



11237
92
25
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado
Hospital Regional 20 de Noviembre

UTILIZACIÓN DE FARMACOS ANTIMICRO-
BIANOS DE TERCERA GENERACION EN
PROCESOS INFECCIOSOS GRAVES

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
PEDIATRA MEDICA
P R E S E N T A
DR. LEANDRO MARTINEZ COSSIO



ISSSTE

México, D.F.

Noviem

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

1.-	ABREVIATURAS	1
2.-	RESUMEN	2
3.-	INTRODUCCION	3
4.-	MATERIAL Y METODOS	6
5.-	RESULTADOS	7
6.-	TABLAS	8
7.-	DISCUSION	16
8.-	CONCLUSIONES	17
9.-	BIBLIOGRAFIA	18

ABREVIATURAS

A. SEP.	ARTRITIS SEPTICA
B.N.	BRONCONEUMONIA
CEL. PERI.	CELULITIS PERIORBITARIA
DX.	DIAGNOSTICO
LLA	LEUCENIA AGUDA LINFOBLASTICA
NIELO.	MIELOMENINGOCELE
NyF	NEUTROPENIA Y FIEBRE
RN	RECIENTE NACIDO
TCE	TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO

El presente estudio fué realizado en el Hospital Regional 20 de Noviembre, en el servicio de infectología pediátrica en donde se observaron 43 pacientes de la edad pediátrica en un lapso de un año del 1º de octubre de 1991 hasta el 1º de octubre de 1992, todos ellos con procesos infecciosos severos como: meningitis, neutropenia y fiebre y septicemia, a los cuales se les administró antimicrobianos de tercera generación como: cefotaxima, cefoperazona, ceftriaxona, piperacilina, netilmicina, amikacina, anfotericina B etc. (ver tabla IV).

Observamos que en 23 pacientes presentaron mejoría clínica cuando se utilizaron dos o más antimicrobianos en un lapso de 10 a 14 días, con los cuales solo se observó en un paciente toxicidad. Solo en 3 pacientes se observó fracaso en el tratamiento instalado.

El aislamiento del agente causal, se obtuvieron por hemocultivo en solo 5 pacientes, mientras que en cultivos específicos solamente en 10 pacientes.

La administración de doble esquema antimicrobiano hacen sinergismo contra las infecciones severas haciendo más corta su estancia hospitalaria, mejorando su estado clínico a corto plazo, disminuyendo las secuelas y mortalidad.

Los procesos infecciosos severos como: meningitis, neutropenia-fiebre y septicemia, requieren de diagnóstico y tratamiento tempranos, por ejemplo: en la meningitis se requiere de la máxima habilidad diagnóstica y terapéutica temprana para disminuir la tasa de mortalidad. Será necesario además: 1) el diagnóstico temprano, 2) la rápida determinación del agente etiológico más probable, 3) la rápida iniciación del tratamiento antimicrobiano apropiado, 4) el conocimiento de las patologías en las que los cultivos bacterianos del líquido cefalorraquídeo son negativos por lo que es necesario el tratamiento antimicrobiano y 5) el rápido reconocimiento y tratamiento de las consecuencias.

La dificultad del diagnóstico etiológico como suele suceder en algunos pacientes inmunodeprimidos, pacientes con neutropenia y fiebre en los cuales los cultivos resultan negativos es importante instalar un tratamiento antimicrobiano en forma empírica pensando en los agentes causales más frecuentes a su edad. (1)

Los antimicrobianos de tercera generación como las cefalosporinas son las que presentan el espectro más amplio y la mayor actividad contra los bacilos gram negativos. Son resistentes a muchas B-lactamasas producidas por las bacterias gram negativas y conservan su actividad frente a microorganismos resistentes a los agentes de primera y segunda generación, aminoglucósidos y penicilinas de amplio espectro. (2-3)

Las cefalosporinas de tercera generación se usan como monoterapia en procesos infecciosos severos como en la meningitis con buena respuesta al mismo, se refieren esquemas cortos menores de 7 días con buenos resultados.

Actualmente hay más resistencia a los antimicrobianos convencionales por su uso indiscriminado por lo que requieren de otros antimicrobianos de amplio espectro con buena difusión a todos los tejidos como son las cefalosporinas de tercera generación. (4-5)

Las cefalosporinas de tercera generación como monoterapia en los pacientes con neutropenia y fiebre es comparable a la eficacia de dos antimicrobianos de amplio espectro, prefiriéndose doble o triple esquema antimicrobiano cuando se encuentre con neutropenia severa.

Otras de las ventajas de las cefalosporinas de tercera generación es su vida media más prolongada por Ej.: ceftriaxona se administra hasta cada 24 hrs. en los casos de sepsis neonatal con buena respuesta al tratamiento. (6-10)

Los aminoglucósidos como la amikacina es ampliamente usada en el tratamiento de infecciones causadas por bacilos gramnegativos. Clínicamente no existen evidencias de superioridad comparada con la netilmicina con respecto a su actividad en infecciones causadas por microorganismos sensibles. (11-12)

Los aminoglucósidos como monoterapia para procesos infecciosos severos como sepsis, neutropenia y fiebre tienen buena respuesta al tratamiento, pero se ha visto mejores resultados en la combinación con otro antimicrobiano de tercera generación aunque los efectos secundarios pueden ser mas frecuentes. (13)

La anfotericina B es un fármaco antimicótico derivado del *Streptomyces nodosus*.

En la actualidad es uno de los antimicóticos más importantes en México ya que su actividad contra la mayoría de las especies de hongos patógenos, informándose muy poca resistencia al mismo. (14-15)

El ketoconazol se recomienda en candiduria, candidiasis oral, candidiasis mucocutánea crónica, coccidioidomicosis pulmonar crónica, histoplasmosis y paracoccidioidomicosis.

Se usa en pacientes neutropénicos en forma profiláctica cuando reciben antimicrobianos de amplio espectro y que están en riesgo de adquirir micosis sistémicas. (16-17)

El fluconazol tiene excelente difusión en todos los tejidos incluyendo al sistema nervioso central tanto por vía oral como parenteral y su toxicidad es baja comparada con los anteriores. Se indica en candidiasis local o sistémica. (18-20)

Se llevó a cabo un estudio observacional, abierto y prospectivo en el servicio de infectología pediátrica en el Hospital Regional 20 de Noviembre del 1º de octubre de 1991 al 1º de octubre de 1992, con 43 pacientes observados de la edad pediátrica en los cuales se administraron antimicrobianos de - tercera generación en procesos infecciosos graves.

Se incluyeron pacientes desde recién nacidos hasta la edad escolar en los cuales se observaron las infecciones más frecuentes como: meningitis, neutropenia-fiebre y septicemia, con padecimientos de base como mielomeningocele, leucemias, tumores etc.

Se excluyeron aquellos pacientes con insuficiencia renal importante, con insuficiencia hepática severa o con antecedentes de hipersensibilidad al fármaco administrado o cuando hubo imposibilidad para la vía oral cuando esta era la recomendada.

Se eliminarían cuando presentaran hipersensibilidad, - toxicidad local o sistémica atribuible al fármaco o cuando - hubiera respuesta clínica desfavorable o resistencia bacteriana.

Los antimicrobianos que se utilizaron fueron los siguientes: cefotaxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, pipracilina, amikacina, netilmicina, anfotericina B, ketoconazol y fluconazol.

Los instrumentos de medición fueron la respuesta clínica al antimicrobiano empleado, diagnósticos microbiológicos directos e indirectos, exámenes de laboratorio y la tolerancia de los antimicrobianos en la población en estudio.

RESULTADOS

Se estudiaron 43 pacientes de la edad pediátrica con procesos infecciosos de diversa índole que requirieron terapia antimicrobiana intrahospitalaria. Los grupos de edad y sexo se observan en la tabla I.

Las diversas patologías se muestran en la tabla II de la más frecuente hasta la de menor frecuencia.

Los diagnósticos concomitantes más frecuentes los podemos observar en la tabla III.

En la tabla IV mostramos los antimicrobianos que se utilizaron en el estudio en forma de monoterapia, doble y triple esquema.

En la tabla V mostramos el número de antimicrobianos usados en relación al proceso infeccioso determinado.

Se analizó la evolución clínica como: curación, mejoría y fracaso terapéutico, cuyos datos se observan en la tabla VI.

En la tabla VII se presentan los datos de fenómenos secundarios, atribuibles a la terapia antimicrobiana.

En la tabla VIII se presentan los resultados de cultivos tanto en sangre como específicos para cada proceso infeccioso.

EDAD	M	F	TOTAL
RN	6	4	10
LACTANTE MENOR	6	3	9
LACTANTE MAYOR	4	2	6
PREESCOLAR	1	3	4
ESCOLAR	7	7	14
TOTAL	24	19	43

TABLA I

FRECUENCIA DE DIAGNOSTICOS

DIAGNOSTICO	No.
NINGITIS	16
NyF	12
TCE	5
EN	4
SEPSIS	2
CEL. PERT.	2
A. SEPTICA	2
TOTAL	43

TABLA II

DIAGNOSTICOS CONCOMINANTES

DIAGNOSTICOS	No.
LLA	10
MIELO. ROTO	10
TUMOR SOLIDO	5
CARDIO- PATIAS	4
ABSCESO	2
OTITIS MEDIA	1
SINUSITIS	1
DIARREA	1

TABLA III

ANTIMICROBIANOS EMPLEADOS

ESQUEMA		No.
MONOTERAPIA	CEFOTAXIME	4
	CEFOPERAZONA	3
	CEFTRIAXONA	2
	TOTAL	9
DOBLE	CEFOTAXIME / AMIKA	6
	CEFTRIAXONA / AMIKA	5
	PIPER / NETIL	3
	CEFTRIAXONE / DICOXA	2
	AMIKA / DICOXA	2
	CEFTAZIDINE / AMIKA	2
	AMIKA / AMPI	1
	CEFTRIAXONE / KETO	1
	CEFTRIAXONE / CLINDA	1
	CEFOPERAZONA / AMIKA	1
TOTAL	24	
TRIPLE	PIPER / NETIL / KETO	5
	CEFTAZIDINA / AMIKA / KETO	2
	CEFOPERAZONA / AMIKA / KETO	1
	CEFTRIAXONE / FLUCO / AMFO B	1
TOTAL	9	
CUADRUPLE	CEFTAZIDINE / AMIKA / KETO / AMFO B	1

TABLA IV

DIAGNOSTICO	NUMEROS DE ANTIMICROBIANOS			
	1	2	3	4
MENINGITIS	5	10	1	
NyF		3	8	1
TCE		5		
ON	1	3		
SEPSIS	1	1		
CEL. PERI.	1	1		
A. SEP.	1	1		
TOTAL	9	24	9	1

TABLA V

RESPUESTA CLINICA

DIAGNOSTICO	CURACION No.	MEJORIA No.	FRACASO No.
MENINGITIS	6	8	2
MyF	5	6	1
TCE	2	3	
EM	2	2	
SEPSIS	1	1	
A. SEP.	1	1	
TOTAL	17	23	3

TABLA VI

FENOMENOS SECUNDARIOS POR ANTIMICROBIANOS
--

TOXICIDAD RENAL : 1 CASO

TABLA VII

ETIOLOGIA

15

DIAGNOSTICO	HEMOCULTIVO	CULTIVOS ESPECIFICOS
MENINGITIS	<i>S. aureus</i> 1	LCR <i>Salmonella enterica</i> gpo. D 1
	<i>C. albicans</i> 1	MIELO.: <i>P. aeruginosa</i> 1 <i>Enterobacter</i> sp 1 <i>K. pneumoniae</i> 1 <i>Enterococcus</i> 1
MyF.	<i>S. aureus</i> 1	OTICO.: <i>P. aeruginosa</i> 1
	<i>Streptococcus</i> 1	RINOFARINGE: <i>S. aureus</i> 3
TCE	SIN DESARROLLO	
BN	SIN DESARROLLO	
SEPSIS	<i>E. COLI</i>	
CEL. PERI.	SIN DESARROLLO	OCULAR: <i>Staphylococcus</i> sp 1
A. SEPTICA	SIN DESARROLLO	

TABLA VIII

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Los pacientes con procesos infecciosos graves deben de abordarse rápidamente en cuanto a su diagnóstico para poder administrar un tratamiento antimicrobiano lo más pronto posible y de esta manera reducir su morbimortalidad.

Los pacientes inmunodeprimidos como los leucémicos que cursan con neutropenia y fiebre, recién nacidos con sépsis deben en muchas ocasiones darse tratamiento empírico pensando en los gérmenes más frecuentes para su edad y condición clini copatológica.

Las monoterapias de amplio espectro presentan buenos resultados pero pienso que los tratamientos con doble esquema antimicrobiano deben preferirse en las patologías graves en donde no se ha aislado el germen causal y de esta manera tener una mejor cobertura y sinergismo, disminuyendo así de esta manera su mortalidad en forma importante.

A todos los pacientes graves deben de tomarse hemocultivos o cultivos específicos seriados para tratar de aislar el germen causal y de esta manera dar un tratamiento mas específico.

Los pacientes inmunocomprometidos los cuales deben de manejarse con dos ó más antimicrobianos de tercera generación ya que este tipo de pacientes son infectados por gérmenes oportunistas, agregándose también antimicóticos por su alta frecuencia de infección por hongos.

Debido a la combinación de dos o más antimicrobianos recomiendo que se debe de vigilar más estrechamente las pruebas de funcionamiento hepático y renal, pues si bien la asociación de dos o mas antimicrobianos de tercera generación se sinergizan para combatir el germen causal, también lo hacen para sus efectos tóxicos.

CONCLUSIONES

- 1.- Corroboramos que los antimicrobianos de tercera generación son los medicamentos de elección en procesos infecciosos graves, Ej.: meningitis, neutropenia y fiebre.
- 2.- La meningitis, sepsis, neutropenia y fiebre requieren de antimicrobianos de tercera generación con doble esquema para mayor cobertura de su proceso infeccioso disminuyendo su estancia hospitalaria así como sus secuelas y mortalidad.
- 3.- Los esquemas dobles de antimicrobianos fueron los más usados, entre los que destacan la combinación de las cefalosporinas con los aminoglucósidos por Ej.: cefotaxime más amikacina, mientras que en las monoterapias las monoterapias las cefalosporinas fueron las más usadas y de éstas la cefotaxime las más frecuente.
- 4.- La meningitis fue la patología que más requirió de doble esquema antimicrobiano, mientras que en los pacientes con neutropenia y fiebre requirieron de triple esquema debido a la gravedad de su estado clínico y para mayor cobertura debido a su estado de inmunosupresión.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- McGee ZA; Baringer JR; Enfermedades infecciosas En:
Mandell GL; Douglas RG; Bennett JE Eds.
Enfermedades Infecciosas.
Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana.
Tercera generación 1991: 281-295.
- 2.- Donowitz GR; Mandell GI; Cefalosporinas En:
Mandell GL; Douglas RG; Bennett JE Eds.
Enfermedades Infecciosas.
Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana.
Tercera Edición 1991: 780-781.
- 3.- González N; Saltigeral P. En:
González N; Saltigeral P. Eds.
Guía de antivirales, antiparasitarios y antimicrobianos.
Méx. D.F.: Ed. Interamericana.
Segunda Edición 1990: 22,33,36,66,67,197,199.
- 4.- Kavaliotis J, Manios SG, Kansouzidey A.
Treatment of childhood bacterial meningitis with
ceftriaxone one daily: open, prospective, randomized,
comparative study of short- course versus standar
length therapy.
Chemoterapy 1989; 35: 296-303.
- 5.- Peltola H, Anttila M, Renkonen O.
Randomized comparison of chloramphenicol, ampicillin,
cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial
meningitis.
Lancet 1989; 10: 1261-1287.

- 6.- Sanders W, Powe R, Moore R.
Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients: a metaanalysis.
Pediatr Infect Dis J 1991; 164: 907-916.
- 7.- Novakova I; Donnelly P; De Pauw B.
Amikacin plus piperacilin versus ceftazidime as initial therapy in granulocytopenic patients with presumed - bacteremia.
Scand J Infect Dis; 1990; 22: 705-711.
- 8.- Viscoli C; Moroni C; Boni; Bruzzi P; Comelli A.
Ceftazidime plus amikacin versus ceftazidime plus vancomycin as empiric therapy in febrile neutropenic children with cancer.
Rev Infect Dis; 1991; 13: 397-404.
- 9.- Vannier JP; Gardembas N; Blaysat G.
Comparasion of two versus three daily infusions of cefotaxime plus amikacin in granulocytopenic children.
Drugs 1988; 35: 231.
- 10.- Covadia YN; Nyosi B; Adhikari N; Solwa A.
Hospital acquired neonatal bacterial meningitis: the impacts of cefotaxime usage on mortality and amikacin usage on incidence.
Ann Trop Paediatric 1989; 9: 233-239.

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

- 11.- Trujillo H; Robledo J; Robledo C; Espinal D.
Single daily dose amikacin in paediatric patients with severe gram-negative infections.
J Antimicrob chemother; 1991;27: 369-376.
- 12.- Hall MA; Duker DA; Lowes JA; McMichael J; Clarke P.
Randomized prospective comparasion of cefotaxime versus netilmicin/penicillin for treatment of suspected - neonatal sepsis.
Drugs 1988; 35: 169-177.
- 13.- Meunier F; Van Der Auwera P; Aoun M; Ibranhim S.
Empirical antimicrobial therapy with a single daily dose of ceftriaxone plus amikacin in febrile granulocytopenic patients.
J Antimicrob Chemother; 1991; 27: 129-139.
- 14.- Carney-Gersent P; giuffre M; Levy D.
Factors related to amphotericin B induced rigors.
Oncol Nurs Formus; 1991; 18: 745-750.
- 15.- Rozenberg-Arska M; Dekker AW; Branger J; Verhoef J.
A randomized study to compare oral fluconazol to amphotericin B in the prevention of fungal infection in patients with acute leukemia.
J Antimicrob Chemoter; 1991; 27: 369-376.

- 16.- Bennet JE; Agentes antifúngicos. En:
Mandell GL; Douglas RC; Bennett JE; Eds.
Enfermedades infecciosas.
Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana.
Tercera Edición 1991: 376-385.
- 17.- Blair P; Rowlands BJ; Lowry K; Webb H; Armstrong P.
Selected decontamination of the digestive tract:
a stratified, randomized, prospective study in a mixed
intensive care unit.
Surgery; 1991; 110: 303-309.
- 18.- Lim SG; Lee CA; Hales N; O'Doherty M; Winter M.
Fluconazole for oropharyngeal candidiasis in anti-
HIV positive haemophiliacs.
Aliment Pharmacol Ther; 1991; 5: 199-205.
- 19.- Anaissie E; Bodey GP; Kantarjian H; David C.
Fluconazole therapy for chronic disseminated candidia-
sis in patients with leukemia and prior amphotericin B
therapy.
Am J Med; 1991; 91: 142-150.
- 20.- Patterson TF; George D; Minitier P; Andriole V.
The role of fluconazole in the early treatment and pro-
phylaxis of experimental invasive aspergillosis.
J Infect Dis; 1991; 164: 575-580.