



201. 11227
**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE CEFEPIMA Y
CEFTAZIDIMA PARA EL TRATAMIENTO DE
INFECCIONES BACTERIANAS GRAVES**

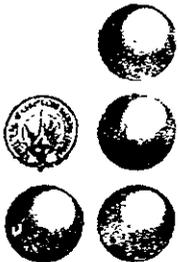
**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTERNA**

P R E S E N T A

DR. MAURICIO LOPEZ MENESES

ASESOR DE TESIS:

DR. JOSE SIFUENTES OSORNO



INNSZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

1998

269178



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

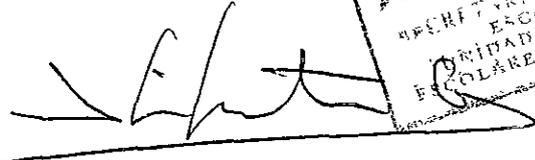
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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. Luis F. Uscanga Domínguez

Profesor Titular del Curso de Especialidad en Medicina Interna




Dr José Sifuentes Osornio

Asesor de Tesis


Dr. Efraín Díaz Jouanen

Subdirector General de Enseñanza
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN
SILVADOR ZUBIRÁN
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
1998

Dedicatoria:

A mi esposa: Por su gran amor, apoyo y por ser mi compañera incondicional

A mi hijo: Por ser el mayor regalo que me ha dado Dios, mi mayor motivación.

A mi padre: Por ser mi mejor ejemplo para luchar por ser siempre el mejor.

A mi madre: Por su amor y ternura infinita, y por estar tan cerca de mi en cada momento de mi vida.

A mis hermanos: Por su gran apoyo y cariño

A todos mis maestros: Porque me han enseñado y guiado en el camino de la Medicina, y son un ejemplo para superarme día a día.

A mis amigos: Porque lo son de verdad

INDICE

	páginas.
I. Introducción.....	2
II. Justificación	7
III. <i>Objetivos</i>	7
IV. Diseño del estudio.....	8
V. Procedimientos	9
VI. Métodos microbiológicos y clasificación de infecciones	10
VII. Evaluación de la terapia	11
VIII. Resultados	13
IX. Discusión	17
X. Conclusiones	19
XI. Bibliografía	20
XII. Algoritmo de seguimiento	23
XIII. Tablas y figuras	24

Estudio Comparativo de Cefepima y Ceftazidima para el Tratamiento de Infecciones Bacterianas Graves.

López-Meneses M, Sifuentes-Osornio J, Ponce de León A,
Depto. de Infectología, Instituto Nacional de la Nutrición " Salvador Zubirán " México D.F.

Resumen

El objetivo de este estudio aleatorio, fue comparar la eficacia y seguridad de cefepime 2 gr I.V. dos veces al día, con ceftazidima 2 gr I.V. tres veces al día como el tratamiento inicial de pacientes adultos con infecciones bacterianas graves. Fueron incluidos 50 pacientes, 25 recibieron cefepima y 25 ceftazidima. Los grupos fueron comparables con respecto a sus características demográficas. Los tipos de infección incluidos fueron (cefepima/ceftazidima: infección de vías urinarias 10/8; infección de vías respiratorias bajas 5/5; piel y tejidos blandos 2/1; bacteremias primarias 3/2; colangitis 2/2;peritonitis bacteriana espontánea 4/4 y otras 4/7). Los gérmenes aislados fueron: Escherichia coli en 24 ocasiones (cefepima/ceftazidima: 13/11), 5 Klebsiella pneumoniae (2/3), 4 Pseudomonas aeruginosa (1/3) y otros aislamientos en 13 ocasiones, sumando 46 aislamientos en total.

Fueron valorables desde el punto de vista clínico 44 pacientes (22 de cada grupo). Hubo respuesta clínica satisfactoria en 86% y 77% del grupo de cefepima y ceftazidima respectivamente. En los pacientes con la infección documentada microbiológicamente en 83% (15/18) de los pacientes tratados con cefepima y 64% (9/14) tratados con ceftazidima respondieron satisfactoriamente. No se demostró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Hubo 3 fallas al tratamiento con cefepima y 5 fallas en el grupo ceftazidima. Solo ocurrieron 2 defunciones, una en cada grupo. No se reportaron efectos adversos graves en ninguno de los dos grupos, y solo se hubo 1 caso de flebitis en el sitio de la inyección en el grupo de cefepima.

Conclusiones: La cefepima es un antibiótico eficaz y seguro, en el tratamiento de infecciones bacterianas graves, de diferente tipo, en especial infección de vías urinarias complicadas y neumonías de origen nosocomial. Comparado con la ceftazidima demostró tener mejor respuesta clínica, con menor incidencia de recaídas y de falla al tratamiento, sin embargo por el número reducido de los grupos de estudio, no se pueden hacer conclusiones definitivas. La cefepima tiene como ventajas su administración en 2 dosis al día, con respecto a otras cefalosporinas y una baja incidencia de efectos colaterales. La cefepima es en el momento actual una alternativa terapéutica útil considerando sus propiedades químicas, microbiológicas y farmacocinéticas, en conjunto con su excelente eficacia clínica y perfil de seguridad en pacientes con infecciones bacterianas graves.

Estudio Comparativo de Cefepima y Ceftazidima para el Tratamiento de Infecciones Bacterianas Graves.

I. Introducción

Los hospitales son vistos hoy en día como instituciones donde los avances científicos son usados para brindar la atención más actualizada desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico, en beneficio de los pacientes. Esta visión optimista es opacada, por la posibilidad de que el hospital puede ser un sitio riesgoso por varias razones, una de ellas que es potencialmente grave, es la de adquirir una infección nosocomial¹.

A partir de 1930, con la introducción de los antimicrobianos, se dió un gran avance en la Medicina por el control de algunas epidemias devastadoras y por la posibilidad de practicar cada vez cirugía mas compleja. Sin embargo, el comportamiento de los gérmenes ha ido cambiando a lo largo de los años y cada vez han desarrollado mayor capacidad de resistencia. En 1950 y 1960 ocurrió una pandemia de infecciones intrahospitalarias, por *Staphylococcus aureus* resistente a penicilina. Este hecho llamó la atención del mundo y fue el estímulo para la investigación en diferentes áreas, en especial para crear programas de control de infecciones. En 1970 por razones desconocidas la pandemia cesó, para ocuparla los bacilos gramnegativos (en especial *Pseudomonas*) también resistente a los antibióticos disponibles en ese momento^{2,3}. A partir de 1980 nuevamente hubo un aumento de infecciones por estafilococo (ahora metilino-resistente), las infecciones por enterococos aumentaron de frecuencia, así como de *Cándida spp.* causando gran mortalidad como gérmenes intrahospitalarios. En los años 90's se ha continuado la lucha contra diferentes organismos que inducen resistencia contra los nuevos antimicrobianos rápidamente.

Se estima que ocurren de 5-10 infecciones nosocomiales por cada 100 internamientos, esto representa aproximadamente 2-4 millones de infecciones por año en Estados Unidos.

No todos los enfermos tienen el mismo riesgo de adquirir una infección nosocomial; la resistencia a la infección de cada enfermo es probablemente el principal determinante del riesgo. Los extremos de la

edad, la desnutrición, la gravedad de la enfermedad de base y la ruptura de las barreras naturales como son piel y mucosas, incrementan en forma significativa el riesgo.

Desde la pandemia de los años 50's y 60's por estafilococos, se ha vuelto axiomático que la resistencia a antibióticos es la mayor complicación de las infecciones nosocomiales.

A pesar de que las bacterias resistentes a antibióticos no son necesariamente más virulentas que las cepas sensibles, si reducen las opciones terapéuticas y obligan al uso de antimicrobianos más costosos. *S. aureus* ha resurgido, muchos aislados son resistentes a meticilina y otros betaláctamicos que antes eran la base del tratamiento. Varios médicos han cambiado al uso de quinolonas, desafortunadamente los reportes de resistencia a quinolonas son cada vez más frecuentes en los hospitales donde se han empleado en forma generalizada.

Los hechos anteriores explican el porque de la creciente complejidad de la terapia antimicrobiana, con la proliferación de nuevos agentes y desarrollo de nuevas fórmulas. Las penicilinas antipseudomonas, las quinolonas y las cefalosporinas, son ahora piezas fundamentales del armamento terapéutico. El objetivo del estudio es probar una nueva alternativa terapéutica como es la cefepima, que tiene características favorables, que amplían su espectro y puede incidir en mejores resultados.

a) Estructura Química y Mecanismo de Acción de la Cefepima

La cefepima es una cefalosporina nueva (alfa-metoxiimino aminotiazolil), activa *in vitro* en contra de bacterias grampositivas y gramnegativas responsables de infecciones graves, se le considera el prototipo de las cefalosporinas de cuarta generación⁶.

Su estructura química se observa en la figura 1. Fue diseñada específicamente para permear la membrana externa de los organismos gramnegativos más rápidamente, que las cefalosporinas de segunda o tercera generación. Fung³ y cols. examinaron las tasas de penetración de las cefalosporinas en modelos experimentales de la membrana exterior de gramnegativos.

Los resultados muestran que cefepima penetra a través de canales porínicos de *Escherichia coli* y *E. cloacae* con más rapidez que ceftazidima o cefotaxima.

Las betalactamasas del grupo 1 tienen poca afinidad para cefepima y la hidrolizan muy lentamente. Esta propiedad explica la actividad superior de cefepima contra gramnegativos de resistencia múltiple.

Al igual que otros antibióticos betalactámicos, la cefepima ejerce su acción interactuando con un grupo de proteínas dentro de la pared celular bacteriana conocidos como proteínas fijadoras de penicilina (PFP). Las PFP son enzimas que catalizan la biosíntesis de la porción peptidoglicana de la pared de la bacteria. Los antibióticos betalactámicos causan la acilación de ciertas PFP y desorganizan la síntesis de la pared celular, causando la lisis de la célula y su muerte.

Las PFP se clasifican de acuerdo con su tamaño siendo la PFP1 la mayor. Aunque las PFP de peso molecular más bajo incluyen la mayoría de PFP totales, no son esenciales para el crecimiento de la célula o su supervivencia. Las PFP de peso mayor (PFP 1,2 y 3) son en general PFP esenciales. La cefepima se une preferentemente a la PFP 3 en gérmenes gramnegativos inhibiendo la septación bacteriana y la predispone a filamentación y muerte celular. Al contrario de las cefalosporinas previas, cefepima también interactúa con PFP1, 1b y 2. La afinidad de PFP 2 contribuye al efecto bactericida de cefepima contra organismos gramnegativos de resistencia múltiple. Aunque tiene afinidad limitada para PFP2 de *P. aeruginosa*, tiene afinidad para la PFP2 de *E. coli* y *E. cloacae*^{5,6}. En resumen la eficacia antimicrobiana de cefepima se relaciona con la penetración rápida de la membrana exterior de la célula bacteriana, su estabilidad frente a las betalactamasas y su gran afinidad de conjugación con las PFP destinatarias.

b) Espectro de Actividad y Farmacocinética

Cefepima es un antibiótico de amplio espectro con actividad bactericida *in vitro* contra un gran número de bacterias grampositivas y gramnegativas. Basado en estudios *in vitro* una concentración inhibidora mínima (CIM) de 8 mcgr/ml o menor se propone como el punto de corte y un CIM mayor de 32 mcgr/ml o mayor se considera resistencia⁵.

Cefepima ha demostrado mayor actividad contra *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp* y *P. aeruginosa* que han sido resistentes a cefalosporinas de tercera generación.

Asimismo, su actividad contra organismos grampositivos es similar que con cefotaxima y mayor que ceftazidima. Al igual que otros betalactámicos, cefepima carece de actividad contra estafilococos metilicilino-resistentes y tiene actividad mínima contra anaerobios⁶. Su patrón farmacocinético permite administrar dosis cada 8 a 12 horas. Se han llevado a cabo estudios de seguridad, en mas de cuatro mil sujetos sanos encontrándose resultados farmacocinéticos adecuados, además de un bajo porcentaje reacciones alérgicas comunes como diarreas, erupciones cutáneas, náuseas y cefalea. Al igual que la ceftazidima, cefepima se transporta en proteínas del suero (19% de la droga) y el 84% se elimina por la orina sin transformarse. Tiene dos metabolitos principales sin actividad biológica reconocida hasta el momento que son también excretados por la orina. Su vida media es de 1.8 horas, muy semejante a la ceftazidima. Como con otras cefalosporinas las reacciones graves son infrecuentes e incluyen: hipotensión, broncoespasmo, convulsiones y granulocitopenia.

La dosis recomendada es 2 gramos cada 12 horas y en pacientes con baja reserva funcional renal hasta cada 24 horas obteniéndose concentraciones satisfactorias¹⁹.

En conclusión, las ventajas que se pueden esperar de la cefepima y la cefpirona (y de otras cefalosporinas de cuarta generación) son su mayor afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina que se encuentran en la pared de la *P aeruginosa* y una mayor estabilidad frente a las beta lactamasas de amplio espectro. Además, ofrecen una actividad adicional contra *S. aureus* sensible a meticilina y contra *Bacteroides spp*, lo que ofrece un espectro de actividad amplio y equilibrado contra gramnegativos y positivos y pueden utilizarse en algunos casos como monoterapia¹⁹.

c) Uso clínico

La cefepima ha demostrado ser útil en el tratamiento de infecciones bacterianas severas en diversos estudios clínicos. Rodríguez Gómez y Gentry⁹ compararon la eficacia de cefepima vs ceftazidima en el tratamiento de infecciones de vías urinarias complicadas y de piel y tejidos blandos, con una buena respuesta clínica y microbiológica. Kieft y Hoepelman¹⁴ compararon también los dos antibióticos en el tratamiento de infecciones bacterianas severas y en pacientes con síndrome séptico. Fueron 133 pacientes con una respuesta clínica y microbiológica mayor del 90% en ambos grupos, con buena

tolerancia. Newton²¹ comparó cefepima vs cefotaxima en infecciones ginecológicas y obstétricas agudas en 252 pacientes. Reportó una respuesta clínica satisfactoria del 85% y microbiológica del 90% con el uso de cefepima similar a la de cefotaxima. Leophonte¹⁸ comparó la cefepima contra la ceftazidima en neumonías adquiridas en la comunidad con buen resultado a dosis de 1 gr cada 12 horas; en el caso de la neumonía nosocomial también ha demostrado gran utilidad, en particular contra *P. aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos. En infecciones urinarias complicadas, ha demostrado ser una alternativa eficaz, por tener un espectro antimicrobiano similar a los aminoglucósidos, sin nefrotoxicidad alcanza niveles elevados en la orina, independientemente de la función renal¹⁷. En el cuadro 1 se anotan otros usos clínicos de cefepima sola o en combinación.

II. Justificación

Considerando la gran frecuencia de infecciones por gérmenes gramnegativos en nuestro medio, y la mortalidad asociada en particular por *P. aeruginosa*, es necesario probar nuevos antibióticos que puedan erradicar con mayor efectividad la infección, con el menor número de efectos colaterales y menor incidencia de superinfecciones. De esta forma, disminuir la morbimortalidad por infecciones bacterianas graves.

III. Objetivos

El propósito de este estudio fue comparar la eficacia y seguridad de la cefepima contra ceftazidima para el tratamiento de infecciones graves en pacientes con sospecha de bacteremia-septicemia, infecciones del tracto respiratorio inferior, infección de vías urinarias y otras infecciones bacterianas graves que justifiquen el uso de antibioticoterapia parenteral de amplio espectro.

IV. Diseño del estudio

El estudio fue prospectivo abierto, longitudinal, aleatorio y parte de un estudio multicéntrico, para comparar la eficacia y seguridad de la cefepima con ceftazidima en infecciones bacterianas graves.

tolerancia. Newton²¹ comparó cefepima vs cefotaxima en infecciones ginecológicas y obstétricas agudas en 252 pacientes. Reportó una respuesta clínica satisfactoria del 85% y microbiológica del 90% con el uso de cefepima similar a la de cefotaxima. Leophonte¹⁸ comparó la cefepima contra la ceftazidima en neumonías adquiridas en la comunidad con buen resultado a dosis de 1 gr cada 12 horas; en el caso de la neumonía nosocomial también ha demostrado gran utilidad, en particular *contra P. aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos. En infecciones urinarias complicadas, ha demostrado ser una alternativa eficaz, por tener un espectro antimicrobiano similar a los aminoglucósidos, *sin nefrotoxicidad alcanza niveles elevados en la orina, independientemente de la función renal*¹⁷. En el cuadro 1 se anotan otros usos clínicos de cefepima sola o en combinación.

II. Justificación

Considerando la gran frecuencia de infecciones por gérmenes gramnegativos en nuestro medio, y la mortalidad asociada en particular por *P. aeruginosa*, es necesario probar nuevos antibióticos que puedan erradicar con mayor efectividad la infección, con el menor número de efectos colaterales y menor incidencia de superinfecciones. De esta forma, disminuir la morbimortalidad por infecciones bacterianas graves.

III. Objetivos

El propósito de este estudio fue comparar la eficacia y seguridad de la cefepima contra ceftazidima para el tratamiento de infecciones graves en pacientes con sospecha de bacteremia-septicemia, infecciones del tracto respiratorio inferior, infección de vías urinarias y otras infecciones bacterianas graves que justifiquen el uso de antibioticoterapia parenteral de amplio espectro.

IV. Diseño del estudio

El estudio fue prospectivo abierto, longitudinal, aleatorio y parte de un estudio multicéntrico, para comparar la eficacia y seguridad de la cefepima con ceftazidima en infecciones bacterianas graves.

tolerancia. Newton²¹ comparó cefepima vs cefotaxíma en infecciones ginecológicas y obstétricas agudas en 252 pacientes. Reportó una respuesta clínica satisfactoria del 85% y microbiológica del 90% con el uso de cefepima similar a la de cefotaxíma. Leophonte¹⁸ comparó la cefepima contra la ceftazidima en neumonías adquiridas en la comunidad con buen resultado a dosis de 1 gr cada 12 horas; en el caso de la neumonía nosocomial también ha demostrado gran utilidad, en particular contra *P. aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos. En infecciones urinarias complicadas, ha demostrado ser una alternativa eficaz, por tener un espectro antimicrobiano similar a los aminoglucósidos, sin nefrotoxicidad alcanza niveles elevados en la orina, independientemente de la función renal¹⁷. En el cuadro 1 se anotan otros usos clínicos de cefepima sola o en combinación.

II. Justificación

Considerando la gran frecuencia de infecciones por gérmenes gramnegativos en nuestro medio, y la mortalidad asociada en particular por *P. aeruginosa*, es necesario probar nuevos antibióticos que puedan erradicar con mayor efectividad la infección, con el menor número de efectos colaterales y menor incidencia de superinfecciones. De esta forma, disminuir la morbimortalidad por infecciones bacterianas graves.

III. Objetivos

El propósito de este estudio fue comparar la eficacia y seguridad de la cefepima contra ceftazidima para el tratamiento de infecciones graves en pacientes con sospecha de bacteremia-septicemia, infecciones del tracto respiratorio inferior, infección de vías urinarias y otras infecciones bacterianas graves que justifiquen el uso de antibioticoterapia parenteral de amplio espectro.

IV. Diseño del estudio

El estudio fue prospectivo abierto, longitudinal, aleatorio y parte de un estudio multicéntrico, para comparar la eficacia y seguridad de la cefepima con ceftazidima en infecciones bacterianas graves

tolerancia. Newton²¹ comparó cefepima vs cefotaxima en infecciones ginecológicas y obstétricas agudas en 252 pacientes. Reportó una respuesta clínica satisfactoria del 85% y microbiológica del 90% con el uso de cefepima similar a la de cefotaxima. Leophonte¹⁸ comparó la cefepima contra la ceftazidima en neumonías adquiridas en la comunidad con buen resultado a dosis de 1 gr cada 12 horas; en el caso de la neumonía nosocomial también ha demostrado gran utilidad, en particular contra *P. aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos. En infecciones urinarias complicadas, ha demostrado ser una alternativa eficaz, por tener un espectro antimicrobiano similar a los aminoglucósidos, sin nefrotoxicidad alcanza niveles elevados en la orina, independientemente de la función renal¹⁷. En el cuadro 1 se anotan otros usos clínicos de cefepima sola o en combinación

II. Justificación

Considerando la gran frecuencia de infecciones por gérmenes gramnegativos en nuestro medio, y la mortalidad asociada en particular por *P. aeruginosa*, es necesario probar nuevos antibióticos que puedan erradicar con mayor efectividad la infección, con el menor número de efectos colaterales y menor incidencia de superinfecciones. De esta forma, disminuir la morbimortalidad por infecciones bacterianas graves.

III. Objetivos

El propósito de este estudio fue comparar la eficacia y seguridad de la cefepima contra ceftazidima para el tratamiento de infecciones graves en pacientes con sospecha de bacteremia-septicemia, infecciones del tracto respiratorio inferior, infección de vías urinarias y otras infecciones bacterianas graves que justifiquen el uso de antibioticoterapia parenteral de amplio espectro.

IV. Diseño del estudio

El estudio fue prospectivo abierto, longitudinal, aleatorio y parte de un estudio multicéntrico, para comparar la eficacia y seguridad de la cefepima con ceftazidima en infecciones bacterianas graves.

Se realizó en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" en un período de 2 años (1991-1993). El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación en Humanos del Instituto.

a) Criterios de inclusión

Para ser incluidos en el estudio los pacientes tuvieron que cumplir los siguientes criterios: *consentimiento escrito firmado por el paciente*; ser mayores de 18 años (las mujeres en edad reproductiva debían tener prueba negativa de embarazo); tener una infección comprobada o probable causada por un patógeno susceptible a los antibióticos del estudio y tener signos y síntomas que pudieran corresponder a las siguientes infecciones graves: bacteremia/septicemia con o sin sitio documentado; infección del tracto respiratorio inferior (ITRI) incluyendo neumonía de focos múltiples, *neumonía nosocomial o adquirida en la comunidad de grado severo*; infecciones de vías urinarias graves y/o complicadas con o sin anomalías anatómicas, catéteres urinarios o nefrostomías, etc; infecciones cutáneas graves como úlceras de decúbito, heridas postquirúrgicas y úlceras en diabéticos que requirieran antibioticoterapia parenteral; otras infecciones bacterianas graves, como colangitis o peritonitis bacteriana espontánea.

b) Criterios de exclusión

Los pacientes fueron excluidos por cualquiera de las siguientes razones: haber recibido tratamiento *previo con cefepima*; *historia de hipersensibilidad grave a cefalosporinas o penicilinas*; embarazo o lactancia; creatinina mayor de 2 mg/dl, anuria o tratamiento dialítico; cuenta de neutrófilos menor de 500 por mm³; necesidad de algún otro antibiótico (excepto vancomicina, metronidazol o clindamicina, durante el tratamiento o dos semanas después de haberlo completado); expectativa de vida corta que pudiera limitar la evaluación del estudio; infección bacteriana muy severa compatible con *choque séptico o falla multiorgánica*; *infección del sistema nervioso central, endocarditis, empiema, absceso pulmonar*, *infección intrabdominal*, *diarrea aguda*; infecciones asociadas a fibrosis quística e infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

c) Retiro temprano del estudio

Los pacientes fueron retirados del estudio antes de su terminación por algunas de las siguientes razones: en los casos que no se obtuvo algún patógeno en los cultivos pretratamiento, excepto en los casos de *infección de vías respiratorias bajas* con cuadro clínico y radiológico compatible; cuando las pruebas de sensibilidad in vitro indicaron resistencia al antibiótico prescrito; cuando en opinión del investigador ocurrió una respuesta pobre después de 72 horas de tratamiento; cuando se presentó una reacción adversa grave y cuando el paciente decidió no continuar con el estudio.

V. Procedimientos

Al ingreso se realizaron los siguientes procedimientos y estudios: historia clínica con énfasis en los síntomas y signos de infección; exámenes de laboratorio generales (biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática, examen general de orina) incluyendo dos juegos de hemocultivos; especímenes para cultivo de los sitios probables de infección si estaba indicado; en caso de infección de vías respiratorias telerradiografía de tórax.

a) Evaluación durante la terapia

Los pacientes fueron evaluados tan frecuentemente como se juzgara necesario desde el punto de vista clínico. Los siguientes procedimientos se realizaron entre los días 3-5 de tratamiento, al final del tratamiento y en cualquier momento si se juzgaba desde el punto de vista clínico necesario: evaluación de síntomas y examen físico abreviado, cultivos del sitio de infección o de sangre si el cultivo pretratamiento fue positivo o de acuerdo a la evolución clínica, Rx de tórax (de acuerdo a la evolución clínica) y exámenes de laboratorio.

En el caso de la infección de vías urinarias se repitió el cultivo en los días 5-14 post-terapia y en caso de infección de vías urinarias complicadas, a la cuarta o sexta semana en caso de que el cultivo previo (5-14 días post-terapia) haya sido negativo. El algoritmo de seguimiento del protocolo esta esquematizado en la sección XII

c) Retiro temprano del estudio

Los pacientes fueron retirados del estudio antes de su terminación por algunas de las siguientes razones: en los casos que no se obtuvo algún patógeno en los cultivos pretratamiento, excepto en los casos de infección de vías respiratorias bajas con cuadro clínico y radiológico compatible; cuando las pruebas de sensibilidad in vitro indicaron resistencia al antibiótico prescrito; cuando en opinión del investigador ocurrió una respuesta pobre después de 72 horas de tratamiento; cuando se presentó una reacción adversa grave y cuando el paciente decidió no continuar con el estudio.

V. Procedimientos

Al ingreso se realizaron los siguientes procedimientos y estudios: historia clínica con énfasis en los síntomas y signos de infección; exámenes de laboratorio generales (biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática, examen general de orina) incluyendo dos juegos de hemocultivos; especímenes para cultivo de los sitios probables de infección si estaba indicado; en caso de infección de vías respiratorias telerradiografía de tórax.

a) Evaluación durante la terapia

Los pacientes fueron evaluados tan frecuentemente como se juzgara necesario desde el punto de vista clínico. Los siguientes procedimientos se realizaron entre los días 3-5 de tratamiento, al final del tratamiento y en cualquier momento si se juzgaba desde el punto de vista clínico necesario: evaluación de síntomas y examen físico abreviado, cultivos del sitio de infección o de sangre si el cultivo pretratamiento fue positivo o de acuerdo a la evolución clínica, Rx de tórax (de acuerdo a la evolución clínica) y exámenes de laboratorio.

En el caso de la infección de vías urinarias se repitió el cultivo en los días 5-14 post-terapia y en caso de infección de vías urinarias complicadas, a la cuarta o sexta semana en caso de que el cultivo previo (5-14 días post-terapia) haya sido negativo. El algoritmo de seguimiento del protocolo esta esquematizado en la sección XII

b) Tratamiento antibiótico

Cefepima (proporcionado por laboratorios Bristol-Myers Squibb) se administró en una dosis de 2 gr 2 veces al día, (disuelto en 100 ml de solución salina isotónica), mínimo por 3 días hasta un máximo de 28 días. Ceftazidima (proporcionado por el patrocinador) fue indicado en una dosis de 2 gr cada 8 horas (disuelto en 100 ml de solución salina isotónica), por el mismo período de tiempo si la infección lo ameritaba. Ambas drogas se administraban en 30 minutos, en todos los casos a través de un catéter central (en vena antecubital, yugular o subclavia) . En caso de deterioro de la función renal se ajustaba de acuerdo a la depuración de creatinina calculada.

c) Tratamiento concomitante

Se consideró la posibilidad de que la septicemia (incluyendo los sitios locales de infección) pudieran ser provocados por *S. aureus* meticilino resistente o algún anaerobio resistente, se agregó al tratamiento en algunos casos, vancomicina, clindamicina o metronidazol para extender la cobertura contra estos gérmenes y se iniciaron al mismo tiempo que el antibiótico en estudio. La decisión de continuar o no con el antibiótico concomitante dependió de la evolución clínica y de la identificación del patógeno causal y de su susceptibilidad in vitro, generalmente 48 horas después. Ningún otro antibiotico se utilizó durante el estudio.

VI. Métodos microbiológicos y clasificación de las infecciones

Los especímenes fueron obtenidos tan pronto como fue posible antes de iniciar el tratamiento. Las muestras después del tratamiento fueron obtenidas entre 5-14 días después de completar la terapia.

En los casos de infección de vías urinarias se tomaron muestras a las 4-6 semanas.

Se usaron las definiciones de los centros para el control de enfermedades para infecciones nosocomiales (Gardner y cols, 1988).

El diagnóstico de infección de vías urinarias fue establecido con una muestra de chorro medio o de la sonda vesical, si la muestra contenía 100 mil UFC en el cultivo, con un cuadro clínico compatible.

b) Tratamiento antibiótico

Cefepima (proporcionado por laboratorios Bristol-Myers Squibb) se administró en una dosis de 2 gr 2 veces al día, (disuelto en 100 ml de solución salina isotónica), mínimo por 3 días hasta un máximo de 28 días. Ceftazidima (proporcionado por el patrocinador) fue indicado en una dosis de 2 gr cada 8 horas (disuelto en 100 ml de solución salina isotónica), por el mismo período de tiempo si la infección lo ameritaba. Ambas drogas se administraban en 30 minutos, en todos los casos a través de un catéter central (en vena antecubital, yugular o subclavía) . En caso de deterioro de la función renal se ajustaba de acuerdo a la depuración de creatinina calculada.

c) Tratamiento concomitante

Se consideró la posibilidad de que la septicemia (incluyendo los sitios locales de infección) pudieran ser provocados por *S. aureus* meticilino resistente o algún anaerobio resistente, se agregó al tratamiento en algunos casos, vancomicina, clindamicina o metronidazol para extender la cobertura contra estos gérmenes y se iniciaron al mismo tiempo que el antibiótico en estudio. La decisión de continuar o no con el antibiótico concomitante dependió de la evolución clínica y de la identificación del patógeno causal y de su susceptibilidad in vitro, generalmente 48 horas después. Ningún otro antibiotico se utilizó durante el estudio.

VI. Métodos microbiológicos y clasificación de las infecciones

Los especímenes fueron obtenidos tan pronto como fue posible antes de iniciar el tratamiento. Las muestras después del tratamiento fueron obtenidas entre 5-14 días después de completar la terapia. En los casos de infección de vías urinarias se tomaron muestras a las 4-6 semanas. Se usaron las definiciones de los centros para el control de enfermedades para infecciones nosocomiales (Gardner y cols, 1988).

El diagnóstico de infección de vías urinarias fue establecido con una muestra de chorro medio o de la sonda vesical, si la muestra contenía 100 mil UFC en el cultivo, con un cuadro clínico compatible.

La IVRI fue definida como un nuevo infiltrado en la Rx de tórax y esputo purulento (presencia de > 25 leucocitos y < 10 células epiteliales en el extendido). Obtenido por succión traqueal o por tos, en pacientes con signos y síntomas compatibles con IVRI. La infección de piel o tejidos blandos se confirmó por el aislamiento del patógeno de un aspirado, de espécimen de tejido o de líquido purulento drenado de un sitio clínicamente infectado.

Los criterios diagnósticos de sepsis fueron el aislamiento de un patógeno de hemocultivos obtenidos de un paciente con fiebre y otros síntomas o signos de infección, la contaminación fue definida como el aislamiento de un germén de piel como estafilococo coagulasa negativo, *Bacillus spp* o *Corynebacterium spp*, de un solo cultivo de sangre de una serie de 2 o más.

La evaluación de la susceptibilidad antimicrobiana de todos los patógenos a cefepima y ceftazidima fue hecha por microdilución en caldo o por el método de difusión en agar de acuerdo con las recomendaciones del Comité Nacional de Estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS, 1990). Los aislados clínicos fueron considerados susceptibles a cefepima o ceftazidima si la CIM fue menor a 8 mg/l y resistente si la CIM era mayor a 32 mg/l. Los criterios siguientes fueron usados para el método de difusión del disco: diámetro de la zona de inhibición menor a 14 mm, resistente; 14-18 mm, intermedio; mayor de 18 mm, susceptible.

VII. Evaluación de la terapia

a) Respuesta clínica

Todos los pacientes que recibieron el tratamiento por lo menos 72 horas, fueron evaluados como sigue:

- **Respuesta satisfactoria:** Todos los síntomas y signos relevantes para la infección se resuelven o mejoran, al finalizar el lapso de la evaluación post-terapéutica
- **No satisfactoria:** Persistencia o empeoramiento de signos y síntomas de la infección original en las primeras 72 horas o más de tratamiento con la droga en estudio y se decidió en bases clínicas cambiar de antimicrobiano. Se puede dividir en dos tipos:

La IVRI fue definida como un nuevo infiltrado en la Rx de tórax y esputo purulento (presencia de > 25 leucocitos y < 10 células epiteliales en el extendido). Obtenido por succión traqueal o por tos, en pacientes con signos y síntomas compatibles con IVRI. La infección de piel o tejidos blandos se confirmó por el aislamiento del patógeno de un aspirado, de espécimen de tejido o de líquido purulento drenado de un sitio clínicamente infectado.

Los criterios diagnósticos de sepsis fueron el aislamiento de un patógeno de hemocultivos obtenidos de un paciente con fiebre y otros síntomas o signos de infección; la contaminación fue definida como el aislamiento de un germén de piel como estafilococo coagulasa negativo, *Bacillus spp* o *Corynebacterium spp*, de un solo cultivo de sangre de una serie de 2 o más.

La evaluación de la susceptibilidad antimicrobiana de todos los patógenos a cefepima y ceftazidima fue hecha por microdilución en caldo o por el método de difusión en agar de acuerdo con las recomendaciones del Comité Nacional de Estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS, 1990). Los aislados clínicos fueron considerados susceptibles a cefepima o ceftazidima si la CIM fue menor a 8 mg/l y resistente si la CIM era mayor a 32 mg/l. Los criterios siguientes fueron usados para el método de difusión del disco: diámetro de la zona de inhibición menor a 14 mm, resistente; 14-18 mm, intermedio; mayor de 18 mm, susceptible.

VII. Evaluación de la terapia

a) Respuesta clínica

Todos los pacientes que recibieron el tratamiento por lo menos 72 horas, fueron evaluados como sigue:

- **Respuesta satisfactoria:** Todos los síntomas y signos relevantes para la infección se resuelven o mejoran, al finalizar el lapso de la evaluación post-terapéutica.
- **No satisfactoria:** Persistencia o empeoramiento de signos y síntomas de la infección original en las primeras 72 horas o más de tratamiento con la droga en estudio y se decidió en bases clínicas cambiar de antimicrobiano. Se puede dividir en dos tipos:

a) **Recaída:** recuperación clínica seguida de deterioro durante el tratamiento o en la evolución post-terapéutica.

b) **Falla:** Sin respuesta demostrable a la terapia, o incapacidad para tolerar la droga en estudio.

- **No valorable:** imposibilidad de valorar los signos o síntomas por abandono del tratamiento o pérdida del seguimiento.

b) Respuesta bacteriológica

La respuesta bacteriológica fue evaluada en aquellos casos con cultivo positivo tomado de una muestra adecuada, de acuerdo a los lineamientos ya especificados, como sigue:

- **Erradicación:** Cuando los cultivos de los sitios de infección iniciales fueron negativos tanto durante o después del tratamiento.

- **Persistencia:** Cuando el germen causal original se aisló en algún cultivo durante el curso de la terapia. Si se retiró el paciente del estudio, se consideró persistencia de la infección si el último cultivo resultó positivo.

- **Superinfección:** Se consideró como el aislamiento de un nuevo patógeno en el sitio de la infección o en otra región, asociado a manifestaciones clínicas o cambios de laboratorio y/o radiológicos compatibles.

- **Indeterminado:** Incapacidad para evaluar la respuesta, por no contar con la muestra necesaria o abandono del tratamiento.

c) Evaluación de seguridad

Los pacientes fueron observados estrechamente durante la administración de la droga en estudio para detectar cualquier evidencia de efectos adversos a nivel sistémico o local, con énfasis en el sitio de infusión.

d) Análisis estadístico

La comparación de los grupos de estudio se hizo con la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, considerando un nivel de significancia de una $P < 0.05$.

VIII. Resultados

a) Pacientes

Se incluyeron 50 pacientes; 25 recibieron cefepima y 25 ceftazidima. Del grupo total, 6 fueron excluidos (3 de cefepima y 3 de ceftazidima), por no ser valorables; 3 de ellos por haberse perdido del seguimiento, 2 por confirmarse otro diagnóstico y descartarse infección y uno por haber recibido tratamiento solo por dos días y falleció por una complicación no relacionada con el proceso infeccioso. Todos los pacientes tenían signos o síntomas de infección, y se consideraron de grado severo con la necesidad de administrar tratamiento endovenoso.

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a las características demográficas (Cuadro 2); la distribución por género fue 31 mujeres y 29 hombres, y la edad fluctuaba de 21 a 82 años. Las enfermedades concomitantes están anotadas en el cuadro 3. Once de ellos tenían más de una.

Todos los enfermos fueron hospitalizados, 4 pacientes recibieron tratamiento previo a enrrolarlos en el estudio; dos fueron aceptados por falta de respuesta al tratamiento desde el punto de vista clínico, *en uno el cultivo permaneció positivo y en el otro caso el germen fue resistente al antibiótico que se había estado utilizando.*

La lista de los diagnósticos de ingreso están anotados en el cuadro 4. Los cultivos fueron tomados apropiadamente de todos los sitios posibles de infección.

d) Análisis estadístico

La comparación de los grupos de estudio se hizo con la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, considerando un nivel de significancia de una $P < 0.05$.

VIII. Resultados

a) Pacientes

Se incluyeron 50 pacientes; 25 recibieron cefepima y 25 ceftazidima. Del grupo total, 6 fueron excluidos (3 de cefepima y 3 de ceftazidima), por no ser valorables; 3 de ellos por haberse perdido del seguimiento, 2 por confirmarse otro diagnóstico y descartarse infección y uno por haber recibido tratamiento solo por dos días y falleció por una complicación no relacionada con el proceso infeccioso. Todos los pacientes tenían signos o síntomas de infección, y se consideraron de grado severo con la necesidad de administrar tratamiento endovenoso.

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a las características demográficas (Cuadro 2); la distribución por género fue 31 mujeres y 29 hombres, y la edad fluctuaba de 21 a 82 años. Las enfermedades concomitantes están anotadas en el cuadro 3. Once de ellos tenían más de una

Todos los enfermos fueron hospitalizados, 4 pacientes recibieron tratamiento previo a enrrolarlos en el estudio; dos fueron aceptados por falta de respuesta al tratamiento desde el punto de vista clínico, en uno el cultivo permaneció positivo y en el otro caso el germen fue resistente al antibiótico que se había estado utilizando.

La lista de los diagnósticos de ingreso están anotados en el cuadro 4. Los cultivos fueron tomados apropiadamente de todos los sitios posibles de infección.

b) Dosis y duración del tratamiento

Todos los enfermos recibieron la droga de estudio durante un promedio de 11 días en ambos grupos (5 a 24 días). Solo fue necesario ajustar la dosis por insuficiencia renal en dos enfermos del grupo de ceftazidima

c) Patógenos aislados

Un total de 46 patógenos (23 cefepima; 23 ceftazidima) fueron aislados antes de que el tratamiento fuera iniciado (19 de 25 pacientes del grupo de cefepima y 16 de 25 pacientes del grupo de ceftazidima).

La lista de gérmenes esta anotada en la tabla 5; de los 46 patógenos identificados, se les practicó prueba de susceptibilidad solo a 32, 17 que pertenecían al grupo de ceftazidima y 15 del grupo de cefepima. Todos los microorganismos aislados fueron sensibles a cefepima y ceftazidima con excepción de dos enterococos aislados de pacientes del grupo de cefepima.

d) Respuesta clínica

Cincuenta pacientes fueron incluidos, 25 pacientes por cada grupo, 22 de cada grupo fueron evaluados desde el punto de vista clínico y microbiológico. Se observó respuesta clínica satisfactoria en 19 (86%) y 17 (77%) de los enfermos tratados con cefepima y ceftazidima, respectivamente (Cuadro 6). Del grupo tratado con ceftazidima, 8 enfermos recibieron tratamiento combinado; 6 con clindamicina y 2 con vancomicina;

Todos ellos casos con sospecha de infección por algún germen grampositivo o anaerobio. En el grupo con cefepima, solo 5 enfermos recibieron tratamiento combinado; 3 con clindamicina y 2 con vancomicina. No hubo diferencia significativa en el uso de tratamiento combinado.

e) Fallas al tratamiento y muertes

En ambos grupos, la infección más frecuente fue del aparato urinario, y en segundo término del tracto respiratorio.

En el grupo de ceftazidima, se establecieron 30 diagnósticos de infección. (Cuadro 5). Se diagnosticaron 8 infecciones de vías urinarias, 4 de ellas complicadas con bacteremia secundaria. *Hubo respuesta satisfactoria solo en 4 de los 8 casos.*

Los episodios de falla fueron: 1. hombre de 23 años con trasplante renal y pielonefritis aguda, se cultivó *P. aeruginosa*; recayó con el mismo germén. 2.- hombre de 56 años con pielonefritis y bacteremia; se aisló *E. coli* y *Providencia rettgeri*, se complicó con neumonía por *Staphylococcus epidermidis* y murió por sepsis. 3.-Hombre de 51 años con diabetes mellitus y pielonefritis por *E. coli*, recayó a la sexta semana con la misma bacteria. 4.-hombre de 57 años con conducto de derivación ileal y pielonefritis por *E coli*, recayó a la séptima semana.

Se diagnosticaron 5 infecciones de vías respiratorias: 3 casos de neumonía lobar y 2 de bronconeumonía. En todos existía cuadro clínico evidente e imagen radiológica; sin embargo, solo fue posible identificar germén en el cultivo de expectoración en tres;cuatro pacientes tuvieron respuesta satisfactoria. Hubo una falla por superinfección, en un hombre de 68 años con cirrosis hepática complicado en el postoperatorio con neumonía lobar por *P. aeruginosa*. La descripción de las fallas al tratamiento en este grupo se encuentra en el cuadro 7.

En el grupo con cefepima se diagnosticaron 29 infecciones: 10 correspondieron a infección de vías unnaarias, 5 infecciones de vías respiratorias, 3 bacteremias primarias y otras que estan anotadas en la tabla 4. La respuesta clínica fue satisfactoria en 19 (86%) de los casos y hubo 3 fallas al tratamiento.

El primer caso fue un hombre de 47 años con neumonía por H. influenzae; se complicó con una superinfección por Stenotrophomona maltophilia y falleció por sepsis. El segundo fué un hombre de 70 años con pielonefritis más absceso renal por Enterococcus spp. El ultimo caso se trató de un enfermo de 47 años con cirrosis hepática y peritonitis bacteriana espontánea; se aisló orynebacterium spp, continuó con fiebre y fue necesano cambiar a ceftinaxona con lo que mejoró. (Cuadro 8)

f) Respuesta microbiológica

La respuesta microbiológica fue menor en el grupo con ceftazidima; de los 14 enfermos con cultivos positivos, 9 (64%) tuvieron mejoría y 5(36%) tuvieron falla.

De estos últimos, 3 se explicaron por recaída y 2 por superinfección. Los casos de recaída fueron 2 por *E. coli* y uno por *P. aeruginosa* en pacientes con infección de vías urinarias.

En el grupo con cefepima, 18 pacientes tuvieron cultivo positivo, de ellos 15 tuvieron respuesta satisfactoria (83%) y 3 presentaron falla (16%). De estos últimos, uno tuvo IVU por *Enterococcus spp* resistente, una superinfección por *S. maltophilia* y una peritonitis bacteriana espontánea por un *Corynebacterium spp* resistente (probable contaminante). La respuesta clínica y microbiológica se presenta en la tabla 6.

g) Resistencia durante el tratamiento

En los cultivos pretratamiento realizados solo hubo un caso de resistencia primaria y se trató de un paciente de 70 años con pielonefritis y absceso renal por *Enterococcus spp* en el que fue necesario cambiar el antibiótico además del drenaje del absceso. No encontramos pacientes con microorganismos que desarrollaran resistencia durante el tratamiento.

h) Tolerancia al tratamiento

Durante el estudio se observaron reacciones adversas menores, un caso de flebitis y un caso de eritema leve, ambos en el grupo que recibió cefepima.

La ausencia de efectos locales se explica porque como norma hospitalaria, a los pacientes que requieren antibióticos por tiempo prolongado se les coloca catéter central.

No se demostraron alteraciones en los exámenes de laboratorio relacionadas con los antibióticos utilizados

En dos enfermos hubo elevación transitoria de la creatinina que se explicó por falla prerenal (pacientes con hepatopatía crónica) y que retornaron a los valores basales con la mejoría del volumen intravascular.

IX. Discusión

En este estudio comparativo, longitudinal, aleatorio se comparó la eficacia y seguridad de la cefepima 2 gr IV c/12 horas, con la de ceftazidima 2 gr IV c/8 horas como tratamiento empírico en infecciones graves con sospecha o confirmación de etiología bacteriana.

El estudio demostró que la cefepima se asoció con una respuesta clínica satisfactoria en diversos tipos de infecciones, similar a la ceftazidima, prácticamente sin efectos colaterales desde el punto de vista clínico y bioquímico, demostrando la seguridad y buena tolerancia al medicamento. Los grupos fueron similares en términos de sus características demográficas, clínicas y duración del tratamiento. La respuesta clínica y la microbiológica fueron similares, con tendencia a ser mejor cefepima, sin alcanzar diferencia estadística significativa.

Comparando la respuesta clínica en relación con otros estudios, Rodríguez-Gómez⁹ demostró que la cefepima (2 gr. 2 veces al día) fue tan eficaz como la ceftazidima para el tratamiento de infecciones de piel, vías urinarias y neumonías en pacientes hospitalizados. Barckow²⁰, reportó eficacia equivalente de estos dos agentes en el tratamiento de la neumonía nosocomial. Recientemente, un estudio internacional dirigido por Hoepelman¹³ de 348 pacientes que también comparó la eficacia de cefepima vs ceftazidima en infecciones bacterianas graves reportó una eficacia similar en los dos grupos con baja incidencia de efectos colaterales. Los porcentajes de respuesta clínica (88-100%) y microbiológica (80-95%) reportados en estos estudios son comparables a los que obtuvimos en este protocolo. Si se analiza cada grupo en forma independiente, en el grupo de ceftazidima las infecciones del tracto urinario fueron las más frecuentes 8/25 (32%). De ellas hubo 4 fallas al tratamiento y llama la atención que tres de los enfermos tenían algún trastorno anatómico que pudo explicar la recurrencia: dos con vejiga neurogénica y uno con un catéter de derivación probablemente colonizado.

En dos enfermos hubo elevación transitoria de la creatinina que se explicó por falla prerenal (pacientes con hepatopatía crónica) y que retornaron a los valores basales con la mejoría del volumen intravascular.

IX. Discusión

En este estudio comparativo, longitudinal, aleatorio se comparó la eficacia y seguridad de la cefepima 2 gr IV c/12 horas, con la de ceftazidima 2 gr IV c/8 horas como tratamiento empírico en infecciones graves con sospecha o confirmación de etiología bacteriana.

El estudio demostró que la cefepima se asoció con una respuesta clínica satisfactoria en diversos tipos de infecciones, similar a la ceftazidima, prácticamente sin efectos colaterales desde el punto de vista clínico y bioquímico, demostrando la seguridad y buena tolerancia al medicamento. Los grupos fueron similares en términos de sus características demográficas, clínicas y duración del tratamiento. La respuesta clínica y la microbiológica fueron similares, con tendencia a ser mejor cefepima, sin alcanzar diferencia estadística significativa.

Comparando la respuesta clínica en relación con otros estudios, Rodríguez-Gómez⁹ demostró que la cefepima (2 gr. 2 veces al día) fue tan eficaz como la ceftazidima para el tratamiento de infecciones de piel, vías urinarias y neumonías en pacientes hospitalizados. Barckow²⁰, reportó eficacia equivalente de estos dos agentes en el tratamiento de la neumonía nosocomial. Recientemente, un estudio internacional dirigido por Hoepelman¹³ de 348 pacientes que también comparó la eficacia de cefepima vs ceftazidima en infecciones bacterianas graves reportó una eficacia similar en los dos grupos con baja incidencia de efectos colaterales. Los porcentajes de respuesta clínica (88-100%) y microbiológica (80-95%) reportados en estos estudios son comparables a los que obtuvimos en este protocolo. Si se analiza cada grupo en forma independiente, en el grupo de ceftazidima las infecciones del tracto urinario fueron las más frecuentes 8/25 (32%). De ellas hubo 4 fallas al tratamiento y llama la atención que tres de los enfermos tenían algún trastorno anatómico que pudo explicar la recurrencia: dos con vejiga neurogénica y uno con un catéter de derivación probablemente colonizado.

Otro hecho a considerar es que la recurrencia fue tardía entre la sexta y séptima semanas, con una mejoría inicial significativa y con sensibilidad del germen en el cultivo inicial.

Fueron 5 infecciones de vías respiratorias bajas (3 neumonías lobares y 2 bronconeumonías). Hubó respuesta satisfactoria en 4 casos, que fue valorada por el cuadro clínico y la mejoría radiológica, ya que solo pudo aislarse un germen en el cultivo de expectoración.

Merece especial consideración 8 casos de peritonitis bacteriana espontánea que tuvieron respuesta satisfactoria. En cuatro de ellos fue posible recuperar germen (*E. coli*), y los otros cuatro casos correspondieron a neutrascitis (sospecha de peritonitis bacteriana espontánea con cultivo negativo).

Esta entidad esta descrita desde 1975 por Conn²⁴ y colaboradores, consiste en un cuadro clínico característico de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) con dolor abdominal y fiebre, con una cuenta de polimorfonucleares en líquido de ascitis mayor de 500 cels por mm³, en la que no se aísla ningún germen. Demostraron que con el tratamiento se consigue una respuesta clínica similar a la PBE con cultivo positivo, y que se puede confirmar con paracentesis de control que muestra una reducción gradual y significativa de la cuenta de neutrófilos. Los autores recomiendan dar tratamiento antibiótico en todos los casos, basados en resultados de hemocultivos o empíricamente de acuerdo a la sensibilidad de los gérmenes en la institución^{25,26}. En nuestra serie en el grupo de ceftazidima, se trataron dos enfermos que tuvieron los criterios diagnósticos mencionados y que tuvieron una respuesta satisfactoria en forma temprana y de acuerdo a los argumentos expuestos, se consideraron valorables para el estudio.

Con respecto al grupo de cefepima, el tipo de infección más frecuente fué también de vías urinarias (30%), con un porcentaje elevado del 90% de respuesta clínica satisfactoria que es superior al grupo de ceftazidima que fue del 50%. Sin embargo, como ya fue comentado en el grupo de ceftazidima hubo mayor número de alteraciones anatómicas que favorecieron las recaídas, además de que los grupos son pequeños, por lo tanto no se pueden obtener conclusiones sólidas.

La respuesta microbiológica también fue mayor en este grupo (83% vs 64%), sin embargo está influenciado por los mismos factores, ya que la falla clínica se asoció a falla microbiológica. Hubo buena respuesta en las infecciones respiratorias y en las bacteremias, con una respuesta clínica del 100%.

Los efectos clínicos adversos más frecuentes reportados con el uso de cefalosporinas son: cefalea (2.4%), náuseas (1.8%) rash (1.8%) y diarrea (1.7%). Las anomalías de laboratorio asociadas son elevaciones de grado leve de enzimas hepáticas (AST, ALT), elevaciones discretas del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial ⁶. En los dos grupos de estudio, prácticamente no hubo reacciones adversas y las alteraciones de laboratorio no tuvieron relación con el uso de los fármacos, por lo que son sin duda, medicamentos seguros y bien tolerados.

X. Conclusiones

1. La cefepima es un antibiótico eficaz y seguro, en el tratamiento de infecciones bacterianas graves, de diferente tipo, en especial infección de vías urinarias complicadas y neumonías de origen nosocomial.
2. Comparado con la ceftazidima demostró tener mejor respuesta clínica, con menor incidencia de recaídas y de falla al tratamiento. Sin embargo por el número reducido de los grupos de estudio, *no se pueden hacer conclusiones definitivas.*
3. La cefepima tiene como ventajas su administración en 2 dosis al día, con respecto a otras cefalosporinas y una baja incidencia de efectos colaterales.
4. La cefepima es en el momento actual una alternativa terapéutica útil considerando sus propiedades químicas, microbiológicas y farmacocinéticas, en conjunto con su excelente eficacia clínica y perfil de seguridad en pacientes con infecciones bacterianas graves, en particular en neumonías nosocomiales y en infecciones de vías urinarias complicadas.

AGRADECIMIENTO:

El estudio fue financiado por Bristol-Myers Squibb Co.

La respuesta microbiológica también fue mayor en este grupo (83% vs 64%), sin embargo está influenciado por los mismos factores, ya que la falla clínica se asoció a falla microbiológica. Hubo buena respuesta en las infecciones respiratorias y en las bacteremias, con una respuesta clínica del 100%.

Los efectos clínicos adversos más frecuentes reportados con el uso de cefalosporinas son: cefalea (2.4%), náuseas (1.8%) rash (1.8%) y diarrea (1.7%). Las anomalías de laboratorio asociadas son elevaciones de grado leve de enzimas hepáticas (AST, ALT), elevaciones discretas del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial ⁶. En los dos grupos de estudio, prácticamente no hubo reacciones adversas y las alteraciones de laboratorio no tuvieron relación con el uso de los fármacos, por lo que son sin duda, medicamentos seguros y bien tolerados.

X. Conclusiones

1. La cefepima es un antibiótico eficaz y seguro, en el tratamiento de infecciones bacterianas graves, de diferente tipo, en especial infección de vías urinarias complicadas y neumonías de origen nosocomial.
2. Comparado con la ceftazidima demostró tener mejor respuesta clínica, con menor incidencia de recaídas y de falla al tratamiento. Sin embargo por el número reducido de los grupos de estudio, no se pueden hacer conclusiones definitivas.
3. La cefepima tiene como ventajas su administración en 2 dosis al día, con respecto a otras cefalosporinas y una baja incidencia de efectos colaterales.
4. La cefepima es en el momento actual una alternativa terapéutica útil considerando sus propiedades químicas, microbiológicas y farmacocinéticas, en conjunto con su excelente eficacia clínica y perfil de seguridad en pacientes con infecciones bacterianas graves, en particular en neumonías nosocomiales y en infecciones de vías urinarias complicadas.

AGRADECIMIENTO:

El estudio fue financiado por Bristol-Myers Squibb Co.

XI. Bibliografía

1. Schaffner W. **Prevention and control of Hospital-Acquired infections in: Cecil, Textbook of Medicine**, 19th edition , edit. Saunders, 1994; 1590-1596.
2. Korvick J, Yu V: **Antimicrobial agent for therapy for *P. aeruginosa***. Antimicrob Agents Chemoter 1991;35(11):2167-2172
3. Fuchs P, Jones R, Barry A: **Frecuency of the in vitro resistance of *P. aeruginosa* to cefepime, ceftazidime and cefotaxime**. Antimicrob Agents Chemoter 1988;32:1443-1445.
4. -Fung Tome J, Dougherty T, De Orio J: **Activity of cefepime against ceftazidime and cefotaxime gram-negative bacteria and its relationship to betalactamase levels**. Antimicrobial Agents Chemoter 1989;33:498-5025.
5. Bodey G, Ho H, LeBlanc: **In vitro studies of BMY-28142 a new broad spectrum cephalosporin** Antimicrob Agents Chemoter 1985; 25:265-9.
6. Hardin TC, Jennings T : **Cefepime** .Pharmacotherapy 1994; 14: 657-68
7. Schrank J, Kelly W, McAllister K: **Randomized comparison of cefepime and ceftazidime for treatment of hospitalized patients with gram-negative bacteremia**. Clin Infect Dis 1995;20:56-8
8. Mouton Y, Chidiac C, Humbert G, Leroy J, et al: **A non-comparative, multicentre study of cefepime in the treatment of serious bacterial infections**. J Antimicrob Chemoter 1993; 32 (suppl B.):133-140.
9. Gentry L, Rodríguez Gómez G: **Randomized comparison of cefepime and ceftazidime for treatment of skin , surgical wound, and complicated urinary tract infections in hospitalized subjects**. Antimicrob Agents Chemoter 1991;35:(11):2371-74
10. Garner J, Emori T, Hon T.C, et al: **CDC definitions for nosocomial infections**. Am J Infect Control 1988;16:128-140.
11. Giamarellou H: **Low dosage cefepime treatment for serious bacterial infections**. J Antimicrob Chemoter 1993;32(suppl B): 123-132.
12. Cross A, Allen J, Burke J, Ducel G, et al. **Nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa*: Review of recent trends**. Rev Infect Dis 1988; 5: 839-846.

13. Hoepelman A.I, Kieft M, M Aoun , Kosmidis J, et al: **International comparative study of cefepime and ceftazidime in the treatment of serious bacterial infections.** J Antimicrob. Chemother 1993; 32 (suppl B):175-186.
14. Kieft H, Hoepelman A, Rozenberg-Arska M, Branger J, et al: **Cefepime compared with ceftazidime as initial therapy for serious bacterial infections and sepsis syndrome.** Antimicrob Agents Chemother 1993;38: 415-421.
15. Barradell L, Bryson H: **Cefepime: A review of its antibacterial activity , pharmacokinetic properties and therapeutic use.** Drugs 1994;47:471-505.
16. Gouin F, Papazian L, Martin C, et al: **A non comparative study of the efficacy and tolerance of cefepime in combination with amikacin in the treatment of severe infections in patients in intensive care.** J Antimicrob. Chemoter 1993; 32 (suppl B):205-14.
17. Preheim LC, Childs SJ, Rajfer J, Bittner MJ: **Randomized double blind comparison of cefepime and ceftazidime therapy for urinary tract infection.** Current Therapeutic Research 1995;56:729-37.
18. Leophonte P, Bertrand A, Nouvet G, Muir J, et al: **A comparative study of cefepime and ceftazidime in the treatment of community acquired lower respiratory tract infection.**
19. Cunha B, Gill M: **Cefepime.** Med Clin North Am 1995;79:721-32.
20. Barckow D, Schwigon D: **Cefepime vs cefotaxime in the treatment of lower respiratory tract infections.** J Antimicrob Chemother 1993; 32(suppl B):187-93.
21. Newton E, Yeomans E, Pastoreck J: **Randomized comparative study of cefepime and cefotamixe in the treatment of acute obstetric and gynecological infections.** J Antimicrob Chemother 1993;32 (suppl B) 32:195-202.
22. Piddock L, Griggs D: **Selection and characterization of cefepime-resistant gram-negative bacteria.** J Antimicrob Chemother 1991; 28: 669-76.
23. Sanders Ch. **Cefepime: The next generation?** Clin Infect Dis 1993;17: 369- 79

24. Correia JP, Conn HO. **Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: endemic or epidemic.** Med Clin North Amer 1975; 59: 63-981.
- 25 Runyon B, Hoefs JC: **Culture-Negative Neutrocytic Ascites: A variant of spontaneous bacterial peritonitis.** Hepatology 1984;4:1209-1211.
26. Ginés P, Navasa M: **Management of ascites, hepatorenal syndrome, and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis.** Curr Op in Gastroenterol 1995;11:233-37

**XII. ALGORITMO DE SEGUIMIENTO DEL PROTOCOLO: CEFEPIMA VS CEFTAZIDIMA EN
INFECCIONES BACTERIANAS GRAVES**

Pacientes con sospecha de bacteremia/septicemia o infección severa del tracto respiratorio inferior (ITRI), tracto urinario, piel o alguna otra infección bacteriana(colangitis, PBE, etc)



PRE- TRATAMIENTO

Historia, examen físico, evaluación clínica, cultivos, R-X (ITRI) y estudios de laboratorio



TRATAMIENTO

Cefepima 2 grIV c/12 horas vs ceftazidima 2 gr IV c/ 8 horas

Vancomicina, metronidazol o clindamicina si hubiera indicación clínica

Duración :hasta 28 días



DURANTE EL TRATAMIENTO:

(Entre los días 3-5 de tratamiento)

Examen físico, evaluación clínica, cultivos, R-X de tórax (ITRI) y laboratorio



FINAL DEL TRATAMIENTO

(Entre los días 0-4 despues de completar la terapia)

Examen físico, evaluación clínica, cultivos, R-X de tórax



POST-TRATAMIENTO

(Entre los días 5-14 de completar el Tx)

Evaluación clínica y cultivo

para los pacientes con infección de vías urinarias complicadas, que su cultivo en los días 5-9 fué negativo, un segundo cultivo y evaluación clínica se obtuvo entre la semana 4-8 postratamiento.

XIII. Cuadros y figuras

Cuadro 1. Usos clínicos de la cefepima

Monoterapia

Infecciones graves por bacilos gramnegativos

- ◆ Infecciones del sistema nervioso central
- ◆ Neumonías adquiridas en la comunidad
- ◆ Infecciones de piel y tejidos blandos
- ◆ Infecciones de huesos y articulaciones
- ◆ Infecciones de vías urinarias

Terapia combinada

Infecciones intraabdominales (añadiendo metronidazol o clindamicina)
 Neumonías nosocomiales (añadiendo otro antibiótico antipseudomona)
 Huéspedes inmunocomprometidos con fiebre y neutropenia
 (añadiendo medicamentos antipseudomonas, por ejemplo: quinolona,
 penicilina antipseudomona, cefalosporina antipseudomona)

Cuadro 2. Características demográficas de los 2 grupos de tratamiento

Características	Cefepima	Ceftazidima
Nº de pacientes	25	25
Sexo(F/M)	15/10	16/9
Edad promedio en años	49.5 (26-74)	54.4 (21-82)
Duración promedio del tratamiento	11.5 (6-23)	11 (5-24)
Evaluables clínicamente	22 (88%)	22 (88%)
Evaluables microbiológicamente	18 (72%)	14 (56%)

Cuadro 3. Enfermedades concomitantes

Enfermedad	Cefepima	Ceftazidima	Nº de casos
Cirrosis hepática	5	6	11
Diabetes mellitus	6	6	12
Enfermedades neoplásicas	3	2	5
Enfermedades de la colágena	2	4	6
Enferm. de las vías biliares	1	3	4
EPOC	1	1	2
Trasplante renal	1	1	2
Pancreatitis	2	0	2
Síndrome de intestino corto	1	0	1
Cardiopatía isquémica	1	2	3
Hepatitis viral	2	0	2
Enfermedades neurológicas	2	2	4
Hipertensión arterial esencial	3	4	7
Total	30	31	61

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Cuadro 4. Tipos de infecciones

Tipo de infección	Cefepima	Ceftazidima	Total
Cistitis	4	1	5
Pielonefritis	6	7	13
Bacteremia primaria	3	2	5
Bacteremia secundaria	4	5	9
Neumonía lobar	5	5	10
PBE*	4	4	8
Colangitis	2	2	4
Celulitis	2	1	3
Empiema		1	1
Colecistitis		1	1
	30	29	59

*PBE: Peritonitis bacteriana espontánea

Cuadro 5. Gérmenes aislados

Gérmenes	Cefepima	Ceftazidima	Total
<i>Escherichia coli</i>	13	11	24
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	3	5
<i>Proteus mirabilis</i>		1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3	4
<i>Enterococcus spp.</i>	2	0	2
<i>Providencia rettgeri</i>		1	1
<i>Morganella morganii</i>		1	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>		1	1
<i>Staphylococcus aureus</i>		1	1
<i>Citrobacter freundii</i>		1	1
<i>Salmonella grupo "D"</i>	1		1
<i>Enterobacter cloacae</i>	2		2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2		2
TOTAL	23	23	46

Cuadro 6. Análisis de respuesta al tratamiento

Respuesta	Cefepima n= 25(%)	Ceftazidima n= 25(%)	Valor P
CLINICA			
Valorables	22	22	
Satisfactoria	19 (86)	17 (77)	0.723
No satisfactoria	3 (14)	5 (23)	
No valorables	3	3	
MICROBIOLOGICA			
Valorables	18	14	
Erradicación	15 (83)	9 (64)	0.567
Persistencia	3 (17)	5 (36)	
No valorable	7	11	

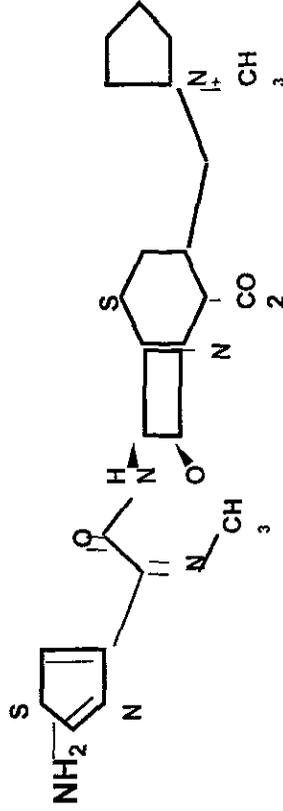
Cuadro 7. Fallas al tratamiento con ceftazidima

SITIO DE INFECCIÓN	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PATOGENO	EVOLUCION
1. Infección de vías urinarias	Hombre de 23 años con trasplante renal, pielonefritis y obstrucción urinaria, tratada con catéter de derivación	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Recaída a la sexta semana con <i>P. aeruginosa</i>
2. Infección de vías urinarias bacteremia	Hombre de 56 años. con pielonefritis y bacteremia	<i>Escherichia coli</i> <i>Providencia rettgeri</i>	Se complicó con neumonía de focos múltiples por estafilococo coagulasa negativo
3. Infección de vías urinarias	Hombre de 51 años con diabetes mellitus, vejiga neurogénica, con cuadro de pielonefritis	<i>E. coli</i>	Recaída a la sexta semana por <i>E. coli</i>
4. Infección de vías urinarias	Hombre de 51 años con diabetes mellitus, vejiga neurogénica, con pielonefritis	<i>E. coli</i>	Recaída a la séptima semana por <i>E. coli</i>
5. Infección de vías respiratorias	Hombre de 68 años, con cirrosis hepática postoperado de derivación mesocaval, con cuadro de neumonía lobar	<i>P. aeruginosa</i>	A los 10 días de tratamiento se complicó por superinfección por <i>Enterococcus spp.</i>

Cuadro 8. Pacientes con falla al tratamiento con cefepima

SITIO DE INFECCION	CARACTERISTICAS CLINICAS	PATOGENO	EVOLUCION
1. Infección de vías respiratorias	Hombre de 47 años con polineuropatía generalizada y neumonía de focos múltiples	<i>Haemophilus influenzae</i>	Superinfección por <i>Sterotrophomonas maltophilia</i> en pulmón
2. Infección de vías urinarias	Hombre de 70 años, con diabetes mellitus con pielonefritis y absceso renal	<i>Enterococcus spp.</i>	Sin mejoría clínica por resistencia del germen. Se cambió el tratamiento
3. Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)	Mujer de 47 años con cirrosis hepática y cuadro de PBE	<i>Corynebacterium spp.</i>	Sin mejoría clínica. Se cambió el tratamiento a ceftriaxona con buena respuesta

Figura 1
ESTRUCTURA QUIMICA DE LA CEFEPIMA



N- methyl pyrrolidine

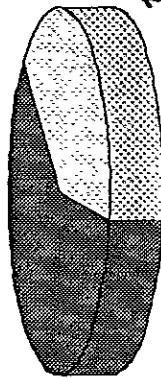
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Figura 2

RELACION DE SEXOS ENTRE AMBOS GRUPOS

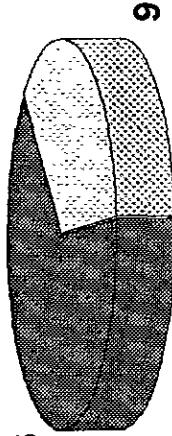
CEFEPIMA

15



CEFTAZIDIMA

16



☐ Masculino
☐ Femenino

☐ Masculino
☐ Femenino

Figura 3

ENFERMEDADES CONCOMITANTES EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO

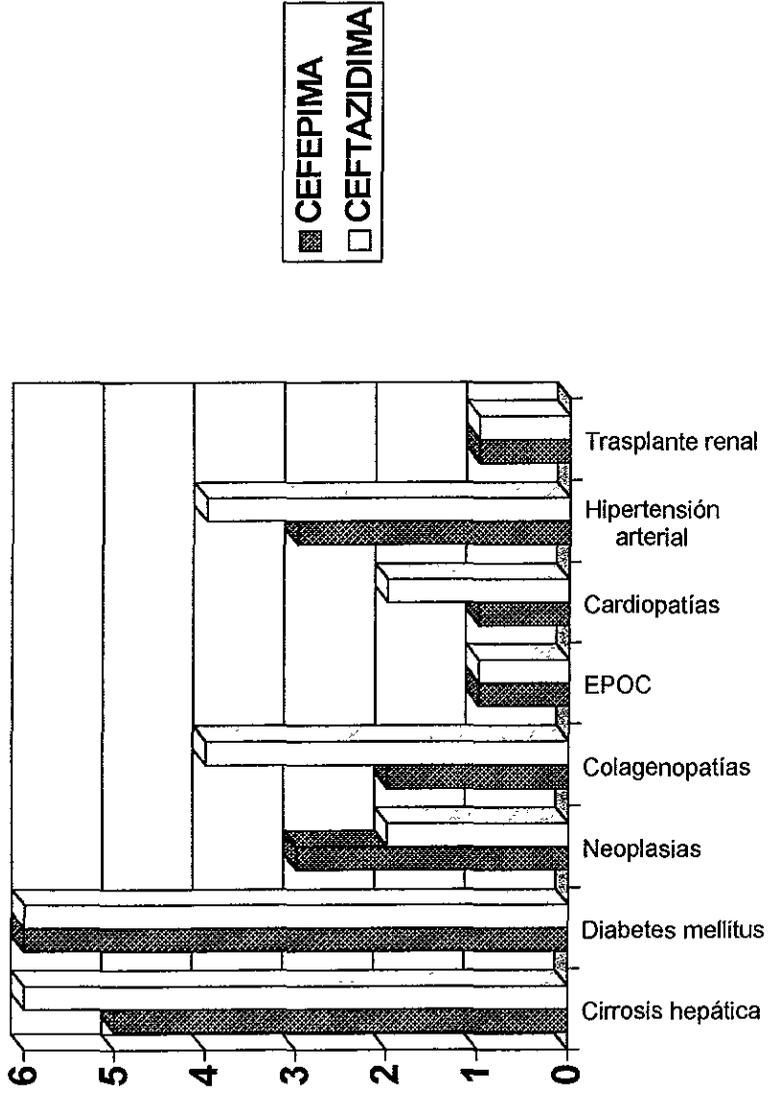
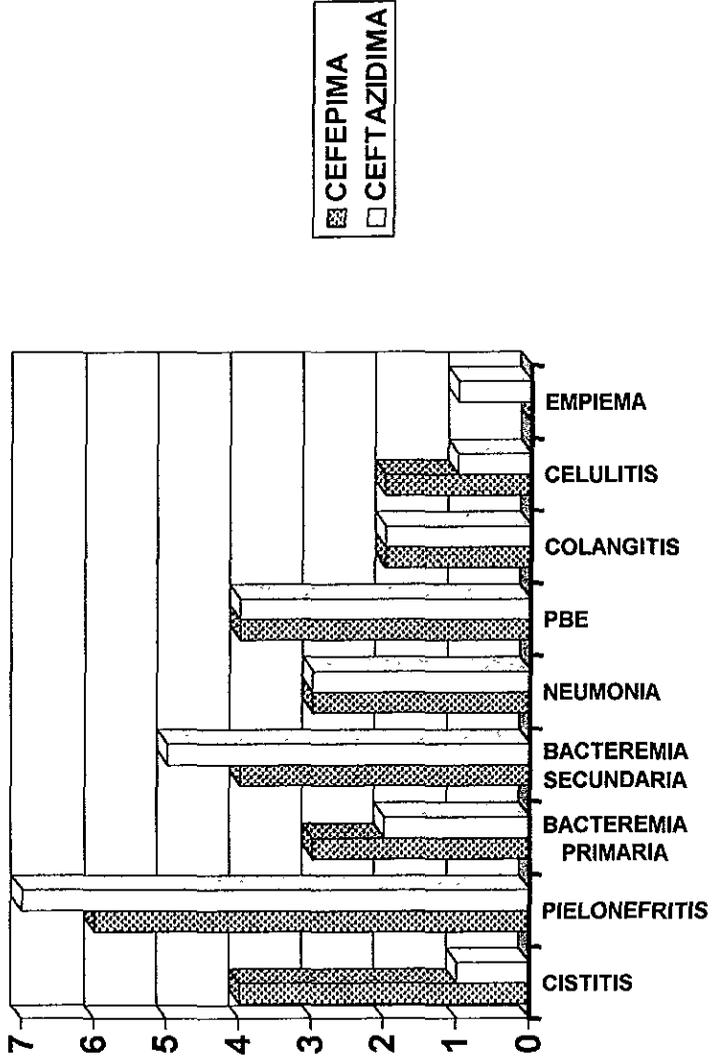


Figura 4

TIPOS DE INFECCION



PBE: Peritonitis bacteriana espontánea

Figura 5
PATOGENOS AISLADOS

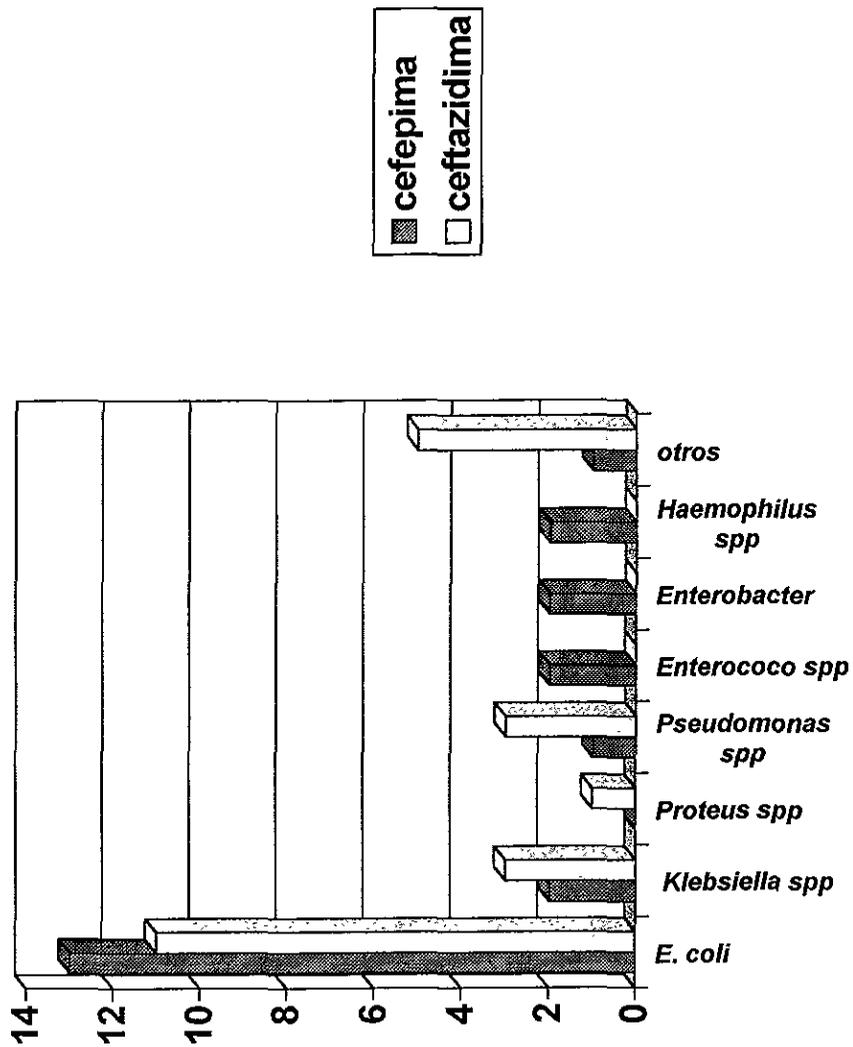


figura 6

RESPUESTA CLINICA AL TRATAMIENTO

