

11224
Zes.
14



Universidad Nacional Autónoma de México



FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado
Dirección General de Estudios Médicos del
Departamento del Distrito Federal
Dirección de Enseñanza e Investigación
Subdirección de Enseñanza Médica
Departamento de Postgrado
Curso Universitario de Especialización en
Medicina del Enfermo en Estado Crítico

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE SULBENICILINA SODICA Y
PENICILINA SODICA CRISTALINA, ASOCIADOS A TOBRAMICINA
EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR GERMESES
GRAM POSITIVOS Y GRAM NEGATIVOS

Trabajo de Investigación Experimental

P R E S E N T A

DR. EDUARDO SAN MARTIN ROMERO

PARA OBTENER EL GRADO DE:
**ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO
EN ESTADO CRITICO**

DIRECTOR DE TESIS:

DR. IGNACIO MORALES CAMPORREDONDO

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1987



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.

INDICE

	PAGINA
I.- INTRODUCCION	1
A) ANTECEDENTES	1
B) DESCRIPCION DE SULBENICILINA	10
C) DESCRIPCION DE TOBRAMICINA	15
II.- JUSTIFICACION	21
III.- OBJETIVOS	22
IV.- HIPOTESIS	23
V.- MATERIAL Y METODOS	24
A) CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	26
B) ESQUEMA DE TRABAJO	28
C) ESTUDIOS REALIZADOS	28
D) CLASIFICACIONES	29
E) ANALISIS DE LOS DATOS	30
VI.- RESULTADOS	31
VII.- DISCUSION	46
VIII.- CONCLUSIONES	50
IX.- RESUMEN	51
X.- BIBLIOGRAFIA	52

I N D I C E

PAGINA

FIGURAS:

FIGURA I	- MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS	8
FIGURA II	- PROTOZOARIOS Y BACTERIAS VERDADERAS	9

TABLAS:

TABLA I	- SITIO DE INFECCION PARA CADA GRUPO	40
TABLA II	- DIAGNOSTICO Y SITIO DE INFECCION	36
TABLA III	- DIAGNOSTICO Y SITIO DE INFECCION	37
TABLA IV	- DIAGNOSTICO Y SITIO DE INFECCION	38
TABLA V	- GERMENES Y SU ASOCIACION MAS FRECUENTE	43
TABLA VI	- SENSIBILIDAD DE LAS CEPAS EN AMBOS GRUPOS	44
TABLA VII	- RESULTADOS DEL TRATAMIENTO	45

GRAFICAS:

GRAFICA I	- DISTRIBUCION POR SEXO	34
GRAFICA II	- DISTRIBUCION POR EDAD	35

	PAGINA
GRAFICA III - SEVERIDAD Y SITIO DE INFECCION	39
GRAFICA IV - GERMENES AISLADOS EN CADA GRUPO	41
GRAFICA V - FRECUENCIA DE INFECCIONES SEGUN TINCION DE GRAM	42

I. INTRODUCCION

A) ANTECEDENTES:

El paciente en estado crítico, como el politraumatizado o el que tiene una leucemia aguda y está sometido a quimioterapia para obtener la remisión, tiene una incidencia extraordinaria de infecciones relacionadas con deterioro importante en los mecanismos de defensa normales del huésped frente a las infecciones.

El mayor riesgo de infecciones nosocomiales incide sobre los costos elevados de hospitalización y en particular, se manifiesta con una morbi-mortalidad mayor (1). Del 18 al 27% de todos los enfermos internados en áreas de Terapia Intensiva, presentan procesos infecciosos de diversa severidad, en algún momento de su evolución; más aún, la infección suele ser la causa de ingreso en este tipo de áreas, con una frecuencia reportada entre el 3.9 y el 13.5% (2). La Unidad de Terapia Intensiva médico-quirúrgica tiene un porcentaje mayor de infecciones adquiridas, el pronóstico más pobre y la probabilidad más alta de infección por organismos entéricos gram negativos (3). Las infecciones nosocomiales más comunes en el paciente críticamente enfermo son las yatrogénicas, que se producen -- por no realizar procedimientos preventivos sencillos. La tasa de infecciones nosocomiales también está influida por la adquisición hospitalaria de nuevos patógenos en potencia, lo -- cual, a su vez, se relaciona de modo directo con las técnicas profilácticas (4).

En vista de que factores como el monitoreo hemodinámico, la asistencia respiratoria y el compromiso de las defensas del huésped, predisponen a los pacientes internados en Unidades -- de Cuidados Intensivos, a adquirir infecciones bacterianas --

graves, que pueden ocasionar estado de choque o insuficiencia respiratoria; la evolución y manejo de éstas, es un problema común para el médico intensivista.

Los gérmenes infectantes a los cuales está expuesto el paciente en estado crítico, pueden ser endógenos o exógenos. Los gérmenes endógenos, son parte de la flora comensal normal del paciente en piel, boca, nasofaringe y tubo digestivo; estos microorganismos suelen ser de patogenicidad moderada y sensibles a los antibióticos; su identidad puede preverse hasta cierto punto según la localización del proceso infeccioso. Los exógenos son todos aquellos que no forman parte de la microflora -- del huésped y cuyas características son: mayor patogenicidad, resistencia antimicrobiana múltiple y transmisión por fuentes -- variadas como la vía endógena o por contigüidad (5).

La flora normal suele cambiar en el hospital a medida que -- los microorganismos autóctonos son sustituidos por flora del -- hospital, lo cual dificulta el tratamiento de las infecciones -- causadas por bacterias endógenas. En la Unidad de Cuidados Int -- ensivos, la flora de la piel y orofaringe cambian a una pobla -- ción con mayor densidad de gérmenes gram negativos y, por tan -- to, potencialmente más patógenos y con mayor resistencia a los antibióticos, aparte de cambios estructurales y bioquímicos de su molécula. La flora de la U.T.I. es la que presenta mayor pa -- togenicidad, resistencia antimicrobiana múltiple, a veces --- transferible y transmisión por fuentes exógenas. Las condicio -- nes existentes en las áreas de Terapia Intensiva, las peculia -- ridades de los pacientes que ingresan a ellas, las maniobras -- diagnósticas y terapéuticas que se les practican, pueden provo -- car que aumente la zona de infección que normalmente existe en el paciente (6).

El recurso más rápido para determinar la antibioticoterapia inicial, es realizar tinciones de Gram de esputo, orina, líqui -- do cefalorraquídeo y material purulento. Posteriormente se pue

de modificar el régimen terapéutico, si los cultivos más de finitivos lo dictan. La fuente de infección adquirida y el estado de las defensas inmunitarias del huésped, revisten una importancia terapéutica secundaria, si la tinción de Gram o en el cultivo se identifica un patógeno específico, de modo que se debe de hacer todo lo posible por obtener material infectado para esta evaluación; pero si no se obtiene, la fuente de la infección y las defensas del huésped, pasan a primer plano para determinar la terapia antimicrobiana (7).

El antibiótico ideal, debe de tener toxicidad selectiva, es decir, interferir a concentraciones toleradas por el huésped, con procesos metabólicos o de síntesis, que existan sólo en el germen y no en el individuo. En la actualidad, el concepto de toxicidad selectiva se aplica a las Penicilinas y a las Cefalosporinas, que actúan sólo contra bacterias. Sin embargo, muchos otros antibióticos poseen una toxicidad selectiva suficiente, para ser considerados agentes quimioterapéuticos efectivos en el tratamiento de enfermedades infecciosas (8).

A nivel celular y subcelular, la mayoría de los agentes antimicrobianos, funcionan en una de cuatro formas principales - (Fig. I):

1.- Inhibición de la síntesis de los componentes de la pared celular:

En contraste con las células animales, las bacterias poseen una capa externa rígida, la pared celular, la cual protege a la célula bacteriana; posee una presión osmótica internamente elevada. La presión es de tres a cinco veces mayor dentro de las bacterias gram positivas, que en las gram negativas.

Una lesión de la pared celular o una inhibición de su formación puede producir lisis de la célula.

La pared celular contiene un complejo de mucopéptido polimerizado, que conciste de polisacáridos y polipéptidos. Los polisacáridos están formados de azúcares de N-acetil glucosamida y -- ácido acetil murámico, éste último sólo se encuentra en las bacterias. A los azúcares amino, se encuentran unidas cadenas pentapeptídicas. La rigidez final de la pared celular está conferida por el enlace cruzado de las cadenas peptídicas, como resultado de reacciones de transpeptidación, llevadas a cabo por diversas enzimas. La capa de peptidoglicano es más gruesa en la pared celular de bacterias gram positivas, que en las gram negativas (Fig. II).

Las Penicilinas y las Cefalosporinas, son inhibidores selectivos de la síntesis de la pared celular. Estas inhiben el enlace cruzado terminal de los glucopéptidos, la reacción de transpeptidación, por medio de la inhibición de la actividad de las enzimas encargadas de dicha reacción. Concentraciones bajas de estas drogas inhiben la formación de enlaces cruzados en la pared de la bacteria, lo cual resulta en la formación de estructuras elongadas deformes, como resultado se produce lisis celular. La inhibición de las enzimas de la transpeptidación por las Penicilinas y las Cefalosporinas, depende probablemente de la presencia de diferencias estructurales en sus paredes celulares, -- por ejemplo: cantidad de peptidoglicano, presencia de lípidos, -- receptores de drogas, enzimas autolíticas, etc., lo cual determina la penetración, unión y actividad de las drogas (9).

La resistencia a las Penicilinas está determinada en parte, -- por la producción por parte de ciertas bacterias, de enzimas -- destructoras de Penicilina, llamadas beta-lactamasas, éstas abren el anillo betalactámico de las Penicilinas y Cefalosporinas, eliminando su actividad antimicrobiana. Otro tipo de resistencia, la cual es independiente de la producción de beta-lactamasas, es debida a una disminución en la afinidad de unión a receptores para la Penicilina, o ausencia de éstos, los cuales se

encuentran localizados en la membrana citoplasmática.

2.- Inhibición de la función de la membrana celular:

El citoplasma de todas las células animales se encuentra unido, debido a la presencia de la membrana citoplasmática, la cual sirve como una barrera de permeabilidad selectiva y por lo tanto, controla la composición interna de la célula. Si se altera la integridad funcional de la membrana citoplasmática, macromoléculas y iones (K^+) escapan de la célula, produciéndose daño o muerte celular. La membrana citoplasmática de bacterias y hongos puede ser dañada con mayor selectividad por ciertos agentes, que las membranas de células animales. El ejemplo de este mecanismo son las polimixinas actuando sobre bacterias gram negativas, estos antibióticos, actúan selectivamente sobre las membranas ricas en fosfatidiletanolamina y se comportan como detergentes catiónicos.

3.- Inhibición de la síntesis proteica:

Las bacterias poseen ribosomas 70 S, mientras que las células de los mamíferos, ribosomas 80 S. Las subunidades de cada tipo de ribosoma y sus especificidades funcionales, son lo suficientemente diferentes para explicar porque las drogas antimicrobianas pueden inhibir la síntesis proteica en los ribosomas bacterianos, sin afectar los ribosomas de los mamíferos.

Los aminoglucósidos, son los prototipos de este grupo de antibióticos. El primer paso es la adhesión del aminoglucósido a un receptor de proteínas específico en la subunidad 30 S del ribosoma microbiano; el aminoglucósido bloquea la actividad normal de la iniciación de la formación del complejo peptídico, como consecuencia se afecta la lectura del mensaje del mRNA, lo que produce la inserción de un aminoácido equivocado en la estructura del péptido, resultando en una proteína no funcio -

nal.

4.- Inhibición de la síntesis de ácido nucleico:

La Actinomicina y la Mitomicina, inhiben tanto las células bacterianas como las animales y no son lo suficientemente selectivos para ser empleados en quimioterapia antibacteriana. La Rifampicina inhibe el crecimiento bacteriano por medio de la unión estrecha con el ácido desoxirribonucleico-polimerasa dependiente de RNA de la bacteria; de tal manera, que inhibe la síntesis de RNA bacteriano.

Los Ácidos Nalidixico y Oxolínico, empleados principalmente como antisépticos urinarios, son inhibidores poderosos de la síntesis de DNA.

El Trimetoprim inhibe la enzima reductasa del ácido dihidrofólico de la bacteria; estas enzimas convierten el ácido dihidrofólico a tetrahidrofólico, un paso que conduce a la síntesis de purinas y en última instancia DNA. Las Sulfonamidas y el Trimetoprim, producen un bloqueo secuencial, resultando en una mayor actividad bactericida (10).

En circunstancias especiales, la combinación de drogas puede tener un mayor efecto bactericida, que el uso de una sola droga. Se han propuesto dos mecanismos de sinergismo en la actividad bacteriana: a) bloqueo simultáneo de diversos pasos en la secuencia metabólica, tal como sucede con las Sulfonamidas y el Trimetoprim, y b) aumento en la penetración de una droga, por ejemplo aminoglucósido, potencializado por una segunda droga, por ejemplo un inhibidor de la pared celular, tal como la penicilina. Estos efectos combinados han sido de particular beneficio cuando se requiere un efecto bactericida, como en la endocarditis bacteriana, sepsis y en el huésped inmunodeficiente o granulocitopénico.

La combinación de drogas antibacterianas, que actúan por diferentes mecanismos, pueden ser empleados de una manera racional en las siguientes situaciones: a) prevención o retardo en la aparición de microorganismos resistentes, especialmente en infecciones crónicas, b) tratamiento de urgencia en la sospecha de infecciones serias, tales como sepsis, antes que los -- cultivos revelen el agente etiológico, c) infecciones de las -- que se sabe son producidas por dos o más microorganismos y d) -- cuando se desea obtener sinergismo bactericida (11).

El estudio con Sulbenicilina sódica en infecciones por gérmenes gram positivos y gram negativos, en pacientes en estado crítico, lo iniciaron Palacios y Coronel (12) en 1985. Debido a la mala respuesta clínica observada con esta droga como anti biótico único, se decidió ampliar el estudio, introduciendo -- dos grupos más de pacientes con las mismas características que el primero. Un grupo recibió además de la Sulbenicilina sódica el aminoglucósido Tobramicina y el otro grupo, Penicilina sódica cristalina más Tobramicina. Se escogió la Tobramicina, debi do a que en la actualidad, es el aminoglucósido que ha mostrado menor resistencia bacteriana.

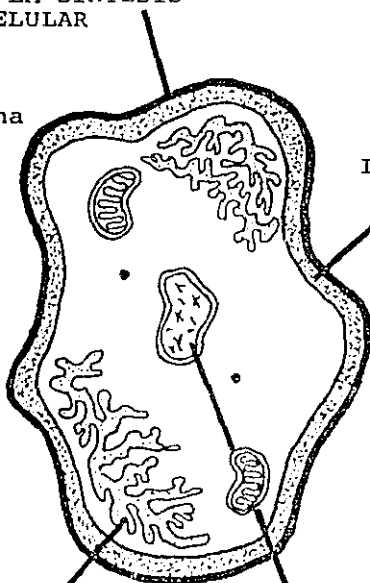
FIGURA I

ANTIBIOTICOS

MECANISMOS DE ACCION

I.- INHIBICION DE LA SINTESIS DE LA PARED CELULAR

- Penicilina
- Bacitracina
- Cefalosporina
- Cicloserina
- Ristocetina
- Vancomicina



II.- INHIBICION DE LA FUNCION DE LA MEMBRANA CELULAR

- Anfotericina B
- Nistatina
- Polimixina

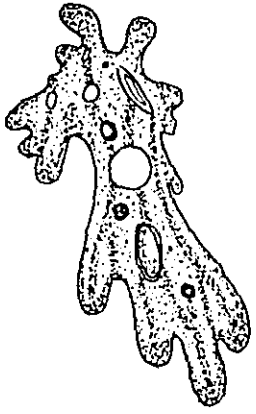
III.- INHIBICION DE LA SINTESIS PROTEICA

- Cloranfenicol
- Eritromicina
- Lincomicina
- Tetraciclina
- Aminoglucósido

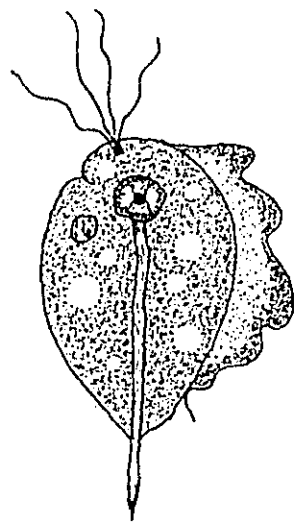
IV.- INHIBICION DE LA SINTESIS DE ACIDOS NUCLEICOS

- Ac. Nalidixico
- Novobiocina
- Pirimetamina
- Sulfonamidas
- Trimetoprim
- Rifampicina

FIGURA II
PROTOZOARIOS Y BACTERIAS VERDADERAS



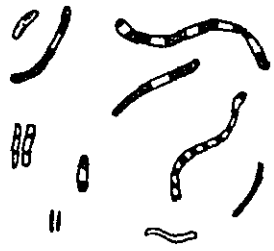
AMIBA



TRICHOMONA



MICROCOCOS



BACILOS

B) DESCRIPCION DE SULBENICILINA:

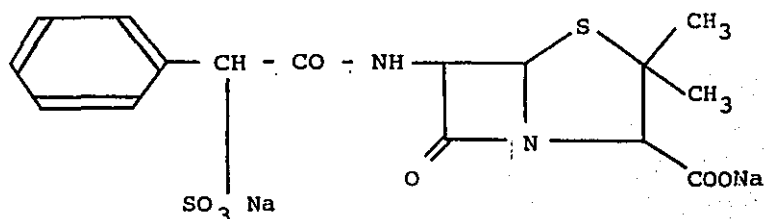
La Sulbenicilina sódica (Kedacillin - Takeda) es una Penicilina semisintética de amplio espectro.

QUIMICA:

Sal disódica de 3,3 - dimetil - 7 - oxo - 6 (2 - fenil - 2-sulfoacetamido) - 4 - tia - 1 azabicyclo (3.2.0) - heptano - 2 - ácido carboxílico.

ESTRUCTURA QUIMICA:

La Sulbenicilina sódica es parecida a la Carbenicilina, diferenciando en que el grupo carboxilo de esta última, se encuentra sustituido por un grupo sulfonilo en la Sulbenicilina.



CARACTERISTICAS FISICAS:

Polvo blanco higroscópico, muy soluble en agua y metanol y 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.

TOXICOLOGIA:

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 puede considerarse a la Sulbenicilina sódica, como un antibiótico seguro.

TOXICIDAD AGUDA:

La DL-50 en ratones hembras correspondió a 8000 mg/Kg. I.V. 10 000 mg/Kg. IP.; 10 500 mg/Kg. I.M.; 13 500 mg/Kg. S.C. y -- mayor de 15 000 mg/Kg. V.O.

TOXICIDAD CRONICA:

Dosis de 400, 1000 y 2500 mg/Kg./día I.M. 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.

FARMACOCINETICA:

Después de la administración I.M. o I.V. de Sulbenicilina,-

se obtiene una distribución rápida a todos los órganos y tejidos del organismo, excepto a cerebro.

La máxima concentración sérica posterior a la administración intramuscular de Sulbenicilina, se obtiene entre 30 y 60 minutos. Posteriormente se presenta una declinación gradual hasta desaparecer casi por completo de la sangre a las 6 horas, siendo este comportamiento aplicable para la administración tanto intramuscular, como intravenosa.

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 lo 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 y 65% a las 6 horas y entre 20 y 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-bencil-penicilánico, que carece de actividad antibacteriana.

MECANISMO DE ACCION:

Al igual que el resto de los antibióticos betalactámicos, 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 beta-lactamasas, buena penetración a órganos y tejidos, y excelente tolerancia, puede ser administrada en patología infecciosa de localización diversa, como infecciones respiratorias, gastrointestinales, genitourinarias, heridas infectadas, infecciones sistémicas se veras y septicemias causadas por gérmenes gram positivos y --- gram negativos, particularmente Pseudomona aeruginosa, Proteus indol positivo, Klebsiella pneumoniae y diversas cepas de Staphylococcus y Diplococos penicilino resistentes.

POSOLOGIA:

Por ser la Sulbenicilina sódica un antibiótico betalactámico, goza de gran flexibilidad posológica; sin embargo se recomienda:

	<u>INF. LEVE</u>	<u>INF. MODERADA</u>	<u>INF. SEVERA</u>
NIÑOS	40-80 mg/Kg/día	80-160 mg/Kg/día	200 mg/Kg/día
ADULTOS	2-4 Gr/día	4-8 Gr/día	14 Gr/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 con hipersensibilidad a las Penicilinas.

PRECAUCIONES:

1.- Bajo ninguna circunstancia deberá administrarse por vía intravenosa la ampolleta con solvente de 3 ml. incluida en la presentación intramuscular, ya que contiene 15 mg. de Mepivacaína, que es un anestésico local.

2.- Por contener cada ampolleta de Sulbenicilina sódica 4.8 mEq. de sodio, deberá manejarse con precaución en pacientes -- con hipertensión arterial sistémica e insuficiencia cardíaca.

PRESENTACIONES:

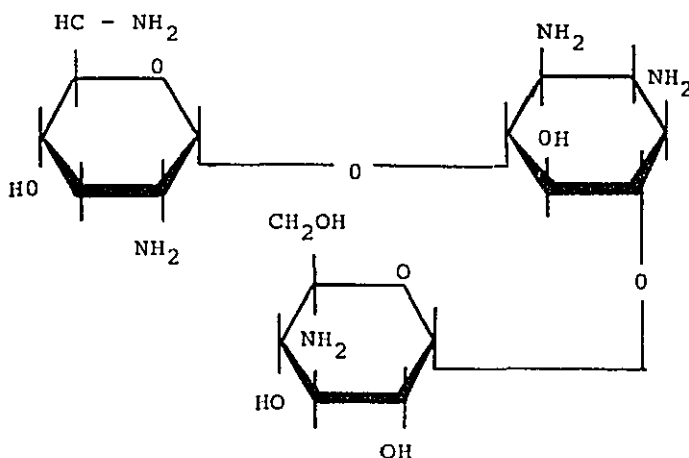
- * SULBENICILINA I.M.: Caja con frasco ampula, que contiene un gramo de Sulbenicilina sódica en polvo y ampolleta con solvente que contiene 3 ml. de agua esterilizada con 15 mg. de Mepivacaína.

- * SULBENICILINA I.V.: Caja con frasco ampula con un gramo de Sulbenicilina sódica en polvo y ampolleta con 5 ml. de solvente, que contiene agua esterilizada (13).

C) DESCRIPCION DE TOBRAMICINA:

El sulfato de Tobramicina (Tobra - Lilly) es un aminoglucósido, derivado del Actinomiceto *Streptomyces Tenebrarius*.

ESTRUCTURA QUIMICA:



CARACTERISTICAS FISICAS:

La Tobramicina es una solución acuosa estéril, incolora y - transparente, para administración parenteral; dicha solución - es estable y no requiere refrigeración.

TOXICIDAD:

Durante el tratamiento con Tobramicina, pueden presentarse ototoxicidad vestibular y auditiva, así como insuficiencia renal, en los pacientes con lesión renal preexistente y/o si el-

antibiótico es administrado por períodos prolongados, o a una dosis más alta que la recomendada. La evidencia de insuficiencia de las funciones, renal, vestibular y/o auditiva, requiere la suspensión del medicamento, o un reajuste posológico.

La Tobramicina debe de ser administrada con precaución a los prematuros y recién nacidos, debido al desarrollo renal incompleto y la resultante prolongación de la vida media del fármaco en el suero sanguíneo. En los casos de sobredosis o reacciones tóxicas, la diálisis peritoneal o la hemodiálisis ayudará a eliminar la Tobramicina de la sangre.

Se debe evitar el uso de Tobramicina, tanto conjuntamente como en forma secuencial, con otros antibióticos nefrotóxicos u ototóxicos, especialmente la estreptomina, neomicina, kanamicina, gentamicina, cefaloridina, paramomicina, polimixina B, vancomicina y amikacina.

La Tobramicina debe de emplearse con precaución, cuando se administren conjuntamente diuréticos potentes, ya que algunos de ellos producen ototoxicidad y su administración por vía intravenosa aumenta la toxicidad de los aminoglucósidos, alterando las concentraciones del antibiótico en el suero sanguíneo y tejidos.

TERATOGENICIDAD:

Todavía no se ha establecido la inocuidad de este antibiótico durante el embarazo.

FARMACOCINETICA:

Las concentraciones séricas máximas medias de Tobramicina se presentan entre los 30 y 60 minutos de su administración por vía intramuscular. Las concentraciones séricas máximas varían entre 3.3 y 6.3 mcg/ml., después de la administración IM.

de dosis de 50, 75 y 100 mg. Las concentraciones séricas siguen siendo mensurables hasta durante 8 horas. La administración lenta intravenosa de una dosis única de 1.5 mg/Kg., produjo rápidamente concentraciones séricas máximas que fluctuaron entre 9.2 y 29.8 mcg/ml. Dichas concentraciones disminuyeron a menos de 11 mcg/ml. en 15 minutos.

La Tobramicina es eliminada casi exclusivamente por filtración glomerular. Su depuración renal es similar a la de la creatinina endógena. Los estudios por ultrafiltración, demuestran que el antibiótico prácticamente no se fija a las proteínas séricas. En los pacientes con función renal normal, hasta un 84% de la dosis es excretada en la orina dentro de 8 horas, habiéndose excretado hasta un 93% en un período de 24 horas. - La vida media del antibiótico en el suero de personas normales es de 2 horas.

Existe una relación inversa entre la vida media del antibiótico en el suero y la depuración de creatinina, el régimen posológico debe de ser ajustado de acuerdo con el grado de insuficiencia renal. En los pacientes sometidos a diálisis, entre el 25 y 70% de la dosis administrada puede ser eliminada, según la duración y el tipo de diálisis.

En los tejidos y líquidos del organismo se pueden detectar cantidades de Tobramicina después de su administración por vía parenteral. Las concentraciones de Tobramicina en la bilis y heces, por lo general son bajas. En el líquido cefalorraquídeo se han hallado concentraciones bajas de Tobramicina, después de su administración por vía parenteral. Se ha encontrado Tobramicina en la espectoración, líquido peritoneal y líquido de abscesos; así mismo, atraviesa la barrera placentaria.

MECANISMO DE ACCION:

Las pruebas in vitro demuestran, que la Tobramicina es bac-

tericida y que actúa inhibiendo la síntesis de proteínas en las células bacterianas.

INDICACIONES:

Por lo general, la Tobramicina es activa contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos: Pseudomona aeruginosa; especies Proteus; Escherichia Coli; Klebsiella-Enterobacter-Serratia; Citrobacter; especies Providencia; Estafilococos, incluso aureus coagulasa positivo y negativo. Aunque la mayoría de cepas de Estreptococos del grupo D revelan resistencia in vitro, algunas de las cepas son susceptibles. Por el amplio espectro que posee la Tobramicina, puede emplearse en infecciones causadas por microorganismos sensibles a nivel gastrointestinal, tracto respiratorio inferior, vías urinarias; piel, hueso y tejido subcutáneo; septicemia y sepsis neonatal.

POSOLOGIA:

Para calcular la dosis correcta, se debe obtener el peso somático del paciente, ya sea lactante, niño o adulto, antes de iniciar el tratamiento.

INFECCIONES GRAVES:3 mg/Kg/día

INFECCIONES MUY SEVERAS:5 mg/Kg/día

REACCIONES SECUNDARIAS:

Se han reportado alteraciones en la función renal, que se manifiestan por un aumento en el nitrógeno uréico sanguíneo, nitrógeno no protéico y creatinina sérica; y por la presencia-

de oliguria, cilindruria y un aumento en la proteinuria, especialmente en los pacientes con antecedentes de insuficiencia renal, que son tratados por períodos más prolongados o con dosis más altas que las recomendadas.

También se ha informado de alteraciones en las ramificaciones vestibular y coclear del nervio auditivo; los síntomas incluyen: mareos, vértigo, tintineo, zumbido de oídos e hipoacusia.

Existen otras reacciones secundarias, posiblemente relacionadas con la Tobramicina, las cuales incluyen un aumento en la transaminasa glutámico-oxalacética sérica, transaminasa glutámico-pirúvica y bilirrubina sérica; anemia, granulocitopenia y trombocitopenia; así como fiebre, erupción cutánea, prurito, urticaria, náuseas, vómitos, cefalalgia y letargia.

CONTRAINDICACIONES:

La Tobramicina está contraindicada en las personas que han demostrado ser hipersensibles a la misma.

PRECAUCIONES:

Se ha observado bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria en gatos que han recibido dosis muy altas de Tobramicina - (40 mg/Kg). Se debe de tomar en consideración la posibilidad de que pueda presentarse apnea prolongada o secundaria, si la Tobramicina es administrada a pacientes que también están recibiendo bloqueadores neuromusculares, tales como succinilcolina o D- tubocurarina.

Recientemente se ha informado de casos de alergia cruzada entre los aminoglucósidos (14) (15).

PRESENTACIONES:

* TOBRAMICINA: frasco - ampula de 20 mg.

* TOBRAMICINA: ampolleta de 40 mg, 60 mg. y 80 mg.

II. JUSTIFICACION

Aquellos pacientes en quienes los mecanismos de defensa se ven alterados, ya sea como resultado de un trastorno primario o a través de medidas terapéuticas dirigidas a controlar dicha enfermedad, son particularmente propensos a adquirir una amplia variedad de infecciones y constituyen un grupo clínico cada día más complejo. Durante las dos últimas décadas, los notables avances en la tecnología médica, principalmente en torno a los procedimientos invasivos de diagnóstico y a las aportaciones recientes en la terapéutica médica y oncológica, han implicado, además de su beneficio inegable, una nueva responsabilidad para el médico en las áreas de Cuidados Intensivos. Por estas razones, se justifica la búsqueda e investigación de nuevos medicamentos eficaces contra las bacterias, en especial -- contra las gram negativas, que son las principales responsables de las infecciones de difícil control.

El empleo de la Sulbenicilina sódica se ha reportado como benéfico, en el manejo de infecciones por bacterias tanto gram positivas, como negativas, y no se han reportado hasta la fecha efectos tóxicos indeseables, por lo que su uso en las Unidades de Terapia Intensiva, como antibiótico único, o asociado a un aminoglucósido, facilitará el control de dichas infecciones.

III. OBJETIVOS

GENERALES:

Reducir la morbilidad y mortalidad por infecciones causadas por gérmenes gram negativos y gram positivos, en el paciente - en estado crítico.

ESPECIFICOS:

- a) El propósito de este trabajo fue realizar un ensayo clínico prospectivo de una Penicilina semisintética como antibiótico único, y asociada a un aminoglucósido, en pacientes en estado crítico con algún proceso infeccioso concomitante, - hospitalizados en Unidades de Terapia Intensiva.
- b) Evaluar la eficacia de estos fármacos en las infecciones se veras.
- c) Determinar la frecuencia de efectos colaterales.
- d) Comparar la eficacia bactericida de tres esquemas antimicrobianos: A) Sulbenicilina sódica como antibiótico único; B)- Sulbenicilina sódica más Tobramicina y C) Penicilina sódica cristalina más Tobramicina; así como la seguridad y tolerancia a estos antibióticos y sus asociaciones.

IV. HIPOTESIS

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

Es bien tolerado, y debido a la elevada frecuencia de infecciones por estos gérmenes, en los pacientes en estado crítico, la combinación de este antimicrobiano con un aminoglucósido, -- la Tobramicina, proporciona una cobertura antimicrobiana suficientemente amplia, que los hace ser una asociación útil, como antibióticos de primera elección.

V. MATERIAL Y METODOS

Se realizó estudio prospectivo, abierto, de pacientes que ingresaron consecutivamente a las Unidades de Terapia Intensiva de los Hospitales de Urgencias, dependientes de la Dirección General de Servicios Médicos del Departamento del Distrito Federal, de octubre de 1985 a noviembre de 1986, todos en estado crítico y que al ingreso o durante la evolución en la U.T.I., presentaron evidencia de infección en algún sitio del organismo.

Se estudiaron 37 pacientes, de los cuales se excluyeron 4, por haber fallecido dentro de las primeras 48 horas, de haber ingresado al protocolo de estudio.

De manera aleatoria, se formaron tres grupos de 11 pacientes cada uno:

* GRUPO A: lo constituyeron 11 pacientes, 8 del sexo masculino y 3 del sexo femenino; con un rango de edad de 14 a 51 años y un promedio de 27.18 años (Gráficas I y II).

Se utilizó Sulbenicilina sódica, en frascos-ampula que contienen un gramo de antibiótico en polvo estéril, se disolvió en 5 ml. de agua esterilizada y se administró por vía endovenosa, a través de un cateter central en un lapso de 3 minutos.

La dosis varió según el tipo de infección:

a) INFECCIONES LEVES:

40 - 80 mg/Kg/día, divididos cada 4 horas.

b) INFECCIONES MODERADAS:

80 - 160 mg/Kg/dfa, divididos cada 4 horas.

c) INFECCIONES SEVERAS:

160 - 250 mg/Kg/dfa, divididos cada 4 horas.

* GRUPO B: lo formaron 11 pacientes, 9 del sexo masculino y 2 del sexo femenino; con un rango de edad de 18 a 60-años y un promedio de 37.45 años (Gráficas I y II).

Se utilizó Sulbenicilina sódica, siguiendo la misma técnica -- descrita con el grupo A.

La dosis varió según el tipo de infección:

a) INFECCIONES LEVES:

300 mg/Kg/dfa, divididos cada 4 horas.

b) INFECCIONES MODERADAS:

400 mg/Kg/dfa, divididos cada 4 horas.

c) INFECCIONES SEVERAS:

500 mg/Kg/dfa, divididos cada 4 horas.

Además se administró Tobramicina a dosis de 3 mg/Kg/dfa, dividida cada 8 horas, por vía intravenosa.

* GRUPO C: Estuvo formado por 11 pacientes, 8 del sexo masculino y 3 del sexo femenino; con un rango de edad de -

16 a 62 años y un promedio de 37.45 años (Gráficas I y II). Se utilizó Penicilina sódica cristalina en frascos-ampula que contienen 1 000 000 de Unidades de antibiótico en polvo estéril; se disolvió en 2 ml. de agua esterilizada y se administró por vía endovenosa.

La dosis empleada fue de: 2 000 000 U. I.V. cada 4 horas.

Además se administró Tobramicina a dosis de 3 mg/Kg/día, dividida cada 8 horas, por vía intravenosa.

En aquellos enfermos en los cuales se sospechó la participación de gérmenes anaerobios, se utilizó Metronidazol.

A) CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION:

- CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1.- Pacientes de ambos sexos, cuya edad fuese entre 14 y 65 -- años.
- 2.- Sospecha clínica de ser portador de infección a cualquier nivel, a excepción del sistema nervioso central, sea por gérmenes gram positivos o gram negativos.
- 3.- Hospitalizado en la Unidad de Terapia Intensiva.
- 4.- Que su padecimiento infeccioso o sistémico, hiciese suponer una estancia mayor de 5 días en la Unidad de Cuidados-Intensivos.

- CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1.- Menores de 14 años y mayores de 65 años.
- 2.- Pacientes embarazadas.
- 3.- Infecciones del Sistema Nervioso Central (meningitis, encefalitis, absceso cerebral, etc.).
- 4.- Antecedentes de hipersensibilidad a las Penicilinas, Cefalosporinas o Aminoglucósidos.
- 5.- Pacientes cuya estancia en la U.T.I. hiciese suponer muerte durante las primeras horas de su ingreso.
- 6.- Falla orgánica múltiple.
- 7.- Tratamiento previo con otro tipo de antimicrobianos, por más de 72 horas o menos de 10 días.
- 8.- Sospecha o evidencia de insuficiencia renal aguda; diuresis menor de 500 ml. en 24 hrs., y creatinina sérica mayor de 3 mg/dl.

- CRITERIOS DE ELIMINACION:

- 1.- Fallecimiento durante las primeras 48 horas de tratamiento.
- 2.- Resistencia del germen, demostrado por cultivo y antibiograma.
- 3.- Presencia de reacciones indeseables.
- 4.- Traslado a otra Unidad Hospitalaria, que imposibilitase su seguimiento.

- 5.- Presencia de complicaciones tales como hipertensión arterial sistémica, con cifras tensionales diastólicas mayores de 110 mm Hg. 6 con edema agudo pulmonar, consecutivo a insuficiencia cardíaca.
- 6.- Desarrollo de falla orgánica múltiple durante el tratamiento.

B) ESQUEMA DE TRABAJO:

Se informó a los pacientes y/o familiares, de la naturaleza del estudio; del antibiótico y asociación de cada uno de los grupos del protocolo, 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 de estudio. Ante la incapacidad de éstos, firmó el familiar responsable.

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 72 horas y con un máximo de tratamiento de 12 días.

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-Kirby.

Se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio, antes durante y después del tratamiento, cada 72 horas: hemoglobina,

hematocrito, leucocitos totales y su cuenta diferencial; -- glucosa y creatinina. A todos los pacientes se les tomó diaria mente placa portátil de tórax anteroposterior y electrocardiograma.

D) CLASIFICACIONES:

El grado de infección se calificó de la siguiente manera:

- SEVERA:

Cuando durante el proceso infeccioso, existieron manifestaciones de bacteremia: hemocultivo positivo y alteraciones hemodinámicas atribuibles a la infección, que pusiera en peligro la vida del enfermo.

- MODERADA:

Aquellas infecciones que se acompañaron de alteraciones fisiológicas menos marcadas y/o alteraciones parenquimatosas limitadas.

- LEVE:

Infecciones que sólo produjeron fiebre, leucocitosis y molestias localizadas al sitio de infección.

Con el fin de valorar y calificar adecuadamente los resultados del estudio, se aplicaron las siguientes denominaciones:

- CURACION:

Si desaparecieron los síntomas y signos, y se negativizó el cultivo.

- MEJORIA:

Si el cultivo se negativizó y persistieron algunos de los síntomas o signos.

- SIN MEJORIA:

Si el cultivo persistió positivo y los signos y síntomas de la infección, siguieron siendo evidentes.

E) ANALISIS DE LOS DATOS:

Se describió el diagnóstico y sitio de infección, correlación entre el sitio de infección y severidad; enfermedades concomitantes, antibióticos administrados conjuntamente. Los gérmenes y sus asociaciones más frecuentes; sensibilidades a Sulbenicilina sódica, Penicilina sódica cristalina y Tobramicina. Número de pacientes que terminaron el tratamiento y efectividad de los tres esquemas antimicrobianos empleados en el protocolo.

Para el análisis estadístico, se utilizó la prueba de χ^2 , -- por tratarse de muestras pequeñas en cada grupo y valores no paramétricos.

VI. RESULTADOS

En el capítulo de material y métodos, se describieron las características de cada uno de los grupos: A, B y C.

El tiempo de evolución del proceso patológico, con o sin -- proceso infeccioso concomitante, que ameritó el ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva, previo a la administración del esquema antimicrobiano, en el grupo A, varió entre 2 horas y 40-días, con una media de 9.09 días; en el grupo B, fue de 1 a 22 días, con una media de 4.8 días y en el grupo C, la evolución--previa al ingreso al protocolo fue de 1 a 11 días, con una media de 4.09 días.

7 pacientes del grupo A habían recibido otro antimirobiano antes de entrar al estudio, y sólo un paciente del -- grupo B; 3 enfermos del grupo C, recibieron antibiótico previo.

Los sitios más frecuentemente infectados en el grupo A fueron: peritoneo 4 pacientes, piel y tejidos blandos 3 pacientes y tracto respiratorio 2 pacientes. En el grupo B: 9 pacientes--con infección de vías aéreas y en el C: 6 pacientes con infección del sistema respiratorio y 3 de piel y tejidos blandos.-- (Tabla I).

En el grupo A se calificaron 4 pacientes con infección moderada, 7 con severa y ninguno con leve. En el B, 3 leves, 6 moderadas y 2 severas. En el grupo C, un paciente se calificó --con infección leve, 7 con moderada y 3 con severa (Gráfica III)

La infección fue polimicrobiana en 7 pacientes del grupo A, en sólo 4 pacientes del grupo B y en 4 pacientes del C (Tabla-V).

La Klebsiella fue el germen más frecuentemente aislado en -- el grupo A: 7 pacientes, seguida del estafilococo 6 pacientes; en el grupo B lo fueron el Estafilococo y la Pseudomona con 6-- y 5 pacientes respectivamente y en el grupo C, la Klebsiella y

el Estafilococo con 5 pacientes cada uno (Gráfica IV).

El 76% de las cepas aisladas en el grupo A fueron resistentes a la Sulbenicilina. Entre los gérmenes aislados, la Pseudomona fue la más resistente (4/4), seguida de Klebsiella Sp. (6/7); mientras que el Estafilococo fue el más sensible (3/6). El 40% de las cepas sensibles, adquirieron resistencia durante el estudio. En el grupo B, el 100% de las cepas aisladas fueron resistentes a la Sulbenicilina, mientras que todas fueron sensibles a la Tobramicina y sólo una cepa de Pseudomona, inicialmente sensible, adquirió resistencia durante el tratamiento. En el grupo C, el 100% de las cepas fueron resistentes a la Penicilina sódica cristalina y 13.3% fueron resistentes a la Tobramicina; el 26.6% de las cepas inicialmente sensibles, adquirieron resistencia durante el tratamiento (Tabla VI).

En 7 pacientes del grupo A se utilizó además de la Sulbenicilina otro antibiótico, siendo el Metronidazol el más frecuente en 6 pacientes con sospecha de participación de gérmenes anaerobios. En los grupos B y C también se empleó Metronidazol, además del esquema antimicrobiano del protocolo, en 1 y 2 pacientes respectivamente.

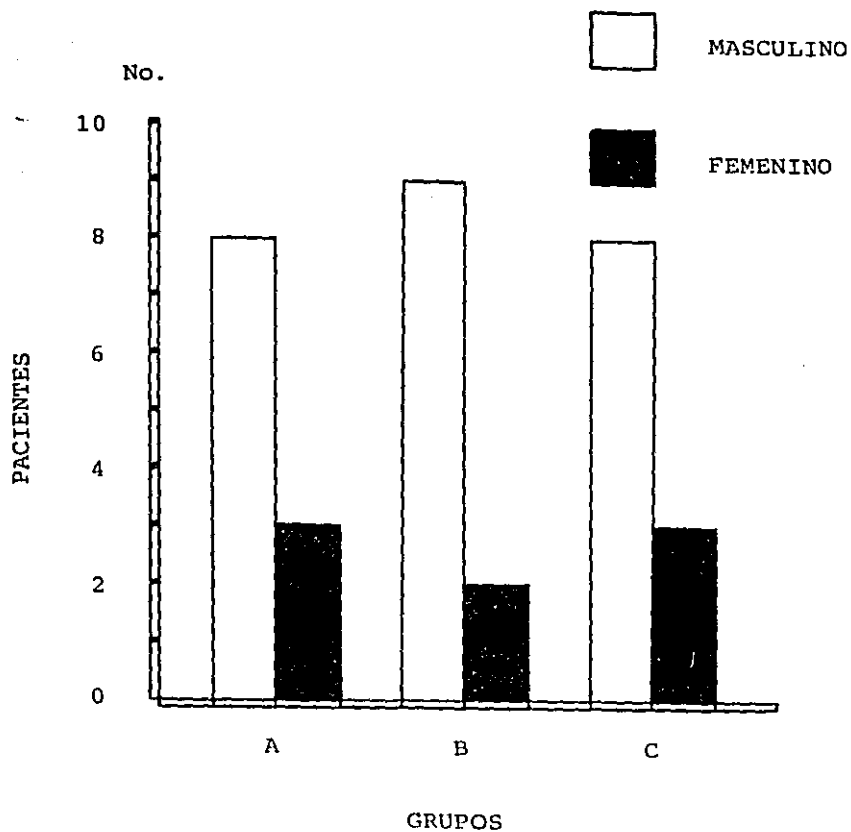
En el grupo A, se dió tratamiento completo a 3 pacientes, en los restantes se suspendió, en 7 enfermos por resistencia del germen y por mala respuesta clínica en un paciente. El promedio de días de tratamiento fue de 5.36. En el grupo B sólo un paciente no completó el esquema antimicrobiano, debido a que falleció por causas no imputables al proceso infeccioso en tratamiento; el promedio de días de tratamiento fue de 9.9 días. En el grupo C, 3 pacientes no completaron el protocolo, debido a que fallecieron, 2 de ellos, por causas atribuibles al proceso infeccioso.

En el grupo A, ningún paciente tuvo curación, sólo uno mejoría y 10 se catalogaron sin mejoría. En el grupo B, 2 pacientes con curación, 8 con mejoría y sólo uno sin mejoría.

En el grupo C, una curación, 3 con mejoría y 7 evolucionaron sin mejoría.

No se observaron reacciones adversas con el esquema antimicrobiano en los grupos A y B. En el grupo C, un paciente desarrolló insuficiencia renal, la cual fue atribuible a la conjunción de diversos factores, entre ellos, el empleo del aminoglucósido Tobramicina.

GRAFICA I

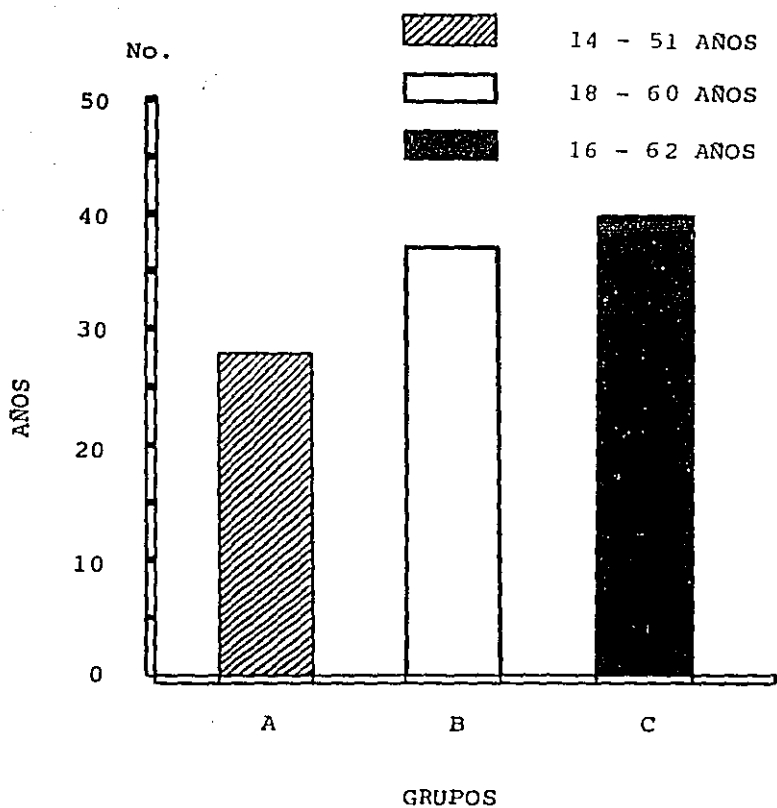
DISTRIBUCION POR SEXO

A = SULBENICILINA

B = SULBENICILINA + TOBRAMICINA

C = PENICILINA SODICA CRISTALINA + TOBRAMICINA

GRAFICA II

DISTRIBUCION POR EDAD

A = SULBENICILINA

B = SULBENICILINA + TOBRAMICINA

C = PENICILINA SODICA CRISTALINA + TOBRAMICINA

TABLA II

DIAGNOSTICO Y SITIO DE INFECCION

GRUPO A

No.	SEXO	EDAD (años)	DIAGNOSTICO INGRESO	SITIO INFECCION
1	MASCULINO	19	CIERRE DE COLOSTOMIA PROGRAMADO	PERITONEAL
2	FEMENINO	35	FRACTURA EXPUESTA	CUTANEA
3	FEMENINO	20	ENDOMETRITIS	GINECOLOGICO
4	MASCULINO	51	DIABETES MELLITUS DESCOMPENSADA	CUTANEA
5	MASCULINO	38	TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO	PULMONAR
6	FEMENINO	46	CRISIS HIPERTENSIVA	CUTANEA
7	MASCULINO	18	FRACTURA EXPUESTA	OSEA
8	MASCULINO	14	HERIDA PENETRANTE DE ABDOMEN	PERITONEAL
9	MASCULINO	17	HERIDA PENETRANTE DE ABDOMEN	PERITONEAL
10	MASCULINO	18	HERIDA PENETRANTE DE ABDOMEN	PERITONEAL
11	MASCULINO	23	POLITRAUMATIZADO	PULMONAR

TABLA III

DIAGNOSTICO Y SITIO DE INFECCION

GRUPO B

No.	SEXO	EDAD (años)	DIAGNOSTICO INGRESO	SITIO INFECCION
1	MASCULINO	60	CONTUSION ABDOMEN HEMONEUMOTORAX	PULMONAR
2	MASCULINO	23	H.I.P.C. TORAX CONTUSION PULMONAR	PULMONAR
3	MASCULINO	45	TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO	PULMONAR
4	MASCULINO	43	QUEMADURAS POR FUEGO DIRECTO	PULMONAR
5	MASCULINO	27	POLITRAUMATIZADO	PULMONAR
6	FEMENINO	56	POLITRAUMATIZADO	PULMONAR
7	FEMENINO	36	NEUMONIA BASAL INSUFICIENCIA CARDIA CA	PULMONAR
8	MASCULINO	60	INSUF. HEPATICA	PULMONAR
9	MASCULINO	20	H.P.A.F. EN TORAX Y ABDOMEN	PERITONEAL
10	MASCULINO	24	POLITRAUMATIZADO	PULMONAR
11	MASCULINO	18	H.P.A.F. REGION SUPRACLAVICULAR	CUTANEA

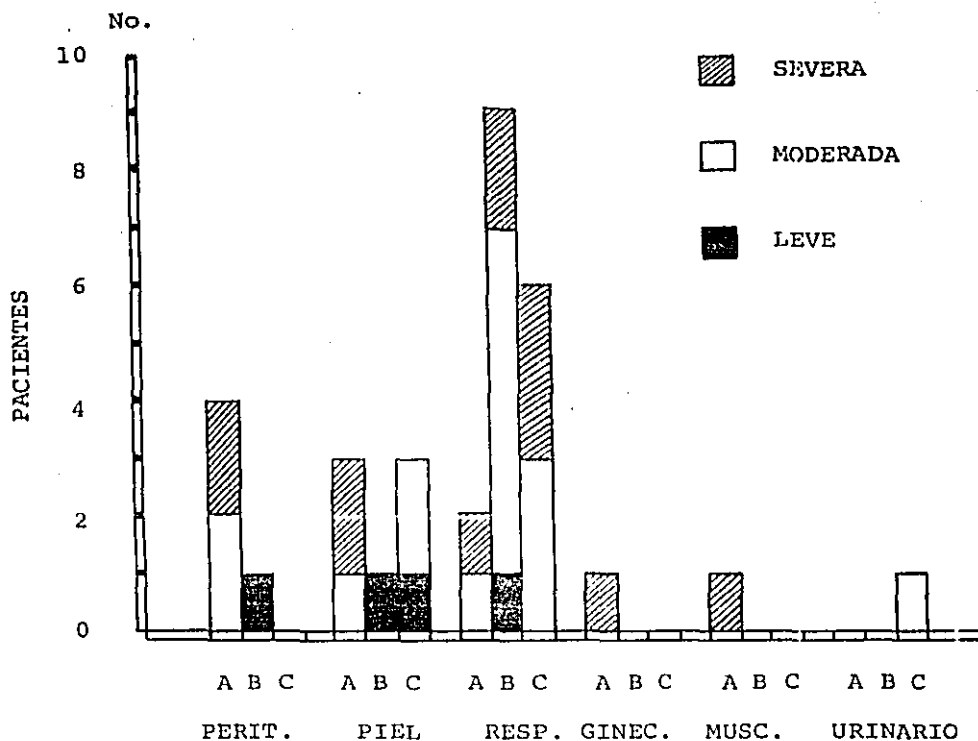
TABLA IV

DIAGNOSTICO Y SITIO DE INFECCION

GRUPO C

No.	SEXO	EDAD (años)	DIAGNOSTICO INGRESO	SITIO INFECCION
1	MASCULINO	42	TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO	PULMONAR
2	MASCULINO	16	POLITRAUMATIZADO	PULMONAR
3	MASCULINO	36	H.I.P.C. EN TORAX	CUTANEA
4	MASCULINO	60	QUEMADURA POR FUEGO DIRECTO	CUTANEA
5	MASCULINO	38	H.P.A.F. ABDOMEN Y EXTREMIDADES	CUTANEA
6	MASCULINO	62	INSUF. HEPATICA	PULMONAR
7	FEMENINO	39	HEPATITIS	URINARIO
8	FEMENINO	53	INSUF. CARDIACA ASMA BRONQUIAL	PULMONAR
9	FEMENINO	23	H.I.P.C. EN CUELLO Y TORAX	PULMONAR
10	MASCULINO	25	INSUF. CARDIACA ALCOHOLISMO	PULMONAR
11	MASCULINO	46	ULCERA DUODENAL PERFORADA	PERITONEAL

GRAFICA III

SEVERIDAD Y SITIO DE INFECCION

A = SULBENICILINA

B = SULBENICILINA + TOBRAMICINA

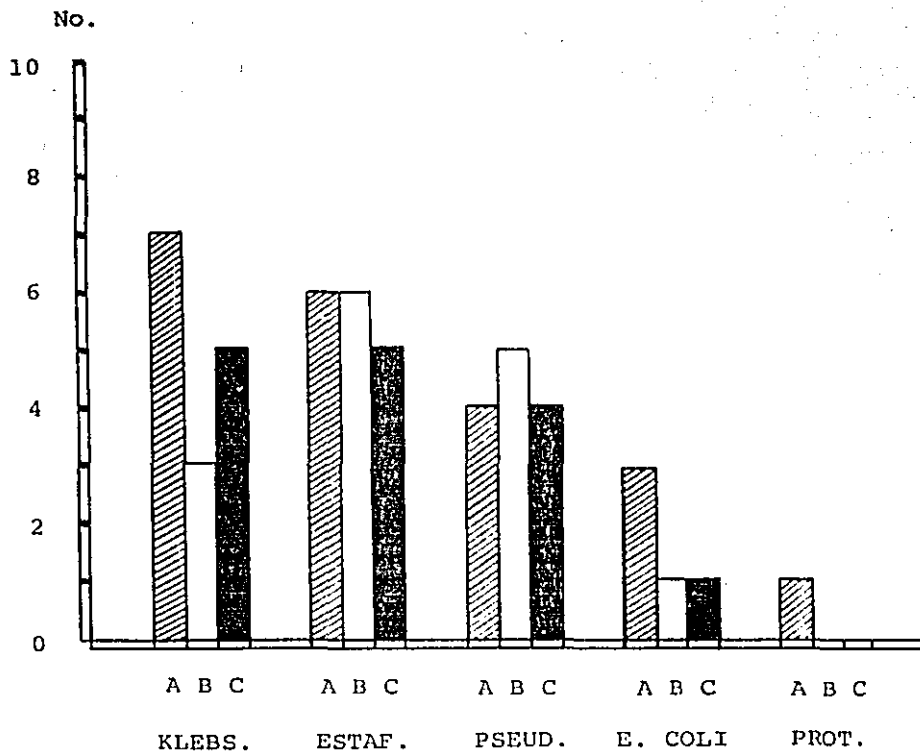
C = PENICILINA SODICA CRISTALINA + TOBRAMICINA

TABLA I

SITIO DE INFECCION PARA CADA GRUPO

SITIO GRUPO	PERITONEO	PIEL Y TEJIDOS	RESPIRAT.	GINECOL.	MUSCULO ESQ.	URINARIO
A	4	3	2	1	1	-
B	1	1	9	-	-	-
C	1	3	6	-	-	1
TOTAL	6	7	17	1	1	1

GRAFICA IV

GERMENES AISLADOS EN CADA GRUPO

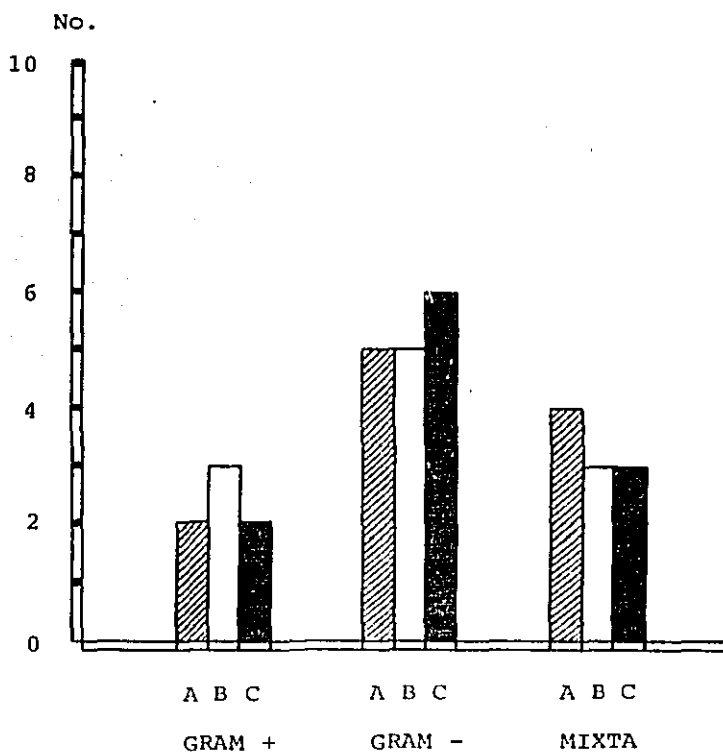
A = SULBENCILINA

B = SULBENICILINA + TOBRAMICINA

C = PENICILINA SODICA CRISTALINA + TOBRAMICINA

GRAFICA V

FRECUENCIA DE INFECCIONES SEGUN TINCION
DE GRAM



A = SULBENICILINA

B = SULBENICILINA + TOBRAMICINA

C = PENICILINA SODICA CRISTALINA + TOBRAMICINA

TABLA V

GERMENES Y SU ASOCIACION MAS FRECUENTE

GERMEN	GRUPO		
	A	B	C
E. COLI	2	1	1
PSEUDOMONA A.	-	2	1
KLEBSIELLA Sp.	-	1	3
ESTAFILOCOCO A.	2	3	2
KLEBSIELLA / PSEUDOMONA	2	1	1
KLEBSIELLA / ESTAFILOCOCO	2	1	1
PSEUDOMONA / ESTAFILOCOCO	-	2	2
KLEBSIELLA / PROTEUS / PSEUDOMONA	1	-	-
KLEBSIELLA / ESTAFILOCOCO / PSEUDOMONA	1	-	-
KLEBSIELLA / ESTAFILOCOCO / E. COLI	1	-	-
TOTAL	11	11	11

TABLA VI

SENSIBILIDAD DE LAS CEPAS EN AMBOS GRUPOS

SENS. GERMEN	GRUPO A		GRUPO B				GRUPO C			
	SULBEN.		SULBEN.		TOBRA.		P.S.C.		TOBRA.	
	RES.	SEN.	RES.	SEN.	RES.	SEN.	RES.	SEN.	RES.	SEN.
KLEBSIELLA	6	1	3	-	-	3	5	-	1	4
ESTAFILOCOCO A.	3	3	6	-	-	6	5	-	-	5
PSEUDOMONA	4	-	5	-	-	5	4	-	1	3
E. COLI	2	1	1	-	-	1	1	-	-	1
PROTEUS	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	16	5	15	0	0	15	15	0	2	13

TABLA VII

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

GRUPO RESULTADO	A	B	C
CURACION	0	2	1
MEJORIA	1	8	3
SIN MEJORIA	10	1	7
TOTAL	11	11	11

VII. DISCUSION

Las infecciones continúan siendo una causa mayor de morbilidad y mortalidad en la Unidad de Terapia Intensiva, afectando al 25% de los pacientes ingresados. La infección adquirida dentro del Hospital, contribuye significativamente a estos resultados.

La infección hospitalaria es aquella que tiene lugar durante la hospitalización del paciente y que no estaba presente, - ni se encontraba en período de incubación en el momento del ingreso. Debe ser potencialmente prevenible, y de presentarse la infección después de ser dado de alta el enfermo, debe estar relacionada con el período de incubación.

Si apareciera un proceso infeccioso en un sitio diferente, en el mismo paciente, producido por los mismos microorganismos de la infección primaria, se considerará como infección hospitalaria, siempre y cuando sea favorecida por maniobras o acciones diagnósticas o terapéuticas y no esté relacionada con la historia natural de la enfermedad. De igual manera, la presencia de otras bacterias, diferentes a las reportadas al principio de la infección nosocomial, se registrará como una nueva - infección hospitalaria (16).

La mayoría de las infecciones que son causa de ingreso y defunción en la Unidad de Cuidados Intensivos, son ocasionadas por bacterias gram negativas. En la actualidad, los antibióticos de elección contra estos gérmenes son los aminoglucósidos-asociados a un betalactámico; sin embargo, con frecuencia 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 bacterias gram

negativas en cultivos aislados en laboratorio, en prevenir infecciones posquirúrgicas (18) y en el tratamiento de infecciones severas (19).

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 la ciudad de México, D.F., encontró una excelente respuesta antibacteriana con el empleo de Sulbencilina, al curar 25 de 30 pacientes (20). Sáenz en otro trabajo llevado a cabo en Monterrey, Nuevo León, México, en 50 pacientes con infecciones severas, reportó que la Sulbencilina fue efectiva en 43 casos (86%), inefectiva en 3 y en los 4 restantes, no evaluable, por defunción debida a complicaciones del cuadro clínico inicial (19).

En el presente estudio, no se realizó comprobación estadística sobre la distribución de sexo y edad, puesto que estos factores, no se consideraron importantes en la inducción de cambios en la evolución de los pacientes. Se efectuó una prueba de χ^2 , para comprobar la significancia en la diferencia de la distribución del sitio de infección y de los gérmenes encontrados para cada grupo. La prueba no mostró significancia para tal diferencia, ni en los sitios de infección, ni para los gérmenes implicados. Las resistencias y sensibilidades a la Sulbencilina, Tobramicina y Penicilina sódica cristalina, cuando se utilizaron solos o en combinación, resultaron sin diferencia significativa.

La distribución de gérmenes y su asociación más frecuente para cada grupo, no resultaron significativamente diferentes; como tampoco lo fueron la frecuencia de infección, según la clasificación en gram negativos, gram positivos y mixta.

A igual que en otros estudios (21), el peritoneo fue el sitio más frecuentemente infectado en los pacientes del grupo A, sin embargo, en los otros dos grupos lo fue el tracto respiratorio, lo cual se explica por la elevada incidencia de pacientes politraumatizados que ingresan a las Unidades de Terapia Inten-

siva de los Hospitales de Urgencias de la D.G.S.M.D.D.F. y que a su ingreso o durante su evolución, requieren de apoyo -- ventilatorio.

Al comparar la diferencia de los niveles de curación, que afectaron a los miembros de cada grupo, se encontró significancia estadística entre los grupos A (Sulbenicilina) y B (Sulbenicilina + Tobramicina) ($p < 0.005$) y entre los grupos B y C -- (Tobramicina + Penicilina sódica cristalina) ($p < 0.025$) y no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre -- los grupos A y C, concluyéndose, que la asociación Sulbenicilina más Tobramicina fue efectiva en el tratamiento de infecciones en pacientes en estado crítico, observándose un efecto sinérgico entre ambas drogas.

De los resultados obtenidos se infiere, que tanto la Sulbenicilin sódica, como la asociación Penicilina sódica cristalina más Tobramicina no fueron efectivas en el control de las infecciones; la posible explicación puede estar en relación, a -- que en los sitios en donde se efectuó la investigación, es --- práctica común la utilización rutinaria de Penicilina sódica -- cristalina, frecuentemente asociada a Gentamicina, en aquellos enfermos sospechosos de ser portadores de proceso infeccioso o con riesgo de contraerlo. Pensamos que esa conducta, pudo haber dado como consecuencia, el desarrollo de resistencia a la Penicilina e impedir el sinérgismo con el aminoglucósido, por interferencia en la absorción.

En relación a la Sulbenicilina sódica, pensamos que la poca sensibilidad encontrada, está también en relación al desarrollo de resistencia cruzada, inducida por el empleo de la Penicilina sódica cristalina, al que ya se hizo referencia. Los -- buenos resultados obtenidos en su asociación con la Tobramicina, posiblemente estén en relación al incremento en la dosis y de la técnica de administración.

Nuestros resultados difieren de los reportados por Díaz de-

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

León (20) en nuestro país. Esto puede estar en relación al tiempo transcurrido y a la diferencia en la población estudiada.

La mala respuesta a la Sulbenicilina sódica aislada y la nula sensibilidad en el grupo en que se asoció a la Tobramicina, parece sugerir, que en el momento actual la utilización de Sulbenicilina en forma aislada, e incluso a dosis elevadas, no ofrece suficiente protección para enfermos graves, portadores de infecciones moderadas o severas.

VIII. CONCLUSIONES

- 1.- La Infección es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las Unidades de Terapia Intensiva.
- 2.- Los gérmenes gram negativos, son los agentes patógenos más-frecuentes en las infecciones detectadas en la U.T.I.
- 3.- La asociación Sulbenicilina sódica con Tobramicina fue eficaz en el tratamiento de infecciones en pacientes en estado crítico.
- 4.- Existe sinergismo bactericida entre el antibiótico betalactámico Sulbenicilina sódica y el aminoglucósido Tobramicina.
- 5.- La Sulbenicilina sódica, como antibiótico único, así como - la asociación Penicilina sódica cristalina con Tobramicina, no fueron efectivos en el control de las infecciones de los pacientes que se estudiaron.
- 6.- La Sulbenicilina sódica fue bien tolerada, sin presentar -- reacciones adversas, durante el período de observación del- protocolo.

IX, RESUMEN

La infección es un problema significativo en el manejo de - pacientes dentro de la Unidad de Terapia Intensiva y permanece como una causa mayor de morbilidad y mortalidad.

Con el fin de valorar la efectividad de una Penicilina semi sintética, la Sulbenicilina sódica, se estudiaron pacientes -- que ingresaron consecutivamente a las Unidades de Terapia In - tensiva de los Hospitales de Urgencias del Departamento del -- Distrito Federal, de octubre de 1985 a noviembre de 1986; to - dos en estado crítico y que al ingreso, o durante su evolución, presentaron evidencia de infección en algún sitio, a excepción del Sistema Nervioso Central. De manera randomizada, los paci - entes se dividieron en 3 grupos de 11 individuos cada uno: gru - po A: se utilizó Sulbenicilina sódica como antibiótico único; - grupo B: se administró Sulbenicilina sódica, asociada a Tobramicina y grupo C: Penicilina sódica cristalina más Tobramicina.

Al comparar los niveles de curación, que afectaron a los -- miembros de cada grupo, se encontró significancia estadística, , entre el grupo que recibió la asociación Sulbenicilina sódica con Tobramicina y los otros dos grupos; siendo este esquema antimicrobiano efectivo en el tratamiento de infecciones en pa - cientes en estado crítico.

El empleo único de Sulbenicilina, así como la asociación de Penicilina sódica cristalina con Tobramicina, no fueron eficaces en el control de las infecciones del grupo en estudio.

X. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Zimmerli W. Impaired host defense mechanisms in intensive-care unit patients, *Intens Care Med* 1985; 11:174.
- 2.- Peredo LV. Infecciones adquiridas por pacientes hospitalizados. Etiología y formas clínicas, *Rev Med IMSS (Mex)* --- 1981; 19: 87.
- 3.- Brown RB, Hosmer D. Chen HC. A comparison of infections in different ICU's within the same hospital, *Crit Care Med* -- 1985; 13: 472.
- 4.- Shoemaker, Thompson, Holbrook. *Tratado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*, 1a. Ed. Panamericana, 1985: 647.
- 5.- Donowitz LG, Wenxzel RP. High risk of hospital acquired infection in the ICU patient. *Crit Care Med* 1982; 6: 355.
- 6.- Maki DG. Infection control in intravenous therapy. *Ann Int Med*, 1973; 79:867.
- 7.- Pechere JC, Dugal R. Clinical pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics *Clin Pharm* 1979; 4: 170.
- 8.- Blumberg PM, Strominger JL. Interaction of penicillin with the bacterial cell: penicillin-binding proteins and penicillin-sensitive enzymes. *Bacteriology Rev*, 1974; 38: 291.
- 9.- Gardner P, Provine HT. *Manual of Acute Bacterial Infections*. 2a. Ed. Boston: Little Brown and Company, 1984: 230.

- 10.- Kagan. Antimicrobial Therapy. 3a. Ed, WB Saunders and Co. 1980: 27.
- 11.- Andersen R. Infections asa problem in the Intensive Care-Unit. Scand J Gastroent, 1984; 19 Suppl. 90: 35.
- 12.- Palacios M. Valoración clínica de Sulbenicilina sódica en el tratamiento de infecciones por gérmenes gram negativos reporte preliminar. Tesis recepcional, 1985.
- 13.- Kjellander J, Lanner A, Norrby R. Bacteriological and clinical studies of Sulbenicillin. Scand J Infect Dis, 1978; 10: 235.
- 14.- Mathewson H. The war on Pseudomonas. Resp Care, 1984; 29: 59.
- 15.- Bubrick MP. Antibiotics for intraabdominal sepsis. Post -graduate Med, 1984; 75: 237.
- 16.- R. Espinoza, J Muñoz. Cuidados Intensivos en Infectología la. Ed. Continental, 1985: 220.
- 17.- Gardner P, Provine HT. Manual of acute bacterial infections. 2a. Ed. Boston: Little, Brown and Co., 1984: 230.
- 18.- Matsuura R, Yamaguchi K, Masuda M. Clinical studies on -- theprevention of postoperative infection. Japanese J Clin Exper Med, 1974; 51: 1744.
- 19.- Saenz AC. Sulbenicilina sódica en el tratamiento de infec ciones severas. Investigación médica internacional, 1979; 6: 222.

- 20.- Díaz de León PM, López FP, Juárez DN. Sulbenicilina sódica en el tratamiento de infecciones severas. *Investigación médica internacional*, 1984; 11: 53.
- 21.- Villazón SA. Sepsis abdominal: Fisiopatología y prevención. *Rev Mex MCTI*, 1979; 1: 47.