

11219

32.
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado
Hospital de Infectología Centro Médico "La Raza"
Instituto Mexicano del Seguro Social

ESTUDIO ALEATORIO DE PEFLOXACINA CONTRA
CEFOPERAZONA EN EL MANEJO DE INFECCIONES
INTRAHOSPITALARIAS POR ENTEROBACTERIAS O
Pseudomonas aeruginosa

T E S I S
Que para obtener el Título de Especialista en
I N F E C T O L O G I A
p r e s e n t a

DR. RICARDO FIGUEROA DAMIAN

FALLA DE ORIGEN



I.M.S.S.

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1990

FALLA DE ORIGEN



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

INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
HIPOTESIS.....	7
OBJETIVOS.....	8
MATERIALES Y METODOS.....	9
RESULTADOS.....	14
DISCUSION.....	18
CONCLUSIONES.....	21
BIBLIOGRAFIA.....	23

INTRODUCCION.

Las infecciones intrahospitalarias (I.I.) son uno de los principales -- problemas a los que nos encontramos en la práctica médica hospitalaria. En E.U. aproximadamente cada año se hospitalizan 40 millones de individuos, de los cuales cuando menos un 5% (2 millones) desarrollarán I.I.(26). Resultados preliminares del programa de vigilancia de infecciones nosocomiales de los Institutos Nacionales de Salud de nuestro país, informó que en hospitales de 2º nivel se tiene un 6% de I.I., llegando a un 17% en los hospitales de 3º nivel. Se calcularon 2,600 muertes por año secundarias a I.I. (21).

En nuestra unidad en el año de 1988 egresó un total de 3,064 pacientes, y se reportaron 140 I.I., lo que representó una razón de 4.56 I.I. por 100 egresos; siendo los principales sitios de infección las vías respiratorias bajas y el tracto urinario. Los principales agentes etiológicos fueron: E. coli, Klebsiella sp y Pseudomonas sp. (1).

El estudio nacional de infecciones nosocomiales llevado a cabo por el C.D.C. en E.U. encontró como principales sitios de infección el tracto respiratorio bajo, el tracto urinario, y heridas quirúrgicas; y como principales agentes etiológicos: Staphylococcus aureus, E. coli, Enterobacter sp, Klebsiella sp, Proteus sp, y Pseudomonas aeruginosa.(5). En diversas publicaciones nacionales se ha reportado que los principales sitios de I.I. en los hospitales nacionales son: infección de vías urinarias, herida quirúrgica, gastroenteritis, neumonías y bacteremias; reportando el aislamiento de gérmenes similares a los reportados en publicaciones extranjeras. (8).

Un problema particular que se presenta en las I.I. es que las bacterias etiológicas comunmente son resistentes a un gran número de antimicrobianos, - habiendo la necesidad, por otra parte, de contar con esquemas antimicrobia-- nos más efectivos, debido a la respuesta inmune disminuida existente en mu-- chos de estos enfermos, ya sea por su padecimiento de fondo, utilización de procedimientos invasivos, o desnutrición. Como repercusión de este problema-- podemos mencionar el estudio de Leu que reporta porcentajes de mortalidad a-- tribuible a neumonías nosocomiales del 18 al 37% para diferentes grupos de - edad. (16).

El surgimiento de cepas multirresistentes a los antimicrobianos de uso-- común y la necesidad de contar con opciones terapéuticas efectivas contra es-- t~~os~~os agentes, ha condicionado el desarrollo de nuevos antimicrobianos, de - los cuales las cefalosporinas de tercera generación y las nuevas quinolonas-- han mostrado tener un buen espectro de acción contra los agentes etiológicos más frecuentemente implicados en la producción de las I.I.

La cefoperazona es un antibiótico beta lactámico que inhibe la producci-- ón de la pared celular bacteriana. Se desarrollo a través de la substitución de la cadena R2 del anillo dihidrothiazina del núcleo de las cefalosporinas, con un grupo metilthiotetrazol (22). Figura 1. Tiene una unión alta a proteí-- nas (90%) y una vida media de 1.9 horas. Dosis de 1 a 2 grs. dados intraveno-- samente exceden las concentraciones mínimas inhibitorias de la mayoría de -- los microorganismos susceptibles (14). Un 25% se excreta en la orina, teniendo una alta excreción hepática por lo que no necesita modificación de la dosis-- en los pacientes con insuficiencia renal. (22).

La cefoperazona ha mostrado una adecuada actividad contra bacilos Gram-negativos que incluyen Enterobacter sp, Serratia sp, y Pseudomonas aeruginosa. Las cefalosporinas de tercera generación se han considerado especialmente apropiadas para el manejo de I.I. (22). Jenkins estudiando el surgimiento de cepas resistentes a la Cefoperazona encontró que en el periodo 1981-1987, no se observó un aumento significativo de los patrones de resistencia de bacterias Gram negativas y Pseudomonas aeruginosa, en cambio existió un aumento significativo de la resistencia de S. aureus y Staphylococcus coagulans negativos. (12). Los efectos adversos más comunes son hipersensibilidad, pudiendo causar sangrado al prolongar el TP por inhibición de la síntesis de la vitamina K, si existe ingesta de alcohol durante su administración puede haber un efecto disulfiram (22).

La pefloxacina pertenece al grupo de las fluorquinolonas, que son agentes antimicrobianos relacionados bioquímicamente con el ácido nalidíxico. -- Figura 2. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la DNA girasa bacteriana; aunque existen evidencias de otras acciones de este antimicrobiano para inhibir o matar bacterias, entre ellas están: 1) la ruptura del cromosoma dependiente de DNA girasa en bacterias tratadas con ácido oxolinico o ocurre a concentraciones que inhiben el crecimiento bacteriano, pero tiene poco efecto sobre el superempaquetamiento del DNA. 2) La inhibición in vitro del superempaquetamiento del DNA por la DNA girasa frecuentemente requiere concentraciones de quinolonas mayores a las requeridas para inhibir el crecimiento bacteriano. 3) Las quinolonas son inductoras efectivas del sistema de reparación SOS del DNA, un dato que indica su habilidad de producir daño al DNA (11).

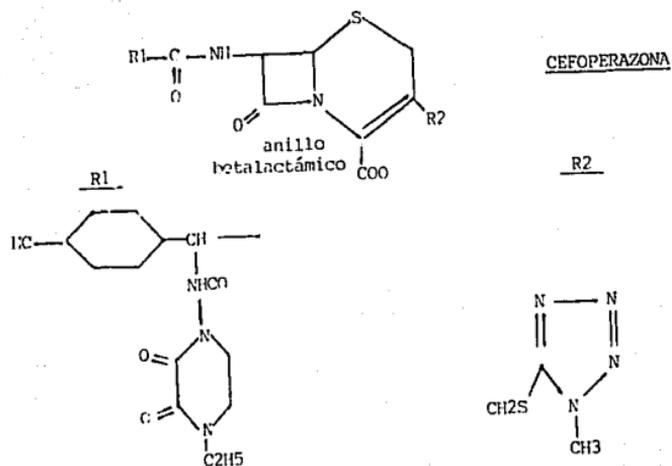


FIGURA 1

PEFLOXACINA

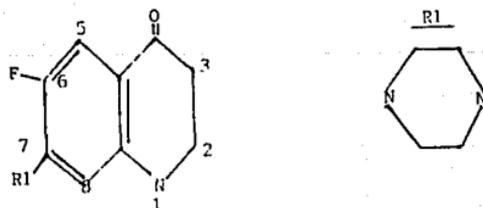


FIGURA 2

La pefloxacin tiene una vida media de 10.7 horas, una unión baja a proteínas, lo que incrementa su distribución a sitios extracelulares y ocasiona una vida media larga. La excreción renal es de aproximadamente el 10%. Las quinolonas se acumulan y lesionan cartílagos en desarrollo, por lo que no deben de usarse en niños, embarazadas y en mujeres lactando. Un 3% de los individuos que reciben este medicamento presentan náuseas, molestias abdominales y mareo; se han reportado convulsiones en caso de utilizarse dosis altas, elevación de enzimas hepáticas, eosinofilia y leucopenia (24).

Estudios in vitro han mostrado actividad de la pefloxacin contra bacterias Gram positivas aerobias, Haemophilus influenzae, Neisseria sp y Rickettsia fragilis (2,13). Verbist estudió in vitro la actividad de pefloxacin contra patógenos nosocomiales como Enterobacter sp, Morganella y Serratia obscurans observando buena actividad contra ellos (23). Otros estudios in vitro mostraron que pefloxacin fué tan efectiva como las cefalosporinas de tercera generación contra enterobacterias y Pseudomonas aeruginosa (28).

Laboratorialmente se han descrito 2 mecanismos de resistencia para las quinolonas: a) Mutación de la DNA girasa. b) Variación de la permeabilidad celular al fármaco. Wolfson reportó resistencia únicamente en el 2% de las bacterias tratadas con quinolonas (27). No obstante existen reportes, como el del Hospital Claude Bernard de Paris, de un aumento de sus cepas resistentes a pefloxacin del 13 al 37% para Pseudomonas aeruginosa y del 0 al 57% para Staphylococcus aureus (27).

ANTECEDENTES.

Múltiples estudios han evaluado la eficacia terapéutica de Cefoperazona. Warren valoró este antibiótico en pacientes neutropénicos y con infección se vera por bacilos Gram negativos, encontrando actividad del fármaco contra el 93% de los patógenos, obteniéndose curación en el 77% de los casos (25). Gar óer encontró una respuesta clínica satisfactoria en un 96% de 119 pacientes con infecciones de las vías respiratorias bajas (9); así mismo en 586 infecciones de vías respiratorias bajas Gordon (10) observó una respuesta clínica satisfactoria en el 91%. File (7) encontró una eliminación del patógeno en el 87% de 49 pacientes con infección de las vías urinarias. Baird (3) en 32 de 35 pacientes con peritonitis, obtuvo erradicación en 62/71 de los agentes etiológicos. Rosenberg obtuvo erradicación en 63/78 de las bacterias etiológicas de infecciones severas de tejidos blandos (20). En todos los estudios anteriores solo se encontraron reacciones adversas leves, no presentándose en más del 11% de los casos de cada estudio. Dentro de estas reacciones colaterales se encontraron: diarrea, alteración de las pruebas de función hepática, hipoprotobinemia y fiebre por drogas (18).

Los estudios clínicos con pefloxacina se han realizado en menor número, ya que esta quinolona es de aparición más reciente que las cefalosporinas de tercera generación. Nord evaluó a la pefloxacina en el tratamiento de peritonitis inducida experimentalmente en ratas, encontró que el 40% de las ratas manejadas con terapia única murieron dentro de los primeros 3 días, pero la mortalidad se redujo al 15% cuando pefloxacina se combinó con metronidazol (19). Boerema (4) manejó 104 pacientes con infección de las vías urinarias -

obteniéndose una erradicación bacteriológica en el 90% de los casos y mejoría clínica en el 97%, se observaron efectos colaterales en el 9% de los pacientes, siendo de poca importancia en todos los casos. Lauvers (15) en 16 - pacientes con infecciones severas, hospitalizados en unidades de terapia intensiva encontró curación en 11 de ellos, mejoría en 3 y erradicación del patógeno en 15 casos, cuando se manejaron con pefloxacina, sin observarse efectos adversos.

Indicaciones para el uso de quinolonas parenterales son: pacientes en unidades de cuidados intensivos, pacientes en fase postoperatoria, profilaxis perioperatoria, pacientes con alteraciones en la absorción intestinal, y pacientes con infecciones sistémicas que ponen en peligro su vida y con enfermedades de base severas (17).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿La eficacia terapéutica de Pefloxacina será semejante a la de Cefoperazona en el tratamiento de infecciones intrahospitalarias, - cuya etiología son enterobacterias o Pseudomonas aeruginosa?

HIPOTESIS NULA.

La eficacia terapéutica de Pefloxacina es semejante a la de Cefoperazona en la curación clínica y bacteriológica de las infecciones intrahospitalarias por enterobacterias o Pseudomonas aeruginosa.

HIPOTESIS ALTERNA.

La eficacia terapéutica de Pefloxacina es diferente a la de Cefoperazona en la curación clínica y bacteriológica de las infecciones intrahospitalarias por enterobacterias o Pseudomonas aeruginosa.

OBJETIVOS.

1) Comparar la eficacia terapéutica de Pefloxacina contra Cefoperazona en el tratamiento de infecciones intrahospitalarias por enterobacterias o Pseudomonas aeruginosa.

2) Considerar a la Pefloxacina y a la Cefoperazona como tratamientos alternativos de las infecciones intrahospitalarias por enterobacterias o Pseudomonas aeruginosa, resistentes a los antimicrobianos de utilización común.

3) Proponer a la Pefloxacina y a la Cefoperazona como líneas de investigación en el tratamiento de infecciones intrahospitalarias.

VARIABLES.

INDEPENDIENTES: Pefloxacina y Cefoperazona.

DEPENDIENTES: Curación clínica y bacteriológica.

Relación: Estadística.

MATERIALES Y METODOS.

Se compararon los tratamientos en pacientes internados en el servicio - de adultos del Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza, IMSS, que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio.

Los pacientes que ingresaron al estudio se distribuyeron aleatoriamente en 2 grupos: grupo 1) Pacientes que se manejaron con Pefloxacina, y grupo 2) - Pacientes que se manejaron con Cefoperazona. La aleatorización se realizó - mediante el uso de tablas de números aleatorios.

Cada uno de los grupos se estratificó en 3 niveles de acuerdo a la seve ridad del estado clínico. Los niveles fueron:

- I) Enfermedad leve.
- II) Enfermedad moderada.
- III) Enfermedad severa.

El tratamiento con Pefloxacina consistió en 400 mg IV cada 12 horas por 10 días. El tratamiento con Cefoperazona consistió en 1 gr IV cada 12 horas - por 10 días.

Todos los pacientes que se ingresaron al estudio tuvieron una evaluaci ón inicial, que consistió en:

- 1) Evaluación clínica: Que situó a el enfermo en uno de los estratos de seve ridad del padecimiento.
- 2) Evaluación microbiológica: Con toma de cultivos del sitio donde se sospe - chaba el origen de la infección.
- 3) Estudios laboratoriales básicos.

4) Estudios de gabinete: Cuando se consideraron necesarios.

Al finalizar los esquemas de tratamiento se llevó a cabo una segunda evaluación en la cual se realizaron las mismas valoraciones hechas durante la evaluación inicial.

La evaluación de los resultados se hizo de acuerdo a los siguientes parámetros:

- 1) Respuesta clínica.
- 2) Respuesta bacteriológica.
- 3) Cambios laboratoriales de valores relacionados a sepsis.
- 4) Cambios de estudios de gabinete.

De acuerdo a estos parámetros se consideró:

- I.- CURACION: Respuesta clínica adecuada con desaparición de signos y síntomas, negativización de cultivos, y normalización de los valores de laboratorio y de los estudios de gabinete.
- II.- MEJORIA: Respuesta clínica adecuada con mejoría en los signos y síntomas, negativación de cultivos, y mejoría en los valores de laboratorio y de los estudios de gabinete.
- III.- FRACASO: Sin respuesta clínica con persistencia o empeoramiento de signos y síntomas, persistencia de cultivos positivos, y mantenimiento de valores de laboratorio y estudios de gabinete anormales.

Para fines del análisis estadístico, curación y mejoría se consideraron como respuesta satisfactoria.

Para fines del estudio, se definirá como:

- Eficacia Terapéutica: Procedimiento que produce más beneficio que daño al enfermo.
- Infección Intrahospitalaria: Proceso infeccioso que se presenta en un individuo durante su estancia hospitalaria, no presentandola antes del internamiento ni encontrandose en período de incubación al momento de la hospitalización.
- Enfermedad leve: Paciente sin patología de fondo, cuya infección motivo -- del internamiento no produce insuficiencia de organos o sistemas.
- Enfermedad moderada: Paciente con patología de fondo, cuya infección motivo del internamiento condiciona insuficiencia de organos o sistemas, pero sin poner en peligro la vida del enfermo.
- Enfermedad grave: Paciente con patología de fondo, cuya infección motivo -- del internamiento produce insuficiencia de organos o sistemas, estando en peligro la vida del enfermo.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- 1.- Pacientes internados en el servicio de adultos y de terapia intensiva de el Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza, IMSS. que desarrollen una infección intrahospitalaria.
- 2.- Que el microorganismo aislado del sitio de la infección intrahospitalaria corresponda a una enterobacteria o a Pseudomonas aeruginosa.

3.- Edad mayor a 15 años.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

- 1.- Pacientes que estén recibiendo antimicrobianos que cubran la sensibilidad del germen aislado.
- 2.- Pacientes en quienes se contraindiquen los agentes en estudio:
 - a) Cefoperazona: Hipersensibilidad.
 - b) Pefloxacina: Embarazo y lactancia.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- 1.- Pacientes que fallezcan dentro de las primeras 48 hrs. después de haberse iniciado en tratamiento de la infección intrahospitalaria.
- 2.- Pacientes que fallezcan por causas no atribuibles al problema infeccioso o a complicaciones derivadas del mismo.
- 3.- Pacientes en que no se obtenga aislamiento del microorganismo causal, -- o que la etiología de la infección no corresponda a enterobacterias o a Pseudomonas aeruginosa.

ANALISIS ESTADISTICO.

La muestra para nuestro estudio será calculada mediante la formula:

$$n = \frac{Z^2 pq}{d^2}$$

donde:

n= muestra.

Z= nivel de confianza del 95% = 1.96

p= proporción del dato en base a lo reportado en nuestra población. (4.5% de Infecciones Intrahospitalarias = 0.045).

d= significancia = 0.05.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante una prueba de χ^2 en base al empleo de tablas de contingencia, ya que nuestras variables son de tipo nominal, desconocemos los parámetros de la población (distribución y varianza) de donde proviene el grupo estudiado, y se trata de grupos independientes.

RESULTADOS.

Cada grupo de tratamiento estuvo compuesto por 13 pacientes. Para el grupo de Pefloxacina 7 correspondieron a pacientes masculinos y 6 a pacientes femeninos; con un promedio de edad de 52.6 años, con un rango de edades de 25 a 78 años (Figura 3). Para el grupo de Cefoperazona 10 pacientes tratados fueron masculino y 3 femeninos; con un promedio de edad de 46 años, con un rango de edades de 16 a 74 años (Figura 3).

La respuesta terapéutica fue similar para ambos antimicrobianos, obteniéndose una respuesta satisfactoria en 10 pacientes en el grupo tratado con Pefloxacina y 3 fracasos; y una respuesta satisfactoria en 10 pacientes del grupo tratado con Cefoperazona, igualmente con 3 fracasos (Figura 4).

Dividiendo los grupos de acuerdo a la severidad del padecimiento, 7 pacientes del grupo de Pefloxacina se situaron en el grupo de enfermedad moderada, mientras que 8 pacientes manejados con Cefoperazona integraron el grupo de enfermedad moderada. Tanto en los 7 pacientes tratados con Pefloxacina como en los 8 pacientes tratados con Cefoperazona la respuesta terapéutica fue satisfactoria (Cuadro 1). Los grupos de enfermedad grave estuvieron constituidos por 6 pacientes tratados con Pefloxacina y 5 pacientes tratados con Cefoperazona; las respuestas fueron satisfactorias en 3/6 de los pacientes tratados con Pefloxacina y en 2/3 de los pacientes tratados con Cefoperazona (Cuadro 1).

En ninguno de los grupos tratados se observaron defunciones.

FIGURA 3

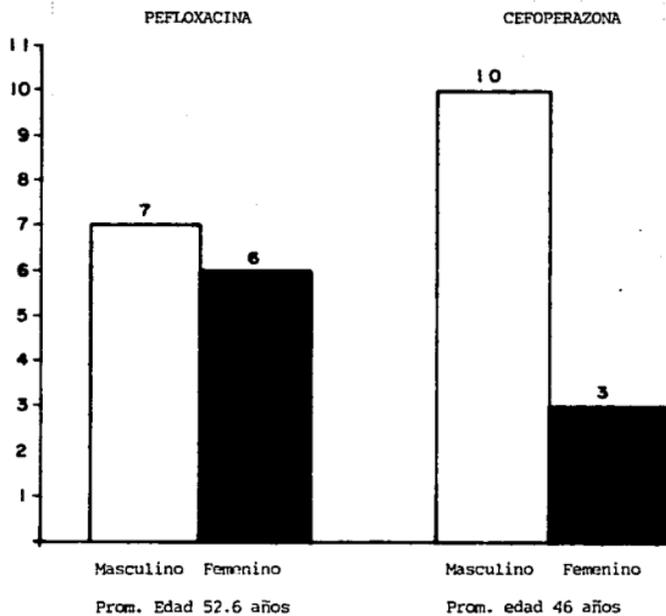
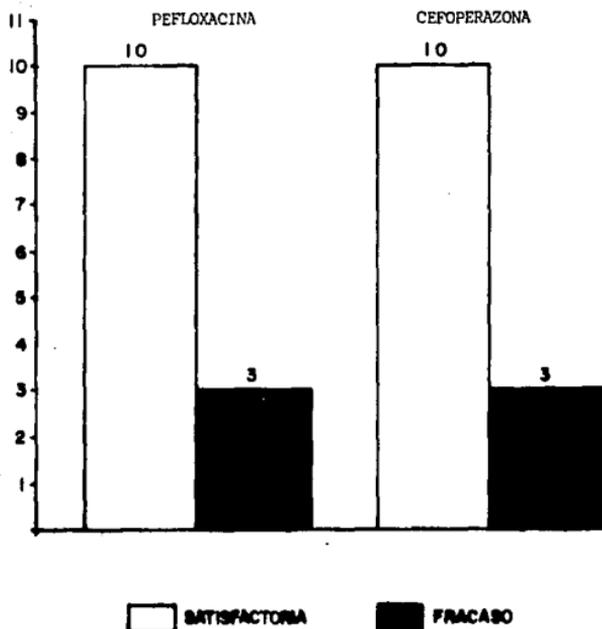


FIGURA 4

RESPUESTA TERAPEUTICA



	S	F	total
PEFLOXACINA	10	3	13
CEFOPERAZONA	10	3	13
	20	6	26

$$\chi^2 = \text{SUMA} \frac{(O - E)^2}{E}$$

$$E = \frac{(\text{TMR})(\text{TMC})}{\text{TT}}$$

S= Respuesta satisfactoria.

E= Distribucion teórica.

F= Fracaso.

TMR= Total columnas.

TMC= Total celdillas.

TT= Total general.

$$\chi^2 = 4.76$$

CUADRO 1

PEFLOXACINA

Enfermedad Moderada:

+ Respuesta satisfactoria 7

+ Fracaso 0

Enfermedad Severa:

+ Respuesta satisfactoria 3

+ Fracaso 3

CEFOPERAZONA

Enfermedad Moderada:

+ Respuesta satisfactoria 8

+ Fracaso 0

Enfermedad Severa:

+ Respuesta satisfactoria 2

+ Fracaso 3

Los factores de riesgo para la adquisición de infección los dividimos en dos grupos: 1) existencia de una patología de fondo, y 2) realización de un procedimiento invasivo.

Del grupo de pacientes tratados con Pefloxacina 12/13 presentaron algún factor de riesgo. Las patologías de fondo y los procedimientos invasivos realizados en estos pacientes se muestran en el cuadro 2.

Los pacientes con enfermedad moderada del grupo tratado con Pefloxacina presentaron un total de 8 sitios de infección, los cuales correspondieron a: infección de herida quirúrgica (H.Q.) en 4, infección urinaria en otros 4 y sepsis abdominal en 1 (Figura 5). Los pacientes con enfermedad grave, de este mismo grupo, presentaron 7 sitios de infección, los cuales fueron: infección H.Q. 2, y con un solo caso: infección urinaria, sepsis abdominal, fasci_itis necrosante, neoplasia infectada y síndrome de Fournier (Figura 6).

Del grupo de pacientes tratados con Cefoperazona 12/13 presentaron uno o más factores de riesgo, los cuales se muestran en el cuadro 4.

Los pacientes con enfermedad moderada del grupo tratado con Cefoperazona presentaron un total de 10 sitios de infección, a saber: infección de H.Q. 4, infección urinaria 4, sepsis abdominal 1 y fasci_itis necrosante 1 (Figura 7). Los pacientes con enfermedad grave de este grupo presentaron 5 sitios de infección: neumonía 2, septicemia 1, infección de H.Q. 1, y síndrome de Fournier (Figura 8).

De las infecciones tratadas con Pefloxacina se aislaron 30 cepas, las -

CUADRO 2

FACTORES DE RIESGO DE LOS ENFERMOS TRATADOS
CON PEFLOXACINA.

<u>PATOLOGIAS DE FONDO</u>		<u>PROCEDIMIENTO INVASIVO</u>	<u>SIN FACTORES</u>
D.M.	6	Cateterizacion	1 paciente
Peritonitis	3	vasical	4
Desnutrición	2		
Senilidad	2		
Alcoholismo	1		
Paraplejia	1		
Ca. Epidermoide	1		

CUADRO 3

BACTERIAS AISLADAS DE LAS INFECCIONES TRATADAS
CON PEFLOXACINA.

No. de cepas aisladas:	30	ERRADICACION 27 CEPAS (90%)	NO ERRADICACION: 3
<u>Escherichia coli</u>	10	<u>Escherichia coli</u>	10 <u>Ps. aeruginosa</u> 3
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	8	<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	5
<u>Klebsiella pneumoniae</u>	5	<u>Klebsiella pneumoniae</u>	5
<u>Morganella morgani</u>	2	<u>Morganella morgani</u>	2
<u>Proteus mirabilis</u>	2	<u>Proteus mirabilis</u>	2
<u>Enterobacter cloacae</u>	1	<u>Enterobacter cloacae</u>	1
<u>Citrobacter freundii</u>	1	<u>Citrobacter freundii</u>	1
<u>Enterobacter sp</u>	1	<u>Enterobacter sp</u>	1

FIGURA 5

PEFLOXACINA

GRUPO ENFERMEDAD MODERADA: 7 PACIENTES. Respuesta Satisfactoria: 7 pacientes.

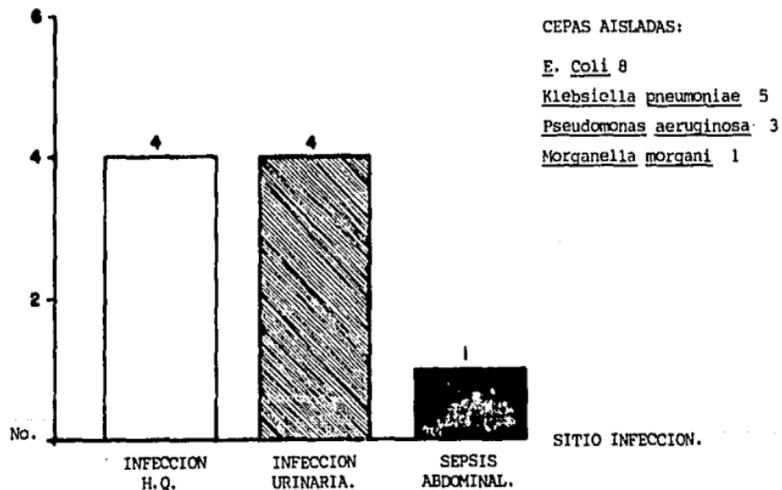
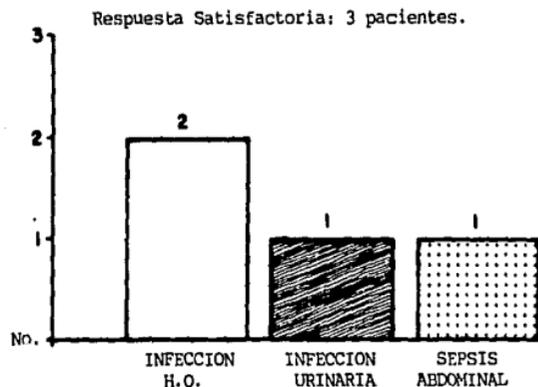


FIGURA 6

PEFLOXACINA

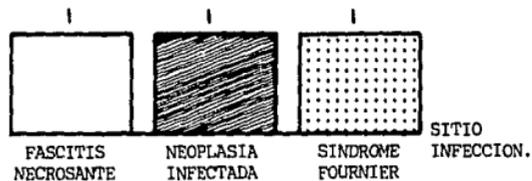
GRUPO ENFERMEDAD GRAVE: 6 PACIENTES.



CEPAS AISLADAS:

Pseudomonas aeruginosa 3, E. coli 2,
Proteus mirabilis 1, Enterobacter sp 1.

Fracaso: 3 pacientes.



CEPAS AISLADAS:

Pseudomonas aeruginosa 2, Enterobacter cloacae 1,
Citrobacter freundii 1, Proteus mirabilis 1,
Morganella morgani 1.

más frecuentemente aisladas fueron Escherichia coli en 10 casos, Pseudomonas aeruginosa en 8, y Klebsiella pneumoniae en 5 (Cuadro 3). Con Pefloxacina se obtuvo erradicación bacteriológica de 27 cepas (90%); no lograndose erradicación en 3 cepas de Pseudomonas aeruginosa. De las infecciones tratadas con Cefoperazona se aislaron 25 cepas; las más frecuentemente aisladas fueron -- Pseudomonas aeruginosa con 10 cepas, E. coli con 6, y Klebsiella pneumoniae con 3 (Cuadro 5). Con Cefoperazona se obtuvo erradicación bacteriológica en 21 cepas (84%),; no lograndose erradicar 3 cepas de Pseudomonas aeruginosa y una de Klebsiella pneumoniae.

Las reacciones adversas que se observaron con el uso de Pefloxacina fueron: 1 paciente que presentó exantema y prurito generalizado. Por lo que respecta a el uso de Cefoperazona, se observó en 3 pacientes elevación de transaminasas por arriba de 3 veces el valor basal.

CUADRO 4

FACTORES DE RIESGO DE LOS ENFERMOS TRATADOS
CON CEFOPERAZONA.

<u>PATOLOGIA DE FONDO</u>		<u>PROCEDIMIENTO INVASIVO</u>	<u>SIN FACTORES</u>
D.M.	4	Cateter vesical 4	1 paciente
Insuf. Renal	1	Uso ventilador 3	
Senilidad	1	Cateter central 1	
Linfoma No Hodgkin	1		
Desnutrición	1		
Peritonitis	1		

CUADRO 5

BACTERIAS AISLADAS DE LA INFECCIONES TRATADAS
CON CEFOPERAZONA.

No. de cepas aisladas	ERRADICACION 21 (84%)	NO ERRADICACION 4
<u>Pseudomonas aeruginosa</u> 10	<u>Pseudomonas aeruginosa</u> 7	<u>Ps aeruginosa</u> 3
<u>Escherichia coli</u> 6	<u>Escherichia coli</u> 6	<u>K. pneumoniae</u> 1
<u>Klebsiella pneumoniae</u> 3	<u>Klebsiella pneumoniae</u> 2	
<u>Morganella morganii</u> 2	<u>Morganella morganii</u> 2	
<u>Klebsiella oxytoca</u> 1	<u>Klebsiella oxytoca</u> 1	
<u>Proteus mirabilis</u> 1	<u>Proteus mirabilis</u> 1	
<u>Serratia marcescens</u> 1	<u>Serratia marcescens</u> 1	
<u>Enterobacter sp</u> 1	<u>Enterobacter sp</u> 1	

FIGURA 7

CEFOPERAZONA

GRUPO ENFERMEDAD MODERADA: 8 PACIENTES. Respuesta Satisfactoria: 8 Pacientes.

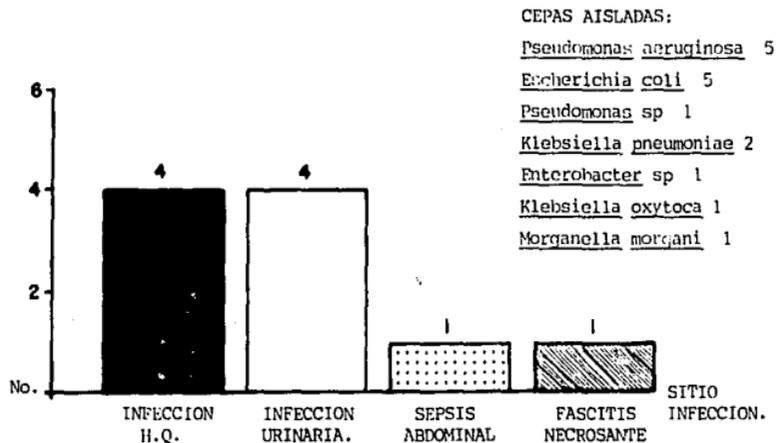
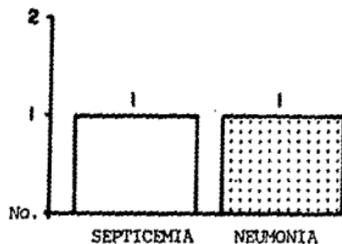


FIGURA 8

CEFOPERAZONA

GRUPO ENFERMEDAD GRAVE: 5 PACIENTES.

Respuesta Satisfactoria: 2 Pacientes.

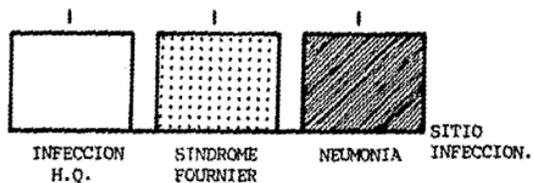


CEPAS AISLADAS:

Pseudomonas aeruginosa 2,

Serratia Marcescens 1.

Fracaso: 3 Pacientes.



CEPAS AISLADAS:

Pseudomonas aeruginosa 2, Escherichia coli 1,

Proteus mirabilis 1, Morganella morgani 1,

Klebsiella pneumoniae 1.

DISCUSION.

En ambos grupos el promedio de edad de los enfermos manejados fué mayor a los 45 años, con rangos de 25 a 78 años para el grupo de Pefloxacina y de 16 a 74 años para el grupo de Cefoperazona.

No existió diferencia estadísticamente significativa en los resultados obtenidos, observandose una respuesta satisfactoria en 10 de los 13 pacientes (76.9%) manejados tanto con Pefloxacina como con Cefoperazona; con fracaso en los 3 casos restantes (23.1%) de cada grupo. Los resultados de los pacientes estratificados de acuerdo a severidad del padecimiento, igualmente no mostraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento; los pacientes con enfermedad moderada tuvieron una respuesta satisfactoria en el 100% de los casos tanto con el uso de Pefloxacina como de Cefoperazona. Los pacientes con enfermedad grave presentaron una respuesta satisfactoria en el 50% de los casos manejados con Pefloxacina y en el 40% de los casos manejados con Cefoperazona.

En ambos grupos de manejo la patología de fondo más frecuentemente identificada fué la diabetes mellitus (D.M.), y el procedimiento invasivo que -- con mayor frecuencia se llevó a cabo fué la cateterización vesical. En cada uno de los grupos se encontró un paciente en el cual no se identificó un factor de riesgo que predispusiera a la infección.

En los pacientes tratados con Pefloxacina se identificaron 16 sitios de infección intrahospitalaria, siendo los más frecuentes las infecciones de H. Q. y la infección de vías urinarias.

De las infecciones intrahospitalarias tratadas con Pefloxacina se aislaron 30 cepas bacterianas, de ellas las más frecuentemente identificadas fueron E. coli con 10 aislamientos, seguida de Pseudomonas aeruginosa con 8 aislamientos. Se logró una erradicación bacteriológica en el 90% de las cepas - aisladas. No hubo erradicación en 3 cepas de Pseudomonas aeruginosa, que condicionaron los fracasos terapéuticos observados en los pacientes del grupo - tratado con Pefloxacina; además en uno de estos casos de fracaso terapéutico hubo cambio de la flora patógena, agregándose E. coli y Klebsiella ozoenae.

Con el uso de Pefloxacina solo se observó como reacciones adversas un - caso en que el paciente tratado presentó exantema y prurito generalizado, -- respondiendo a el manejo con antihistaminicos y desapareciendo una vez que - finalizó el tratamiento con Pefloxacina.

En los pacientes manejados con Cefoperazona se identificaron 15 sitios- de infección intrahospitalaria, siendo nuevamente las infecciones de H.Q. y de vías urinarias las más frecuentemente diagnosticadas.

Se aislaron 25 cepas bacterianas de las infecciones tratadas con Cefoperazona, las más frecuentemente aisladas fueron Pseudomonas aeruginosa con 7- aislamientos seguida de E. coli con 6 aislamientos. Se logró una erradicación bacteriológica en el 84% de las cepas, porcentaje similar al logrado con el uso de Pefloxacina. En 4 cepas no se logró erradicación, estas correspondieron a 3 cepas de Pseudomonas aeruginosa y una de Klebsiella pneumoniae, - estando estas cepas en relación directa a los fracasos terapéuticos de los - casos manejados con Cefoperazona. En este grupo de enfermos las bacterias -- que se agregaron después del uso de cefoperazona (cambio de flora patógena)-

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

fueron Staphylococcus coagulasa negativo en 2 casos y Hafnia alvei y Enterobacter cloacae en otro.

Con Cefoperazona se observó como reacción adversa la elevación de transaminasas por arriba de 3 veces el valor basal en 3 pacientes.

El principal problema de manejo fueron las infecciones por Pseudomonas aeruginosa, no lograndose su erradicación bacteriológica en 3 casos manejados con Pefloxacina y en 3 casos manejados con Cefoperazona. En todos los casos de falla terapéutica, tanto de pefloxacina como de Cefoperazona, las copias de Pseudomonas aeruginosa estuvieron presentes como agentes etiológicos de la infección, ya sea como germen único o asociado a enterobacterias. Es por ello que proponemos que en las infecciones intrahospitalarias en donde Pseudomonas aeruginosa se encuentra implicada como agente etiológico, el manejo antimicrobiano debe de ser más agresivo, requiriendose la combinación de antimicrobianos para lograr un efecto aditivo o sinérgico contra esta bacteria.

CONCLUSIONES.

- Pefloxacina y Cefoperazona mostraron similar eficacia y seguridad en el manejo de infecciones intrahospitalarias por enterobacterias y Pseudomonas aeruginosa, no existiendo diferencia estadísticamente significativa en la eficacia terapéutica entre ambas.

- En los pacientes con enfermedad moderada se obtuvo una respuesta satisfactoria en el 100% de los casos manejados tanto con Pefloxacina como con Cefoperazona.

- En los pacientes con enfermedad grave se obtuvo una respuesta satisfactoria en el 50% de los casos manejados con Pefloxacina, y en el 40% de los casos tratados con Cefoperazona.

- Erradicación bacteriológica se obtuvo en el 90% de las cepas aisladas de las infecciones tratadas con Pefloxacina, y en el 84% de las cepas aisladas de las infecciones tratadas con Cefoperazona.

- El germen de mayor dificultad para su erradicación bacteriológica, de las infecciones tratadas en este estudio, fué Pseudomonas aeruginosa, que condicionó los fracasos terapéuticos tenidos tanto con Pefloxacina como con Cefoperazona.

- No hubo defunciones en ningunos de los grupos de tratamiento durante la fase de estudio.

- Las reacciones adversas observadas con ambos antimicrobianos fueron mínimas, sin significación clínica, y reversibles al finalizar el tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Archivo clínico y servicio de epidemiología. Hospital de infectología, - Centro Médico La Raza, IMSS. 1989.
- 2.- Auckenthaler R., Michoa-Hamzah M, Peimere J.: In vitro activity of newer quinolonea agains aerobies bacteria. J Antimicrob Chemother 1986; 17 -- supp B: 29.
- 3.- Baird I.: Multicentered study of cefoperazone for treatment of intra-abdo minal infections and comparison of cefoperazone with cefamandole and -- clindamycin plus gentamicin for treatment of appendicitis and peritoni-- tis. Rev Infect Dis 1983; 5 supp 1: 165.
- 4.- Boereman J, Pauwell R, Scheepers J.: Efficacy and safety of pefloxacin - in the treatment of patients with complicated urinary tract infections.- J Antimicrob Chemother 1986; 17 supp B: 103.
- 5.- Cross A, Allen J, Burke J, Ducal G.: Nosocomial infections due to Pseu-- domonas aeruginosa: Review of recent trends. Rev Infect Dis 1983; 5 supp 1: 837.
- 6.- Diver J.: Quinolone uptake by bacteria and bacterial killing. Rev Infec- Dis. 1989; 11 supp 5: 941.
- 7.- File T, Tan J.: Cefoperazone for the treatment of acute urinary tract in fections: multicenter comparative and non comparative studies. Rev Infec Dis. 1983; 5 supp 1: 145.
- 8.- García ML, Mendez SM, Ponce de León S.: Vigilancia de infecciones nosoco miales en un hospital de segundo nivel: problemas y alternativas. Salud- Publica Mex 1986; 28: 623.
- 9.- Garder D.: Multicentered clinical evaluation of cefoperazone for the -- treatment of lower respiratory tract infections. Rev Infect Dis 1983; 5- supp 1: 138.
- 10.- Gordon A, Phyfferoen M.: Cefoperazone sodium in the treatment of seri-- ous bacterial infections in 2100 adults and children: multicentered tri- als in Europe, Latin-america and Australasia. Rev Infect Dis 1983; 5 -- supp 1: 188.

- 11.- Hooper D, Wolfson J.: Mode of action of the quinolone antimicrobial agents: Review of recent information. *Rev Infect Dis* 1989; 11 supp 5: 902.
- 12.- Jenkins S.: Comparative susceptibility patterns of common clinical isolates to cefoperazone: 1981 to 1987. *Am J Med* 1988; 85 supp 1A: 52.
- 13.- King A, Phillips I.: The comparative-in vitro activity of pefloxacin. - *J Antimicrob Chemother* 1986; 17 supp B: 1.
- 14.- Klastersky J.: Cefoperazone in the treatment to infections in cancer patients. *Am J Med* 1988; 85 supp 1A: 9.
- 15.- Lauwers S, Vincken W, Noessens A, Picard D.: Efficacy and safety of pefloxacin in the treatment of severe infections in patients hospitalized in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17 supp B: 111.
- 16.- Leu HS, Kaiser D, Mori M, Woolson R, Wezel R.: Hospital-acquired pneumonia. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1258.
- 17.- Lode H.: Pharmacokinetics and clinical results of parenterally administered new quinolones in humans. *Rev Infect Dis* 1989; 11 supp 5: 996.
- 18.- Mangi R, Ryan J, Berenson CH, Greco T, Simms M, Thornton G, Andriole Y. Cefoperazone versus ceftazidime monotherapy of nosocomial pneumonia. *Am J Med* 1988; 85 supp 1A: 44.
- 19.- Nord C, Edlung C, Lahnburg G.: The efficacy of pefloxacin in comparison to gentamicin in the treatment of experimentally induced peritonitis in rats. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17 supp B: 59.
- 20.- Rosenberg W.: Use of cefoperazone in the empiric treatment of serious - skins infections. *Rev Infect Dis* 1985; 5 supp 1: 161.
- 21.- Ruiz Palacios G.: Editorial. *Salud Publica Mex* 1986; 28: 581.
- 22.- Thompson R.: Cephalosporin, carbapenem y monobactam antibiotics. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 821.
- 23.- Verbist C.: In vitro activity of pefloxacin against micro-organisms multiply resistant to beta lactam antibiotics and aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17 supp B: 11.
- 24.- Walker R, Wright A.: The quinolones. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 1007.

- 25.- Warren J, Fritzpatrick B, DiFranco D, Caplan E, Tenney J.: A randomized controlled trial of cefoperazone VS cefomandole-tobramycin in the treatment of severe infections with Gram negative bacilli. Rev Infect Dis. -- 1983; 5 supp 1: 173.
- 26.- Wezel R.: Suvellence. En Mandell G, Douglas G, Bennett J.: Principles- and practice of infectious diseases. New York. John Wiley and sons. 1985 pag: 1604.
- 27.- Wolfson J, Hooper D.: Bacterial resistance to quinolones: mechanisms -- and clinical importance. Rev Infect Dis 1989; 11 supp 5: 941.
- 28.- Yoorassowsky Y.: In vitro activity of pefloxacin compared to other antibiotics. J Antimicrob Chemother 1986; 17 supp B: 19.