermedad orgánica del SNC _____ |
| 3. Diabetes mellitus _____ | |
| 4. Alcohólicismo _____ | 14. Enfermedad psiquiátrica ----
[psicosis] _____ |
| 5. Enfermedad renal _____ | 15. Cirugía bajo anestesia general, dentro de los 14 días -
previos _____ |
| 6. Endocrinopatía _____ | 16. Enfermedad neoplásica [especificar sistema orgánico] --

_____ |
| 7. Cirrosis _____ | 17. Otra infección además de la
indicada en el estudio [especificar sistema orgánico] --

_____ |
| 8. Enfermedad del hígado [otra
que la cirrosis] _____ | |
| 9. Enfermedad de la vesícula biliar _____ | |
| 10. Enfermedad del tracto G.I. -

_____ | |
| 11. Trauma dentro de los 14 días
previos _____ | |
| | 18. Enfermedad hematológica _____ |
| | 19. Otra enfermedad [especificar] _____ |

DEFINICION DEL CASO: Signos y síntomas que sugieren el diagnóstico probable:

Terapia antimicrobiana preestudio [dentro de las 2 semanas previas a la iniciación del estudio]

NINGUNA [o especificar]

	Fecha		Dosis/Día
NOMBRE GENERICO	DE	A	(Unidades específicas)

Terapia no antimicrobiana preestudio [dentro de las 2 semanas previas a la iniciación del estudio]

NINGUNA [o especificar]

	Fecha		Dosis/Día
NOMBRE GENERICO	DE	A	(Unidades específicas)

INFORMACION DE LA TERAPIA

PLAN DE DOSIFICACION DE LA SULBENICILINA

Nota: Cuando la vía de administración, dosis, tiempo de infusión o concentración sea cambiado, una nueva hoja de registro de la dosificación debe ser llenado.

FECHAS		DOSIS DIARIA TOTAL	TIEMPO DE INFUSION
De	A		

TERAPIA CONCOMITANTE DURANTE EL ESTUDIO: 0 Ninguna
(o especifique)

Terapia con droga antimicrobiana [Nombre genérico]	Fechas de a	Dosis/Día Especificar U.	Vía
Terapia con otra droga [Nombre genérico]			

PROCEDIMIENTOS DURANTE EL ESTUDIO: 0 Ninguno [o especificar]

PROCEDIMIENTOS	Fechas de a
Catéter IV a permanencia	
Catéter urinario a permanencia tipo:	
Traqueostomía [opcional]	
Biopsia	
Broncoscopia	
Respiración artificial	
Drenaje del derrame. Sitio:	
Presión ven nasa central	
Procedimientos quirúrgicos. Especificar.	

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA.. 69**

SIGNOS VITALES Y RAYOS X

DIA DEL ESTUDIO	FECHA	TEMPERATURA MAXIMA		PRESION ARTERIAL MAS BA JA SISTOL/DIAST
		0 oral	0 rectal	
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				

1. Los rayos X del tórax pre y posoperatorio son obligatorios en pa-
cientes con diagnóstico de infección respiratoria. Incluya la -
fecha de cada exámen y el número de lóbulos pulmonares afectados
mas cualquier información adicional pertinente. Si es posible,
adjunte una copia del reporte de rayos X del hospital.

RAYOS X

RAYOS X PRE-TRATAMIENTO

Fecha: _____

RAYOS X DURANTE EL TRATAMIENTO

Fecha: _____

RAYOS X POST-TRATAMIENTO

Fecha: _____

EN NEUMONIA LOBAR Número de lóbulos pulmonares afectados

1	2	3	4	5
0	0	0	0	0

EXAMENES DE LABORATORIO

Nota al Investigador:

1. Indique las unidades si estas son diferentes a las indicadas.
2. Ponga en un círculo cualquier valor que considere son una Experiencia adversa de laboratorio y llene la forma de experiencias adversas para esa prueba.
3. Cheque los casilleros de abajo para cada columna de datos de laboratorio que no tenga experiencias adversas.

PRUEBA DE LAB.	UNIDAD	Durante o después del estudio					
		Pre-EST					
Fecha de obtención del espécimen							
Hemoglobina	g%						
Hematocrito	%						
Cta. de leucocitos	mm ³						
Neutrófilos	%						
Linfocitos	%						
Monocitos	%						
Eosinófilos	%						
Basófilos	%						
Bandas	%						
Proteínas	0-4+						
Glucosa	0-4+						
Micro: Glob. roj.	x campo						
Glob. bla.	x campo						
Cilindros	x campo						
Epitelios	x campo						
Urea	mg%						
Nitrógeno de urea	mg%						
Creatinina	mg%						
Fosfatasa alcalina							
Bilirrubina total	mg%						
SGOT	U/ml						
SGPT	U/ml						
Cheque los casilleros de la derecha - si no hubo experiencias adversas.		0	0	0	0	0	0

+ Experiencia adversa de laboratorio: cualquier cambio clínicamente significativo en un valor de laboratorio que puede estar o no relacionada con la droga en estudio.

CULTIVOS BACTERIOLOGICOS

1. Cultivos de orina y sangre, si está indicado.
2. Indique los patógenos aislados en orden de predominancia.
3. Indique los cultivos negativos.
4. En los cultivos de orina indique la cuenta/ml

ESPECIMEN	FECHA	ANTES DEL - TRATAMIENTO	FECHA	DURANTE EL TRATAMIE- TO	FECHA	DESPUES DEL TRATAMIENTO
SANGRE						
ESPUTO						
ORINA (y - Cta/ml)						
FLUIDO DRE NADO [espe cificar si tío]						
SECRECION NASOFARIN- GEA						
FLUIDO DEL CUERPO [es pecificar sitio]						
OTRO [espe cificar]						

PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIOTICOS

Especimenes obtenidos antes, durante o después de la iniciación de
la terapia

CLAVE: S = sensible R = resistente I = intermedio entre sensible y resistente				
Fecha toma de especimen				
Especimen				
Patogeno				
ANTIBIOTICO	Sensibi lidad	Sensibi lidad	Sensibi lidad	Sensibi lidad
Fosfocil				
Cefalotina				
Cefazolina				
Penicilina G				
Meticilina				
Eritromicina				
Kanamicina				
Ampicilina				
Carbenicilina				
Sulfametoxazol-trimetop				
Gentamicina				
Lincomicina				
Cloranfenicol				
Tetraciclina				
Cefotaxims				
Amikacina				
SULBENICILINA				

TECNICA USADA: Bauer-Kirby _____

Otra [especificar] _____

REPORTE FINAL

ETIOLOGIA BACTERIANA FINAL: [sea específico]

- 1.
- 2.
- 3.

Si existe más de una etiología bacteriana, anótelas en orden de importancia. No incluya comensales, no-patógenos o fungi.

RESULTADO BACTERIOLOGICO DE LA TERAPIA CON SULBENICILINA [cheque -- uno por patógeno].

RESULTADO	Patógeno 1	Patógeno 2	Patógeno 3
0. Sin patógenos/sin especimen	0	0	0
Patógenos sensitivos primarios			
1. Erradicados	0	0	0
2. Suprimidos +	0	0	0
3. Persisten, aún sensibles	0	0	0
4. Persisten, adquieren resistencia	0	0	0
Patógenos primarios resistentes			
5. Erradicados	0	0	0
6. Suprimidos +	0	0	0
7. Persisten, aún resistentes	0	0	0
Sensibilidad indeterminada			
8. Erradicados	0	0	0
9. Suprimidos	0	0	0
10. Persisten	0	0	0
Sensibilidad indeterminada: se -- presume sensibilidad (neumococo y estafilococo beta-hemolítico grupo A solamente)			
11. Erradicados	0	0	0
12. Suprimidos +			
13. Persisten, aún sensibles			
14. Persisten, adquieren resistencia			
15. La evaluación no fue posible			
+ Reducidos en número, o desaparecieron durante la terapia apareciendo después de esta.			

EFFECTO BACTERIOLOGICO DESFAVORABLE: [cheque sólo una]

1. 0 Aparición de un nuevo patógeno[s] después de la terapia
2. 0 Aparición de un nuevo patógeno resistente [colonización microbiológica]
3. 0 Aparición de un nuevo patógeno resistente causando enfermedad [superinfección clínica]

Los patógenos responsables del efecto desfavorable son _____

REPORTE FINAL

RAZON POR LA CUAL ES ESTUDIO FUE DESCONTINUADO

Indique la razón aplicable al paciente. Si ninguna es aplicable, -
especifique la razón apropiada

- Terapia terminada
- Reacción clínica adversa
- Traslado del paciente
- Desviación del protocolo [especificar] _____
- Los cultivos adquirieron resistencia
- Respuesta terapéutica nula
- Mala tolerancia local
- El paciente murió
- Paciente poco cooperativo
- No se aisló el patógeno
- Otro [especificar] _____

RESULTADO CLINICO DE LA TERAPIA CON SULBENICILINA SODICA

El paciente:

1. Curó.
2. Mejoró.
3. No mejoró.
4. Murió debido principalmente a la infección, aunque otra enfermedad estuviera presente y haya contribuido.
5. Murió debido principalmente a otra enfermedad, aunque la infección estuviera presente y haya contribuido.
6. Murió por otra enfermedad, la infección ya no estaba presente.
7. Murió por la infección, no estaba presente otra enfermedad.

Causa primaria de la muerte [especifique y de fechas] _____

DIAGNOSTICO CLINICO FINAL: [sea específico]:

1. _____
2. _____

COMENTARIO DEL INVESTIGADOR SOBRE EL CURSO CLINICO DE LA ENFERMEDAD

X. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Zimmerli W. Impaired host defense mechanisms in intensive care unit patients, Intensive Care Med 1985; 11 : 174.
- 2.- Berck JL, Sampliner JE. Handbook of critical care. 2a Ed. Boston: Little, Brown and Company, 1982 : -- 395.
- 3.- Brown RB, Hosmer D, Chen HC. A comparison of infections in different ICUs within the same hospital. - Critical Care Medicine 1985; 13 : 472.
- 4.- Donowitz LG, Wenzel RP, Hoyt JW. High risk of hospital-acquired infection in the ICU patient. Critical Care Medicine 1982; 10 : 355.
- 5.- Andersen R. Infections as a Problem in the Intensive Care Unit. Scand. J. Gastroent. 1984; 19 Suppl. 90 : 35.
- 6.- Hillman KM, Riordan T, O'Farrell SM. Colonization - of the gastric contents in critically ill patients. Critical Care Medicine 1982; 10 : 444.
- 7.- Cerón AA, Morales CI. Evaluación clínica de un nuevo antimicrobiano en pacientes graves. Tesis Recreacional. 1980.
- 8.- Morales CI. Gérmenes más frecuentes en pacientes -- graves y su sensibilidad a antimicrobianos. Rev. -- Med. FF.CC.N. de M. Mar-Abr. 1978.
- 9.- Mathewson H. The War on Pseudomonas. Respiratory -- Care. 1984; 29 : 59.

- 10.- Ing AF, McLean PH; Meakins JL. Multiple-organism -- bacteremia in the surgical intensive care unit: A - sign of intraperitoneal sepsis. Surgery 1981; 90 : 779.
- 11.- Villazón SA: Sepsis Abdominal: Fisiopatología y pre ven ci ón, Rev. Mex. MCTI 1979; 1 : 47.
- 12.- Stan LE, Minshew BH, Dellinger P. Stratified out--- come comparison of clindamycin-gentamicin vs chlo-- ramphenicol-gentamicin for treatment of intra-abdo- minal sepsis. Arch Surg 1985; 120 : 889.
- 13.- Bublick MP. Antibiotics for intraabdominal sepsis. Postgraduate Medicine 1984; 75 : 237.
- 14.- Showmaker CW, Thomson WL, Holbrook RP. Textbook of critical care. 1a. Ed. Filadelfia: WB Saunders 1984 647.
- 15.- Norwood SH, Civetta JM. The Adult Respiratory Syn- drome. Surg. Gynecology Obst. 1985; 161 : 497.
- 16.- Muñoz RJ. Evaluación clínica de un nuevo antimicro- biano en pacientes graves. Tesis Recepcional 1982.
- 17.- Gardner P, Provine HT. Manual of Acute Bacterial In fe ct i o n s. 2a. Ed. Boston: Little, Brown and Company 1984 : 230.
- 18.- Díaz de León PM, López FP, Juárez DN. Sulbenicilina s ó d i c a en el tratamiento de infecciones severas. In ve st i g a c i ó n M é d i c a I n t e r n a c i o n a l 1 9 8 4; 11 : 53.
- 19.- Kjellander J, Lanner A, Norrby R. Bacteriological - and Clinical Studies of Sulbenicillin, Scand J In-- fect Dis 1978; 10 : 235.
- 20.- Matsuura R, Yamaguchi K, Masuda M. Clinical Studies on the prevention of postoperative infection. Japa- nese J. Clin. Exper. Medic. 1974; 51 : 1744.

- 21.- Sáenz AC. Sulbenicilina sódica en el tratamiento de infecciones severas. Investigación Médica Internacional 1979; 6 : 222.
- 22.- Tsuchiya K, Nagatomo K, Kakizaki E. Effect of the - combined use of sulbenicillin and gentamicin. Exper. Ther. 1973; 22 : 1.
- 23.- Wesley JA. Infecciones quirúrgicas. Clin. Quir. --- N.A. 1980; 1 : 115.