

11237

2ej
192



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado

EVALUACION CLINICA DE LA CEFOTAXIMA EN EL TRATAMIENTO DE
INFECCIONES GRAVES POR ENTEROBACTERIAS EN NIÑOS MENORES
DE UN AÑO.

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de
Especialista en Pediatría
P r e s e n t a

DRA. MARIA LIDIA YAÑEZ CONTRERAS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

Introducción	1
Pacientes y métodos	4
Resultados	7
Tablas I al XIII	9-21
Discusión	22
Conclusiones	26
Resumen	27
Bibliografía	29

INTRODUCCION

Las infecciones graves por enterobacterias son muy frecuentes en el medio hospitalario y con una letalidad muy elevada. ⁽¹⁾ Uno de los principales factores relacionados con este fenómeno, es la aparición de cepas resistentes a los antibióticos empleados, lo que condiciona la necesidad de contar con antimicrobianos más efectivos. ⁽¹⁾

El tratamiento tradicional de estas infecciones se basa en la combinación de ampicilina más gentamicina ⁽²⁾; sin embargo, en los últimos años, en diversas partes del mundo y en nuestro medio, se ha incrementado en forma importante la resistencia de las enterobacterias a estos antimicrobianos, lo que se ha traducido en un incremento en la letalidad de las infecciones causadas por ellas. Así en julio de 1980 el Comité de Control de Antimicrobianos del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, informó de una resistencia para la ampicilina del 60 al 100% y para la gentamicina del 15 al 30%, mientras que para la amikacina fue menor del 3% ⁽³⁾. En base a estos resultados se recomendó modificar el esquema tradicional de ampicilina más gentamicina por amikacina, para el tratamiento de las septicemias por enterobacterias. La evaluación de esta medida terapéutica demostró que la letalidad de bacteremias por enterobacterias y Pseudomonas disminuyó del 42.3% (1979 y 1980) a 22.2% (1981) ⁽⁴⁾.

En 1982 se apreció un incremento en los porcentajes de resistencia a la amikacina (10 a 25%) ⁽⁴⁾, lo que motivó al Comité a estudiar nuevos antimicrobianos y los resultados se pueden apreciar en la tabla núm. I. Como se puede observar los porcentajes de resistencia más bajos correspondieron a cefotaxima y moxalactam, que son cefalosporinas de tercera generación y que también en los estudios efectuados en el extranjero han mostrado gran actividad contra la mayoría de las enterobacterias ⁽⁵⁻⁷⁾. Por contar en México únicamente con cefotaxima y aún no con moxalactam, elegimos evaluar este antibiótico.

Los ensayos clínicos efectuados con cefotaxima son alentadores. Clumeck y col., la emplearon en adultos con infecciones graves por enterobacterias resistentes

a ampicilina y aminoglucósidos, obteniendo 76% de curación y 9% de mejoría (8). Karakusis la administró a 35 pacientes con infecciones graves por gram negativos con 66% de respuesta favorable; en esta serie de pacientes se incluyeron 15 con granulocitopenia grave con buena respuesta en 9 de ellos; 15 pacientes tenían bacterias resistentes a ampicilina y aminoglucósidos obteniéndose mejoría en 12 (80%) (9). Kalager obtuvo 91% de curación en infecciones graves (10). La cefotaxima se ha usado en niños, tanto en lactantes como en recién nacidos en el tratamiento de septicemias y otras infecciones graves por dichas bacterias con porcentajes de curación de 83 a 97% (11, 12).

En los estudios de sensibilidad microbiana efectuados tanto en el extranjero (5), como en nuestro hospital (13) se ha encontrado que la concentración mínima inhibitoria (CMI) de cefotaxima es menor de 0.5 µg/ml., para la mayor parte de las enterobacterias y estas concentraciones son fácilmente alcanzables en suero con las dosis recomendadas (tabla II). Algunas consideraciones farmacológicas de la droga son descritas a continuación:

Después de la administración intravenosa de 25 mg/kg., se alcanzan en suero, concentraciones de 40 a 60 µg/ml., y a las cuatro horas aún se mantienen niveles por arriba de 2 µg/ml., la concentración sérica de 0 a 6 horas es similar por la vía intramuscular ó intravenosa; la vida media de eliminación es de 60 a 90 minutos (para recién nacidos es de 3.4 a 6.6 horas) y su depuración renal es de 6ml/min/kg., (11, 12, 14). Se ha demostrado in vitro sinergismo de cefotaxima y amino glucósidos contra la mayoría de enterobacterias y Pseudomonas (5, 6); sin embargo en los estudios clínicos referidos, se le ha empleado sola en el tratamiento de septicemias tanto en adultos como en niños, con resultados similares a cuando se le administra asociada a un aminoglucósido. En general los autores recomiendan asociarla a un aminoglucósido, cuando han fracasado otros esquemas terapéuticos, y en caso de tratamiento inicial es factible usarla como tratamiento único.

Los efectos colaterales que se han informado, son similares a los de las cefalosporinas en general y predominan alteraciones hematológicas, intestinales y cutáneas que desaparecen al suspender el tratamiento, e incluyen exantemas en aproximadamente 2%, flebitis cuando se administra intravenosa en 0.5%, diarrea en menos de 1%, y menos frecuentemente eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, fiebre, transaminasemia, anemia hemolítica y superinfecciones. Es notorio que en niños la frecuencia de estos efectos colaterales es menor que en adultos, y son básicamente del tipo de exantemas (8-12).

Con los resultados clínicos antes referidos consideramos que la Cefotaxima puede ser una alternativa útil en el tratamiento de la septicemia por enterobacterias en niños, por lo que decidimos realizar un estudio prospectivo comparando su eficacia con el tratamiento tradicional de ampicilina más un aminoglucósido.

PACIENTES Y METODOS

Se incluyeron 207 pacientes menores de un año de edad, que ingresaron a los servicios de Infectología y Neonatología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, en el lapso de marzo de 1984 a febrero de 1985, con septicemia o sospecha de ella, basada ésta en la presencia de dos ó más focos infecciosos graves ó distermia, mal estado general, más pruebas paraclínicas como leucocitosis con neutrofilia ó leucopenia, bandemia, alteración en el índice de bandas/neutrófilos (I B/N) mayor de 0.1, velocidad de sedimentación globular acelerada ó plaquetopenia. A todos los pacientes se les efectuaron tres ó más hemocultivos antes del inicio del tratamiento antimicrobiano; cultivo de líquido cefalorraquídeo y estudio citoquímico. Otros estudios de laboratorio y gabinete fueron efectuados de acuerdo a la patología de cada paciente en particular.

Los pacientes a su ingreso se distribuyeron al azar por medio de una tabla de números aleatorios en tres grupos que recibieron los siguientes esquemas:

- 1.- Cefotaxima sola
- 2.- Cefotaxima más Amikacina
- 3.- Ampicilina más Amikacina

La prescripción de CEFOTAXIMA fue como sigue:

Recién nacido pretérmino de menos de una semana de edad: 25 mg/kg/dosis cada doce horas.

Recién nacido pretérmino de una a cuatro semanas de edad y recién nacido de término de menos de una semana de edad: 25 mg/kg/dosis cada ocho horas.

Recién nacido de término de más de una semana de edad y lactantes: 25mg/kg/dosis cada seis horas. La vía de administración fue IV ó IM.

PACIENTES Y METODOS

Se incluyeron 207 pacientes menores de un año de edad, que ingresaron a los servicios de Infectología y Neonatología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, en el lapso de marzo de 1984 a febrero de 1985, con septicemia o sospecha de ella, basada ésta en la presencia de dos ó más focos infecciosos graves ó diatermia, mal estado general, más pruebas paraclínicas como leucocitosis con neutrofilia ó leucopenia, bacteriemia, alteración en el índice de bandas/neutrófilos (I B/N) mayor de 0.1, velocidad de sedimentación globular acelerada ó plaquetopenia. A todos los pacientes se les efectuaron tres ó más hemocultivos antes del inicio del tratamiento antimicrobiano; cultivo de líquido cefalorraquídeo y estudio citológico. Otros estudios de laboratorio y gabinete fueron efectuados de acuerdo a la patología de cada paciente en particular.

Los pacientes a su ingreso se distribuyeron al azar por medio de una tabla de Gómeros aleatorios en tres grupos que recibieron los siguientes esquemas:

- 1.- Cefotaxima sola
- 2.- Cefotaxima más Amikacina
- 3.- Ampicilina más Amikacina

La prescripción de CEPOTAXIMA fue como sigue:

Recién nacido pretérmino de menos de una semana de edad: 25 mg/kg/dosis cada doce horas.

Recién nacido pretérmino de una a cuatro semanas de edad y recién nacido de término de menos de una semana de edad: 25 mg/kg/dosis cada ocho horas.

Recién nacido de término de más de una semana de edad y lactantes: 25mg/kg/dosis cada seis horas. La vía de administración fué IV ó IM.

Prescripción de AMPICILINA:

Recién nacidos pretérmino de menos de una semana de edad: 50 mg/kg/dosis cada doce horas.

Recién nacido pretérmino de más de una semana de edad y recién nacido de término: 50 mg/kg/dosis, cada ocho horas.

Lactantes: 50 mg/kg/dosis cada seis horas.

Vía de administración: IV ó IM

Prescripción de AMIKACINA:

Recién nacidos de menos de una semana de vida: 7.5 mg/kg/dosis IM cada doce horas.

Recién nacidos de más de una semana de vida y lactantes: 7.5 mg/kg/dosis IM cada ocho horas.

Los criterios para la valoración de la respuesta al tratamiento fueron:

- a) Curación. - Erradicación bacteriológica y desaparición de la signología clínica.
- b) Mejoría. - Mejoría clínica pero sin desaparición completa de la signología y que hace necesario cambio de antibiótico. Puede o no haber erradicación bacteriológica. Se incluyen también pacientes que hablan mejorado pero que en base a resultados de cultivos se efectuó cambio de antibiótico.
- c) Fracaso. - Persistencia de hemocultivos positivos y/o no mejoría de la signología clínica y que obliga a cambio de antibióticos.

La duración del tratamiento fue de una a dos semanas de acuerdo a la evolución clínica. No se incluyeron los pacientes en quienes se sospechó septicemia por S. aureus ó Pseudomonas desde su ingreso.

En los pacientes en los que se aisló S. aureus ó Pseudomonas, el cambio de anti microbianos fue de acuerdo a la evolución clínica y antibiograma de las cepas aisladas.

SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA

A todas las cepas aisladas se les efectuaron pruebas de sensibilidad in vitro a los antibióticos empleados, por el método de dilución en placa usando un replicador de Steers ⁽¹⁵⁾. Se incluyeron dos concentraciones diferentes de cada antibiótico : Cefotaxima 4 y 16 µg/ml., Amikacina 4 y 16 µg/ml. y Ampicilina 8 y 32 µg/ml.

EVALUACION ESTADISTICA

Para comparar las diferencias entre los esquemas de antibióticos empleados se utilizó la prueba de χ^2 y en su caso la de probabilidades exactas de Fisher.

RESULTADOS

De los 207 pacientes con sospecha de septicemia en 83 de ellos (40%), los hemocultivos fueron positivos (Tabla III). De éstos 20 recibieron Cefotaxima sola, 26 Cefotaxima más Amikacina y 37 Ampicilina más Amikacina. En la tabla IV se muestran las características de los pacientes con septicemia comprobada. Se observó que no hubo diferencias en sexo, edad, peso y duración del tratamiento en los tres grupos de estudio. La mayor parte de los pacientes estudiados fueron recién nacidos, muchos de ellos prematuros.

De las bacterias aisladas el 73% fueron gramnegativas, siendo las más frecuentes Klebsiella 20%, Pseudomonas 16%, E. coli 15%, Enterobacter 13% y otras enterobacterias (Tabla V). El 27% restante fueron Staphylococcus especialmente coagulasa negativo. En dos pacientes la etiología de la septicemia fue polibacteriana. Hemos notado que para dar valor etiológico a S. coagulasa negativo en la septicemia se consideraron datos clínicos y cuando menos dos hemocultivos positivos.

En la tabla VI, se muestran los porcentajes de resistencia antimicrobiana a los antibióticos empleados y destaca el hecho de que la resistencia de las bacterias gramnegativas aisladas a la ampicilina fue de 60-88%, mientras que solamente una cepa de Enterobacter fue resistente a amikacina y no hubo ninguna cepa resistente a cefotaxima.

En la tabla VII se indica la respuesta al tratamiento de los diferentes esquemas utilizados, apreciándose que en los grupos de cefotaxima sola y cefotaxima más amikacina los porcentajes de curación fueron mayores al 80%, contra sólo el 59% - en el grupo de ampicilina más amikacina con una diferencia estadística significativa ($p < 0.05$). En la tabla VIII se analiza la letalidad. Fallecieron 12 pacientes (14%), todos ellos en relación a septicemia por Enterobacterias y Pseudomonas. Llámase la atención que dentro de éste grupo la letalidad menor fue para Pseudomonas y la mayor para E. coli. Los dos pacientes con etiología polimicrobiana fallecieron. Comparando los diferentes grupos de tratamiento la letalidad mayor fue con el esquema de ampicilina más amikacina. Ningún paciente con septicemia por Staphylococcus falleció.

Algunos de los pacientes que fallecieron, llegaron en estado de choque y no sobrevivieron más de 24 horas. En éstos, no es posible evaluar la eficacia del antibiótico. Si se excluyen estos pacientes en el análisis de la letalidad (Tabla IX) observamos que en realidad ésta fue del 7%, y si tomamos en cuenta sólo la relacionada con bacterias gramnegativas, aumentó al 10%. A pesar de depurar de esta manera la letalidad seguimos apreciando que el mayor porcentaje fue con el esquema de ampicilina más amikacina.

De los 207 pacientes que ingresaron al estudio 124 tuvieron cultivos negativos (60%); sus características se muestran en la tabla X. De éstos pacientes, 71 tenían uno ó más focos infecciosos evidentes y alteración de los estudios paraclínicos sugestivos de infección, por lo que consideramos que probablemente se curaron con septicemia y por diversos motivos los hemocultivos fueron negativos. En la tabla XI, se indica la respuesta al tratamiento con los diferentes esquemas usados tomando en cuenta dicha respuesta únicamente como curación ó fracaso (fallecimiento). Apreciamos que no hubo diferencias en la evolución de los pacientes aunque llama la atención que en el grupo de ampicilina más amikacina -- ninguno falleció.

De los 124 pacientes con hemocultivos negativos, en 39 la sospecha de septicemia se basó en ataque al estado general aún sin evidencia de foco infeccioso grave, y con alteración también en los estudios paraclínicos sugestivos de infección. Su evolución se muestra en la tabla XII y se aprecia que fue similar con los diferentes esquemas de manejo. Catorce pacientes analizados en forma retrospectiva no tuvieron suficientes bases clínicas ni paraclínicas para la sospecha de septicemia y sus hemocultivos fueron negativos. Finalmente en la tabla XIII se indican los diagnósticos infecciosos principales en los diversos grupos de pacientes.

TABLA I

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE E. COLI, KLEBSIELLA, ENTEROBACTER, PROTEUS
Y PSEUDOMONAS AISLADAS DE HEMOCULTIVOS Y EXUDADOS DIVERSOS

ANTIMICROBIANO	VALOR DE CORTE µg/ml.	PORCENTAJES DE RESISTENCIA				
		E. COLI (107)	KLEBSIELLA (73)	ENTEROBACTER (61)	PROTEUS (22)	PSEUDOMONAS (87)
CEFOTAXIMA	16	4.7	2.7	3.3	13.6	25.5
NOXALACTAM	16	3.7	6.8	4.9	4.5	27.6
PIPERACILINA	32	45.8	38.4	36.0	9.1	19.1
SULBENCILINA	16	69.1	80.8	62.3	50.0	63.9
TOBRAMICINA	4	18.7	35.6	32.8	4.5	38.3

() Número de cepas

Laboratorio Clínico. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional.

TABLA II

SENSIBILIDAD DE ENTEROBACTERIAS Y PSEUDOMONAS A NUEVOS ANTIMICROBIANOS
 FRECUENCIA DE CÉPAS MUY SENSIBLES

ANTIMICROBIANO	PORCENTAJE DE CEPAS CON UNA CMI < 0.5 µg/ml.				
	E. COLI (107)	KLEBSIELLA (73)	ENTEROBACTER (61)	PROTEUS (22)	PSEUDOMONAS (47)
PIPERACILINA	26.1	20.5	26.2	50.0	42.5
NOXALACTAM	85.9	76.7	77.0	77.2	42.5
CEFOTAKINA	90.6	83.5	77.0	81.8	44.6
TOBRAMICINA	42.0	52.0	47.5	63.6	44.6

() Número de cepas.

Laboratorio Clínico, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional.

TABLA III
EVALUACION CLINICA DE LA CEFOTAXIMA
PACIENTES QUE INGRESARON AL PROTOCOLO DE ESTUDIO

ANTIBIOTICO	CON CULTIVOS POSITIVOS	CON CULTIVOS NEGATIVOS	TOTAL
CEFOTAXIMA	20	35	55
CEFOTAXIMA MAS AMIKACINA	26	48	74
AMPICILINA MAS AMIKACINA	37	41	78
TOTAL	83	124	207

TABLA IV

EVALUACION CLINICA DE LA CEFOTAXIMA

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON SEPTICEMIA COMPROBADA

	GRUPOS				
	CEFOTAXIMA	CEFOTAXIMA AMIKACINA	AMPICILINA AMIKACINA	TOTAL	
SEXO					
M	16	13	20	49	p > 0.05
F	4	13	17	34	
PESO (MEDIANA)	1,945g	2,125 g	2,540g		p > 0.05
EDAD EN DIAS (PROMEDIO)	4.5	7	6		p > 0.05
DURACION DEL TRATAMIENTO EN DIAS (PROMEDIO)	12	13	10	11	

TABLA V
EVALUACION CLINICA DE LA CEFOTAXIMA
BACTERIAS AISLADAS EN LOS PACIENTES CON SEPTICEMIA

BACTERIA	CEFOTAXIMA	CEFOTAXIMA AMIKACINA*	AMPICILINA AMIKACINA**	TOTAL	
	No.	No.	No.	No.	%
<u>GRAMNEGATIVAS</u>					
KLEBSIELLA	2	7	8	17	(20)
PSEUDOMONAS	3	2	9	14	(16)
E. COLI	2	6	5	13	(15)
ENTEROBACTER	3	2	6	11	(13)
SALMONELLA	2	1	2	5	(6)
SHIGELLA	1	-	-	1	(1)
PROTEUS	-	-	1	1	(1)
<u>SUBTOTAL</u>	13	18	31	62	(73)
<u>GRAMPOSITIVAS</u>					
S. COAG. NEGATIVO	6	6	4	16	(19)
S. COAG. POSITIVO	1	3	3	7	(8)
<u>TOTAL</u>	27	36	44	85	(100)

* Un paciente con dos bacterias (E. coli y Pseudomonas)

** Un paciente con dos bacterias (S. enteritidis y Klebsiella)

TABLA VI
EVALUACION CLINICA DE CEFOTAXIMA
PORCENTAJE DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

ANTIBIOTICO	KLEBSIELLA (17)	PSEUDOMONAS (14)	E. COLI (13)	ENTEROBACTER (11)	SALMONELLA (5)
AMPICILINA	88	71	61	73	60
AMIKACINA	0	0	0	9	0
CEFOTAXIMA	0	0	0	0	0

() N° DE CEPAS PROBADAS.

TABLA VII
EVALUACION CLINICA DE CEFOTAXIMA
RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON SEPTICEMIA COMPROBADA

RESPUESTA	GRUPO DE TRATAMIENTO						
	CEFOTAXIMA SOLA		CEFOTAXIMA AMIKACINA		AMPICILINA AMIKACINA		TOTAL
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No. (%)
CURACION	18	(90)	21	(81)	22	(59)	61 (73)
MEJORIA	1	(5)	2	(8)	10	(27)	13 (16)
FRACASO	0	(0)	0	(0)	2	(5)	2 (2)
NO VALORABLE	1	(5)	3	(11)	3	(8)	7 (9)
TOTAL	20		26		37		83

p < 0.05 (tomando en cuenta los casos de curación)

p > 0.05 (tomando en cuenta los casos de fracaso)

TABLA VIII
EVALUACION CLINICA DE LA CEFOTAXIMA
ANALISIS DE LA LETALIDAD

TOTAL DE PACIENTES QUE FALLECIERON:				12/83	(14%)
LETALIDAD EN RELACION A ENTEROBACTERIAS Y PSEUDOMONAS:				12/60	(20%)
LETALIDAD POR S. COAGULASA NEGATIVA Y S. COAGULASA POSITIVA:				0/23	(0%)
LETALIDAD DE ACUERDO A ETIOLOGIA:					
	ENTEROBACTER	2/11	(18%)		
	E. COLI	3/12	(25%)		
	KLEBSIELLA	3/17	(18%)		
	PSEUDOMONAS	2/12	(15%)		
ETIOLOGIA POLIMICROBIANA:		2/2	(100%)		
	(E. COLI + P. AERUGINOSA)				
	(K. OZAENAE + S. ENTERITIDIS)				
LETALIDAD EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE TRATAMIENTO:					
CEFOTAXIMA	1/20	(5%)	-	POR ENTEROBACTERIAS	1/13 (8%)
CEFOTAXIMA + AMIKACINA	4/26	(15%)	-	POR ENTEROBACTERIAS	4/18 (22%)
AMPICILINA + AMIKACINA	7/37	(19%)	-	POR ENTEROBACTERIAS	7/37 (23%)

TABLA IX

EVALUACION CLINICA DE LA CEFOTAXIMA

LETALIDAD DEPURADA

SIN TOMAR EN CUENTA LOS PACIENTES QUE FALLECIERON EN LAS PRIMERAS 24h DE TRATAMIENTO.

No. PACIENTES: 6/83 (7%) POR ENTEROBACTERIAS: 6/60 (10%)

POR GRUPOS DE TRATAMIENTO:

CEFOTAXIMA	-	0/20 (0%)
CEFOTAXIMA + AMIKACINA	-	1/26 (4%)
AMPICILINA + AMIKACINA	-	5/37 (13%)

TABLA X

EVALUACION CLINICA DE LA CEFOTAXIMA

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON SEPTICEMIA (CLINICA + PARACLINICOS), CON CULTIVOS NEGATIVOS

G R U P O S

		CEFOTAXIMA	CEFOTAXIMA AMIKACINA	AMPICILINA AMIKACINA	TOTAL
SEXO	M	21	30	26	77
	F	14	18	15	47
PESO (MEDIANA)		2,650 g	2,420 g	2,050 g	
EDAD EN DIAS (MEDIANA)		3	5	1	
DURACION DEL TRATAMIENTO EN DIAS (PROMEDIO)		10	10	10	

TABLA XI

EVALUACION CLINICA DE LA CEFOTAXIMA

EVOLUCION DE LOS PACIENTES CON UNO O MAS FOCOS INFECCIOSOS Y ALTERACION EN LOS EXAMENES PARACLINICOS, CON HEMOCULTIVOS NEGATIVOS.

GRUPO DE TRATAMIENTO				
EVOLUCION	CEFOTAXIMA	CEFOTAXIMA-AMIKACINA	AMPICILINA-AMIKACINA	TOTAL
CURACION	18	33	16	67
DEFUNCION	1	3	0	4
TOTAL	19	36	16	71

p > 0.05

TABLA XII

EVALUACION CLINICA DE LA CEFOTAXIMA

EVOLUCION DE LOS PACIENTES CON ATAQUE AL ESTADO GENERAL Y EXAMENES PARACLINICOS ALTERADOS,
CON HEMOCULTIVOS NEGATIVOS

EVOLUCION	GRUPO DE TRATAMIENTO			TOTAL
	CEFOTAXIMA	CEFOTAXIMA-AMIKACINA	AMPICILINA-AMIKACINA	
CURACION	11	9	15	35
DEFUNCION	1	1	2	4
TOTAL	12	10	17	39

p < 0,05

TABLA XIII
EVALUACION CLINICA DE LA CEFOTAXIMA

DIAGNOSTICO	DIAGNOSTICOS			PRINCIPALES			TOTAL
	CON CULTIVOS POSITIVOS			CON CULTIVOS NEGATIVOS			
	CEFOTAXIMA	CEFO-AMIKA	AMPI-AMIKA	CEFOTAXIMA	CEFO-AMIKA	AMPI-AMIKA	
GASTROENTERITIS	5	8	15	10	18	6	62
NEUMONIA	9	5	14	9	10	6	53
ENTEROCOLITIS NECROSANTE	4	7	2	4	6	3	26
OTROS*	3	1	3	2	1	1	11
TOTAL	21	21	34	25	35	16	152

* ONFALITIS, HEPATITIS BACTERIANA, ARTRITIS SEPTICA.

NOTA: 25 PACIENTES NO TENIAN FOCO INFECCIOSO EVIDENTE EN EL GRUPO DE PACIENTES CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS.

DISCUSION

Aunque el motivo del estudio fue evaluar la eficacia de la Cefotaxima en el tratamiento de la septicemia por Enterobacterias, encontramos que un buen porcentaje de bacterias aisladas de hemocultivos de nuestros pacientes fueron Pseudomonas y Staphylococcus, por lo que el análisis lo haremos en relación a estos tres grupos de bacterias.

Sólo en el 40% de los pacientes que ingresaron al estudio se pudo confirmar fenómeno ya observado previamente, existiendo diversos motivos por los que pueden resultar negativos los hemocultivos a pesar de que el paciente curse con septicemia (16). Es importante resaltar que la mayor parte de los pacientes fueron recién nacidos de menos de una semana de vida y de pretérmino lo que seguramente debió haber influido en la respuesta al tratamiento, ya que aparte del factor infeccioso existían otros factores agravantes condicionados por su edad gestacional tales como SDR, hiperbilirrubinemia, acidosis hipoxia, hipogluceemia, etc.

Al analizar la bacteriología de nuestros pacientes seguimos apreciando que la mayor parte de los casos de septicemia en niños menores de un año, en nuestro medio es debida a enterobacterias y dentro de éstas sigue destacando Klebsiella como ya ha sido referido previamente, radicando su importancia tanto en su frecuencia de aislamiento como por el incremento en la resistencia antimicrobiana que ha desarrollado. Aunque en menor grado E. coli y Enterobacter siguen siendo importantes. Lo significativo en este grupo es que S. coagulasa negativo fue el segundo germen más frecuente como causante de bacteremia en recién nacidos. La importancia de éste germen ha aumentado considerablemente en los últimos años y ha sido motivo de análisis en otras publicaciones (17). Es probable que este incremento en su frecuencia sea debido al empleo cada vez más generalizado de procedimientos invasivos aunque en nuestro trabajo no analizamos este factor.

Otro germen importante tanto por su frecuencia como por su agresividad fue Pseudomonas que en nuestra serie predominó en el grupo de pacientes que recibieron el esquema de ampicilina más amikacina.

Al analizar la resistencia antimicrobiana corroboramos la alta resistencia de enterobacterias y Pseudomonas para ampicilina que varió del 60 al 88% lo que indirectamente nos traduce la poca utilidad de éste antibiótico en el manejo actual de las infecciones graves por estos gérmenes. La resistencia para amikacina fue de 1.6% y de cero para cefotaxima lo que nos indica que estos antibióticos son excelentes opciones de manejo. Hay que tomar en cuenta que el número de bacterias analizadas es pequeño lo que puede influir para que se hayan encontrado esos porcentajes tan bajos de resistencia bacteriana ya que en análisis previos ésta resistencia para amikacina ha oscilado del 3 al 11% (3,4) y se incrementa en brotes epidémicos.

La respuesta al tratamiento fue de curación en el 90% de los casos en que se empleó cefotaxima sola y en el 81% cuando se le asoció amikacina, esta respuesta es comparable a la informada por estudios previos (11). Nos llama la atención que cuando se emplea sólo la cefotaxima se obtiene un menor porcentaje de curación que cuando se asocia a amikacina, aunque estas diferencias no son significativas, además de que no existe alguna causa conocida que pudiera explicar este fenómeno ya que incluso se sabe que su acción es sinérgica.

El porcentaje de curación en el grupo de ampicilina más amikacina fue bajo y existen diferencias estadísticas comparandolos con los otros dos esquemas de tratamiento, sin embargo en este grupo en especial en un porcentaje elevado (27%) la respuesta se consideró como de mejoría ya que en este grupo predominó el aislamiento de Pseudomonas que condicionó cambio de antibiótico por sus médicos tratantes al conocer el resultado de hemocultivos a pesar de respuesta clínica aparentemente favorable y es probable que hubieran curado. De esta manera si sumamos los casos de curación con los de mejoría con este esquema tenemos el 86.5% de respuesta favorable, analizado así no existen diferencias entre los 3 esquemas.

No hubo casos de fracaso con los 2 primeros esquemas y sólo el 5% con el de ampicilina más amikacina. En algunos pacientes la respuesta no fue favorable ya que fallecieron en las primeras 24 horas de tratamiento y la causa de la muerte fue estado de choque y en algunos complicaciones abdominales quirúrgicas.

La mortalidad en general la consideramos baja (14%) y esto se debe a que ningún paciente falleció cuando la septicemia fue por Staphylococcus. Esto es importante ya que si bien estos gérmenes son cada vez más frecuentes en la etiología de estas infecciones, responden bien al tratamiento con los antibióticos usados - que aunque no son los de elección son eficaces contra estas bacterias lo que se apoya por estudios previamente efectuados (18).

Si tomamos en cuenta unicamente los pacientes con enterobacterias y Pseudomonas la letalidad es mayor sobre todo para E. coli (25%), Enterobacter (18%) y Klebsiella (18%). Cuando la etiología fue polimicrobiana fue del 100%. Excluyendo a los pacientes cuya respuesta no es valorable por haber fallecido en las primeras 24 horas de ingreso la letalidad de acuerdo a los diferentes esquemas usados fue más alta con ampicilina más amikacina (13%) y la más baja fue con cefotaxima sola (0%).

Analizaremos también los pacientes con hemocultivos negativos. Un grupo de 71 - de estos pacientes tuvieron evidencias clínicas y paraclínicas fuertemente sugestivas de septicemia aunque no fue corroborada por hemocultivos. Su respuesta a los diferentes esquemas de tratamiento y la letalidad, fue similar. En el resto de pacientes que ingresaron al estudio (53) en los que no es posible sustentar el diagnóstico de septicemia, la evolución fue similar con los 3 esquemas de manejo. Como era de esperarse los diagnósticos infecciosos más frecuentes fueron la gastroenteritis, neumonía y enterocolitis necrosante, es importante mencionar que 25 pacientes todos recién nacidos y prematuros no tenían foco infeccioso evidente y la sospecha de septicemia se basó en ataque al estado general y paraclínicos este hecho es importante ya que en este tipo de pacientes - ya se sabe que la traducción clínica es pobre por lo que se justificaba protocolo de sepsis y manejo antimicrobiano.

En conclusión estos resultados nos indican que la Cefotaxima es un excelente antimicrobiano para el manejo de septicemias por enterobacterias en los pacientes menores de un año y en especial en los recién nacidos. Si bien en este estudio - también resultó de utilidad en caso de Pseudomonas y Staphylococcus, no podemos recomendar su empleo como de primera elección, pero sí durante el período de - tratamiento el resultado del cultivo nos indica la presencia de cualquiera de -

estos dos gérmenes pensamos que no es necesario realizar cambio antimicrobiano si la respuesta clínica es favorable y tenemos oportunidad de realizar estudios de sensibilidad.

Otra consideración es que la amikacina también es un antimicrobiano útil en el manejo de estos pacientes y consideramos que su principal desventaja es su poca difusión a sistema nervioso central lo que limita su uso como antibiótico único en el manejo de infecciones a este nivel, es importante recalcar que aparentemente la amikacina no da ninguna ventaja adicional cuando se le asocia a la cefotaxima e incluso puede incrementar el riesgo de superinfecciones. La ampicilina es un antimicrobiano que parece ya no ser de utilidad debido al gran incremento de la resistencia de las enterobacterias. Su empleo debe quedar restringido en aquellos sitios en donde la septicemia neonatal sea causada frecuentemente por Streptococo del grupo B y la incidencia de Listeria monocytogenes sea elevada, además de aquellos pacientes en que se sospeche desde su ingreso infección grave por S. enteritidis ó Shigella incluso en estos casos sabemos que la resistencia de estas bacterias para la ampicilina es alta.

Pensamos que el inicio de la terapia empírica en los niños menores de un año de edad con sospecha clínica de septicemia se debe iniciar con amikacina y de acuerdo a evolución y cultivos cambiar a Cefotaxima o en su caso adicionar dicloxacilina o carbencilina. En caso de que exista meningocelalitis como parte de septicemia por enterobacterias, el tratamiento debe iniciarse con Cefotaxima y amikacina y de acuerdo a evolución, cultivos y antibiograma se puede suspender posteriormente la amikacina.

CONCLUSIONES

- 1.- Que la amikacina es un antimicrobiano efectivo en el tratamiento de las septicemias en niños menores de un año de edad y sigue siendo el antibiótico de elección
- 2.- Que la cefotaxima es una alternativa útil en el manejo de pacientes con septicemia por enterobacterias, pero su uso debe quedar restringido en aquellos casos de enterobacterias resistentes ya sea aisladas ó en brotes epidémicos.
- 3.- Que la ampicilina es un antimicrobiano que parece no ser de utilidad en el manejo de septicemia por enterobacterias dada la alta resistencia desarrollada. Su empleo en el manejo inicial de las septicemias se justifica en recién nacidos especialmente de menos de una semana de edad, en aquellos lugares en donde la frecuencia del Streptococo del grupo B, Listeria monocytogenes y enterococo es alta, ó bien en aquellos pacientes con datos clínicos sugestivos de infección por Salmonella ó Shigella.
- 4.- Que S. cosgulasa negativo no deberá tomarse como germen contaminante solamente, dado que en nuestro estudio fue el 2o. germen más frecuente causal de bacteremias en recién nacidos.

RESUMEN

Se evaluó la eficacia clínica de la cefotaxima en niños menores de un año -- con septicemia. Se incluyeron en el estudio 207 pacientes que ingresaron -- entre marzo de 1984 y febrero de 1985. El tratamiento antibiótico inicial -- fue seleccionado de acuerdo a una tabla de números aleatorios en tres grupos. El grupo A recibió cefotaxima sola y se incluyeron 55 pacientes, 20 de ellos resultaron con hemocultivos positivos. El grupo B recibió cefotaxima más amikacina y fueron 74 pacientes, 26 de ellos con hemocultivos positivos, el -- grupo C recibió ampicilina más amikacina y se integró con 78 pacientes, 37 -- de ellos con hemocultivos positivos. La mayor parte de los pacientes fueron recién nacidos muchos de ellos prematuros. Las bacterias que se aislaron -- con mayor frecuencia fueron Klebsiella, Pseudomonas, E. coli y Enterobacter -- de las gramnegativas y S. coagulans negativo de las grampositivas. Los estudios de sensibilidad antimicrobiana mostraron una resistencia de 61 a 88% de las enterobacterias y Pseudomonas para ampicilina y sólo una cepa de Enterobacter fue resistente a amikacina. La resistencia para cefotaxima fue de ce -- ro por ciento.

La respuesta al tratamiento fue para el grupo A de 90% de curación y 5% de me -- joría, sin fracasos terapéuticos. Para el grupo B fue de 81% de curación, -- 8% de mejoría y tampoco hubo fracasos terapéuticos. Para el grupo C fue de -- 59% de curación, 27% de mejoría y hubo 5% de fracasos terapéuticos. Compa -- rando los porcentajes de curación, existió significancia estadística en rela -- ción de los grupos A y B con respecto al C, pero si se toma en cuenta única -- mente el porcentaje de fracasos terapéuticos la diferencia estadística no es significativa.

La letalidad fue de 0% para el grupo A, 4% para el grupo B y de 13% para el -- grupo C. Los pacientes que tuvieron evidencia clínica de septicemia pero -- con hemocultivos negativos evolucionaron en forma similar en los 3 grupos -- con porcentajes de curación mayores del 90%.

Se concluye que la septicemia en niños menores de un año de edad está dada básicamente por enterobacterias, Pseudomonas y S. coagulasa negativo. La amikacina es un buen antibiótico para el manejo de la septicemia en este grupo de pacientes ya que la resistencia de estas bacterias es baja. La cefotaxima es una alternativa útil y deberá emplearse en los casos en que la respuesta inicial no sea la adecuada o se conozca resistencia de las bacterias aisladas a amikacina. La ampicilina tiene porcentajes de resistencia bacteriana muy altos y no parece ser de utilidad en el manejo de la septicemia en este grupo de pacientes. Su uso debe ser restringido a aquellas áreas en donde el estreptococo del grupo B, enterococo y Listeria monocytogenes sean causa frecuente de septicemia neonatal o en los casos de pacientes en quienes existe evidencia clínica de septicemia por Salmonella o Shigella.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Siegel JD, Mc Craken GH: Sepsis neonatorum. N England J Med 1981; 304:642
- 2.- Kumate J: Septicemias, en Kumate J, y Gutiérrez G: Manual de Infec tología, México, D.F. 1984, Ed. Francisco Méndez Hernández, pp 309-322.
- 3.- Guiscafre H, García M, Trejo JA, Games J, Martínez MC, Zúñiga V, Mu ñoz O: Resistencia de enterobacterias y Pseudomonas . Recomendacio nes terapéuticas. Rev Med IMSS 1982; 20:485-492.
- 4.- Boletín Informativo del Comité de Control de Antimicrobianos, Hospi tal de Pediatría, C.M.N. 1982; No. 8
- 5.- Zinner H, Klastersky J, Gaya H, Bernard C, Ryff JC: In vitro and in vivo studies of three antibiotic combinations against gram negative bacteria and Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 1981; 20:463-469
- 6.- Lagast H, Zinner H, Klastersky J: Serum bactericidal activity of moxalactam and cefotaxime with and without tobramycin against Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother -- 1981; 20:539-541
- 7.- Schaad UB, Mc Cracken GH, Look CA, Thomas ML: Pharmacokinetics and bacteriologic efficacy of moxalactam, cefotaxime, cefoperazone and rocephin in experimental bacterial meningitis. J Infect Dis 1981; 143: 156-163.
- 8.- Clumeck N, Van Laethem Y, Vanhoff R, George C, Rapin M, Butzler JP: Cefotaxime therapy of serious infections with multiresistant gram negative bacilli. Scand J Infect Dis 1982; 14:57-60.
- 9.- Karakusis PH, Feczko JM, Goodman LJ, Hanlon DM, Harris AA, Lenin S, Trenholme GN: Clinical efficacy of cefotaxime in serious infections. Antimicrob Agents Chemother 1982; 21:119-124.

- 10.- Kalager T, Disgranes A, Bakke K, Hellum KB, Bergan T, Solberg OO: Cefotaxime in serious infections a clinical and pharmacokinetic - study. J Antimicrob Chemother 1982; 9:157-167.
- 11.- Kafetzis DA, Brater D, Kapiki A, Papas C, Dellagramaticas H, Papadatos CJ: Treatment of severe neonatal infections with cefotaxime- Efficacy and pharmacokinetics. J Pediatr 1982; 100:483-489.
- 12.- Kafetzis DA, Brater DC, Kanarios J, Sinaniotis CA, Papadatos CJ: - Clinical pharmacology of cefotaxime in pediatric patients. Antimi-
crob Agents Chemother 1981; 20:487-490.
- 13.- Laboratorio Clínico de Microbiología. Hospital de Pediatría del -
Centro Médico Nacional.
- 14.- Mc Cracken GH, Threlkeld Ne, Thomas ML: Pharmacokinetics of cefo-
taxime in newborn infants. Antimicrob Agents Chemother 1982; 21:-
683-684.
- 15.- Steers E, Foltz EL, Graves BS, Riden J: An inocula replicating a-
pparatus for routine testing of bacterial susceptibility to anti-
biotics. Antibiot Chemother 1959; 9:307-311
- 16.- Krugman S:Sepsis in the newborn, en Infectious diseases of children.
St. Louis, Missouri. C.V. Mosby Company 1981;pp208-219
- 17.- Vargas-OrigelA, Escobedo Chávez E, Mercado-Arellano A: Epidemiología
de las bacteremias en una unidad de cuidados intensivos neonatal. -
Bol Med Hosp Infant Méx. 1985; 42:306-309
- 18.- Baumgart S, Hall SE, Campos JM, Polin RA: Sepsis with coagulase-ne-
gative staphylococci in critically ill newborns. Am J Dis Child 1983;
137:461-463.