

1209  
2 ej 145



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
I.S.S.S.T.E.

## UTILIDAD DE LA CEFTAZIDIMA EN LA SEPSIS INTRA-ABDOMINAL

### TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE  
CIRUGIA GENERAL  
P R E S E N T A :  
DR. JESUS GALDINO XOCHIHUA OCHOA

Asesor de Tesis:

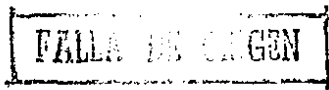
DR. JORGE LUIS ECHEVERRIA ROBLETO



ISSSTE

MEXICO, D. F.

1989





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.

## INTRODUCCION

Se define como sepsis intra-abdominal al proceso infeccioso que involucra a la cavidad peritoneal. Incluye diversos procesos morbosos que reflejan la interacción del organismo con los microbios y sus productos. La lesión microbiana casi siempre se debe a bacterias que colonizan la luz intestinal. Con frecuencia, como lo indica el nombre de sepsis, la infección es el problema principal (1).

El cuadro clínico es muy variable, dependiendo de la severidad del proceso séptico, considerando como sepsis leve aquella en la cual la infección queda localizada en su sitio de origen; moderada cuando la infección se disemina dentro de la cavidad peritoneal sin repercusión multisistémica y severa cuando existe una peritonitis generalizada acompañada de falla orgánica múltiple.

Para obtener un éxito en el tratamiento, se requiere principalmente de una limpieza y eliminación rápida y permanente del patógeno, lo que se realiza por medios mecánicos durante el acto quirúrgico y con agentes antimicrobianos adecuados (2).

El tratamiento con antimicrobianos debe iniciarse tan pronto como se hace el diagnóstico de sepsis intra-abdominal, aún antes de

obtenerse resultados de cultivo. La respuesta a la administración de los diferentes antimicrobianos han sido diversos y aún no se ha determinado cual sea el mejor (3).

Una opción terapéutica es la Ceftazidima, cefalosporina de tercera generación cuya fórmula molecular es  $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ ; que presenta las siguientes características farmacocinéticas:

- a) Absorción rápida y eficaz después de su aplicación parenteral lo que produce elevados niveles en suero (4).
- b) Una vida sérica media relativamente larga (1.7-2 hrs.), asociada con una tasa moderada de excreción (5).
- c) Baja unión a proteínas, de forma que la máxima cantidad del fármaco esté disponible en todo el organismo.
- d) Gran volumen de distribución y excelente penetración a los lugares de infección.
- e) Excreción biliar insignificante (se excreta casi totalmente por filtración glomerular renal).
- f) Estabilidad metabólica que asegura una cinética y eficacia terapéutica consistente.

En ensayos clínicos se han encontrado las siguientes propiedades de la Ceftazidima:

I Posee una amplia actividad antibacteriana frente a gérmenes ae-

- robios gram positivos y gram negativos, incluyendo Pseudomona - Aeruginosa (6,7).
- II Puede ofrecer ventajas en comparación con regímenes terapéuticos estándar (8).
- III Es una cefalosporina resistente a las Beta Lactamasas, con un - amplio espectro de actividad (9).
- IV Ha sido administrada a pacientes con insuficiencia renal moderada sin ningún efecto nefrotóxico, aunque se prolonga su vida media (10).

## HIPOTESIS

Nuestra hipótesis de trabajo es que la Cefotaxidima es superior a la asociación antimicrobiana Ampicilina-Gentamicina en el control de la sepsis intra-abdominal.

## OBJETIVO

Determinar si la Cefotaxidima es más eficaz que la combinación de Ampicilina-Gentamicina en el control de la sepsis intra-abdominal, para disminuir el índice de morbi-mortalidad.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, abierto y comparativo en el Hospital Regional "20 de Noviembre" del ISSSTE, en el período — comprendido del 1 de marzo al 31 de octubre de 1988.

Se incluyeron pacientes con sepsis intra-abdominal mayores de 15 y menores de 80 años, que fueron intervenidos quirúrgicamente excluyendo aquellos que refirieron historia de hipersensibilidad al (os) antimicrobiano (s) elegido (s) y aquellos que recibieron algún esquema antimicrobiano previo (48 hrs. antes) con buena respuesta. Se eliminaron del estudio los pacientes que por causas diversas se les suspendió el (os) antimicrobiano (s) antes de valorar los resultados.

Se captaron un total de 58 pacientes que reunieron los criterios de inclusión, excluyéndose 7 por referir historia de hiper—sensibilidad a la penicilina y se eliminaron 11 por suspensión del esquema antimicrobiano antes de los 5 días de tratamiento, quedando un total de 40 pacientes, los cuales fueron divididos en forma e—quitativa en 2 grupos:

### Grupo I:

Constituido por 20 pacientes a los cuales se les administró Ceftazi

dina de 1 a 2 grs. I.V. cada 12 hrs.

Grupo II:

Constituido por 20 pacientes a los cuales se les administró una combinación de Ampicilina 1 gr. I.V. cada 6 hrs. y Gentamicina 80 mgs. I.V. cada 8 hrs.

La distribución de los pacientes se realizó de la siguiente manera: En el grupo I se incluyeron aquellos que ingresaron en las guardias de los autores y en el grupo II, los que ingresaron en las demás guardias, independientemente de las características de los pacientes.

En ambos grupos y ante la sospecha de flora anaeróbica se - agregó Metronidazol en dosis de 400 mgs. I.V. cada 8 hrs.

La duración del tratamiento fué de 5 a 10 días de acuerdo a la respuesta clínica.

Durante el transoperatorio se tomó una muestra del contenido presente en la cavidad peritoneal para cultivo.

La administración del (os) antimicrobiano (s) se inició desde el momento en que se hizo el diagnóstico clínico de sepsis intra abdominal.

Las variables que se tomaron en cuenta para éste estudio - fueron las siguientes: Edad, sexo, días de estancia hospitalaria, -

riesgo quirúrgico, leucocitosis y bacteriemia pre y post-operatoria, - duración del tratamiento, dosis administrada, diagnóstico transoperatorio, operación realizada, microorganismos aislados, grado de sepsis, respuesta al tratamiento, complicaciones post-operatorias, efectos secundarios y mortalidad post-operatoria.

La evolución post-operatoria se valoró diariamente mientras el paciente permaneció hospitalizado y a través de la consulta externa, una vez que el paciente fué egresado.

Los criterios utilizados para valorar la respuesta clínica al tratamiento (11), fueron los siguientes:

**CURACION (excelente):**

Al concluir el esquema antimicrobiano no se encontraron signos ni síntomas de la infección original.

**MEJORIA (bueno):**

Disminución de los signos y síntomas, pero sin eliminación completa de la infección.

**REINFECCION (regular):**

Después de una mejoría inicial en los hallazgos, se observó empeoramiento al concluir el tratamiento.

**FRACASO (malo):**

No hubo reacción discernible al tratamiento.



Los métodos estadísticos empleados para el análisis de datos fueron en base a la aplicación de la "t" de Student y chi cuadrada.

## RESULTADOS

De los 40 pacientes estudiados, 26 fueron del sexo masculino y 14 del sexo femenino, con una edad promedio de 42.4 años en el grupo I y de 42.5 años en el grupo II, con una desviación estándar de 19.6 y 18.9 respectivamente. Los días de estancia en el grupo I fué de 23 días y en el grupo II, de 25.5 días, con una desviación estándar de 29.1 y 30.2 respectivamente. El riesgo quirúrgico preoperatorio de acuerdo a la clasificación de Goldman fué similar en ambos grupos. Las cifras de leucocitos preoperatorios fué en promedio, para el grupo I, de 14,600 y para el grupo II, de 13,650 y las cifras post-operatorias fueron de 10,150 y 9,930 respectivamente, sin diferencia estadísticamente significativa. Las cifras de bandemia preoperatoria, en el grupo I, fué en promedio, de 6.5% y en el grupo II, de 5.6% y las cifras post-operatorias fueron de 0.45% y 1.8% respectivamente, sin diferencia estadística. La duración del tratamiento fué, para el grupo I, de 9.2 días, con una dosis prome-

dío total de 23.4 grs. de ceftazidima y para el grupo II, de 10.5 - días con una dosis promedio de 41 grs. de Ampicilina y 2.46 grs. - de Gentamicina como dosis total.

Las causas más frecuentes de sepsis fueron, en el grupo I, la apendicitis aguda perforada y los abscesos residuales secundarios a necrosis pancreáticas o fístulas enterocutáneas y en el grupo II, la perforación intestinal y la apendicitis aguda perforada - (cuadro I).

Los procedimientos quirúrgicos realizados variaron ampliamente de acuerdo a los hallazgos transoperatorios, sobresaliendo en el grupo I, apendicectomía, colecistectomía, cierre primario de úlcera duodenal, lavado quirúrgico con drenaje de abscesos y necrosectomía pancreática y en el grupo II, la resección intestinal con anastomosis T-T, apendicectomía y lavado quirúrgico con drenaje de abscesos (cuadro II).

Los resultados de cultivo de las muestras tomadas en el transoperatorio fueron positivos en todos los pacientes, reportándose con mayor frecuencia los siguientes microorganismos: E. Coli, Klebsiella, Staphylococcus, Pseudomona, Citrobacter y Enterobacter y la sensibilidad de dichos microorganismos, determinado por el método de microdilución se muestra en el cuadro III.

En relación a la severidad de la sepsis ambos grupos fueron homogéneos y la respuesta global al tratamiento fué para el grupo I excelente en el 70%, buena en el 15%, regular en el 15% y mala en el 10% y para el grupo II, la respuesta fué excelente en el 30%, buena en el 50%, regular en el 15% y mala en el 15% (cuadro IV y V)

Tomando en cuenta el grado de severidad de la sepsis intra-abdominal se obtuvieron los siguientes resultados:

#### SEPSIS LEVE:

En el grupo I, la respuesta fué satisfactoria (excelente y buena) - en el 100% y no satisfactoria (regular y mala) en el 0% y en el grupo fué de 87.5% y 12.5% respectivamente ( $p < 0.05$ ).

#### SEPSIS MODERADA:

En el grupo I, fué satisfactorio en el 88.9% y no satisfactorio en el 11.1% y en el grupo II fué de 100% y 0% respectivamente ( $p > 0.05$ )

#### SEPSIS SEVERA:

En el grupo I fué satisfactoria en el 60% y no satisfactoria en el 40% y para el grupo II fué de 25% y 75% respectivamente ( $p > 0.05$ ).

Los efectos secundarios atribuibles a la Ceftazidina fueron flebitis en 2 pacientes y en el grupo tratado con Ampicilina-Gentamicina no se observaron efectos secundarios ni clínica ni laboratorialmente.

La mortalidad global fué del 5% (2 pacientes) uno por insuficiencia cardiaca y otro por falla orgánica múltiple, ocurriendo éstas en el grupo I.

## DISCUSION

La sepsis intra-abdominal es una afección que requiere, la mayoría de las veces de un manejo quirúrgico oportuno, asociado a regimenes terapéuticos con antimicrobianos que son utilizados en gran parte en forma empírica, por la necesidad de instituir un tratamiento temprano. En nuestro Hospital el régimen antibiótico estándar para el tratamiento de la sepsis intra-abdominal suele consistir en la administración de una asociación de un aminoglucósido y Ampicilina, asociado o no a un antianaerobio como Metronidazol o Clindamicina con buenas tasas de curación hasta en un 80%. Sin embargo por las propiedades tóxicas de los aminoglucósidos (12), se han desarrollado las nuevas generaciones de antibióticos Beta-lactámicos de amplio espectro con buenos resultados, baja toxicidad y fácil posología.

Los resultados obtenidos nos indican que la Cefotaxima es útil para el control de la sepsis intra-abdominal ya que la respues

ta fué satisfactoria en el 85% de los pacientes, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura (13,14,15,16,17), sin embargo no podemos concluir que éste antimicrobiano sea superior a la combinación de Ampicilina-Gentamicina ya que los resultados fueron satisfactorios en el 80% y las diferencias no son estadísticamente significativas.

En relación a las complicaciones postoperatorias, éstas fueron más frecuentes en el grupo tratado con Ampicilina-Gentamicina, con 15 pacientes complicados y sólo 8 en el grupo tratado con Ceftazidima ( $p < 0.05$ ).

Los efectos secundarios observados con la administración de Ceftazidima fueron, flebitis en 2 pacientes, sin embargo, se comprobó que el medicamento se administró a mayor velocidad de lo indicado.

Los resultados no satisfactorios de la Ceftazidima, se presentaron en pacientes con fistula enterocutánea de alto gasto, que pudiera ser la causa de la persistencia del proceso séptico y una de las defunciones ocurrida en este grupo no se relacionó con el proceso infeccioso.

## CONCLUSIONES

1. La Ceftazidima es Útil para el control de la sepsis intra-abdominal.
2. No es estadísticamente superior en sepsis moderada y severa.
3. Los efectos secundarios son mínimos.
4. En la sepsis leve la Ceftazidima es superior a la combinación de Ampicilina-Gentamicina.
5. Las infecciones de herida quirúrgica son menos frecuentes con — Ceftazidima que con Ampicilina-Gentamicina.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CUADRO I: Relación de padecimientos diagnosticados  
transoperatoriamente en ambos grupos.

PADECIMIENTOS	No. DE PACIENTES	
	I	II
Apendicitis Aguda Perforada	08	06
Perforación de Intestino Delgado	01	07
Absceso Intraabdominal Residual	02	02
Necrosis Pancreática con Absceso Residual	02	00
Úlcera Duodenal Perforada	02	02
Peritonitis Biliar	02	00
Salpingooforitis Piógena	02	00
Perforación Traumática de Colon	01	00
Perforación Cecal por Apendicitis	00	02
Dehiscencia de Muñón Duodenal	00	01
TOTAL	20	20

CUADRO II: Procedimientos quirúrgicos realizados en pacientes de ambos grupos.

OPERACION REALIZADA	No. DE PACIENTES	
	I	II
Apendicectomía	08	06
Resección Intestinal Anastomosis I-I	01	07
Lavado Quirúrgico Drenaje de Abscesos	02	03
Necrosectomía Pancreática	02	00
Cierre Primario de Úlcera Duodenal	02	02
Colecistectomía	02	00
Histerectomía + S.O.B. *	01	00
Salpingooforectomía Unilateral	01	00
Hemicolectomía Derecha	01	02
TOTAL	20	20

\* Salpingooforectomía Bilateral



CUADRO III: Resultado de cultivos y su sensibilidad.

MICROORGANISMOS	No. PACIENTES		SENSIBILIDAD MCG/ML.		
	I	II	CEFTAZIDIMA	AMPICILINA	GENTAMICINA
E. Coli	09	12	02-08	08-16	01-08
Klebsiella	03	04	02-04	04-08	08-16
Pseudomona	03	04	02-16	>16	04-08
Staphylococcus	03	03	02-08	>16	05-08
Streptococcus	06	00	08-16	.5-02	04-08
Citrobacter	03	03	16-32	>16	02-04
Enterobacter	01	04	02-16	>16	.5-02
Clostridium	02	00	04-16	>16	>08
Proteus	01	01	02-08	>16	.5-02
Bacteroides	01	00	04-16	>16	>08
Morganella	01	00	04-08	08-16	.5-08
Serratia	00	01	08-32	08-16	01-08

RANGO DE SENSIBILIDAD EN MCG/ML.

Ceftazidima	02	04	08	16	32		
Ampicilina	0.25	0.5	01	02	04	08	16
Gentamicina	0.5	01	02	04	08		

**CUADRO IV: Respuesta clínica de Ceftazidima de acuerdo al grado de sepsis intra-abdominal.**

GRADO DE SEPSIS	NUMERO DE PACIENTES	RESULTADOS			
		EXCELENTE	BUENO	REGULAR	MALO
Leve	6	5 (83.3%)	1 (16.6%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Moderada	9	7 (77.7%)	1 (11.1%)	0 ( 0.0%)	1 (11.1%)
Severa	5	2 (40.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)
<b>T O T A L</b>	<b>20</b>	<b>14 (70.0%)</b>	<b>3 (15.0%)</b>	<b>1 ( 5.0%)</b>	<b>2 (10.0%)</b>

**CUADRO V: Respuesta clínica de la asociación Ampicilina-Gentami-  
de acuerdo al grado de sepsis intra-abdominal.**

GRADO DE SEPSIS	NUMERO DE PACIENTES	RESULTADOS			
		EXCELENTE	BUENO	REGULAR	MALO
Leve	8	4 (50.0%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	0 ( 0.0%)
Moderada	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Severa	4	1 (25.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 (75.0%)
<b>T O T A L</b>	<b>20</b>	<b>6 (30.0%)</b>	<b>10 (50.0%)</b>	<b>1 ( 5.0%)</b>	<b>3 (15.0%)</b>

CUADRO VI: Relación de complicaciones presentadas en  
pacientes de ambos grupos.

COMPLICACIONES	No. DE PACIENTES	
	I	II
Infección de Herida Quirúrgica	03	08
Absceso Residual	00	02
Fístula Enterocutánea	02	02
Fístula Duodenal	01	00
Atelectasia Pulmonar	00	01
Neumonía	00	01
Derrame Pleural	01	01
TOTAL	07	15

## REFERENCIAS

1. Wilson SE, Finegold SM, Williams RA: Intra-Abdominal Infection. 1st.Ed. pags. 34-47, Mc Graw Hill UCLA USA, 1987.
2. Gutierrez SC, Arrubarrena AV: Fisiopatología Quirúrgica del Aparato Digestivo. 1ra. Ed. Pags. 372-385, Manual Moderno, México, DF, 1988.
3. Huttunen R, Laitinen S, Mokka R, Stahlberg M, Kairaluoma M, Herva E: Comparison of metronidazole with clindamycin-gentamycin combination in the prevention of infectious complications after elective colonic surgery. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae* 1982; 71:317-20.
4. Wittmann DH: Antibiotic concentrations in peritoneal fluid during the vulnerable period of abdominal operation as rationale basis for prophylaxis of infections. *European Surgical Research* 1984;27:15-16.
5. Harding SM, Harper PB: *Infection*. Suppl 1, 1983;11:49-53.

6. Harper PB: The in-vitro properties of ceftazidime. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Suppl. B, 1981;8:5-13.
7. Phillips I, Warren C, Shannon K, King A, Hanslo K: Ceftazidime in vitro antibacterial activity and susceptibility to  $\beta$ -lactamases compared with that of ceftazidime, maxilactam and other  $\beta$ -lactam antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, - Suppl. B, 1981;8:23-31.
8. Warns H, Lode H, Harnoss CM, Kemmerich B, Koeppe P, Wagner J: Multiple dose pharmacokinetics and therapeutic results with -- ceftazidime. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Suppl. A, - 1983;12:235-40.
9. Neu HG: The new Beta-lactamase stable cephalosporins. *Annals - of Internal Medicine* 1982;97:408-19.
10. Norrby GR, Burman LA, Linderholm H, Trollfors B: Ceftazidime: pharmacokinetics and effects on the renal function. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1982;10:199-206.

11. Muller E, Heinkelein J: Comparación de ceftazidima y cefotaxima en el tratamiento de infecciones serias en pacientes bajo terapia intensiva. Serie de estudios clinicos de Ceftazidima - 1987;15:173-8.
12. Smith RC, Lipsky JJ, Laskin OL, Hellmann DB, Mellits ED, Logsteth J: Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamycin and tobramycin. New England Journal of Medicine 1980;302:1106-9.
13. Zuccoli P, Ho I, Mergoni M, Melly L: Evaluation of ceftazidime in the treatment of severe infection. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Suppl. B, 1981;8:311-2
14. Knothe H, Dette GA: The in-vitro activity of ceftazidime against clinically important pathogens. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Suppl. B, 1981;8:33-41.
15. Corbett CR, McFarland RJ, Spender GR, Ryan DM: The penetration of ceftazidime into peritoneal fluid in patients undergoing elective abdominal surgery. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1985;16:261-65.

16. Ryan DM, Mason U, Harding SM: The penetration of ceftazidime - into extravascular fluid. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Suppl. B, 1981;8:283-8.
17. De Pauw PB, Kauw F, Muytjens H, Williams KJ, Bothof I: Randomized study of ceftazidime versus gentamicin plus cefotaxime for infections in severe granulocytopenic patients. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Suppl. A, 1983;12:93-9.
18. Abbas AM, Taylor MC, Newby D, Jones RB, Rigby CC, Haste AR: --- Ceftazidime: a new approach in the treatment of moderate and - severe infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Suppl. A, 1983;12:147-52.
19. Gorbach SL: Treatment of intraabdominal infection. The American Journal of Medicine 1984;15:107-10.
20. Pechere JC, Delisle R: Open study of ceftazidime in serious infections due to multiply-resistant bacteria. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Suppl. A, 1983;12:181-8.