



186 11237
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**ESTUDIO COMPARATIVO:
CEFEPIME VS. CEFTAZIDIMA/AMIKACINA PARA DISMINUIR
LA MORTALIDAD POR SEPSIS EN EL PACIENTE PEDIATRICO
HOSPITALIZADO EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA
PEDIATRICA DE HGCMN LA RAZA"**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN:
PEDIATRIA MEDICA**

**PRESENTA:
DR. AGUSTIN LIRA HIDALGO**

**ASESOR:
DR. EDUARDO R. GARCIA GONZALEZ**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



MEXICO, D.F.

ENERO 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JOSE LUIS MATAMOROS TAPIA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA.

HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CENTRO MEDICO LA RAZA.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.



DR REMIGIO VELIZ PINTOS.

TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA MEDICA.

JEFE DE LA DIVISIÓN DE PEDIATRIA MEDICA.

HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CENTRO MEDICO LA RAZA.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

DR EDUARDO R. GARCIA GONZALEZ.

MEDICO ASESOR E INVESTIGADOR PRINCIPAL DE TESIS.

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA.

HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CENTRO MEDICO LA RAZA.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

DR. AGUSTIN LIRA HIDALGO.

MEDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA.

HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CENTRO MEDICO LA RAZA.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INVESTIGADOR PRINCIPAL.

DR.EDUARDO R. GARCIA GONZALEZ.

INTENSIVISTA PEDIATRA DE UTIP .

HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA.

CENTRO MEDICO LA RAZA.IMSS

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

DR ARTURO TORRES VARGAS.

JEFE DEL SERVICIO DE UTIP.

HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA.

CENTRO MEDICO LA RAZA.MISS

QUÍMICO B.P. JUSTINO VAZQUEZ FERNÁNDEZ.

JEFE DEL SERVICIO DE BACTERIOLOGÍA.

HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA.

CENTRO MEDICO LA RAZA.IMSS

DR.AGUSTIN LIRA HIDALGO.

MEDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA.

HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA.

CENTRO MEDICO LA RAZA.IMSS

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Agradecimientos:

A mi esposa Rosy:

Por su paciencia y amor.

A mi hijo Agustin Wolstano:

Por los momentos que no disfrutamos juntos.

A mis padres :

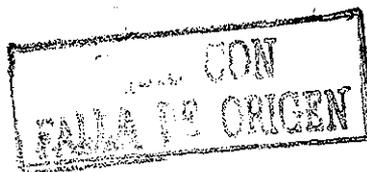
Por su apoyo incondicional que siempre me brindan.

A mis hermanos: Mario, Armando, Felipe y Arturo

Por el sólo hecho de ser mis hermanos.

Al Dr. Eduardo R. García González :

Con admiración y respeto, gracias.



INDICE

1.-Titulo	1
2.-Resumen	2
3.-Introducción	3
4.-Material y métodos	9
5.-Resultados	11
6.-Discusión	30
7.-Bibliografía	33

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TITULO:

Estudio comparativo :Cefepime vs.Ceftazidima /Amikacina para disminuir la mortalidad por sepsis en el paciente pediátrico hospitalizado en la Unidad de Terapia Intensiva
Pediátrica del HG CMN La Raza.

1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resumen:

Título: Estudio comparativo : Cefepime vs. Ceftazidima/Amikacina para disminuir la mortalidad por sepsis en el paciente pediátrico hospitalizado en la Unidad de Terapia Intensiva pediátrica del HG CMN La Raza. IMSS.

Objetivo: Comparar si la administración de Cefepime disminuye la mortalidad del paciente pediátrico con sepsis en la UTIP contra el esquema Ceftazidima/Amikacina.

Diseño: Es un ensayo clínico controlado.

Material y métodos: Se incluyeron 66 pacientes que ingresaron al servicio de UTIP del HGCMN La Raza, de Octubre a Diciembre del año 2000, se incluyeron a pacientes de edad entre 2 meses y 15 años, de manera aleatoria a grupo 1 Cefepime ó al grupo 2 Ceftazidima /Amikacina, con datos clínicos de sepsis, se les tomó BH con diferencial y plaquetas al ingreso, a los 3 días y a los 7 días de tratamiento, se tomaron cultivos de sangre, de orina, y de punta de catéter, así como la escala de FOMS (Múltiple Organ Disfunction Score) se dio tratamiento de Cefepime a dosis de 50mg /K/Día dividido en 3 dosis y al grupo 2 Ceftazidima 150mg/Kg/Día repartido en 3 dosis más Amikacina 15mg /Kg/Día dividido en 3 dosis por espacio de 7 días, la respuesta al tratamiento se consideró como curación, falla a tratamiento y defunción. Se excluyeron pacientes con patología hemato-oncológica ó tratamiento inmunosupresor.

Resultados: Se comparo ambos grupos en cuanto a edad, sexo, fuente de infección, si presentaba enfermedad de base antes del diagnostico de sepsis sin encontrar diferencias significativas. La respuesta al tratamiento en el grupo Cefepime fue curación en 19 pacientes (56%) defunción en 11 pacientes (32.4%) y falla terapéutica en 4 pacientes (12%). En el grupo Ceftazidima/Amikacina hubo curación en 15 pacientes (46.9%) defunción en 11 pacientes (34.4%) y 6 pacientes hubo falla al tratamiento (18.8%) se realizo mediana y rangos, y prueba estadística de Chi cuadrada.

Conclusiones No se encontró diferencias estadísticas en cuanto a respuesta a tratamiento en los 2 grupos, por lo que pudiera ser más practico y economico utilizar monoterapia con Cefepime en comparación un esquema doble que implica mayores costos y mayor probabilidad de toxicidad.

Introducción

Las enfermedades infecciosas en pediatría han sufrido grandes cambios en los últimos años, desde algunas enfermedades erradicadas de la faz mundial, como el caso de la viruela; a otras en etapa de desaparición a corto ó a mediano plazo de acuerdo al país y al nivel socio sanitario, como la difteria y la poliomielitis, hasta la aparición y en algunos casos la reaparición(enfermedades emergentes) de otras que se consideraban erradicadas. (1)En el último decenio se ha producido un importante aumento en la incidencia de bacteriemia, sepsis y choque séptico, las cuales constituyen una de las principales causas de morbimortalidad hospitalaria en la edad pediátrica. (2,4,5)

En este incremento intervienen gran cantidad de factores entre los cuales destacan las mejoras de los métodos de detección y diagnóstico de bacteriemias y sepsis, aumento del número de sujetos en edad pediátrica que ingresan a las unidades de terapia intensiva pediátrica(UTIP), así como pacientes inmunodeficientes, aquellos con transplante de órganos, los niños con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, etc., el uso rutinario de catéteres y procedimientos invasivos, utilización generalizada de técnicas quirúrgicas agresivas y aparición de organismos multirresistentes. (2,3,6,7)

En Estados Unidos de Norteamérica, se informaron 400 mil bacteriemias, en el transcurso de 1996, con predominio de microorganismos gramnegativos(alrededor de 50%), seguido por los microorganismos grampositivos (35 a 40%) La mortalidad por sepsis fue de 20 a 30% y en el caso de choque séptico alcanzó 50 a 70%. (2,4,5) Datos similares a los descritos en relación con la causa de la sepsis, se han



reportado en el hospital de Infectología de Centro Medico Nacional La Raza(CMNR), en los últimos 6 años un leve predominio de bacterias gramnegativas(54.84%) con respecto al grupo de bacterias grampositivas (46.16%) (3,6,7)

Pese a los avances logrados en el conocimiento de los mecanismos fisiopatologicos de la sepsis y de las estrategias terapéuticas; Aun son muchos los aspectos ignorados o sujetos a controversia que tal vez en un futuro próximo se lleguen a dilucidar, con lo que obtendrá mayor supervivencia. Con respecto a este ultimo punto en los últimos 6 años se ha producido un cambio en la distribución de los microorganismos aislados en los hemocultivos, ya que aumentaron las bacterias grampositivas hasta el punto de superar discretamente a los microorganismos gramnegativos. Este cambio en la ecología quizás se deba al incremento de pacientes portadores de catéteres intravasculares y de prótesis, así como al efecto antimicrobiano ejercido sobre los microorganismos gramnegativos. En la UTIP del CMNR en los últimos 6 años entre las bacterias gramnegativas productoras de sepsis han destacado las especies de *Klebsiella*, *Pseudomona Aeruginosa*, y *E.Coli*, y entre los cocos grampositivos destaca *Staphylococcus Epidermidis*, *Staphylococcus Aureus* y especies de *streptococcus*. Los gérmenes anaerobios y los hongos constituyen el resto. Los principales sitios de origen de las bacteriemias en la UTIP son el aparato respiratorio en aproximadamente 50% de los casos, En vías urinarias en un 15 a 20% y el resto proviene de los catéteres intravasculares, y un porcentaje no despreciable(aproximadamente 10%) de origen desconocido. La sepsis en la UTIP



de CMNR ocupa el primer lugar como causa de mortalidad, en la actualidad ingresan 200 pacientes por año a este servicio con una mortalidad de aproximadamente de 30%, el costo económico y social implica una carga importante para la UTIP con un costo día-cama de aproximadamente 350 dólares diario y un promedio de estancia de 15 días. (3 -10)

Dentro de las estrategias terapéuticas actuales están los nuevos antimicrobianos diseñados para cubrir a las principales bacterias patógenas causantes de la sepsis, dentro de éstos fármacos tenemos al Cefepime. El Cefepime es una cefalosporina de cuarta generación con un espectro de actividad amplio y potente respecto a otras cefalosporinas, esto se ha logrado por la modificación en su estructura molecular en las cadenas laterales, lo que ha dado como resultado un compuesto con mayor potencia, amplio espectro antimicrobiano, y con propiedades microbiológicas y farmacocinéticas superiores a las cefalosporinas de tercera generación. (11,12)

Cefepime es activo contra bacterias grampositivas y gramnegativas como *Streptococcus, Staphylococcus, Pseudomonas, E. Coli, Klebsiella, Enterobacter serratia, Citrobacter* y *Proteus*. (11-18)

Cefepime tiene muy baja afinidad por las principales beta-lactamasas mediadas por cromosomas y es resistente a la hidrólisis por las beta-lactamasas, penetra rápidamente a través de la membrana externa de las bacterias gramnegativas. (12,20,24,26,27)

Cefepime difiere de la mayoría de las cefalosporinas en varios aspectos:

1. La concentración mínimas inhibitoria (CIM 50) de Cefepime contra



estafilococos sensibles a meticilina(incluyendo *S.Auerus* y *S.Epidermidis*) fueron 4 veces menores que en los ensayos clínicos. (14,18,20,21,22,26,29,30-33)

2. Cefepime es más activo In Vitro que la Cefazidima contra el *S.Pneumonie* con resistencia intermedia a la penicilina. (14,15,18-21,29-33)
3. En general, Cefepime es más activo In Vitro contra enterobacterias que las cefalosporinas de tercera generación y tan activo como Cefazidina contra la *P: Aeruginosa*. (14,16,18-21,26,27,29-33)
4. Cefepime tiene excelente actividad contra *Enterobacter Sp.* Que participa cada vez más en infecciones hospitalarias graves y son más resistentes a las cefalosporinas de tercera generación. (15,16,18,19,21,26,27)
5. Las pruebas In Vitro e In vivo demuestran que la resistencia del *Enterobacter Cloacae* al Cefepime es menos frecuente que su resistencia a la Ceftriazona y a la Cefotaxima. (18,21,29-33)
6. El Cefepime es un mal inductor de las betalactamasas. (11,12,20)
7. Cefepime tiene poca propensión a seleccionar mutantes resistentes a los betalactámicos. (14,21,22)

Cefepime tiene una vida media de 2 horas, cerca del 80% de la droga es excretada sin cambios en un lapso de 24 horas casi exclusivamente por filtración glomerular. La dosis en niños menores de 12 años es de 100mg/kg/día, cada 8 hrs. Los efectos colaterales reportados fueron cefalea, dolor corporal, náuseas, calambres, dolor abdominal, diarrea, exantema, prurito, fiebre en menos del 1% y los efectos



adversos que ocurren dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento fueron vaginitis, candidiasis, úlceras, broncoespasmo, disnea, epistaxis, hematuria, edema facial y trombocitopenia. (17-20,26)

Cefepime se ha utilizado en pacientes con infecciones a diversos niveles del cuerpo: Neumonías, meningitis, piel y tejidos blandos, sepsis abdominal, infección de vías urinarias, sepsis, fiebre y neutropenia, con resultados similares o incluso mejores que las cefalosporinas de tercera generación, ya sea sólo ó en combinación con algún otro antibiótico, por ejemplo amonoglucosidos. (18,19,23,24,25,29)

Por el momento el esquema de elección para un paciente con sepsis intrahospitalaria es la combinación de Cefazidima mas Amikacina. Existen algunos estudios realizados en pacientes pediátricos con sepsis por bacterias gramnegativas, tratados con Amikacina y sus efectos, ya sea solo ó en combinación con algún otro antimicrobiano, con resultados satisfactorios. (35-37) La Amikacina es un antibiótico del grupo de los aminoglucosidos, con espectro antimicrobiano contra bacterias gramnegativas aerobias, actúa interfiriendo la síntesis proteica de los microorganismos susceptibles al disminuir la fidelidad de la traducción RNAm en el ribosoma llevando a la acumulación de complejos anormales de iniciación de su ciclo. Su distribución principal es el líquido extracelular con pobre penetración dentro del cerebro cuando las meninges están inflamadas, tiene una vida media de 2 hrs. , Y dentro de sus propiedades incrementa el espectro antimicrobiano cuando se utiliza en combinación con cefalosporinas, es bien conocido su efecto de toxicidad ótica que implica tanto las funciones auditivas, como las vestibulares del octavo

par, y la nefrotoxicidad potencial. La Cefotaxidima es una cefalosporina de tercera generación que es usada frecuentemente para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, tracto urinario, piel y tejidos blando, sepsis, osteomielitis y meningococcal, causado por gérmenes gramnegativos así como enterobacterias y pseudomonas. Su mecanismo de acción es bactericida, con mecanismo de acción similar al de las penicilinas por ataduras de uno ó más de las proteínas fijadoras de penicilinas, inhibe la síntesis de muco péptido en la pared celular, tiene una distribución vasta en el organismo con una vida media de 2 hrs, y se prolonga en caso de falla renal, ya que la eliminación del antibiótico es por filtración glomerular de 80-90%. La dosis es de 100 a 150mg/K/Día, repartido en 3 dosis.

Como ya se ha descrito, existe otro espectro antimicrobiano, por lo que consideramos de utilidad el uso de Cefepime como alternativa terapéutica más potente y menos tóxica para disminuir la mortalidad de los pacientes pediátricos en la UTIP que desarrollan sepsis. (2,3,34-40)

El objetivo de este trabajo es comparar si la administración de Cefepime disminuye la mortalidad del paciente pediátrico con sepsis en la UTIP contra el esquema Cefotaxidima/Amikacina.



Material y métodos:

Del 23 de Octubre al 31 de Diciembre del 2000, en la Unidad de terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General "Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza IMSS. Se realizó un estudio clínico controlado a pacientes pediátricos de edad entre 2 meses y 15 años de edad con diagnóstico de sepsis que ingresaron ó que la desarrollaron durante su estancia en la UTIP.

Se incluyeron a los pacientes que presentaban 2 o más de las siguientes condiciones: temperatura mayor de 38 grados ó menor de 36 grados, frecuencia cardíaca mayor de 90 por minuto, frecuencia respiratoria mayor de 20 por minuto, leucocitos mayor de 12 000 ó menor de 4000/mm³, bandemia mayor del 10%, al ingreso y con seguimiento a las 72 hrs. y a los 7 días de leucocitos y porcentaje de bandas, así como cultivo de sangre, de orina y de catéter y radiografía de tórax.

Los hemocultivos fueron de caldo cerebro-ratón (frasco BHI) y se realizaron pruebas de susceptibilidad por métodos de dilución de AGAR chocolate y se revisaron cada 24 hrs. Todos los cultivos, las muestras de urocultivo se tomaron con técnica de asepsia y antisepsia y se enviaron en frasco estéril al laboratorio en un tiempo no mayor de 1 hora al momento de obtener la muestra.

Por tabla de números aleatorios se designo el tratamiento a cada paciente al momento de diagnóstico de sepsis, de manera empírica; Al grupo 1: Cefepime 50 mg /Kg/día dividido en 3 dosis IV. Y al grupo 2: Ceftazidima 150mg/kg/día fraccionado en 3 dosis IV. Más Amikacina 15mg/kg/día dividido en 3 dosis IV. por espacio de 7 días.

A los dos grupos se les realizó el Múltiple Organ Dysfunction Score para evaluar las condiciones clínicas de ambos grupos. Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor ó esteroideo, y aquellos que presentaron alergia al ó los antimicrobianos del estudio, y pacientes con patología de base hemato-oncológica.

Se consideró como curación a los 7 días de tratamiento, sin modificación de esquema propuesto y con normalización de parámetros de leucocitos y de bandemia y si en cualquiera de los cultivos, el control del mismo resultó negativo. Se consideró falla al tratamiento cuando fue necesario agregar otro antimicrobiano ó cambiar esquema inicialmente propuesto dado la evolución clínica del paciente ó si persistió germen aislado. Se consideró defunción si el paciente fallecía durante el tratamiento del esquema propuesto.

Se realizó estadísticas descriptivas, proporciones, prueba exacta de Chi cuadrada para muestras independientes y comparación de ambos grupos de estudio de acuerdo a resultados, mediana y rangos.

Se comparó la información recabada y comparada con la bibliografía existente y se establecieron conclusiones.

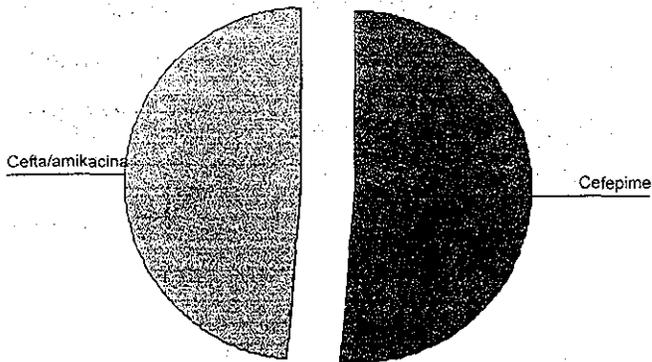
Se requirió consentimiento informado por escrito dado las características del estudio y cumplió con los requisitos éticos para su realización. Se apegó totalmente a la declaración de Helsinki de 1975 con la modificación de Sudáfrica de 1995 y con los requerimientos del código sanitario mexicano y de acuerdo a la Ley General de Salud de 1998 título segundo, capítulo 1, artículo 17; título II y al artículo 65.



Resultados:

Se estudiaron 66 pacientes pediátricos de edades entre 2 meses y 15 años, distribuidos de manera aleatoria en cada grupo de estudio, el grupo 1 Cefepime fueron 34 pacientes (51.5%) y el grupo 2 Cef tazidima/Amikacina con 32 pacientes (48.5%), Grafica 1.

Grupo de estudio

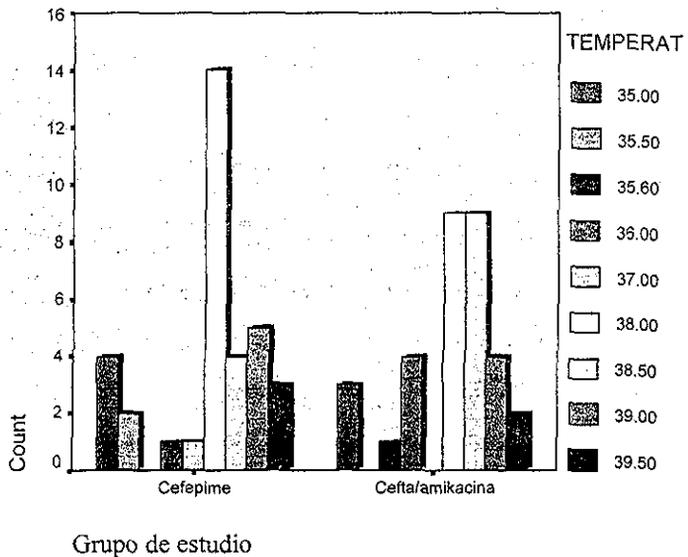


Grafica No.1 Grupos de estudio.

En el grupo Cefepime hubo de sexo masculino 18 pacientes(58%)y sexo femenino16 pacientes (45.7%).En el grupo Cef tazidima/Amikacina fueron 13 masculinos y 19 femenino(41.9% y 54.3% respectivamente).

En cuanto a los parámetros clínicos de sepsis se observa en el grupo de Cefepime la temperatura promedio fue de 37.75 GC, con una mediana de 38 GC y con rango de 4.5GC; En el grupo Ceftazidima/Amikacina se observa temperatura promedio de 37.75 con mediana de 38 GC con rango de 4.50, con un mínimo de 35 y un máximo de 39.5 GC, con una prueba de CHI 2 de 9.21, no significativa; Ver gráfica No. 2.

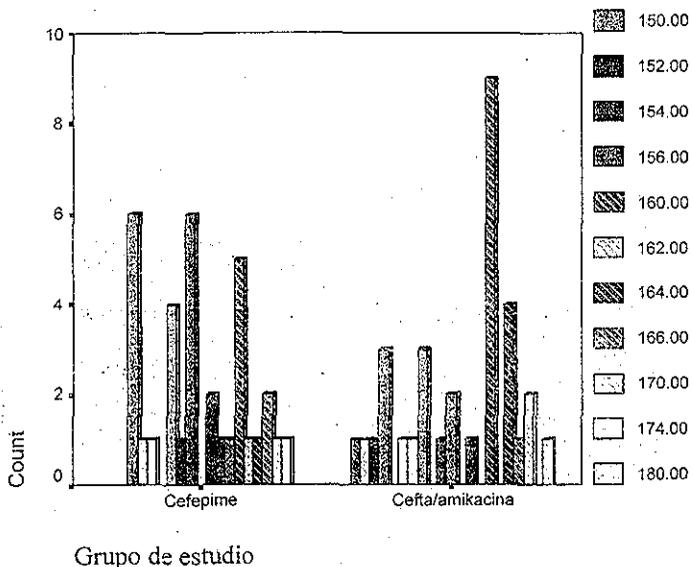
Gráfica No.2 Temperatura por grupos de estudio.



En el grupo Cefepime la Frecuencia cardiaca en promedio fue de 146 latidos por minuto, con una mediana de 148 latidos por minuto con rango de 54 latidos, con un mínimo de 120 y máximo de 174 latidos por minuto. En el grupo



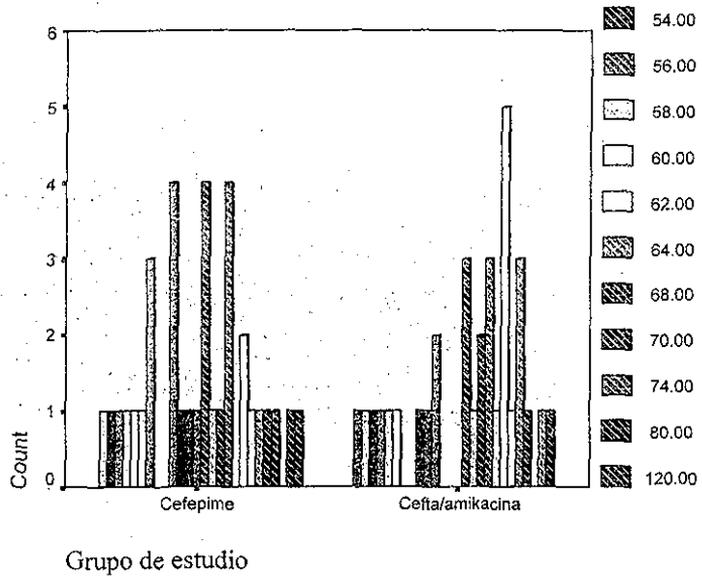
Ceftazidima /Amikacina la frecuencia cardiaca promedio fue de 147.3 latidos por minuto, con una mediana de 160 latidos por minuto, con rango de 93, con un mínimo de 87 y máximo de 180 latidos por minutos. Se realizó prueba Chi cuadrada con resultado 22.28, no significativo, Ver grafica No.3.



Grafica No. 3 Frecuencia cardiaca por grupos.

La frecuencia respiratoria promedio en el grupo Cefepime fue de 48.7 respiraciones por minuto con mediana de 48 y rango de 100 respiraciones por minuto, con un mínimo de 20 y máximo de 120 respiraciones por minuto; en el grupo 2 el promedio de frecuencia respiratoria fue de 50 respiraciones por minuto,

con una mediana de 55 respiraciones con rango de 62, con mínimo de 18 y un máximo de 80 respiraciones por minuto. Con prueba de Chi cuadrada de 17.52, no significativa, ver grafica No. 4.

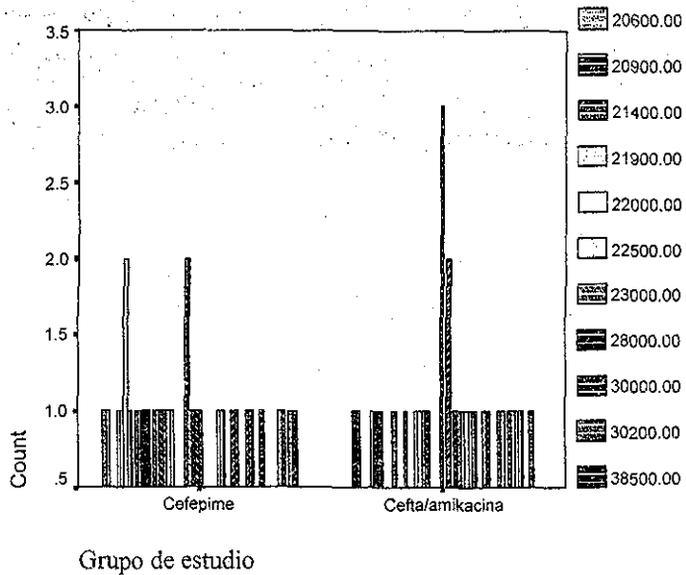


Grafica No. 4 Frecuencia respiratoria por grupo de estudio.

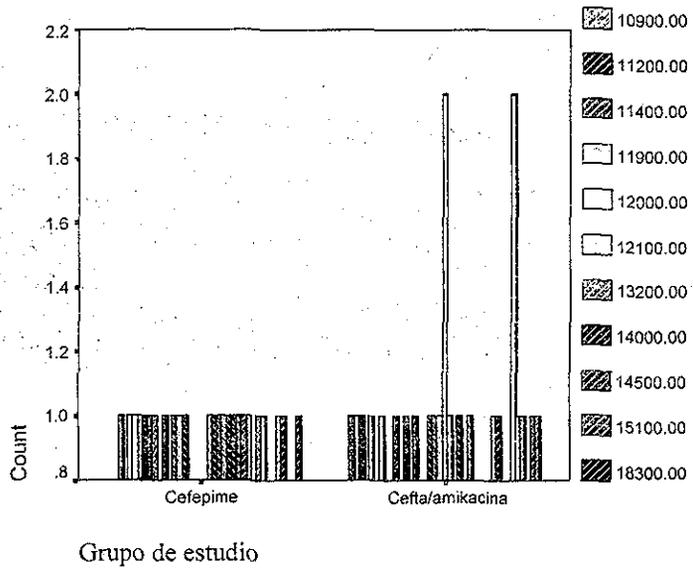


En el grupo Cefepime el promedio de leucocitos al ingreso fue de 12988 /mm³, al tercer día de 10,014 /mm³ y al séptimo de 9802/mm³; En el grupo Ceftazidima /Amikacina el promedio de leucocitos al ingreso fue de 14,528/mm³ al tercer día de 10,380/mm³, y al séptimo día de 9,802/mm³, con resultados de Chi cuadrada de 50.98 a leucocitos al ingreso, 47.32 al tercer día, y de 34.99 al séptimo día, las cuales estadísticamente no son significativas. Ver graficas No. 5,6.

Grafica No.5 Leucocitos al ingreso por grupo de estudio.



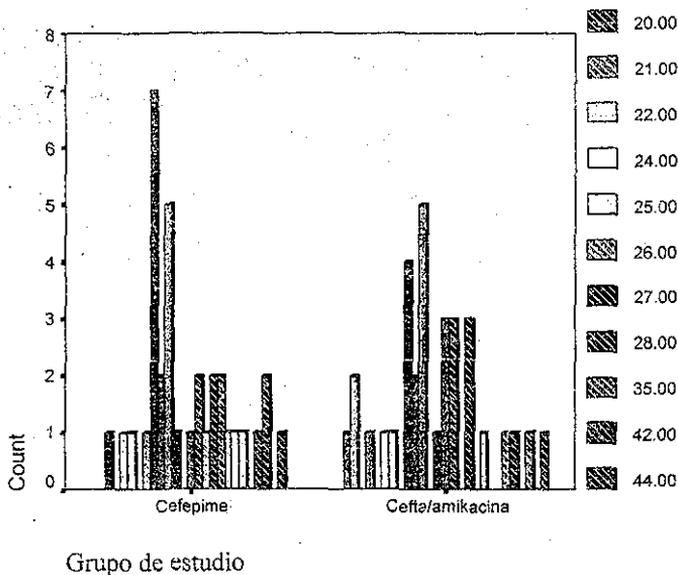
Grafica No.6 Leucos al tercer día de tratamiento por grupo de estudio.



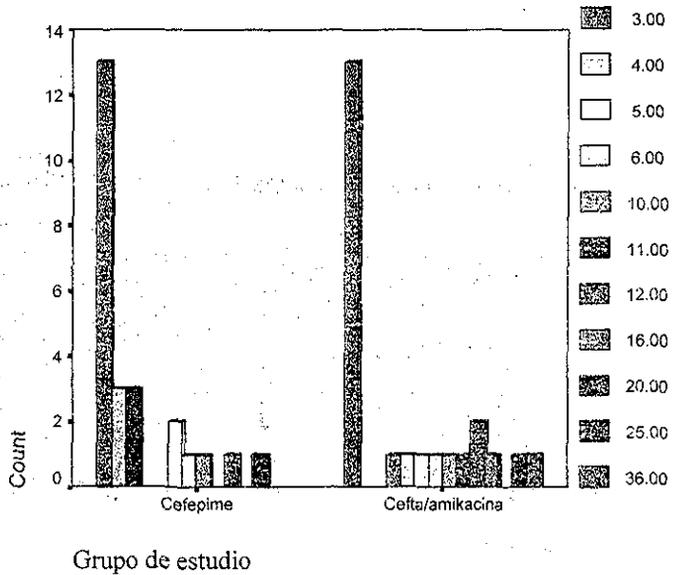
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Respecto a las bandas totales en el grupo Cefepime al ingreso promedio fue de 16%, al tercer día de 5% y al séptimo día de 3%. En el grupo de Cefazidima/Amikacina fue de 14%, al tercer día de 5% y al séptimo día de 6%. Con resultados de la prueba de Chi cuadrada de 23.17 al ingreso al estudio, de 14.7 al tercer día y de 13.65 al 7to. Día, estadísticamente no significativo. Ver graficas No.7 y 8.

Grafica No.7 Porcentaje de bandas al ingreso por grupo de estudio.



Grafica No.8 Bandas al tercer día de tratamiento por grupos.

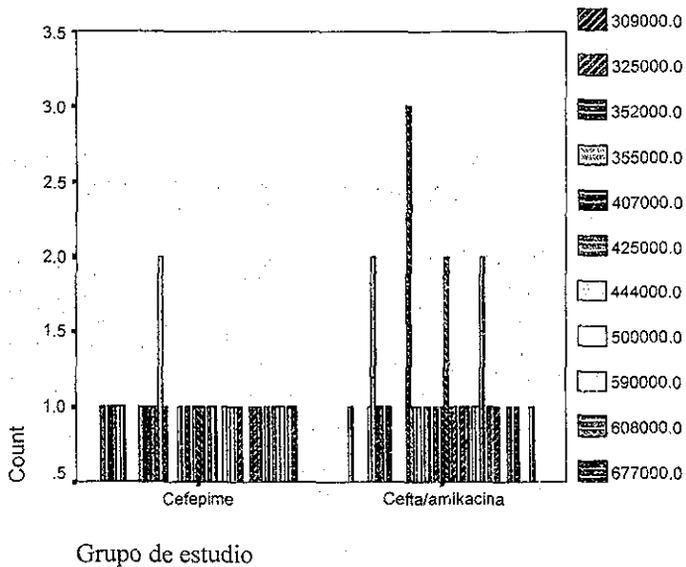


La cuenta de plaquetas promedio al ingreso en el grupo Cefepime fue de 211,558/ mm^3 , al tercer día de 229,538/ mm^3 , y al séptimo día de 268,250/ mm^3 ; En el grupo Ceftazidima/Amikacina el promedio al ingreso fue de 181,718/ mm^3 , al tercer día de 175,960/ mm^3 y al séptimo día de 210,625/ mm^3 . Con prueba de Chi



cuadrada de 45.64 al ingreso, de 44.99 al tercer día y de 40.66 al séptimo día, estadísticamente no significativo. Ver grafica No. 9.

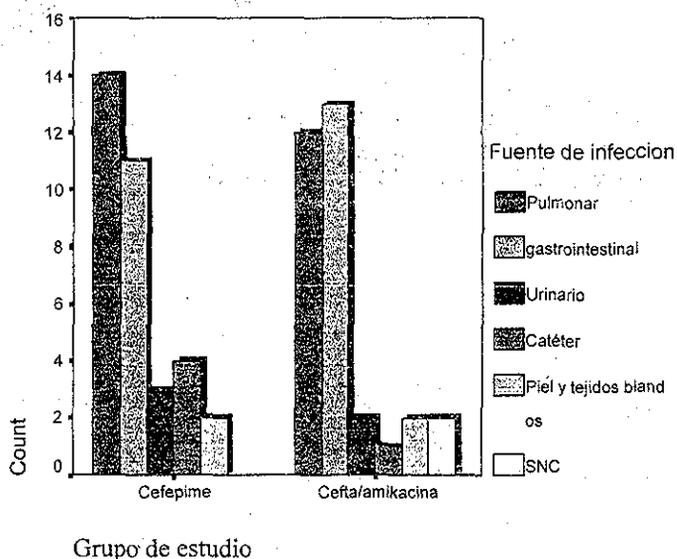
Grafica No.9 Plaquetas al ingreso por grupo de estudio.



El sitio de infección más frecuente en el grupo Cefepime fue a nivel pulmonar con 14 pacientes (41.1%) seguido por el gastrointestinal con 11 pacientes (32.3%), a nivel urinario con 3 pacientes (8.8%)En catéter 4 pacientes con (11.7%)y

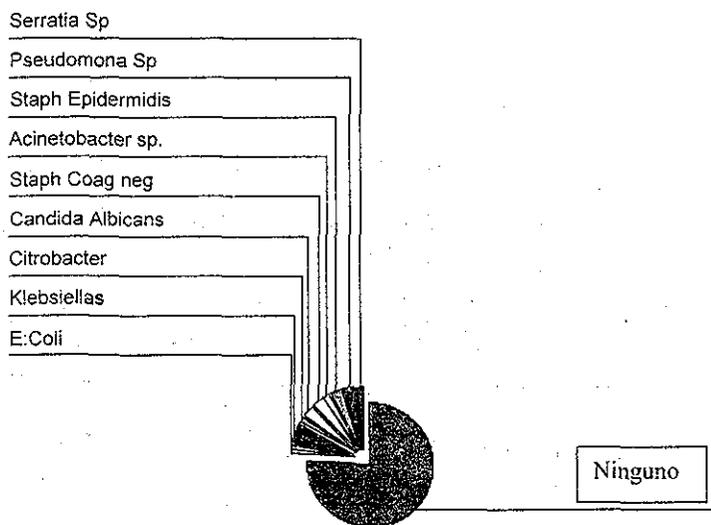
en 2 pacientes con localización a piel y tejidos blandos con 5.8%. En el grupo Cefazidima/Amikacina el primer lugar lo ocupó el sitio de infección a nivel gastrointestinal con 13 pacientes (40.6%) segundo sitio pulmonar con 12 pacientes (37.5%), a nivel urinario 2 pacientes (6.25%) en piel y tejidos 2 pacientes (6.25%) y localizado en SNC 2 pacientes (6.25%) en catéter 1 pacientes (3.1%). Con resultado de prueba de Chi cuadrada de 4.26, estadísticamente no significativo. Ver grafica No.10.

Grafica No.10 Fuente de infección por grupo de estudio.



De los cultivos tomados se aisló germen causal sólo en el 25 %, correspondiendo el 9% de hemocultivos tomados (6 pacientes) urocultivos con el 7.5% (5 pacientes) y cultivos de punta de catéter con el 7.5 % (5 pacientes) Los gérmenes aislados se observan en la grafica No 11.

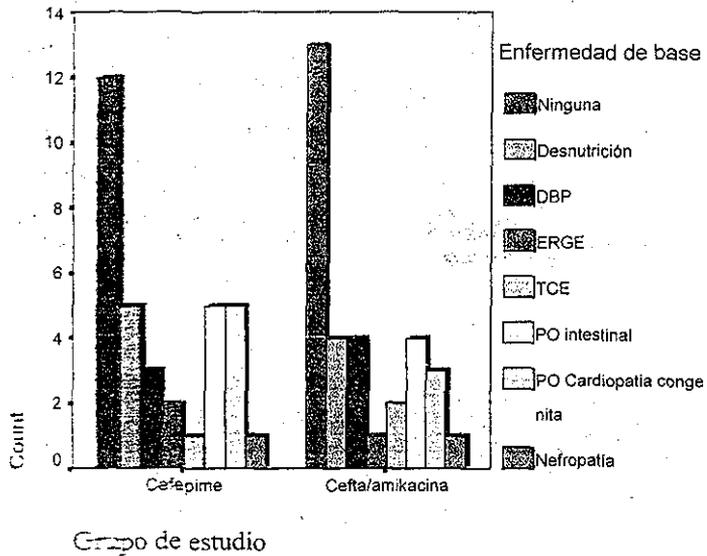
Germen aislado



Grafica No 11 Frecuencia de germen aislado del total de pacientes estudiados.

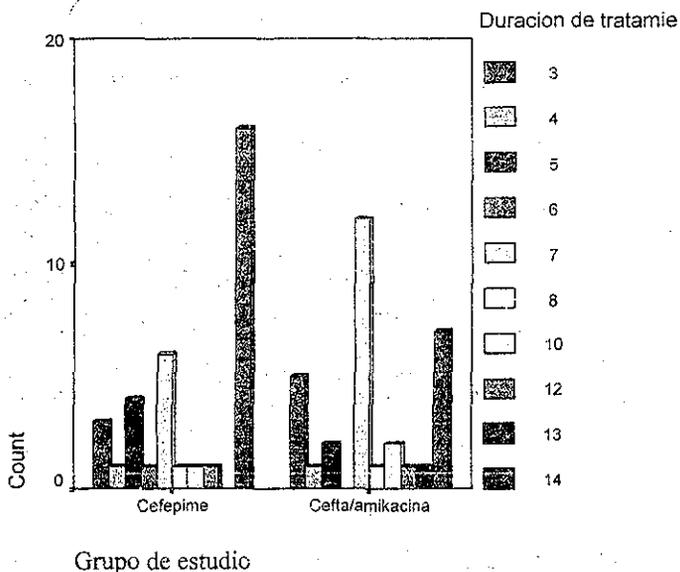
En el grupo Cefepime el 35.2% no tenían antecedentes de enfermedad (12), el 14% de éstos presentaban desnutrición (5 pacientes) Displasia Bronco

pulmonar en 8.8% Enfermedad por reflujo gastroesofagico en 2 pacientes (5.8%) 5 pacientes postoperados a nivel intestinal (14.7%) 5 pacientes PO cardiopatias congénitas (14.7%) y uno presentó neuropatía (2.9%). En el grupo Cefazidima 13 pacientes no tenían enfermedad de base (40.6%), 4 tuvieron desnutrición (12.5%) + con Displasia Bronco pulmonar (12.5%) PO intestinal en 4 pacientes (12.5%) PO de cardiopatias congénitas 3 (9.37%) 1 con enfermedad por reflujo gastroesofagico y otro con nefropatia(3.1%), con prueba de Chi cuadrada de 1.513 estadísticamente no significativa. Ver cuadro No. 12.



Graficas No 12 Enfermedad de base por grupo de estudio.

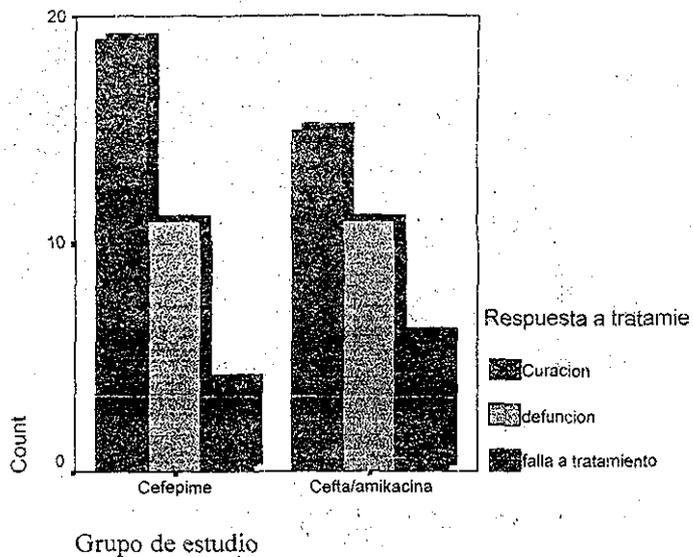
La duración de tratamiento en el grupo Cefepime fue en promedio de 11 días, con un mínimo de 3 días y máximo de 14 días con media de 11, en el grupo Cefazidima/Amikacina se observa un rango de 11 días, con mínimo de 3 días y un máximo de 14 días con media de 7 días. Con prueba de Chi cuadrada, de 8.9, no significativa estadísticamente. Ver grafica No. 13.



Grafica No. 13 Duración de tratamiento en días por grupo de estudio.

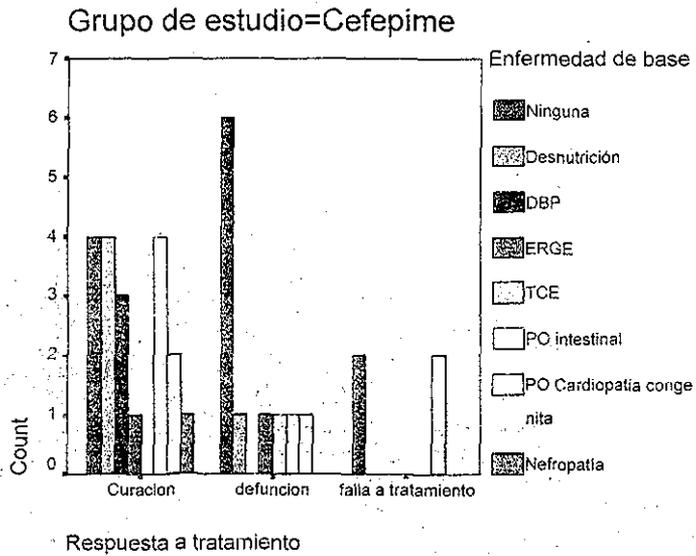


La respuesta a tratamiento en el grupo Cefepime fue curación en 19 pacientes(56%) defunción en 11 pacientes (32.4%) y 4 pacientes presentaron falla al tratamiento (12%).Del grupo Ceftazidima/Amikacina hubo curación en 15 pacientes (46.9%) defunción en 11 pacientes (34.4%) y 6 pacientes presentaron falla al tratamiento(18.8%).Con resultado de Chi cuadrada de 0.811,estadísticamente no significativo. Ver grafica No.14, 15 y 16.

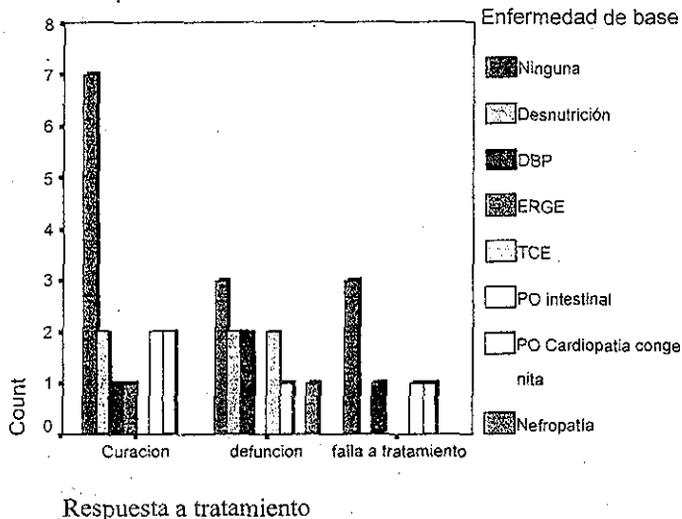


Grafica No.14 Respuesta a tratamiento por grupo de estudio.

Grafica No. 15 correlación Enfermedad de base con respuesta a tratamiento por grupo Cefepime.



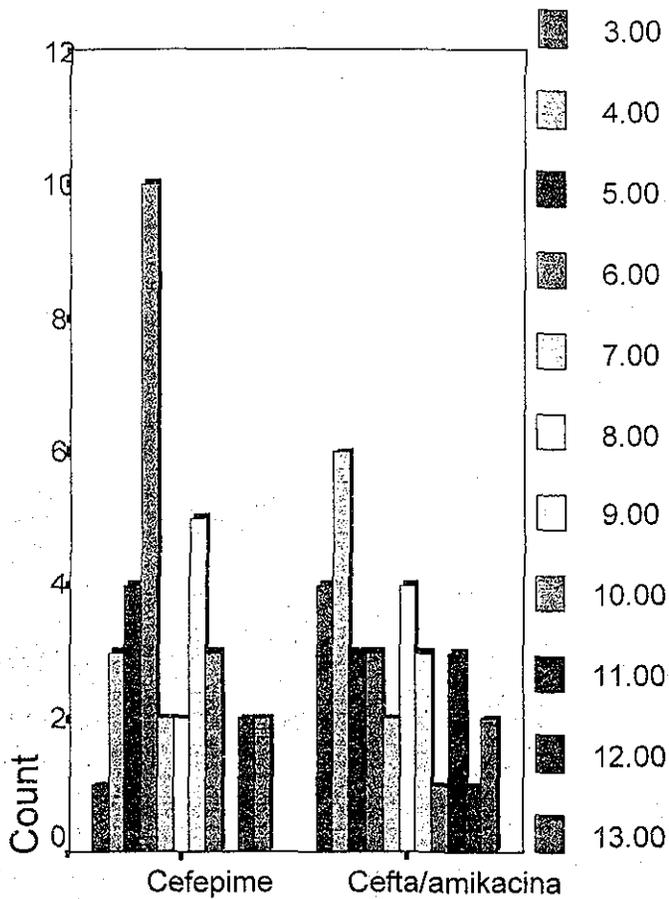
Grupo de estudio=Cefta/amikacina



Grafica No.16 Correlación de enfermedad de base y respuesta a tratamiento por grupo Ceftazidima/Amikacina.

La escala de medición (Múltiple Organ Dysfunction Score) en el grupo Cefepime en promedio fue de 7 con mediana de 6 y rango de 10, con un mínimo de 3 y un máximo de 13, en el grupo Ceftazidima/Amikacina se encuentra un promedio de 7 con mediana de 6.5, rango de 10 con un mínimo de 3 y un máximo de 13. Con resultado de prueba de Chi cuadrada de 12.16, estadísticamente no significativa. Ver graficas 17, 18 y 19.

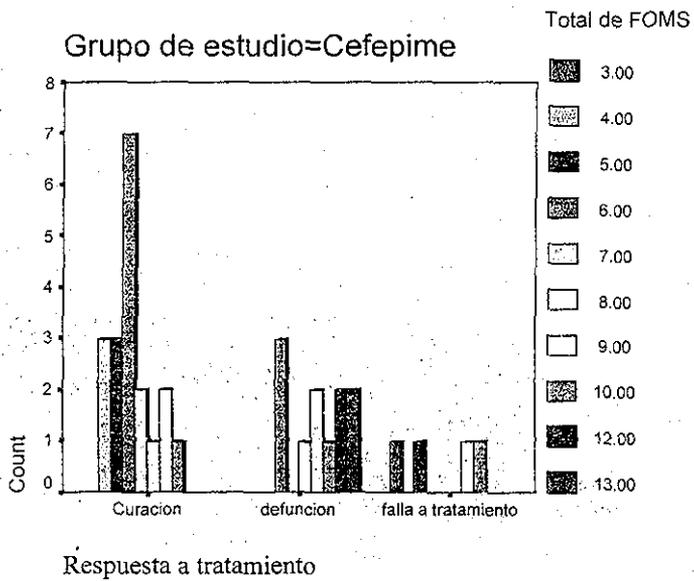
TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Grupo de estudio

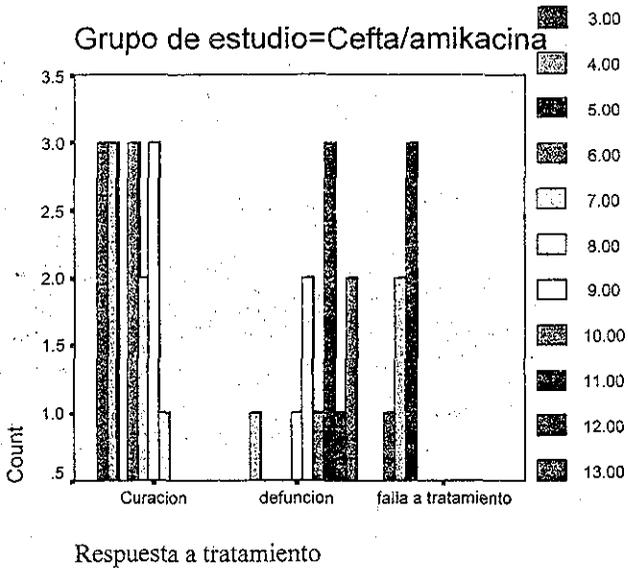
Grafica No.17 Total de FOMS* por grupo de estudio.

*FOMS:Múltiple Organ Dysfunction Score.



Grafica No. 18 Correlación total de FOMS y respuesta a tratamiento en grupo Cefepime.

Grafica No.19 Correlación de total de FOMS y respuesta a tratamiento en grupo Ceftazidima/Amikacina.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

Discusión:

La sepsis continúa siendo uno de los problemas más importantes en los pacientes pediátricos internados en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. Los avances en el soporte mecánico y bioquímico de éstos pacientes ha permitido el surgimiento de cuadros de sepsis polimicrobianas, multirresistentes a los antibióticos convencionales, con aumento sustancial de la morbimortalidad, los días de estancia y el costo hospitalario.

La intención del presente trabajo fue el de comparar dos grupos de pacientes pediátricos de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica con una gravedad similar como lo demostró la ausencia de diferencias significativas entre edad, sexo, los datos clínicos y de laboratorio de sepsis, así como el número de fallas orgánicas.

El estudio demostró que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Cefotaxima/Amikacina y el grupo Cefepime en cuanto a la curación, número de defunciones y fracasos terapéuticos (cuadro No. 14, 15 y 16) aunque sí existe una tendencia a una mejor evolución en el grupo Cefepime la cual consideramos que podrá ser más evidente si se incrementa el número de pacientes en el estudio.

En el grupo Cefepime hubo respuesta satisfactoria en el 56%, que corresponde a 19 pacientes, en el grupo Cefotaxima/Amikacina con 15 pacientes, con el 46.9%. El número de defunciones del grupo Cefepime fue de 11 pacientes, que correspondió al 32.4% contra 11 pacientes del grupo Cefotaxima/Amikacina que correspondió al 34.4%, y 4 pacientes con fracaso al tratamiento en el grupo Cefepime, con el 12%, y en el grupo Cefotaxima/Amikacina 6 pacientes que corresponde al 18%.

El aislamiento de gérmenes como se sabe es bajo en nuestro hospital por múltiples razones como falta de medios de cultivos, falla en la toma de muestras y deficiencias técnicas para incubación de las muestras. En este grupo de 66 pacientes, se aislaron solamente en un 25% de los pacientes, lo que corresponde a 16 pacientes. De éstos el 50 % de gérmenes aislados corresponde bacterias gramnegativas, con el 25% de bacterias grampositivas y el 12.5 %a bacterias anaerobias y el restante 12.5% corresponde a hongos, se observa que aun predominan los gérmenes gramnegativos, corroborando lo escrito en la literatura; aunque la muestra es pequeña.

De los gérmenes aislados fueron en el grupo Cefepime 10 pacientes, en el grupo Ceftazidima/Amikacina 6 pacientes; El germen más frecuentemente aislado fue Klebsiella en 3 casos del grupo Ceftazidima/Amikacina y 1 en el grupo Cefepime, le sigue en frecuencias Pseudomonas 2, Estafilococos epidermidis con 2, estafilococos coagulasa negativa 2, y candida albicans 2 pacientes. El sitio más frecuente cultivado fue la sangre con 6 casos positivos, seguido de urocultivo 6 casos, y por último punta de catéter 5 casos, desafortunadamente no se realizó sensibilidad antimicrobiana a ninguno de los gérmenes aislados, por lo que no fue posible valorar desde el punto de vista la sensibilidad de los antimicrobianos y solo se hizo en base a la respuesta clínica: Curación, falla a tratamiento ó defunción.

Finalmente el estudio demostró que no existe diferencia entre los 2 grupos estudiados, por lo que pudiera ser más práctico y económico utilizar monoterapia con Cefepime en comparación con un esquema doble que implica mayores costos y mayor problema



de toxicidad.

EL estudio deberá ampliarse por lo menos a 100pacientes por grupo para corroborar ó descartar la bondad de la monoterapia con Cefepime ya que dado el pequeño número no fue posible hacer algunas comparaciones por deficiencias de muestras.

Desde el punto de vista económico, 1gr de Cefazidima mas 1gr de Amikacina cuesta \$380.90 pesos comparado contra 1gr de Cefepime cuyo costo es \$231.70 pesos, lo que significa una diferencia de \$ 149.20 pesos y que coloca al Cefepime como una alternativa más económica y con el mismo potencial terapéutico que la combinación Cefazidima/Amikacina.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Peter G. Red Book. Enfermedades infecciosas en pediatría. Buenos Aires: Ed Médica Panamericana, 1996.
2. Centres for Disease Control. Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia. Morbidity and Mortality Weekly Report 1993; 39-31.
3. Gorbea Robles MC, Martínez R H, Anaya GV. Aspectos infecto lógicos y tratamiento antimicrobiano del paciente con sepsis en la unidad de terapia intensiva pediátrica. Temas De Pediatría. Terapia Intensiva Mc Graw Hill-Interamericana 1998, pp. 225-238.
4. Schexnayder S. Pediatric septic shock. Pediatrics in Review 1999, p.p 303-308.
5. From the centres for disease control. Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia-United states, 1979-1987. JAMA 1990, p.p 937-938.
6. Fajardo Velázquez R, González Sánchez S, Anaya Flores E. Vigilancia de infecciones nosocomiales. Enfermedades infecciosas y microbiología 1995, pp. 443-447.
7. Nuñez Tinoco F, Cashat Cruz M, Ávila C. Infecciones nosocomiales por bacilos gramnegativos no fermentadores en el Hospital Infantil de Mexico. Enfermedades infecciosas y microbiología 1997, pp. 16-19.
8. Moellering R. Un nuevo agente antimicrobiano se une a la batalla contra las bacterias resistentes. Enfermedades infecciosas y microbiología 1999, pp. 258-261.
9. Morfin Otero R, Esparza Ahumada S, Atilano Duran G. Tendencias de resistencia en enterococos. Enfermedades infecciosas y microbiología 1999, pp. 222-226.
10. Jacob M. Streptococcus Pneumoniae resistente a fármacos: elecciones racionales de antibióticos. Enfermedades infecciosas y microbiología 1999, pp. 251-257.
11. Kessler R, Bies M, Buck R. Comparison of a new Cephalosporin, BMY28142, with other broad spectrum B-Lactam Antibiotics. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1985, p.p 207-216.



broad

- spectrum B-Lactam Antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1985, p.207-216.
12. Sanders C, Cefepime. The next generation?. *Clin Inf Dis* 1993; p.369-379.
 13. Jones R, Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients. *Am J Med* 1996, suppl, p.3s-12s.
 14. Kessler R, Fung J. Susceptibility of bacterial isolates to B-Lactam Antibiotics from U.S. clinical trials over a 5 year period. *AM J Med* 1996, suppl, p.13s-19s.
 15. Fekete T, Tumah H, Woodwell J. Comparative susceptibilities of klebsiella species, enterobacter species and pseudomonas aeruginosa to 11 antimicrobial agents in a tertiary-care university hospital. *Am J Med* 1996, 20s-25s.
 16. Thornsberry C, Cheung Yee Y. Comparative Activity of eight antimicrobial agents against clinical bacterial isolates from the united states, measured by two methods. *Am J Med* 1996, 26s-38s.
 17. Ryback M. The pharmacokinetic profile of a new generation of parenteral cephalosporin. *Am J Med* 1996, p.39s-44s.
 18. Segreti J, Levin S. Bacteriologic and applications of a new extended-Spectrum parenteral cephalosporin. *Am J Med* 1996, p.45s-51s.
 19. Holloway W, Palmer D. Clinical applications of a new parenteral antibiotic in the treatment of
Severe bacterial infections *Am J Med* 1996, p.52s- 59s.
 20. Sanders C. Betalactamases of gram-negative bacteria: New challenges for new drugs. *Clin Inf Dis* 1992, p.1089-1099.
 21. Sanders C, Sanders W. B-lactam resistance in gram-negative bacteria global trends and clinical impact. *Clin Inf Dis* 1992 p.824-839.
 22. Sanders W, Tenney J. Efficacy of Cefepime in the treatment of infections due to multiply resistant enterobacter species. *Clin Inf Dis* 1996, p.454-461.

23. Saez Llorens X, Castaño E, García R. Prospective randomized comparison of Cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1995, p.p 937-940.
24. Ramphal R, Gucalp R, Roststein C. Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patient. *Am J Med* 1996, 83s-89s.
25. Cordonnier C, Herberecht R, Pico J. Cefepime-amikacina versus ceftazidima-amikacina as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: A comparative study. *Clin Infect Dis* 1997; pii 41-51.
26. Leañós B, Miranda Novalez M, Andrade Ruiz F, Resistencia antibacteriana in Vitro a de enfermedades infecciosas en pediatria. 1997. pp. *Vitro de organismos aislados en pacientes hospitalizados. Enfermedades infecciosas y microbiología* 1997, pp. 79-82.
28. Schadd B, Eskola J, Kafetzis. Cefepime vs. ceftazidima treatment of pielonephritis: A European, randomized controlled study of 300 pediatric cases. *Pediatr Infect Dis J*. 1998, p. 639-644.
29. Doern G, Jones R, Pfaller M. Multicenter evaluation of the in vitro activity of six broad-spectrum b-lactam antimicrobial agents in Puerto Rico. *Diagn microbiol infect dis* 1998, p.p 113-119.
30. Sader H, Mimica I, Rossi F. Evaluation of the in vitro activity of Cefepime compared to other broad-spectrum cephalosporins against clinical isolates from eighteen Brazilian hospitals by 27. Barriga Angulo G, Castillo Torres N, Alarcón Olivares N. Patrones de susceptibilidad *in vitro* using the etes. *Diagn microbiol infect dis* 1997, p.p 87-92.
31. Jones R, Salazar J, Pfaller M. Multicenter evaluation of antimicrobial resistance to six broad-spectrum b-lactams in Colombia using the etest method. *diag microbiol infect dis* 1997, p.p 265-272.

32. Yamaguchi K, Mathai D, Biedenbach D. Evaluation of the in vitro activity of six broad-spectrum b-lactam antimicrobial agents tested against over 2000 clinical isolates from 22 medical centers in Japan. *Diag microbiol infect dis* 1999, p.p 123-134.
33. Pfaller M, Jones R, Doern G. Multicenter evaluation of the antimicrobial activity for six broad-spectrum b-lactams in Venezuela using the etest method. *Diag microbiol infect dis* 1998, p.p 45-52.
34. Goodman A, Rat. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México, ED Panamericana. 1997
35. Taketomo C, Hpadding J, Kraus D. *Pediatric dosage handbook*. Cleveland. ed AphA. 1998.
36. Levy I, Leibovici L, Drucker. A prospective study of gram-negative bacteremia in children. *Pediatr Inf Dis J* 1996 p.p. 117-123
37. Mark P. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesth Intens Care* 1993 p.p. 172-173.
38. Chamberland S, Ecuyer J, Lessar. Antibiotic susceptibility profile of 941 gram-negative bacteria isolated from septicemia patient throughout Canada. *Clin Infectious Disease* 1992 p.p. 615-28.
39. King J, White M, Todd J. Alterations in the microbial flora and in the incidence of bacteremia at a university Hospital after adoption of amikacina as the solo formulary aminoglycoside. *Clinical Infectious Diseases* 1992 p.p. 908-915.
40. Lugo G, Castañeda-Hernández G. Relationship between hemodynamic and vital support measures and pharmacokinetic variability of amikacina with sepsis. *Crit Care Med* 1997 p.p. 806-811.
41. Montreal y col. *Diccionario enciclopédico ilustrado*. Editorial Océano. 1994.
42. Mommsen: *Diccionario Médico*. Editorial labor. 1982.

