

11227
11
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES DE POSTGRADO

PEFLOXACINA VS DICLOXACILINA - GENTAMICINA
EN TRATAMIENTO DE PERITONITIS POSTDIALISIS:
ESTUDIO COMPARATIVO

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A

DR. ERNESTO CASAS DE LA TORRE

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA I. M. S. S.

FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

ABRIL 1990



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.

- CONTENIDO -

Presentación	1
Reconocimientos	2
I Introducción	4
II Antecedentes	10
III Objetivo	11
IV Material y Métodos	11
V Resultados	14
VI Conclusiones	21
VII Bibliografía	23

- INTRODUCCION -

La atención de infecciones en centros hospitalarios - continua siendo en nuestro medio una de las causas más - frecuentes de preocupación a nivel médico, particularmente en Hospitales del Sector Salud y debido al índice de defunciones y al alto costo de su atención. En las infecciones hospitalarias se reconocen como agentes más comunes los virus y las bacterias hasta en un 90%.

Los cuadros clínicos de las infecciones bacterianas, van desde leves hasta moderadas y severas; se presentan en cualquier tipo de paciente y sin importar significativamente edad, sexo o raza. (18)

Las peritonitis bacterianas en general y las peritonitis postdialisis en particular representan una causa importante de morbimortalidad en pacientes hospitalizados.

Desafortunadamente en nuestro país no existen estudios previos y organizados en relación a causas, número y características de las peritonitis postdialisis; y en lo publicado en otros países solo se incluyen a pacientes - de programa de CAPD (Dialisis Peritoneal Continua Ambulatoria); esto debido a que la limitación de recursos no - permite aún ofrecer a todos los pacientes con insuficiencia renal terminal éste programa lo que hace que aún existan un gran porcentaje de pacientes en programas de DPI (Dialisis Peritoneal Intermitente) a los cuales se les - coloca un catéter rígido en cada procedimiento.

Este factor se ha identificado como una de las principales causas en la presentación y prevalencia de las peritonitis postdialíticas. Así mismo en los reportes de otros países el número de peritonitis en éstos pacientes cada vez es menor ya que aparte de que todos los pacientes - son incluidos en CAPD, al infectarse uno de estos y representar problemas de tratamiento, inmediatamente es canbiado a hemodiálisis.

En el estudio multicéntrico de Gokal y cols, (1), se demostró un porcentaje de 1.5 episodios de peritonitis - por paciente por año con una probabilidad de infección - de 25% a 1 año y 10% a 3 años siendo los principales factores de riesgo diabetes mellitus y otras enfermedades - sistémicas.

En un estudio de 39 meses el promedio de peritonitis fue de 6.39 pacientes/mes con una probabilidad de peritonitis de 0.70 a 25 meses; esto también en pacientes con CAPD en el Hospital Carreno de Caracas Venezuela (4).

Kawaguchi y cols reportan en su estudio de 71 casos - un porcentaje de 20.1 episodios de peritonitis/paciente mes, no se demostró diferencia significativa en los niveles de IgG, granulocitos, ni en la función de células T (2), esto en relación a lo publicado previamente por Gruer y cols en el sentido de que la infección del peritoneo se ve facilitada por la disminución en la capacidad de opsonización en los macrófagos del peritoneo, disminu

-ción de los niveles de IgG, disminución del número de granulocitos y alteración en la función de linfocitos T a los cuales se les llamó "linfocitos urémicos" (9) (7).

Se menciona que la reactividad de los linfocitos normales está marcadamente inhibida en presencia del fluido peritoneal sobre todo en pacientes con CAPD; por otro lado in vitro la respuesta disminuida de los linfocitos urémicos se asocia con supresión en la actividad de células T (7).

En relación a la bacteriología de las peritonitis postdiálisis la morbilidad depende del agente causal, siendo el más frecuente el Staphylococo epidermidis y en contraste la peritonitis debida a Staphylococo aureus o gérmenes gram negativos son más severas incluso pudiendo llevar hasta la muerte al paciente (10).

Habitualmente las peritonitis por gram negativos se relacionan con infección del tunel del catéter siendo frecuentes sobre todo en pacientes diabéticos (6).

Bernardini y cols (3) señalan en un estudio de 370 casos de diálisis en 276 pacientes el 0.98 de episodios de peritonitis por año estudiándose aquellas producidas por Pseudomona aeuruginosa y señalando que el cuadro es muy grave y se asocia frecuentemente con enfermedades sistémicas y un cambio de catéter posterior. (8)(3).

De acuerdo al Registro Nacional de CAPD, hay peritonitis cuando el líquido de diálisis es turbio con una cuen

-ta de células mayor de 100 por milímetro cúbico; los síntomas abdominales pueden o no estar presentes. Usualmente 50% de esas células son neutrófilos y no se requiere de cultivo positivo, y de acuerdo con las observaciones del NCAPDR corresponde una frecuencia de 1.4 eventos de peritonitis por paciente por año en los Estados Unidos de América (5).

La presencia de peritonitis de repetición y la participación de gérmenes resistentes ha hecho necesaria la investigación de nuevos antibióticos cada vez más completos y se ha visto que el *Staphylococo epidermidis* cada vez es más resistente a los antibióticos convencionales, y el uso repetido de antibióticos disminuye la eficacia de los mismos, favorece superinfecciones y altera la capacidad de respuesta del peritoneo entre otras cosas.

En un estudio de susceptibilidad de antibióticos, McAlister y colaboradores (9) en 1987 reportan que el *Staphylococo epidermidis* ha mostrado los niveles más altos de resistencia en relación al *Staphylococo aureus*, y en una comparación de varios antibióticos se concluye que la gentamicina alcanza cuando menos 63% de efectividad para el epidermidis.

Debido a éstos fenómenos de resistencia bacteriana se han ensayado diferentes esquemas de tratamiento que además no tengan la toxicidad demostrada de los aminoglucósidos. Uno de estos esquemas ha utilizado las quinolonas

las cuales fueron introducidas en la práctica médica en 1960, limitadas inicialmente para tratamiento de infecciones de vías urinarias causadas por enterobacterias.

Las nuevas quinolonas fluorinadas tienen actividad clínica contra enterobacterias incluyendo *Pseudomona aeruginosa* y cocos gram positivos.

Se absorben bien por vía oral alcanzando buenos niveles de distribución, la vida media es de 3.5-8 hrs y su mecanismo de acción difiere de otros antibióticos; se ligan a la topoisomerasa uniéndose a sitios aislados del DNA inhibiendo así al DNA-girasa bacteriano (11).

En un estudio comparativo en la Gran Bretaña se investigó la efectividad de cinco quinolonas por medio de la concentración mínima inhibitoria encontrándose que la ciprofloxacina fue la más efectiva contra enterobacterias y *Pseudomona*, mientras que la pefloxacina fue la más efectiva contra *Staphylococo coagulasa* positivo y negativo, por igual para los dos tipos (13).

La potencia antibacteriana de la pefloxacina se relaciona con la inhibición esencial de DNA-girasa y se ha identificado recientemente una subunidad A de ésta enzima que funciona como un sitio de acción específico para la droga (12)(14).

El perfil farmacocinético de la pefloxacina es uno de los más interesantes del nuevo grupo de quinolonas. Se absorbe igual por ambas vías y su alto volumen de distri

-bución (VAD=117+6 lt), refleja buena distribución en el espacio extravascular. Se elimina preferentemente por vía extrarenal después de degradación hepática, esta es la causa de su prolongada eliminación en pacientes con insuficiencia hepática.

Ya que la eliminación renal sin cambios es poco importante, no se necesita ajustar la dosis en casos de insuficiencia renal. Las propiedades farmacológicas de la pefloxacin le han dado a éste antibiótico ventaja incuestionable sobre cefalosporinas y aminoglucósidos (15).

- ANTECEDENTES -

Denis, M. Mournier y cols. en Limoges Francia utilizan pefloxacin en 15 casos de pacientes con peritonitis en CAPD. El primer día 800 mg IV, días 2 a 4 400 mg IV y posteriormente 400 mg VO durante 10 días. Diez pacientes se curaron, cinco fallaron y las concentraciones obtenidas del líquido de diálisis fueron 57-58% de las séricas (17).

J.B. Fourtillan en Poitiers, Francia hace una revisión de la farmacocinética de la pefloxacin demostrando la ventaja de su distribución extravascular, la biotransformación y sus metabolitos N-dimetil y N-oxidasa, así como las ventajas sobre otros antibióticos.(15)

Benzakour y Lagarde en Limoges, Francia administraron pefloxacin a 15 pacientes con peritonitis postdiálisis en programa de CAPD. El primer día 800 mg IV en infusión de 1 hora y 400 mg los siguientes días, al tercer día se cambió a vía oral durando el tratamiento trece días.

Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* y hubo dos fracasos.

La concentración del antibiótico en el líquido de diálisis fue 50.8% del nivel sérico, 58.9% al tercer día y 65.6% al día catorce, concluyéndose que las condiciones inflamatorias del peritoneo no interfieren con la difusión del antibiótico (16).

- OBJETIVO -

Probar la pefloxacina como probable línea de tratamiento en las peritonitis post-diálisis y hacer una comparación con el tratamiento tradicional con dicloxacilina-gentamicina.

- MATERIAL Y METODOS -

Se seleccionaron pacientes al azar en una investigación abierta con diagnóstico de insuficiencia renal crónica de cualquier etiología y que manifestaran datos clínicos y de laboratorio de peritonitis post-diálisis. Se incluyeron pacientes tanto de catéter rígido como blando.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con insuficiencia renal aguda en diálisis peritoneal, aquellos con antecedentes de alergia a medicamentos, pacientes con datos de falla hepática, pacientes en programa de hemodiálisis, pacientes con cavidad peritoneal no útil, embarazadas y aquellos que rehusen al tratamiento.

A su ingreso al hospital se les llenó una hoja de datos personales y se hizo una revisión del expediente con el objeto de investigar peritonitis previas, diálisis anteriores, causa de la insuficiencia renal, enfermedades concomitantes, antibióticos previamente utilizados, gérmenes previamente aislados y otros datos.

Se tomaron desde el ingreso y cada 24 hrs cuenta de células, muestras para cultivo, tinción de gram, química sanguínea, biometría hemática completa, pruebas de función hepática, electrolitos séricos y mediante interrogatorio dirigido se investigó la presencia de dolor abdominal en relación a la presentación de la peritonitis.

Los pacientes fueron distribuidos al azar en dos grupos: Grupo I. Pacientes con peritonitis a los cuales se les administró pefloxacina 800 mg IV el primer día en infusión con solución glucosada a pasar en una hora, y los siguientes días 400 mg IV en dosis única.

Grupo II: Pacientes con peritonitis postdialisis a los que se les administró en la primera dosis 1 gramo de dicloxacilina y 40 mg de gentamicina aplicadas en la bolsa del líquido de diálisis y dejando la solución una hora en la cavidad, posteriormente los siguientes recambios con 500 mg de dicloxacilina y 20 mg de gentamicina.

En el caso de los pacientes con catéter rígido, éste se retiró en un lapso máximo de 72 hrs después de instalado. La muestra del líquido para cultivo se tomó del primer líquido obtenido al conectar el catéter o colocarlo en el caso del rígido, desde luego bajo técnica estéril. Los pacientes en los cuales se identificó en cultivo un germen resistente al medicamento fueron excluidos del estudio y se les dio tratamiento específico de acuerdo a germen y sensibilidad identificados.

La respuesta al tratamiento se consideró favorable si a las 48 horas había disminución de la celularidad, y se consideró curación clínica si a las 72 horas la cuenta de células era menor a 100 por milímetro cúbico. La mayoría de los pacientes fueron vistos una semana después por nosotros para observar que no hubiera recaída.

El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de chi cuadrada y mediante método no paramétrico utilizando la U. de Mann Witney de acuerdo con el tamaño y la característica particular de la muestra.

- RESULTADOS -

Se estudiaron en total 20 pacientes dividiéndose 10 a cada grupo. El promedio de edad fue de 40.9 años (rango 20-74) en el grupo I y de 58.8 años (rango 19-70) en el grupo II.

Fueron 14 hombres y 6 mujeres, en cada grupo hubo 3 - pacientes diabéticos, siendo ésta la causa de su nefropatía terminal. En el grupo I se incluyeron 3 pacientes - con catéter rígido y 4 en el grupo II, uno de los pacientes del grupo I recibía su primera diálisis peritoneal y finalmente el resultado fue un fracaso terapéutico al parecer por una infección intrahospitalaria lográndose aislar *E. coli*; los demás pacientes portaban catéter blando.

El promedio de diálisis previas fue de 35.4 en el grupo I (rango 1-72), y de 19.7 en el grupo II (rango 1-50) el número de peritonitis previas fue de 4.3 por paciente en el grupo I y 2.5 por paciente en el grupo II no lográndose obtener el promedio peritonitis/paciente/mes debido a falta de muchos datos en los expedientes. 19 de los 20 pacientes presentaron dolor abdominal (95%). Fig 1.

Solo se realizaron 8 cultivos en el grupo I y los 10 en el grupo II reportándose como positivos 6 en el grupo I (60%) y 7 en el grupo II (70%). Fig II.

El germen más frecuentemente aislado fue el *Staphylococo coagulasa negativo* 3 en el grupo I (30%) y 2 en el grupo II (20%), total en el 25% de ambos grupos se aisló *Staphylococo*; llama la atención que en 3 pacientes del grupo II se aisló *Pseudomona aeruginosa* (30%).

FIG. I

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

	GRUPO I	GRUPO II
N° DE PACIENTES	10	10
EDAD	40.9 (20-74)	58.8 (19-70)
SEXO H/M	8/2	6/4
D.M.	3	3
TIPO DE CATETER (R/B)	3/7	4/6
DIALISIS PREVIAS	35.4 (1-72)	19.7 (1-50)
PERITONITIS PREVIAS	4.3 (0-5)	2.25 (0-3)
DOLOR ABDOMINAL	9	10

GRUPO II CULTIVOS REALIZADOS		
	GRUPO I	GRUPO II
POSITIVO	5	7
NO	2	1
NEGATIVO	3	2
TOTAL	10	10

(17)

FIG. III

BACTERIOLOGIA

	GRUPO I	GRUPO II
STAPH COAG. NEG.	3	2
STAPH COAG. POS.	1	1
ACINOBACTER	1	-
PSEUDOMONA A	-	3
KLEBSIELLA SP	-	1
CITROBACTER	-	1
E. CLOACA E.	-	1
E. COLI	1	-

De los pacientes en quienes se aisló *Pseudomona a.* el tratamiento fracasó en 2 de 3.

En cuanto a la curación de los pacientes curaron 9 en el grupo I habiendo un fracaso ya mencionado. En el grupo II 6 pacientes curaron y 4 fracasaron. Se obtuvo significancia estadística en cuanto a la cuenta de células habiendo una respuesta favorable a las 48 hrs y curación a las 72 hrs en el grupo I con una $p < 0.01$. Fig V.

(19)

FIG. IV CUENTA DE CELULAS EN LIQUIDO PERITONEAL

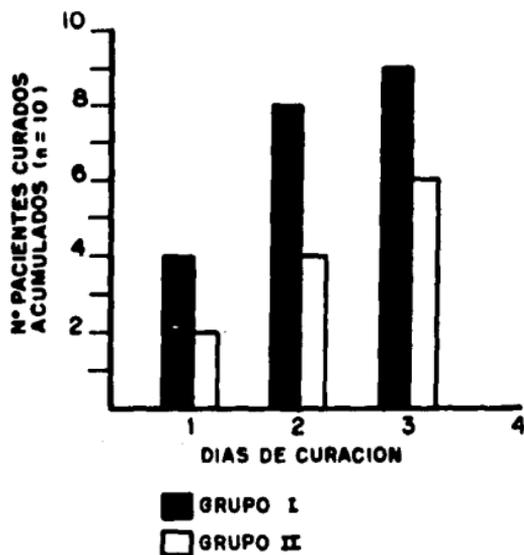
DIAS	GRUPO I	GRUPO II	P
0	4550 (190-8568)	2150 (150-9246)	NS
1	175 (0-1355)	1330 (0-4000)	0.05
2	15 (0-3000)	185 (0-10,600)	0.025
3	0 (0-36)	75 (0-2,200)	0.01

U. DE MANN WHITNEY

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

FIG. V

**NUMERO DE PACIENTES
CURADOS**



- CONCLUSIONES -

Hasta el momento podemos ver que al igual que otros estudios como los de Limoges, Toronto y Amsterdam, en el nuestro también el germen más frecuentemente aislado fue *Staphylococo epidermidis*, seguido de *Staphylococo aureus* y llama la atención que en forma importante se cultivaron enterobacterias lo cual pudiera explicarse por el porcentaje tan alto de diálisis previas de los pacientes y desde luego por el manejo de las mismas.

En cuanto a la respuesta clínica en el grupo I un fracaso y cuatro en el II, la p de ≤ 0.26 no fue significativa seguramente por el tamaño de la muestra.

Quedó demostrada la respuesta más rápida en el grupo I siendo estadísticamente significativa en cuanto a la cuenta de células; esto quizá tenga que ver con el efecto de la pefloxacin para incrementar la fagocitosis de células opsonizadas y con el incremento de la capacidad fagocítica de los polimorfonucleares demostrada in vitro.

Aún y cuando no hemos tenido la oportunidad de medir la concentración del medicamento en el líquido de diálisis y compararlo con la sérica, está demostrado que la pefloxacin alcanza más de 60% en líquido peritoneal y en lo referente a dicloracilina gentamicina desde hace más de 10 años se conoce que administrados en peritoneo logran alcanzar casi los mismos niveles séricos.

La respuesta clínica ha sido buena y similar a otros estudios aún y cuando solo utilizaron pacientes en CAPD

Nosotros no podíamos haber excluido a los pacientes - con catéter rígido ya que éstos representan un número importante aún en nuestro medio.

Nuestros resultados son promisorios y muestran que la pefloxacina es una alterantiva sobre todo en aquellos pa cientes en los que por las condiciones inflamatorias del peritoneo no funcionan los antibióticos convencionales.

- BIBLIOGRAFIA -

1. R. Gokal, J.King, S.Bogle y col: Outcome in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and haemodialysis; 4-year analysis of a prospective multicentre study. *The Lancet* 1987. Nov 14. 1105-1108.
2. Y.Kawaguchi, T.Hojo, T.Nakao: CAPD and peritonitis. - *Artif Organs* 1988. 12. 5. 452.
3. J.Bernardini, B. Piraino, MD. M.Sorkin, MD: Analysis of continuous ambulatory peritoneal dialysis-related *Pseudomona aeruginosa* infections. *The Am J of Med.* - 1987. 83. 829-832.
4. J.Domínguez, G.González, L.Figueroa: Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) in a developing country. *Peritoneal Dialysis Bulletin*, Jan-March 1985.
5. K.D.Nolph, MD, A.S.Lindblad, J.Novak, MS.: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *The N. England J. Med* 318. 24. 1595-1599.
6. M.H.Bierman, J.Kasperbauer, A.Kusek y col: Peritoneal catheter survival and complications in end stage renal disease. *Peritoneal Dial Bull*, oct-dic 1985. 229.
7. D.J.Versluis, W.E.Beyer, N. Masurel, y cols: Intact - Humoral Immune Response in Patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Nephron* 1988. 49. 16-19.
8. I.M.Gould, I.Reeves, N.Chauhan: Novel Plate Culture - Method to Improve the Microbiological Diagnosis of Peritonitis in Patients on CAPD. *J.Clin.Microbiol Sept.* 1988. 1687-1690.

9. T.A. Mc Allister, H. Mocan, Anna V. Murphy y col: Antibiotic susceptibility of staphylococci from CAPD peritonitis in children. *J of Antimic Chem* 1987. 19. 95-100.
10. D.G. Oreopoulos. MD, S.I. Vas. MD,: Peritonitis in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Arch Intern - Med* 1987. May. 147. 818-819.
11. E. Rubinstein: Introduction. Reviews of Infectious Diseases. 1988. Jan-Feb. 10. Suppl 1.
12. David C. Hooper and J.S. Wolfson: Mode of Action of - the quinolone Antimicrobial Agents. *Rev of Inf Diss.* Jan-Feb 1988. 10. Suppl 1. s14-s21.
13. D.I. Limb, D.J.W. Dabbs and R.C. Spencer: In vitro selection of bacteria resistant to the 4-quinolone agents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1987. 19. 65-71.
14. George M. Eliopolus: New Quinolones: Pharmacology, - pharmacokinetics and dosing in patients with renal insufficiency. *Rev of Inf Diss.* Jan-Feb 1988. 10. Suppl 1. s102-s105.
15. J.B. Fourtillan: Comportement pharmacocinétique de la péfloxaciné chez l'home. *Rev. Med. Interne* 1986. 7. - 185-195.
16. M. Benzakour, C. Lagarde, D. Benevent y col: Peritonitis during Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Nephron.* 50. 1988. 175-176. (Treatment with Pefloxacin: First Results and Pharmacokinetics).

17. F. Denis, M. Mournier, C. Lagarde, D. Benevent y col: *Traitement des péritonites des insuffisants rénaux en dialyse péritonéale continue ambulatoire par la pefloxacin: Résultats et pharmacocinétique. Path Biol.* 1987. 35. 5. 652-655.
18. *Estudio Multicéntrico Nacional: Valoración clínica y farmacológica. Pefloxacina en infecciones de atención Hospitalaria. Rhone-Poulenc* 1989.
19. Montay, Jacquot, Bariety: *Pharmacokinetics of pefloxacin in the patients with renal insufficiency. Eur J. Clin. Pharmacol.* 1985. 29. 345-349.