

11227

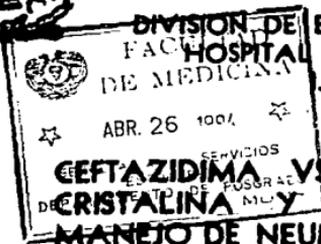
32
25.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL TACUBA
S. S. S. T. E.



**CEFTAZIDIMA VS. PENICILINA SODICA
CRISTALINA Y AMIKACINA EN EL
MANEJO DE NEUMONIA NOSOCOMIAL**

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el Título de Especialista en
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A

DR. LUIS ALBERTO GARCIA RAMIREZ



ASESOR DE TESIS:
DR. ENRIQUE RODRIGO JIMENEZ

ISSSTE MEXICO, D. F.

FEBRERO 1994

**TESTIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

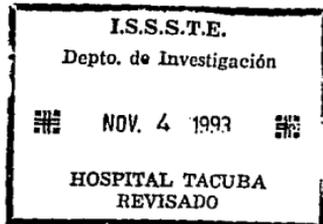
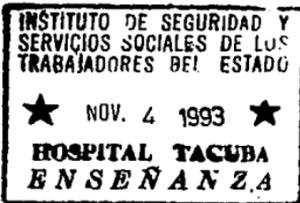
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.


DR. GUILLERMO BERLANGA FERNANDEZ DE CORDOVA
COORDINADOR DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE


DR. ENRIQUE RODRIGUEZ JIMENEZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
ASESOR DE TESIS
HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE


DRA. ELVIA REYES SANCHEZ
COORDINADORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE



A DIOS, por la hermosa familia que me ha dado

A mis PADRES, por su apoyo incondicional

A MICHEL, por su entereza

A GRIS, por su fuerza de espíritu

Al DR. RODRIGO, por su ayuda invaluable

Al DR. ROMERO, por nunca negar una mano amiga

A mis AMIGOS, ...GRACIAS

INDICE

ANTECEDENTES:	1
Patogenia	6
MARCO TEORICO:	16
Actividad antibacteriana	24
Farmacocinética	26
Ensayos terapéuticos	28
Efectos secundarios	28
Dosis y administración	29
JUSTIFICACION	29
HIPOTESIS	30
OBJETIVO GENERAL	31

OBJETIVOS ESPECIFICOS	31
PACIENTES, MATERIAL Y METODOS:	32
Criterios de inclusión	32
Criterios de exclusión	33
Criterios de eliminación	33
Método estadístico	39
RESULTADOS	40
CONCLUSIONES	57
COMENTARIO	58
BIBLIOGRAFIA	60

ANTECEDENTES

Las neumonías adquiridas en el hospital son de especial importancia dada su frecuencia y alta mortalidad. A diferencia de otras infecciones nosocomiales corrientes, que en general sólo producen la muerte cuando se acompañan de sepsis secundaria, es frecuente que fallezcan los pacientes no bacteriémicos con este tipo de neumonía, considerándose que las dos terceras partes de todas las muertes por infecciones hospitalarias se deban a neumonía nosocomial.

Entre los pacientes que ingresan en hospitales generales de Estados Unidos, aproximadamente el 5-7% (1 millón y medio de personas al año) desarrollan infecciones adquiridas en esos centros. Además de la considerable morbilidad y la mortalidad producida por tales infecciones, su diagnóstico y tratamiento, incluyendo días adicionales de hospitalización, superan un gasto superior a los mil millones de dólares.

Aunque en los hospitales se produce una amplia variedad de infecciones, el 95% de éstas afectan el tracto urinario o una herida quirúrgica, el sistema respiratorio o la piel. Cualquiera de esas infecciones localizadas puede llegar a comunicarse por bacteriemia secundaria, con el aumento consiguiente de la mortalidad. Alrededor de la tercera parte de las bacterias nosocomiales carecen de fuente detectable, y

probablemente se deben a siembra críptica de la sangre por gérmenes alojados en las mucosas o introducidos en el torrente circulatorio por infusiones intravasculares.

Los bacilos gramnegativos (Enterobacteriaceae y Pseudomonaceae) causan más de las dos terceras partes de las infecciones nosocomiales en las que puede establecerse un diagnóstico etiológico. Entre los gérmenes grampositivos, sólo *S. aureus*, enterococos y estreptococos del grupo A siguen constituyendo causas frecuentes de infección. En los huéspedes inmunodeprimidos, los microorganismos parasitarios, micóticos y víricos oportunistas se unen a los bacilos gramnegativos como causas importantes de enfermedades infecciosas.

Diversos factores peculiares dentro del ambiente hospitalario hacen que la epidemiología de las infecciones nosocomiales sea compleja. Entre éstos figuran la estrecha proximidad de muchos pacientes susceptibles, el contacto con esos individuos con el personal hospitalario, la especial idoneidad del medio ambiente hospitalario como depósito de microorganismos, la mayor susceptibilidad de los enfermos hospitalizados (debida a la enfermedad subyacente o a el tratamiento inmunosupresor), la presencia de patógenos con propiedades peculiares (como la resistencia a antibióticos) y los procedimientos invasivos que cortocircuitan las barreras

defensivas normales epiteliales y mucosas, proporcionando a los gérmenes una puerta de entrada directa hacia los tejidos más profundos.(38)

Las neumonías nosocomiales son infecciones de suma importancia debido a su alta incidencia y mortalidad. Ya en 1972 Johanson y colaboradores reportaron una frecuencia de 0.5 a 5 % de neumonía nosocomial en pacientes hospitalizados, mejorando los conocimientos de este tipo de infecciones desde 1970 en la Primera Conferencia Internacional sobre Infecciones Nosocomiales, donde Pierce y Sanford enfatizaron el aumento en la incidencia de neumonía por gramnegativos causada por la contaminación del equipo de inhaloterapia para nebulizaciones; ésta información llevó al desarrollo de mejores equipos y técnicas para mantener limpios y seguros dichos aparatos.(16, 10, 20)

En la Segunda Conferencia Internacional sobre las Infecciones Nosocomiales en 1980, LaForce revisó los datos sobre incidencia y severidad de neumonía nosocomial y enfatizó la importancia de la colonización orofaríngea en la patogenia de esta enfermedad; en la misma Conferencia, Garibaldi y colaboradores discutieron los factores de riesgo para neumonía postquirúrgica, y Cross y Roup presentaron porcentajes de neumonía asociada con los distintos tipos de equipo utilizados

en inhaloterapia.(10)

En 1988, Celis y colaboradores reportaron a la neumonía nosocomial como la segunda infección más frecuentemente adquirida en hospitales de Estados Unidos, con un reporte de incidencia de 4 casos por 1,000 ingresos hospitalarios en hospitales generales y de enseñanza, y de 120-220 casos por cada 1,000 ingresos en algunas Unidades de Cuidados Intensivos o entre pacientes bajo ventilación mecánica.(5)

Actualmente y de acuerdo a los reportes de estudios multicéntricos más recientes, se considera que la neumonía nosocomial se desarrolla en 5 a 10 pacientes por cada 1,000 ingresos hospitalarios, con una mortalidad del 20-50% y, en algunas series extensas, de hasta el 60%, promediando hacia el 15% de todas las infecciones nosocomiales en un segundo lugar general.(9,13,36,37)

En cuanto a la etiología de la neumonía nosocomial, éste también ha variado con el paso del tiempo; en 1972, los organismos más comúnmente aislados eran *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli* y algunas especies de *Enterobacter*. Hacia 1984 la etiología fué cambiando, con *P. aeruginosa* en primer lugar, seguido por *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp* y *Escherichia coli*; finalmente y

hacia los últimos reportes en 1991 y de acuerdo a lo reportado por Craven y colaboradores, la lista continúa modificándose y aunque continuando en 1o. y 2o. lugares *P. aeruginosa* y *S. aureus*, ascendía *Enterobacter* a el tercer lugar, y después *K. pneumoniae*, *E. coli* y *H. influenzae*, sugiriendo la mayoría de los datos disponibles que este tipo de neumonía normalmente es causado por más de un organismo; se presentan los datos en la Tabla 1. (3,10,15,16,30,32,33,35,38)

Lugar	1972	1984	1991
1	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
2	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
3	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Enterobacter</i>
4	<i>Enterobacter</i>	<i>Enterobacter spp</i>	<i>K. pneumoniae</i>
5	---	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>

TABLA 1

PATOGENOS MAS FRECUENTES EN NEUMONIA NOSOCOMIAL

PATOGENIA

La mayoría de las neumonías nosocomiales se producen a través de los siguientes mecanismos:

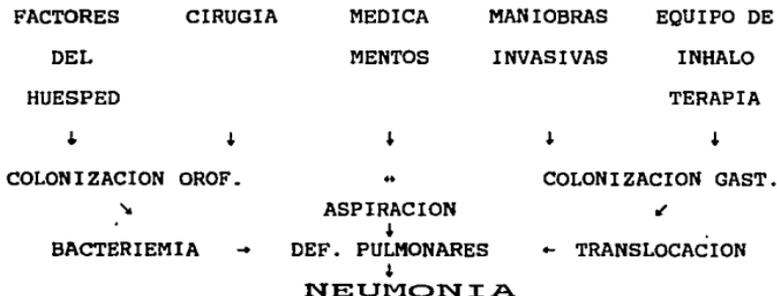
1) La flora orofaríngea normal es alterada por una enfermedad subyacente grave y/o la terapia antibiótica

2) Se produce colonización de la orofaringe por gérmenes adquiridos en el hospital

3) La microaspiración de las secreciones orofaríngeas hacia el árbol traqueobronquial (normalmente estéril), produce colonización del tracto respiratorio bajo por microorganismos nosocomiales

4) El trastorno de los mecanismos defensivos contra esos gérmenes aspirados permite la colonización persistente, que a veces acaba en infección del parénquima pulmonar, como se presenta en la Figura 1.

FIGURA 1



La flora orofaríngea de los individuos sanos no hospitalizados carece, en general, de bacilos gramnegativos responsables con frecuencia de la neumonía nosocomial. Incluso cuando se buscan con medios selectivos, éstos gérmenes sólo pueden aislarse en el 18% de las personas y en número muy pequeño. Sin embargo, al poco tiempo de la hospitalización se producen alteraciones de la flora orofaríngea, y hasta el 60% de los pacientes son colonizados por bacilos gramnegativos. En la mayoría de los casos, esa colonización se hace con rapidez, dentro de los cinco primeros días del ingreso, lo que sugiere la presencia de una población susceptible, aumentando el riesgo de colonización al prolongarse los días de estancia en el hospital.

Entre los factores que predisponen a la colonización de la orofaringe por bacilos gramnegativos adquiridos en el hospital, figuran la enfermedad subyacente grave, el trastorno de la capacidad mental, el tratamiento con antibióticos y el contacto con equipos de respiración mecánica. La transmisión de bacterias a través del personal médico que se lava las manos en forma inadecuada o infrecuente también puede tener importancia para favorecer la colonización de los pacientes, aumentando sus factores de riesgo.(34)

La microaspiración de las secreciones faríngeas se

produce normalmente en todas las personas, sobre todo por la noche. La frecuencia y cantidad de tal microaspiración aumenta en los pacientes hospitalizados, a causa de una amplísima variedad de factores, sobre todo el trastorno de la capacidad mental, los fármacos, la anestesia, la intubación orotraqueal y los procedimientos quirúrgicos. Estos factores también contribuyen a la "aspiración" en sentido clínico habitual, es decir, a la aspiración del contenido gástrico.(25)

A pesar de la microaspiración repetida, los medios de limpieza pulmonar mantienen normalmente la esterilidad del árbol traqueobronquial más allá de la primera división de los bronquios. El desarrollo de neumonía nosocomial requiere el trastorno de los mecanismos de limpieza, además de aspiración microscópica. La traqueostomía, la intubación, la succión traqueobronquial y la broncoscopia son maniobras que permiten a los gérmenes sobrepasar los mecanismos defensivos locales de la nariz y la orofaringe (de forma específica, la mucosa nasal, las vibrisas y los cornetes, la acción de atrapamiento y limpieza bacteriana del epitelio mucociliar y la capa mucosa, los reflejos de la tos y náusea). También se cortocircuitan los tejidos linfoides nasofaríngeos, las células fagocíticas y los anticuerpos secretores locales. Muchas de las enfermedades frecuentes en los pacientes hospitalizados, incluidos el edema pulmonar, la bronquitis crónica, el enfisema y las infecciones

respiratorias, trastornan la eliminación de las bacterias en los pulmones. También se sabe que el mecanismo de limpieza es menos eficaz en los fumadores. No está clara la importancia relativa de cada uno de los componentes de la respuesta inmune (macrófagos alveolares, anticuerpos secretores y humorales, complemento, células linfoides, etc.) en la protección contra la neumonía nosocomial.

Los gérmenes que colonizan la orofaringe y el árbol traqueobronquial de los pacientes hospitalizados lo hacen a través de varios caminos. Los bacilos gramnegativos parecen ser transportados de forma pasiva por las manos de la mayoría del personal hospitalario, y tales microorganismos pueden transmitirse con facilidad a los pacientes mientras se les atiende, si no se siguen unas escrupulosas medidas de asepsia. Por ejemplo, la succión no estéril de la orofaringe o el árbol traqueobronquial proporciona acceso directo hacia orofaringe a las bacterias transportadas en las manos del personal. Se ha demostrado que esta forma de transmisión es de especial importancia en las infecciones relacionadas con una traqueostomía. En otros casos, la contaminación menos directa de objetos como prendas de vestir, termómetros, alimentos, etc., por gérmenes transportados en las manos del personal o presentes en el medio ambiente, puede conducir a colonización orofaríngea por cepas nosocomiales. (22)

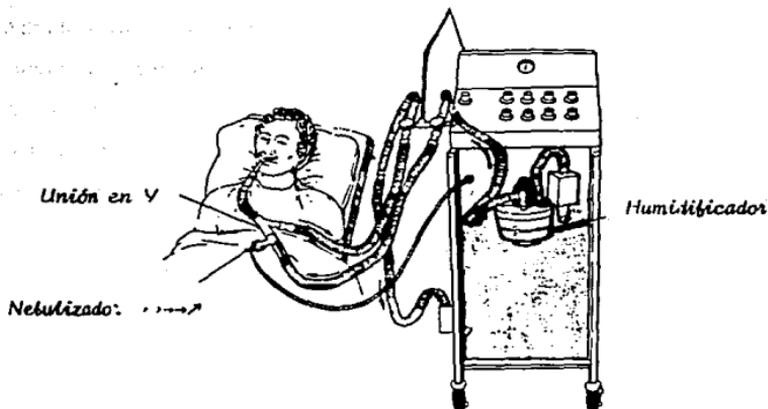


FIGURA 2

Muchos autores han resaltado la importancia de los aerosoles microbianos generados por nebulizadores, además de ventiladores y respiradores mecánicos a presión positiva intermitente, en cuanto al origen de neumonía nosocomial (Figura 2). En la mayoría de las epidemias estudiadas se encontró que la fuente de infección radicaba en el equipo de ventiloterapia contaminado, y parece indudable que muchas infecciones endémicas también tienen ese origen. Si no se desinfectan con frecuencia, los depósitos de agua, conductos y circuitos internos de esos aparatos sufren contaminación intensa por bacilos gramnegativos. Los medicamentos que se

administran con tales instrumentos constituyen una fuente de contaminación. Los nebulizadores parecen especialmente capaces de generar aerosoles que se contaminan por microbios, con partículas de un tamaño que permite su penetración hasta los bronquiolos terminales. Los humidificadores crean gotitas más grandes que también contienen bacterias, y aunque no pueden llegar a los bronquiolos menores, causan colonización de la orofaringe por bacilos gramnegativos.

La diseminación de las bacterias a través del aire no juega un papel importante en la transmisión de los bacilos gramnegativos productores de neumonía nosocomial (el mecanismo de transmisión a través de aerosoles contaminados producidos por el equipo de terapia respiratoria constituye un mecanismo de contacto indirecto y no a través del aire en el sentido estricto). Los bacilos gramnegativos no suelen cultivarse en el aire de las habitaciones del hospital, de los quirófanos ni de las Unidades de Cuidados Intensivos. La diseminación a través del aire tiene importancia en la transmisión de ciertos agentes (virus, bacilos tuberculosos y hongos), que son causa menos frecuente de neumonía nosocomial.

Las bacterias transportadas por la sangre causan a veces infección pulmonar secundaria, sobre todo en presencia de segmentos necróticos o isquémicos en el parénquima de los

pulmones. Sin embargo, es más frecuente que la bacteriemia siga a la neumonía. La inoculación directa de las bacterias patógenas en el pulmón durante la toracocentesis, broncoscopia y/o otros procedimientos, origina en ocasiones una neumonía nosocomial.(38)

En los últimos 10 años también se ha puesto especial interés en el papel del tracto gastrointestinal en la invasión orofaríngea y traqueal con bacilos gramnegativos. El estómago normalmente es estéril debido a que el ácido clorhídrico tiene actividad bactericida potente que previene la colonización y acceso del tracto gastrointestinal por patógenos ingeridos. El aumento en la colonización gástrica puede ocurrir con la edad, aclorhidria, enfermedades gastrointestinales varias, desnutrición o medicamentos como los antiácidos con o sin bloqueo H_2 , ya que se ha observado colonización en el rango de 1 000 000 de bacilos por ml de jugo gástrico en ausencia de ácido o con un pH gástrico alto; por otra parte, también la colonización retrógrada de la orofaringe por el estómago puede ser importante en la patogénesis de la traqueítis y neumonía.

De tal forma, los agentes que neutralizan o bloquean la secreción de ácido gástrico se han visto asociados con el aumento en la incidencia de neumonía, como en aquellos pacientes postoperados que recibieron cimetidina e inclusive con relación directa a la frecuencia de neumonía en pacientes intubados con el aumento en los niveles de pH gástrico. En

este contexto es digno de comentar que muchos investigadores han demostrado menor frecuencia de neumonía en los pacientes tratados con sucralfato en comparación con los que recibieron antiácidos con o sin cimetidina. Esto se explica por el hecho de que el último comentado bloquea la liberación de ácido gástrico por los receptores H_2 , y los antiácidos neutralizan el ácido gástrico, mientras que el sucralfato actúa por efecto citoprotector independientemente del pH.(7)

Casi todos los pacientes que se encuentran bajo ventilación mecánica, tienen sonda nasogástrica para manejar secreciones gástricas, prevenir distensión abdominal o para apoyo nutricional, pero puede aumentar la colonización de la orofaringe y secundariamente el riesgo de neumonía, porque aumenta el reflujo, proporciona un conducto por medio del cual las bacterias pueden migrar hacia la orofaringe, o aumentan la estasis y colonización de la misma; además, el uso de la nutrición enteral por medio de la sonda de Levine puede causar aumento en el volumen del contenido gástrico, pH, presión intragástrica y el riesgo de regurgitación. Ibáñez y sus colaboradores inyectaron material radiactivo al estómago por medio de la sonda nasogástrica y encontraron radioactividad en la orofaringe en el 70% de los pacientes, y el 40% tenían el mismo material en el pulmón.(1,18,39,40)

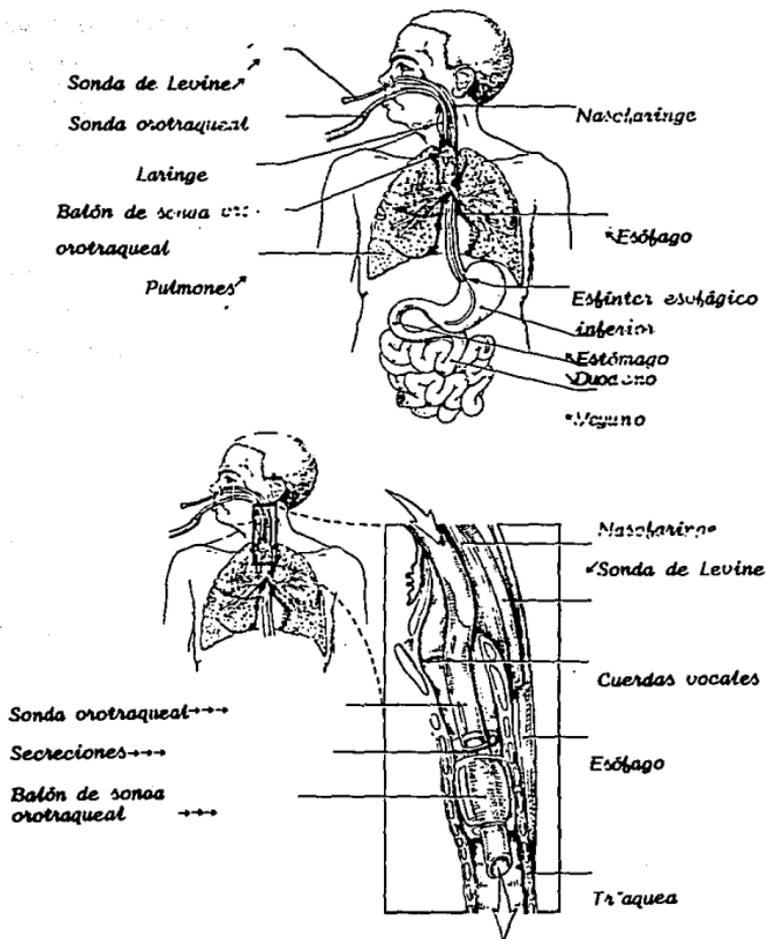


FIGURA 3

RUTAS DE COLONIZACION OROFARINGEA

Por otra parte, la presencia de sonda orotraqueal o nasotraqueal daña los mecanismos naturales de defensa contra la infección por trauma a la nasofaringe, alteración en la deglución, en la actividad ciliar y para el manejo de las secreciones, como se ilustra en la Figura 3.(8,21)

De tal forma, es multifactorial el grupo de factores de riesgo para la colonización con patógenos nosocomiales, mecanismos de entrada y de defensa pulmonar contra el proceso infeccioso.(2,10,26,29)

MARCO TEORICO

El cuidado del paciente con neumonía es complicado, no sólo por la amplia variedad de patógenos, sino también por la gran cantidad de nuevos agentes antimicrobianos que son capaces de incidir sobre el curso de la enfermedad, y aunque la penicilina y eritromicina todavía se consideran por muchos médicos como el tratamiento de elección para la mayoría de los procesos neumónicos, la frecuente variabilidad en la presentación y etiología de estos cuadros obliga a tomar otro tipo de opciones terapéuticas que podrían influir favorablemente y alterar la morbimortalidad todavía bastante alta de este tipo de pacientes.

La edad promedio de la población en general, la sobrevida en aumento de los pacientes inmunodeprimidos y en estado crítico debido a los avances en tecnología, el uso no racional de antibióticos, el descubrimiento del S.I.D.A. y nuevas bacterias, son factores que contribuyen a la expansión del espectro de los patógenos de las vías respiratorias bajas.

(14)

De tal forma, el aumento en la frecuencia de la neumonía por gramnegativos, en la resistencia bacteriana no sólo en *H. influenzae* sino también en *S. pneumoniae* y la

necesidad de considerar las bacterias oportunistas, son sólo algunos de los factores que disminuyen el dominio de la penicilina en el tratamiento contra la infección pulmonar.(27)

En muchos centros hospitalarios, ante neumonía nosocomial y sin que exista absceso pulmonar, empiema o una tinción de Gram que indique el papel de los anaerobios, normalmente se inicia con penicilina sódica cristalina, a una dosis de 6-20 millones de Unidades Internacionales (UI) diarias, en 4 a 6 dosis o mediante infusión continua y, debido a la prevalencia de cepas gramnegativas en este tipo de neumonía, se agrega amikacina o gentamicina, a 15 mg/kg/día en dos dosis y de 3-6 mg/kg/día en 3 dosis, respectivamente.

En el caso de la penicilina sódica cristalina, es muy efectiva *in vitro* contra muchas especies de cocos tanto grampositivos como gramnegativos. Los estreptococos (no así los enterococos) son muy susceptibles, y concentraciones menores de 0.01 µg/ml suelen ser efectivas. Mientras que la mayoría de las cepas de *S. aureus* tenía una alta sensibilidad a concentraciones similares a penicilina cuando ésta se empleó por primera vez, ahora son resistentes más del 90% de las cepas de estafilococos aisladas de individuos dentro de los hospitales y fuera de ellos. También son resistentes la gran mayoría de las cepas de *S. epidermidis*, así como las cepas de

gonococos productoras de penicilinas. Con raras excepciones, los meningococos son muy sensibles, lo mismo que neumococos de todos los tipos; sin embargo, se han descrito algunas cepas altamente resistentes.

La mayoría de las cepas de *C. diphtheriae* y *B. anthracis*, además de anaerobios incluyendo *Clostridium*, son muy sensibles, aunque el *B. fragilis* es una excepción. También adquirieron esa característica algunas cepas de *B. melaninogenicus*. El *A. israelii*, *S. moniliformes*, *P. multocida*, *L. monocytogenes*, *Leptospira*, *T. pallidum* y *B. burgdorferi*, son inhibidos por la penicilina, pero no es efectiva contra amebas y plasmodios, rickettsias, hongos o virus. Aunque muchas especies de bacilos gramnegativos son resistentes a penicilina G, algunas son afectadas por concentraciones moderadas a altas. Muchas cepas de *E. coli* también son susceptibles a elevadas concentraciones de penicilina sódica cristalina.

Por su parte, a la amikacina se le considera como el agente preferido para el tratamiento inicial de infecciones nosocomiales graves producidas por gramnegativos, en aquellos hospitales donde la resistencia a gentamicina y tobramicina es un problema significativo. Esto incluye la mayor parte de las cepas de *Serratia*, *Proteus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Es activa contra casi todas las cepas de *Klebsiella*, *Enterobacter* y *E.*

coli que son resistentes a gentamicina y tobramicina. La mayor resistencia se encuentra entre las cepas de Acinetobacter, Providencia y Flavobacter y en cepas de Pseudomona diferentes de P. aeruginosa, y no es activa contra la mayoría de las bacterias anaerobias grampositivas.(12)

Un dato importante por mencionar es aquel en el que se considera que los aminoglucósidos en general penetran poco en las secreciones bronquiales, y su actividad contra los neumococos es escasa.(38)

Ahora bien, tomando en cuenta que la situación de un paciente con neumonía nosocomial es grave y que de acuerdo a los reportes de agentes etiológicos predominan los bacilos gramnegativos y/o una flora mixta, se deben tener en cuenta otras variantes terapéuticas para tratar de mejorar la respuesta al tratamiento.

Dentro del grupo de nuevos antimicrobianos para el manejo de neumonía nosocomial se encuentran: 1) Betalactámicos con nuevas cefalosporinas, carbapenem y monobactam, 2) La combinación de inhibidores de betalactamasas con antibióticos tradicionales, 3) El desarrollo de la familia de quinolonas, 4) antimicobacterianos y 5) Agentes antivirales.(27)

En el contexto, es básico considerar varias situaciones cuando se seleccione el antibiótico adecuado. En todos los

casos, el antibiótico más apropiado es aquel que: 1) Tenga gran actividad contra el agente etiológico, 2) Alcance concentraciones efectivas en el sitio de la infección, 3) No lleve a la aparición de resistencia bacteriana, 4) Tenga toxicidad baja y 5) Pueda ser administrado por la ruta deseada. El costo del antibiótico también es un factor, pero secundario tomando en cuenta primero su eficacia.

Las cefalosporinas son altamente efectivas en contra de un amplio espectro bacteriano, alcanza concentraciones adecuadas contra la mayoría de los patógenos en secreciones respiratorias, rara vez se encuentra organismo altamente resistentes a ellas y tienen un aceptable rango tóxico-terapéutico y pueden administrarse por las tres vías principales (oral y parenteral: intravenosa e intramuscular). Entonces, tienen un papel principal en el tratamiento de neumonía nosocomial, mereciendo comparar su valor contra el manejo normal de penicilina y aminoglucósidos.

La primera cefalosporina disponible en los Estados Unidos fué la cefalotina hacia 1964, y posteriormente hicieron su aparición la forma oral y nuevas parenterales que eran menos dolorosas, más efectivas para alcanzar niveles séricos y tener mayor vida media, y con características y toxicidad similares.

Las cefalosporinas de segunda generación presentaron un mayor espectro antibacteriano, no solamente contra de las Enterobacterias, sino también contra H. influenzae y B. fragilis productores de betalactamasas.

Las cefalosporinas de 3a. generación son un grupo de antibióticos potentes y de amplio espectro, con mayor estabilidad contra betalactamasas que las cefalosporinas de la 1a. ó 2a. generación. Desde la aparición de cefotaxima en los Estados Unidos en 1981, existen hasta la fecha más de 10 agentes disponibles y varios más bajo investigación, entre los que destacan ceftazidima, cefoperazona, moxalactam, ceftizoxima, ceftriaxona, cefsulodin y otros más, como se muestra en la Tabla 2.(28)

Primera Generación	Segunda Generación	Tercera Generación
Cefalotina	Cefoxitina	Ceftazidima
Cefazolina	Cefamandol	Cefotaxima
Cefradina	Cefuroxima	Cefoperazona
Cefaloridina	Ceforanida	Ceftizoxima
Cefalexina	Cefotetan	Ceftriaxona

TABLA 2

CLASIFICACION DE CEFALOSPORINAS

Específicamente, el paciente con neumonía nosocomial puede estar en uno de tres grupos de presentación. El primero es el paciente que coloniza sus vías aéreas con gramnegativos, típicamente aquel bajo intubación orotraqueal y en donde NO se sospecha estafilococo; la protección empírica de inicio parece ser lo más apropiado con una cefalosporina de 3a. generación - ceftazidima, cefotaxima, ceftizoxima o ceftriaxona. El segundo grupo es el paciente con colonización de vías aéreas por Pseudomonas, Serratias o Enterobacter; en este caso, el manejo empírico inicial podría involucrar a dos antibióticos, pero la cefalosporina de 3a. generación de elección sería ceftazidima. El tercer grupo es aquel paciente en quien se sospecha que la infección sea por estafilococo o por anaerobios, donde la combinación de ticarcilina con clavulonato o ampicilina más sulbactam son antibióticos de primera línea hasta que el diagnóstico etiológico pueda establecerse, además de una cefalosporina de 3a. generación como opción adicional, como las ya comentadas líneas arriba.(27)

Entonces, es evidente la utilidad de ceftazidima al respecto, por lo que al revisar la bibliografía encontramos diversos estudios comparativos de ceftazidima contra otras cefalosporinas de 3a. generación en el manejo de pacientes con neumonía nosocomial.

En 1988, Mangi y colaboradores reportaron en un estudio comparativo, prospectivo y al azar la efectividad de cefoperazona vs ceftazidima en el manejo de la neumonía nosocomial, encontrando una efectividad comparable con un éxito de 73% para la primera y 79% para la segunda. En 1989, Greco y colaboradores presentaron una serie en la que encontraron que cefoperazona y ceftazidima como monoterapia, eran igual de efectivas que la combinación de clindamicina/gentamicina o cefazolina/gentamicina. En 1991, Fernández Guerrero y colaboradores reportaron en un estudio multicéntrico entre cefotaxima con combinaciones de antibióticos, y encontró un 79% de cura con la cefalosporina y de un 71% con las combinaciones. Con lo anterior se demuestra la utilidad de este tipo de antibióticos de amplio espectro en el manejo de neumonía nosocomial. (11,23, 24)

Centrándonos en Ceftazidima, tenemos que es una cefalosporina de 3a. generación que se puede administrar intravenosa o intramuscular, de amplio espectro contra grampositivos y gramnegativos, y especialmente en contra de las Enterobacterias, resistente a la hidrólisis por la mayoría de las betalactamasas. Es importante mencionar que *in vitro*, Ceftazidima es en la actualidad de las cefalosporinas más activas en contra de Pseudomona aeruginosa y de alta eficacia en infecciones de vías respiratorias inferiores, además de vías

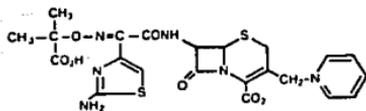


FIGURA 4

FORMULA ESTRUCTURAL DE CEFTAZIDIMA

urinarias complicadas y/o crónicas, entre aquellos pacientes inmunodeprimidos u hospitalizados. De tal forma que, en este tipo de pacientes y en aquellos en quienes la toxicidad potencial de los aminoglucósidos es importante, esta cefalosporina es una gran alternativa por su baja frecuencia de efectos adversos, además de no requerir rutinariamente de la revisión o monitorización de sus concentraciones séricas; se muestra su fórmula estructural en la Figura 4.

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA

Ceftazidima es altamente resistente a la acción de betalactamasas y es de amplio espectro *in vitro*, incluyendo a *P. aeruginosa*. Como otras cefalosporinas de 3a. generación, es activa contra enterobacterias, incluyendo a aquellas que son resistentes a cefalosporinas de 1a. generación. El 90% de las cepas de *Serratia marcescens*, *Providencia* y *Proteus*, son inhibidas normalmente por concentraciones séricas de 8 mg/lt ó

BACTERIA	S	M	R	BACTERIA	S	M	R
Enterobacterias							
E. coli	/			Citrobacter freundii	/		
C. diversus	/			Salmonella	/		
Shigella	/			Klebsiella	/		
K. pneumoniae	/			Enterobacter esp.	/		/
E. aerogenes	/	/		E. cloacae	/		/
Serratia especies	/			S. marcescens	/		
P. mirabilis	/			Proteus indol +	/		
Providencia	/						
P. aeruginosa	/	/					
H. influenzae	/						
Neisseria esp.							
N. gonorrhoeae	/			N. meningitidis	/		
Grampositivos							
S. aureus	/	/		S. epidermidis			/
S. pneumoniae	/			S. pyogenes	/		
S. agalactiae	/			S. faecalis			/
S. viridans	/						
Anaerobios							
B. fragilis		/	/	C. perfringens	/	/	/

TABLA 3

SENSIBILIDAD IN VITRO PARA CEFTAZIDIMA

(S) Sensible

(M) Moderada

(R) Resistente

menos. También es muy efectiva contra *H. influenzae*, *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae* (incluyendo a las cepas productoras de betalactamasas), y aproximadamente el 90% de aquellas que corresponden a *Acinetobacter*; de la misma forma, es activa contra *S. aureus* a niveles séricos de 8-64 mg/lt, excepto las cepas resistentes a oxacilina/meticilina. *C. perfringens* es sensible o moderadamente sensible, pero *C. difficile* y *B. fragilis* son poco sensibles e incluso resistentes, como se muestra en la Tabla 3.

Contra la mayoría de las bacterias susceptibles, la concentración bactericida mínima es igual o mayor a la concentración inhibitoria mínima, como se observa en la Tabla 4.

	SENSIBLE	MODERADO	RESISTENTE
Ceftazidima	≤ 8	16	≥ 32

TABLA 4

CONCENTRACIONES INHIBITORIAS MINIMAS PARA CEFTAZIDIMA

Nota.- Se presentan las concentraciones inhibitorias en mg/lt.

FARMACOCINETICA

Las concentraciones séricas máximas después de una dosis de 1 gr en infusión para 20-60 minutos son de 70-72 mg/lt, y después de 1 gr en bolo intravenoso o intramuscular,

de 120-146 mg/lt y 37-43 mg/lt, respectivamente.

El volumen de distribución después de su administración I.V. o I.M. es de 15-20 litros, alcanzando concentración terapéutica en una gran variedad de líquidos y tejidos corporales, como en genitales femeninos, hueso, líquido pleural, esputo, bilis y líquido cefalorraquídeo, peritoneal, extravascular, linfático y amniótico. Se alcanzan concentraciones promedio de 5.2 mg/lt en la leche humana 1 hr después de la administración de 2 gr I.V., y con unión plasmática a las proteínas del 5-22.8%, independientemente de su concentración sérica.

En sujetos sanos, el tiempo promedio de eliminación es de 1.5-2.8 horas; el medicamento no se metaboliza y se elimina en gran parte por riñón; como no se ve afectado por el probenecid, es la filtración glomerular y no la secreción tubular, el mecanismo de eliminación renal, con una depuración promedio para sujetos sanos de 72-141 ml/min, además de tener relación directamente proporcional con la depuración de creatinina, prolongándose la vida media en pacientes con daño renal.

En pacientes con depuración de creatinina igual o menor de 12 ml/min, el tiempo promedio de eliminación es de 14-30 horas, pudiendo eliminarse por medio de hemodiálisis. La

vida media de Ceftazidima se alarga ligeramente en neonatos (de 4 a 5 horas). Las recomendaciones para el uso de Ceftazidima de acuerdo a la función renal se presentan en la Tabla 5.

DEPURACION DE CREATININA (ML/MIN)	CREATININA SERICA (MG/DL)	DOSIS (GR)	FRECUENCIA DE DOSIS (HRS)
50-31	1.7-2.3	1.0	12
30-16	2.3-4.0	1.0	24
15-6	4.0-5.6	0.5	24
<5	≥5.6	0.5	48

TABLA 5

DOSIS RECOMENDADAS DE CEFTAZIDIMA EN INSUFICIENCIA RENAL

ENSAYOS TERAPEUTICOS

En pacientes con neumonía nosocomial confirmada, normalmente complicada por enfermedades subyacentes, el valor promedio de respuesta favorable fué del 51-88% en varios estudios comparativos.

EFECTOS SECUNDARIOS

Generalmente Ceftazidima es bien tolerada, y los efectos secundarios reportados con mayor frecuencia fueron similares a los de otros antibióticos betalactámicos como

rash, fiebre, diarrea, eosinofilia transitoria y elevación reversible de las pruebas de función hepática, alterándose la función renal en el 1.2% de los pacientes (Tabla 6).

	(%)		(%)
CLINICA		ORINA	
Náusea y vómito	3.1	DHL (isoenzima 5)	6
LABORATORIO		HEMATOLOGICO	
T.G.O.	9.3	Leucopenia	3.1
T.G.P.	15	Eosinofilia	43

TABLA 6

FRECUENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS POR CEFTAZIDIMA

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis para adulto recomendada es de 1-6 gr/día en dosis divididas y en inyección I.M. o I.V. En pacientes con daño renal la dosis se ajustó de acuerdo a la depuración de creatinina, como ya se comentó en la Tabla 5.(31)

JUSTIFICACION

La neumonía nosocomial es un padecimiento de gran importancia debido a que se encuentra en los primeros lugares de morbimortalidad por infecciones nosocomiales, presentándose

con mayor frecuencia en:

- 1) Pacientes inmunocomprometidos
- 2) Pacientes de edad avanzada
- 3) Pacientes con desnutrición de grado variable
- 4) Estancia intrahospitalaria prolongada
- 5) Pacientes estuporosos o inconcientes con ineficacia del reflejo tusígeno o nauseoso
- 6) Pacientes con neumopatía o falla cardiaca congestiva, en quienes están deteriorados los mecanismos de depuración pulmonar
- 7) Pacientes sometidos a respiración asistida o a técnicas instrumentales del aparato respiratorio

HIPOTESIS

La monoterapia con Ceftazidima es más efectiva que el doble esquema de penicilina sódica cristalina y amikacina en el tratamiento de la neumonía nosocomial.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la eficacia de la monoterapia con Cefotaxima versus el doble esquema de penicilina sódica cristalina y amikacina en el manejo de neumonía nosocomial.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Comparar la eficacia de una monoterapia contra un doble esquema tradicional en el manejo de este padecimiento
- Determinar los gérmenes más frecuentes en neumonía nosocomial en nuestro Hospital
- Valorar la respuesta al manejo con cada uno de los dos grupos de tratamiento de acuerdo a edad, sexo, patologías coexistentes y condiciones generales
- Determinar la frecuencia de localización de focos neumónicos por lóbulos pulmonares
- Sensibilidad de los microorganismos cultivados en nuestro Hospital a los antibióticos utilizados
- Evaluar la tolerancia de los pacientes a la monoterapia con Cefotaxidima
- Incidencia de reacciones secundarias a los antibióticos
- Determinar la frecuencia de presentación de casos

de neumonía nosocomial por meses del año

* Determinar la frecuencia de presentación de casos de neumonía nosocomial por grupos de edad

PACIENTES. MATERIAL Y METODOS

Tomaron parte en el estudio todos los pacientes con neumonía nosocomial corroborada, internados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General "Tacuba" I.S.S.S.T.E., divididos aleatoriamente en dos grupos, estudio (Ceftazidima) y control (Penicilina sódica cristalina/Amikacina). El periodo de estudio fué de 18 meses, del 15 de Marzo de 1992 a el 15 de Agosto de 1993.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1) Pacientes sin proceso neumónico a su ingreso al servicio de Medicina Interna, descartado por clínica y radiología

2) Pacientes con proceso neumónico desarrollado durante su estancia en el servicio de Medicina Interna, con comprobación clínica, radiológica, bacteriológica y por datos de laboratorio

3) Cumplimiento de los criterios de Johanson para neumonía nosocomial: a) Fiebre, b) Leucocitosis además de c)

Secreciones traqueobronquiales purulentas y d) Aparición de infiltrados nuevos y persistentes en la radiografía de tórax.

(6.41)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1) Pacientes con neumonía de la comunidad
- 2) Pacientes con foco infeccioso distinto al pulmonar y con tratamiento antibiótico previo
- 3) Pacientes con manejo previo para proceso neumónico nosocomial
- 4) Pacientes detectados con neumonía nosocomial pero con esquema antimicrobiano distinto al propuesto
- 5) Pacientes con antecedentes de alergia a betalactámicos y/o aminoglucósidos
- 6) No aceptación del paciente y/o familiares del manejo propuesto

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- 1) Efectos indeseables por el manejo antimicrobiano
- 2) Defunción del paciente DURANTE el periodo de tratamiento
- 3) Necesidad de implantar esquema antimicrobiano distinto al propuesto
- 4) Reporte de cultivo con microorganismos no sensibles y que por las condiciones generales del paciente fué necesario

el cambio a antibiótico al cual fueran sensibles

- 5) Extravió y/o no reporte de cultivos
- 6) No aceptación del paciente y/o familiares a el manejo propuesto
- 7) No terminación del tratamiento por causas varias (alta voluntaria, traslado a otro servicio y/o Unidad Hospitalaria, etc.)

Dentro de este contexto, cabe mencionar que se consideró como respuesta **FAVORABLE** o **EXITO** al tratamiento cuando se observó:

- 1) Normotermia
- 2) Leucocitos dentro de límites normales
- 3) Cesación de secreciones traqueobronquiales de aspecto purulento
- 4) Mejoría en infiltrados en la radiografía de tórax (sin traducción clínica a pesar de su persistencia, ya que la desaparición de los mismos requiere incluso de varias semanas)
- 5) Reporte de cultivo de secreciones traqueobronquiales post-tratamiento como "*sin desarrollo bacteriano*"

De la misma manera, se consideró como respuesta **DESFAVORABLE** o **FRACASO** al tratamiento cuando se observó uno o varios de los siguientes:

- 1) Persistencia de secreciones traqueobronquiales

purulentas

2) Igualdad o empeoramiento en infiltrados en la radiografía de tórax

3) Reporte de cultivo de secreciones purulentas traqueobronquiales con uno o más de los microorganismos encontrados en el cultivo al inicio del tratamiento

No se consideran en este punto la persistencia de fiebre o leucocitosis, ya que a pesar de respuesta favorable al tratamiento, podrían continuar y tener como etiología otra distinta a la pulmonar, dadas las características y condición general de los pacientes ingresados al presente estudio.

Este es un estudio clínico experimental, abierto, comparativo, longitudinal y prospectivo. Para su ingreso al mismo se buscó intencionalmente el desarrollo de neumonía nosocomial en todos y cada uno de los pacientes ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital General "Tacuba" del I.S.S.S.T.E. en México, D.F. tomando en cuenta para ello los criterios tanto de inclusión como de exclusión ya comentados en un principio. Se tuvo especial atención sobre aquellos pacientes inmunocomprometidos, de edad avanzada, con desnutrición de grado variable, estancia intrahospitalaria avanzada, estuporosos o inconcientes con ineficacia del reflejo tusígeno o nauseoso, con neumopatía o falla cardiaca congestiva en quienes están deteriorados los mecanismos de depuración pulmonar o

los sometidos a respiración asistida y/o técnicas instrumentales del aparato respiratorio y, quienes por estas características, presentaban mayor susceptibilidad a desarrollar neumonía nosocomial.

Una vez que el paciente presentaba fiebre por arriba de 38°C, leucocitosis mayor de 10,000/mm³ con neutrofilia y bandemia, secreciones traqueobronquiales purulentas y la aparición de nuevos infiltrados en la radiografía de tórax, además de presentar por clínica síndrome de condensación pulmonar, se explicaba y solicitaba al paciente y/o familiares su consentimiento para su ingreso al estudio, se tomaba la muestra de secreciones traqueobronquiales para su cultivo y entonces se asignaba aleatoriamente a uno de los dos grupos, estudio (Ceftazidima) o control (Penicilina sódica cristalina o PSC, y amikacina), adicionándose dichos antibióticos al tratamiento que de acuerdo a patología de ingreso hospitalario tenían los pacientes incluidos. Una vez destinado a uno de los dos grupos, se iniciaba el tratamiento en el grupo estudio con Ceftazidima a dosis de 1 gr I.V. c/8 hrs, ajustándose en caso de daño renal de acuerdo a la depuración de creatinina en orina de 24 horas, como ya se comentó en la Tabla 5; en el caso del grupo control, con PSC a dosis de 4 000 000 de Unidades Internacionales (UI) I.V. c/4 horas y amikacina 500 mg I.V. c/12 horas, también con ajuste de acuerdo a depuración de

creatinina y a razón ésta última de 15 mg/kg en dos dosis. Ambos tratamientos se mantuvieron por espacio de 10 días, y en el 10o. y 13er. día (al final y post-tratamiento) se tomaron nuevas muestras de secreciones traqueobronquiales (por expectoración o lavado bronquial) para cultivo, anotándose los resultados.

En cada uno de los pacientes incluidos se realizó exploración física diaria con especial atención a esfera pulmonar y características de expectoración, incluyendo signos vitales; laboratorio de control pre y post-tratamiento, controles radiológicos al mismo tiempo (siempre que fué posible posteroanterior o PA de tórax). De la misma forma, y conforme a la hoja de captación de datos, se tomaron edad y sexo, fecha de ingreso y egreso, motivo de egreso, días de estancia hospitalaria, diagnósticos de ingreso y egreso, antecedentes heredo familiares, personales no patológicos y patológicos de real importancia para el estudio, hallazgos a la exploración física y radiológica, reportes de laboratorio (Hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos, bandas, glucosa, urea, creatinina y sodio, potasio y albúmina), reportes de cultivos pre y post-tratamiento, somatometría y signos vitales.

Los cultivos se reportaron a los tres días de su toma, realizados en agar y con antibiograma para los antibiótici

cos utilizados, de secreciones traqueobronquiales o por lavado bronquial; muestras de laboratorio obtenidas de vena periférica con Vacutainer, radiografías siempre que fue posible en posteroanterior y en casos especiales anteroposterior o incluso portátiles, de acuerdo a las características individuales. En los casos que ameritaron intubación orotraqueal, se usaron indistintamente ventiladores mecánicos de presión (Bennet-PR2) o de volumen (Byrd). Si de acuerdo a los cultivos post-tratamiento se revelaba fracaso al mismo con cualquiera de los dos grupos de tratamiento, se iniciaba manejo con el antibiótico al cual resultaban sensibles los organismos cultivados, y dejando de ser objeto de estudio al momento del reporte de cultivo post-tratamiento, quedando fuera del alcance de los objetivos específicos del presente estudio.

En ambos grupos se dió fisioterapia pulmonar con nebulizaciones, oxigenoterapia, palmopercusión torácica, ejercicios respiratorios (en aquellos que sus condiciones lo permitían), control térmico con medios físicos y/o antipiréticos permisibles a dosis convencionales, y cuidados generales de enfermería, así como gasometría arterial sólo en pacientes especiales (de acuerdo a disponibilidad de gasómetro en la Unidad).

METODO ESTADISTICO

Para el reporte de datos se utilizaron porcentajes, gráficas, tablas y pastel.

Se usó la prueba de χ^2 para comparación de proporciones poblacionales, ya que cuando se desea comparar los valores de dos o más características de una población las cuales se miden con variables categóricas en escala nominal ordinal, se puede utilizar esta prueba para estimar si las diferencias entre valores se deben a cambios aleatorios o algún otro factor.

Para aceptar o rechazar la hipótesis de nulidad, se mide la discrepancia entre las proporciones muestrales observadas y las proporciones esperadas, utilizando la siguiente fórmula:

$$D = \sum \frac{(O-E)^2}{E}$$

donde D representa la discrepancia, Σ es el signo de sumatoria y O representa los valores observados, mientras que E corresponde a los valores esperados.

Se consideró una $P < 0.001$ como estadísticamente significativa.(4)

RESULTADOS

Este es un estudio clinico. experimental, abierto, comparativo, longitudinal y prospectivo, en el cual durante el periodo de 18 meses comentado se incluyeron 60 pacientes, divididos aleatoriamente en 2 grupos, estudio (Ceftazidima) y control (PSC/Amikacina).

La edad promedio de ambos grupos fué similar, de 66.4 años y 70.8 años en los grupos estudio y control, lo mismo que la frecuencia por sexo Hombre:Mujer, de 16/14 y 13/17, respectivamente. Los días promedio de estancia fueron comparables, de 22.1 en el grupo estudio y 22.7 en el grupo control, con 4 y 6 defunciones, como se observa en la Tabla 7.

CARACTERISTICAS	CEFTAZIDIMA	PSC/AMIKACINA
No. de pacientes	30	30
Edad en años (promedio)	66.4 (44-92)	70.8 (46-96)
Sexo (Masc/Fem)	16/14	13/17
Días de estancia	22.1 (15-31)	22.7 (14-31)
Defunciones	4	6
Cultivos:		
S. aureus	14	11
P. aeruginosa	9	7

TABLA 7

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON NEUMONIA NOSOCOMIAL

Dentro del grupo de factores de riesgo, tenemos que predominaron como patologías de base la insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus e intubación orotraqueal en el grupo estudio, y la enfermedad vascular cerebral, insuficiencia cardiaca y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en los pacientes de el grupo control (Tabla 8)

CARACTERISTICAS	CEFTAZIDIMA	-PSC/AMIKACINA
No. de pacientes	30	30
Insuf. renal crónica	10	1
Hipert. arterial sist.	12	11
Enf. vascular cerebral	6	11
Insuficiencia cardiaca	8	9
Diabetes mellitus	13	5
Enf. pulm. obst. crónica	2	4
Intubación orotraqueal	7	6

TABLA 8

**FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON NEUMONIA NOSOCOMIAL
POR GRUPOS DE TRATAMIENTO**

Nota.- Número total de patologías por grupo de tratamiento mayor de 30 por patologías varias por paciente

En cuanto a la distribución de casos de neumonía nosocomial por meses del año, éstos fueron más frecuentes en

el mes de Marzo, con un segundo pico en los meses de Abril a Julio, y posterior decremento paulatino, como se presenta en la Figura 5.

Al momento de valorar la respuesta por grupos de tratamiento de acuerdo a los criterios de respuesta *FAVORABLE*, encontramos una respuesta del 83.3% en el grupo con Ceftazidima, en comparación con un 26.6% de éxito en el grupo control con PSC/Amikacina, con una $P < 0.001$ estadísticamente significativa. Al revisar los casos con respuesta *DESFAVORABLE* se presentó un 16.6% de fracaso con el grupo estudio, y un 73.3% con el grupo control, para una diferencia nuevamente con significancia estadística y una $P < 0.001$ (Tabla 9).

RESPUESTA	CEFTAZIDIMA	PSC/AMIKACINA
FAVORABLE	25 (83.3%)*	8 (26.6%)
DESFAVORABLE	5 (16.6%)	22 (73.3%)

* $P < 0.001$

TABLA 9

**RESPUESTA POR GRUPOS DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON
NEUMONIA NOSOCOMIAL**

En cuanto a la respuesta por grupos de tratamiento y por cepas cultivadas en pacientes con neumonía nosocomial, se obtuvieron 47 cepas en el grupo con Ceftazidima y 45 en el grupo con PSC/Amikacina, con una respuesta *FAVORABLE* de 87.2% y 28.8% respectivamente ($P < 0.001$), y *DESFAVORABLE* del 12.8% y 71.2% en los grupos estudio y control, nuevamente con significancia estadística y $P < 0.001$ (Tabla 10).

RESPUESTA	CEFTAZIDIMA	PSC/AMIKACINA
FAVORABLE	41 (87.2%)*	13 (28.8%)
DESFAVORABLE	6 (12.8%)	32 (71.2%)

* $P < 0.001$

TABLA 10

**RESPUESTA POR GRUPOS DE TRATAMIENTO Y CEPAS CULTIVADAS
EN PACIENTES CON NEUMONIA NOSOCOMIAL**

Los agentes etiológicos más frecuentes en neumonía nosocomial en nuestro Hospital fueron *S. aureus* (41.6%), *P. aeruginosa* (26.6%) y *E. coli* (16%), como se presenta en la Tabla 11 y la Figura 6 (se continuará con la numeración en romanos para referirnos a los organismos más frecuentes, por orden de frecuencia, de aquí en adelante).

ORGANISMOS	FRECUENCIA (%)
I) Staphylococcus aureus	41.6
II) Pseudomona aeruginosa	26.6
III) Escherichia coli	16.0
IV) Estreptococo λ -hemolítico	15.0
V) Klebsiella pneumoniae	13.3
VI) Klebsiella spp	13.3
VII) Staphylococcus albus	6.6
VIII) Staphylococcus epidermidis	5.0
IX) Candida albicans	5.0
X) Candida sp	5.0
XI) Hongos	5.0

TABLA 11

AGENTES ETIOLÓGICOS MAS FRECUENTES EN
NEUMONIA NOSOCOMIAL

Nota.- Porcentajes tomando en cuenta flora polimicrobiana.

Considerando dichos agentes etiológicos y su respuesta por grupos de tratamiento, encontramos respuesta favorable evidente en las cepas tratadas con Ceftazidima cuando se comparó con la misma respuesta en las cepas tratadas con PSC/Amikacina, a excepción de los cultivos de *C. albicans*, *C. sp* y Hongos, donde con ambos grupos la respuesta favorable fué

pobre Tabla 12).

ORGANISMOS	CEFTAZIDIMA		PSC/AMIKACINA	
	FAVOR	DESAVOR	FAVOR	DESAVOR
I) S. aureus	92.8%	7.1%	9.1%	90.9%
II) P. aeruginosa	88.8%	11.1%	42.8%	57.1%
III) E. coli	100%	0%	33.3%	66.6%
IV) S. α -hemolítico	100%	0%	66.6%	33.3%
V) K. pneumoniae	100%	0%	50%	50%
VI) K. spp	100%	0%	40%	60%
VII) S. albus	50%	50%	33.3%	66.6%
VIII) S. epidermidis	100%	0%	0%	100%
IX) C. albicans	0%	100%	0%	100%
X) C. sp	0%	100%	0%	100%
XI) Hongos	50%	50%	0%	100%

TABLA 12

ORGANISMOS CULTIVADOS Y RESPUESTA POR GRUPOS DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON NEUMONIA NOSOCOMIAL

La incidencia de casos de neumonía nosocomial por grupo de edades, mostró una mayor presentación en la 7a., 8ava. y 6a. décadas de la vida, en ese orden de frecuencia

(Figura 7): al valorar la respuesta al tratamiento de acuerdo a grupo de edades, los resultados fueron de franco predominio en la respuesta favorable en los pacientes tratados con Ceftazidima, como se muestra en la Tabla 13.

GRUPO DE EDADES	CEFTAZIDIMA (N:30)		PSC/AMIK (N:30)	
	FAVORAB	DESFAVORAB	FAVORAB	DESFAVORAB
40-50 años	100%	0%	75%	25%
51-60 "	85.7%	14.2%	20%	80%
61-70 "	87.5%	12.5%	42.8%	57.1%
71-80 "	100%	0%	25%	75%
81-90 "	62.5%	37.5%	0%	100%
91 ó más	100%	0%	0%	100%

TABLA 13
RESPUESTA DE ACUERDO A GRUPOS DE TRATAMIENTO Y
GRUPO DE EDADES EN NEUMONIA NOSOCOMIAL

En el renglón de los resultados de laboratorio en la respuesta favorable por grupos de tratamiento, el porcentaje de disminución en leucocitosis, neutrofilia y bandemia, nuevamente favoreció a aquellos pacientes manejados con Ceftazidima con menor disminución de dichos parámetros en los tratados con

PSC/Amikacina; resultados similares en respuesta desfavorable al tratamiento bajo las mismas condiciones (Tablas 14 y 15).

GRUPO	LEUCOCITOS	NEUTROFILOS	BANDAS
	PRE/POST	PRE/POST	PRE/POST
CEFTAZIDIMA	20,599/40.73%	15,675/31.7%	1,685/9.1%
PSC/AMIKACINA	19,975/46.99%	14,465/39.5%	1,515/15.4%

TABLA 14

**PARAMETROS LABORATORIALES EN RESPUESTA FAVORABLE
AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON NEUMONIA NOSOCOMIAL**

Nota.- Porcentajes de disminución tomando en cuenta el valor PRE como el 100%

GRUPO	LEUCOCITOS	NEUTROFILOS	BANDAS
	PRE/POST	PRE/POST	PRE/POST
CEFTAZIDIMA	18,560/48.6%	14,366/38.9%	1,559/11.9%
PSC/AMIKACINA	18,877/63.6%	14,186/51.8%	1,510/23.6%

TABLA 15

**PARAMETROS LABORATORIALES EN RESPUESTA DESFAVORABLE
AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON NEUMONIA NOSOCOMIAL**

Nota.- Porcentajes de disminución tomando en cuenta el valor PRE como el 100%

La localización de los focos neumónicos por lóbulos pulmonares presentó resultados interesantes, con *S. aureus* predominando en el lóbulo inferior derecho (LID) e inferior izquierdo (LII) y superior izquierdo (LSI), y *P. aeruginosa* en el lóbulo superior derecho (LSD), lo cual se ejemplifica en las Figuras 8, 9, 10, 11 y recopilado en la Figura 12.

Al presentar los mismos datos pero en porcentajes de acuerdo a su presentación por lóbulos pulmonares, fueron más frecuentes en ese orden en lóbulos inferior derecho, inferior izquierdo, superior izquierdo y superior derecho (Tabla 16).

LOBULO PULMONAR	FRECUENCIA (%)
INFERIOR DERECHO (LID)	56.5
INFERIOR IZQUIERDO (LII)	19.5
SUPERIOR IZQUIERDO (LSI)	18.4
SUPERIOR DERECHO (LSD)	5.4

TABLA 16
FRECUENCIA DE LOCALIZACION DE FOCOS NEUMONICOS
POR LOBULOS PULMONARES

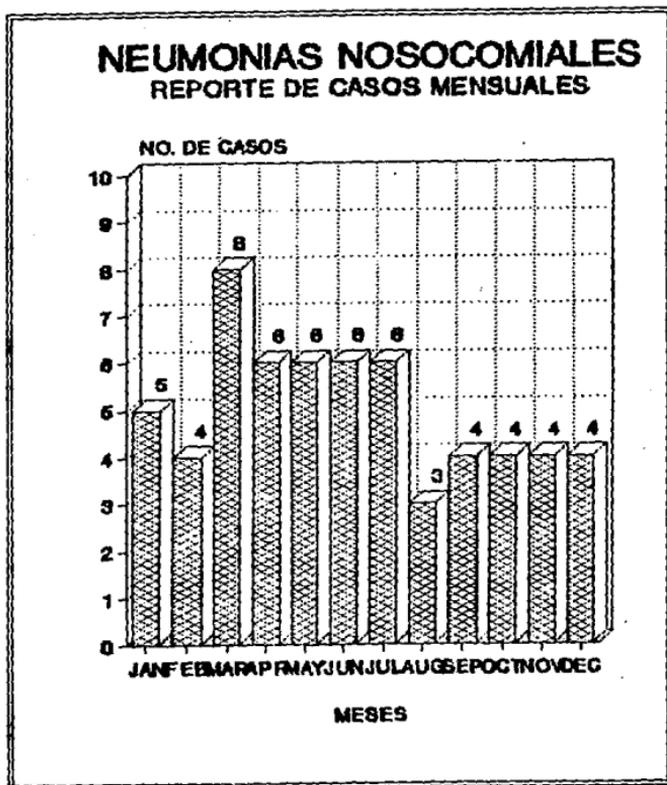


FIGURA 5

NEUMONIAS NOSOCOMIALES PORCENTAJE DE AGENTES CAUSALES AISLADOS

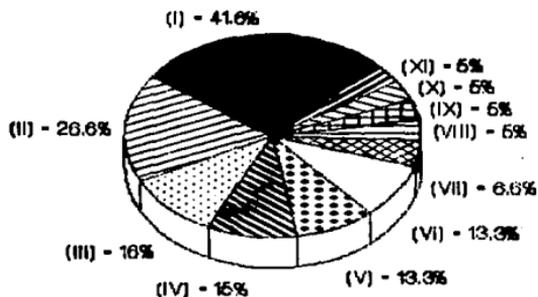


FIGURA 6

(I) *S. aureus* (II) *P. aeruginosa* (III) *E. coli* (IV) *E. α-hemol.*
 (V) *K. pneumoniae* (VI) *K. spp* (VII) *S. albus* (VIII) *S. epidermidis*
 (IX) *C. albicans* (X) *C. sp* (XI) Hongos

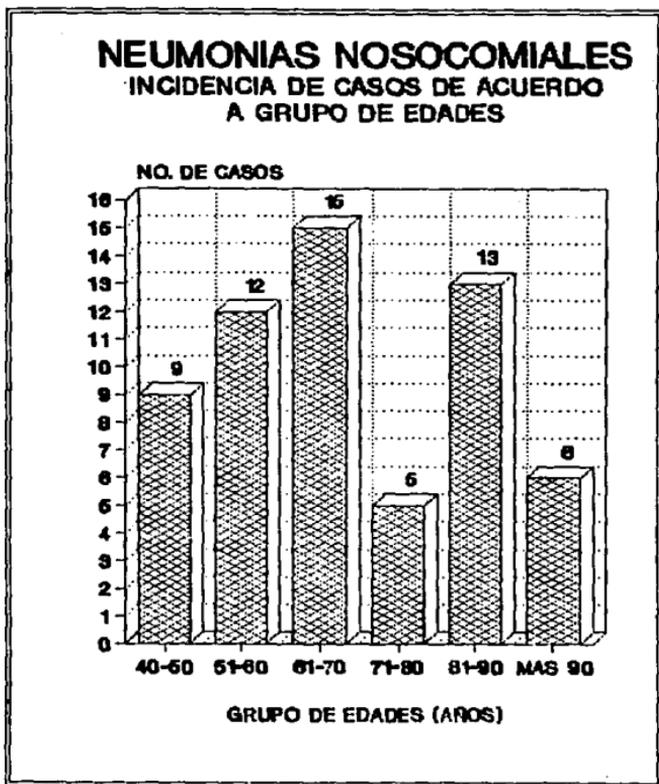


FIGURA 7

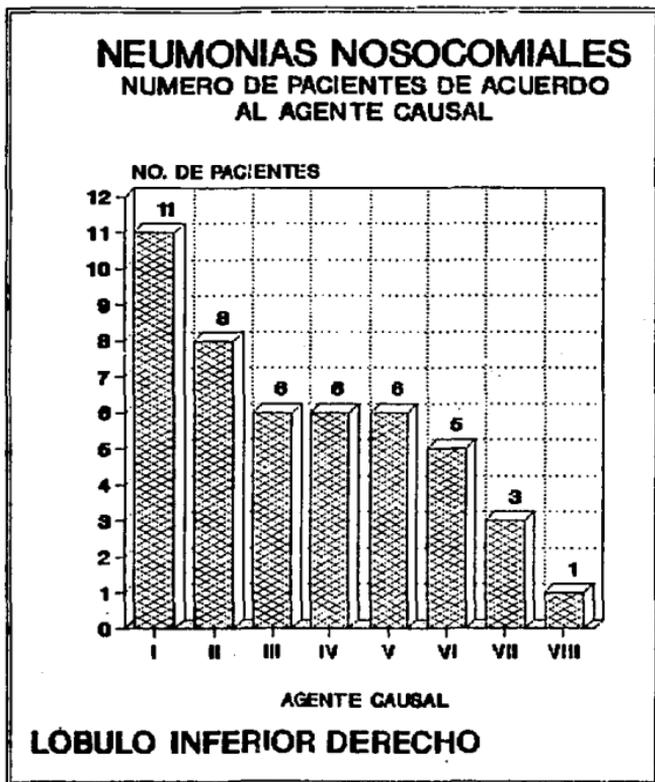


FIGURA 8

Nota.- La numeración en romanos corresponde a los agentes etiológicos (pag. 45)

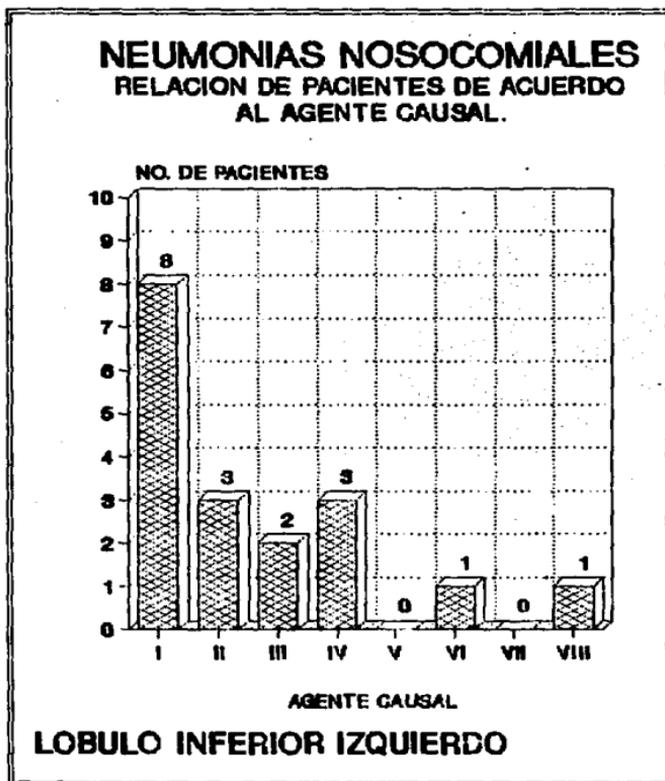


FIGURA 9

Nota.- La numeración en romanos corresponde a los agentes etiológicos (pag. 45)

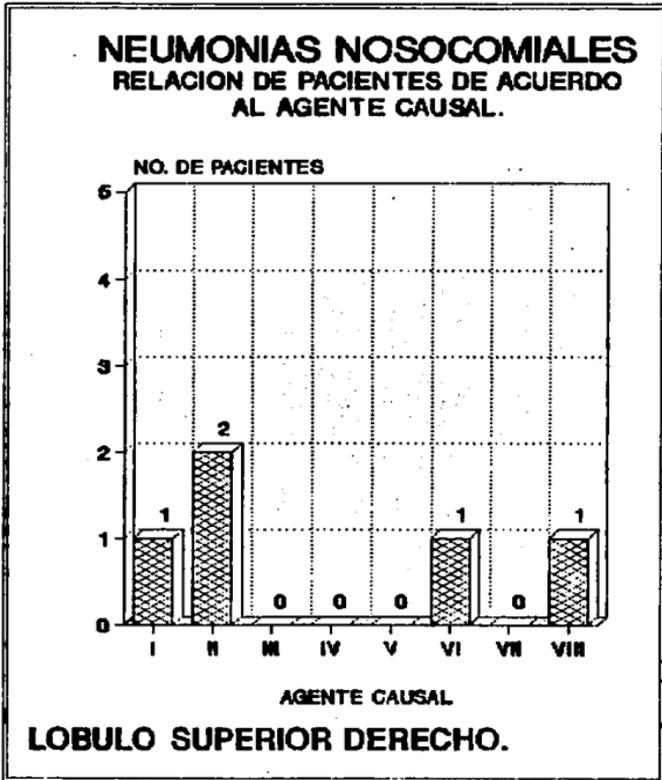


FIGURA 10

Nota.- La numeración en romanos corresponde a los agentes etiológicos (pag. 45)

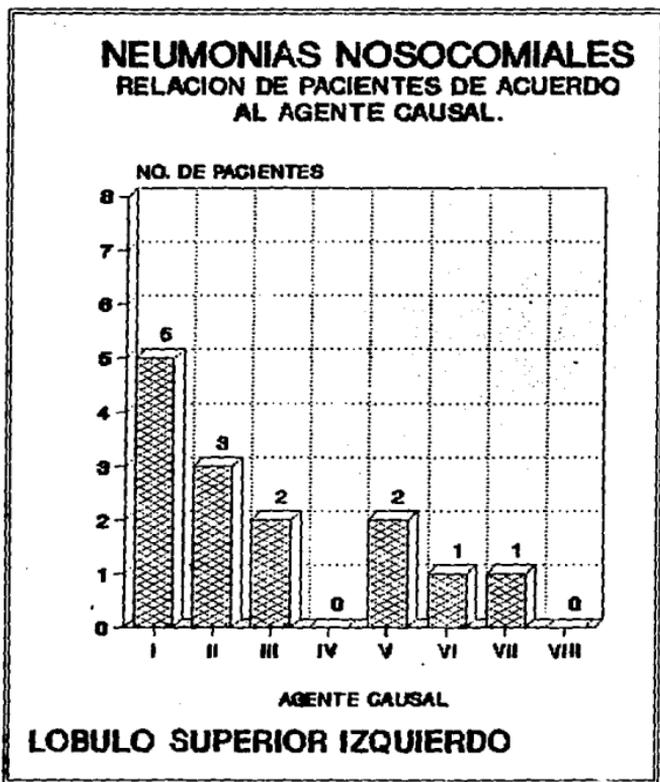


FIGURA 11

Nota.- La numeración en romanos corresponde a los agentes etiológicos (pag. 45)

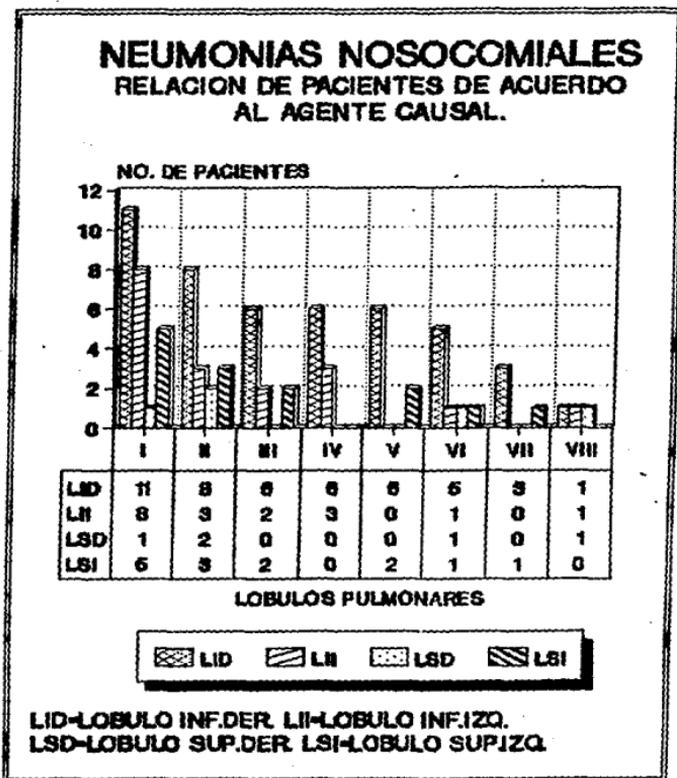


FIGURA 12

Nota.- La numeración en romanos corresponde a los agentes etiológicos (pag. 45)

CONCLUSIONES

* De acuerdo a los resultados presentados, se comprobó que Cefotaxidima como monoterapia es más efectiva que el doble esquema tradicional de penicilina sódica cristalina y amikacina en el manejo de neumonía nosocomial.

* Staphylococcus aureus ocupó el primer lugar como el agente etiológico más frecuente de neumonía nosocomial, por arriba de P. aeruginosa y otros gramnegativos considerados como los patógenos clásicos en el origen de esta enfermedad.

* Se observó mayor frecuencia de presentación de neumonía nosocomial (y considerados como factores de riesgo), entre aquellos pacientes con falla renal crónica, hipertensión arterial, enfermedad vascular cerebral, falla cardiaca, diabetes mellitus, neumopatías obstructivas crónicas y en pacientes bajo intubación orotraqueal.

* La neumonía nosocomial fué mas frecuente en pacientes de edad avanzada, aumentando su presentación por arriba de la 6a. década de la vida.

* El lóbulo pulmonar más afectado por procesos neumónicos nosocomiales en nuestro estudio fué el inferior derecho.

COMENTARIO

Es importante hacer mención que nuestros resultados concuerdan con los presentados por otros autores con anterioridad, los cuales también reportaron eficacia notable con el uso de Cefotaxidima en comparación con monoterapias o manejos combinados, como Mangi en 1988 y Greco en 1989 (11,23); sin embargo, y revisando la bibliografía en los últimos años, no encontramos un estudio comparativo entre Cefotaxidima y la combinación de penicilina sódica cristalina y amikacina, residiendo en este punto la relevancia y servicio que nos brinda nuestra investigación en cuestión.

Por otra parte, y con resultados comparables con los pronósticos extrapolados de reportes previos, encontramos a *S. aureus* como el principal agente etiológico de neumonía nosocomial, incluso por arriba de patógenos considerados como clásicos en el origen de este padecimiento, por lo que obliga a pensar más en el no sólo cuando nos encontremos ante un probable cuadro neumónico nosocomial, sino ante la posibilidad de foco infeccioso de origen nosocomial a cualquier nivel.

De tal forma, son necesarios más estudios al respecto y en cuanto a tipo apropiado de antibiótico, dosis y duración de la administración del mismo, para el manejo de neumo--

nía nosocomial, sin olvidar que dicho manejo podría mejorarse con inmunoterapia contra antígenos bacterianos, citoquinas u otros agentes, con el fin de aumentar la respuesta del huésped en contra de la infección.

De tal forma, los esfuerzos deben encaminarse no sólo a la mejoría de los medios de diagnóstico y tratamiento, sino también a medidas preventivas más efectivas, tomando en cuenta la morbimortalidad de este padecimiento en particular y de las infecciones nosocomiales en general.

BIBLIOGRAFIA

1. A'Court Christine. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: mechanism and significance. Thorax 1992; 47: 465-473
2. Andrews, Charles P. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. Chest 1980; 80: 254-257
3. Bartlett, John G. Bacteriology of hospital acquired pneumonia. Arch Intern Med 1986; 146: 868-871
4. Cañedo Dorantes, Luis. Investigación Clínica. Interamericana, 1987.
5. Celis, Rosa. Nosocomial pneumonia. Chest 1993; 93: 318-324
6. Center for Disease Control. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am Rev Resp Dis 1989; 139: 1058-1059
7. Cook, Deborah J. Nosocomial pneumonia and the role of gastric pH. Chest 1991; 100: 7-13
8. Craven, Donald E. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. Am Rev Rep Dis 1986; 133: 792-796

9. Craven, Donald E. Preventing nosocomial pneumonia: State of the art and perspectives for the 1990s. *Am J Med* 1991; 91(Suppl 3B): 44S-52S
10. Craven, Donald E. Nosocomial pneumonia in the 1990s: Update of epidemiology and risk factors. *Semin Respir Infect* 1990; 5: 157-172
11. Fernandez Guerrero, M. Nosocomial pneumonia: comparative multicentre trial between monotherapy cefotaxime and treatment with antibiotic combinations. *Infection* 1991; 19 (Suppl 6): S320-5
12. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Panamericana, México, D.F., 1991.
13. Greco T. Treatment of nosocomial pneumonia: monotherapy versus combination therapy. *Geriatrics* 1989; 44(Suppl A): 28-31
14. Hanson, Laura C. Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1992; 92: 161-166
15. Jiménez, Patricio. Incidence and etiology of pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1989; 17: 882-885
16. Johanson, Waldemar G. Nosocomial respiratory infections with gramnegative bacilli. *Ann Int Med* 1972; 77: 701-706

17. Kaye, Mitchell G. The clinical spectrum of *Staphylococcus aureus* pulmonary infection. *Chest* 1990; 97: 788-92
18. Kingston, Gary W. Increased incidence of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients with subclinical aspiration. *Am J Surg* 1991; 161: 589-92
19. Korvick, J.A. *Klebsiella pneumoniae* in the modern era: Clinicoradiographic correlations. *South Med J* 1991; 84: 200-4
20. La Force, F. Marc. Hospital-Acquired Gram-negative rod pneumonias: An overview. *Am J Med* 1981; 70: 664-69
21. Mahul Ph. Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. *Int Care Med* 1992; 18: 20-25
22. Maki, Dennis G. Risk factors for nosocomial infection in intensive care. *Arch Intern Med* 1989; 149: 30-34
23. Mangi, Richard J. Cefoperazone versus combination antibiotic therapy of hospital-acquired pneumonia. *Am J Med* 1988; 84: 68-73
24. Mangi, Richard J. Cefoperazone versus Cefotaxime monotherapy of nosocomial pneumonia. *Am J Med* 1988; 85(Suppl 1A): 44-48

25. Mandelli, Marinella. Prevention of pneumonia in an intensive care unit: A randomized multicenter clinical trial. Crit Care Med 1989; 17: 501-05
26. Niederman, Michael S. Pneumonia in the critically ill hospitalized patient. Chest 1990; 97: 170-79
27. Nolan, Patrick E. New drugs for treating lung infection. Chest 1988; 94: 1076-79
28. Quenzer, Ronald W. A perspective of cephalosporins in pneumonia. Chest 1987; 92: 531-35
29. Rello, Jordi. Risk factors for Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia in critically ill patients. Am Rev Resp Dis 1990; 142: 1320-24
30. Rello, Jordi. Incidence, etiology and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Chest 1991; 100: 439-44
31. Richard D.M., Brogden R.N. Ceftazidime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 1985
32. Roig, Jorge. Comparative study of Legionella pneumophila and other nosocomial acquired pneumonias. Chest 1991; 99: 344-50

33. Ruiz Santana, Sergio. I.C.U. pneumonias: A multiinstitutional study. Crit Care Med 1987; 15: 930-32
34. Sahn, Steven A. Continuous lateral rotational therapy and nosocomial pneumonia. Chest 1991; 99: 1263-67
35. Salata, Robert A. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. Am Rev Resp Dis 1987; 135: 426-32
36. Scheld W.M. Developments in the pathogenesis, diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia. Surg Gynecol Obstet 1991; 172 (Suppl): 42-53
37. Scheld W.M. Nosocomial pneumonia: Pathogenesis and recent advances in diagnosis and therapy. Rev Infect Dis 1991; 13 (Suppl 9): S743-51
38. Stamm, Walter E. Neumonía nosocomial. Tratado de Neumología, Fishman, 2a. Ed. 1987
39. Stoutenbeek, C.P. Nosocomial gram-negative pneumonia in critically ill patients. Int Care Med 1986; 12: 419-23
40. Torres, Antoni. Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Am Rev Resp Dis 1990; 142: 523-28

41. Torres, A. Evaluation of the available invasive and non-invasive techniques for diagnosing nosocomial pneumonias in mechanically ventilated patients. Int Care Med 1991; 17: 439-48