

"Uso de Ceftazidime como Monoterapia en Infecciones Severas de Diversa Etiología en Pacientes Críticamente Enfermos o Inmunocomprometidos".

*Dra. Martha Matamoros de López**, *Dr. Ramón H. Alvarenga Calidonio***, *Dr. Rene Estefan Hode****,
*Dr. Rene Medina Nolasco*****, *Dr. Armando Peña******.

SUMMARY

It was developed a prospective study to compare therapeutic efficiency of Ceftazidime against a triple therapy scheme (Amikacin, Methicillin and Piperacillin) for the treatment of a group composed by febrile immunocompromised and very critically ill paediatric patients with severe infections.

23 patients were treated with ceftazidime and 8 with the triple therapy scheme. The most common cause of infection was pneumonia followed by soft. Tissue infections, 61 % of these

infections were due Gram negative bacteria, 22% by Gram positive agents and the remainder 17% were mixed infections.

The therapy efficiency of ceftazidime was 86% compared to 36.5% of the triple therapy group. We conclude that. Ceftazidime could be used in the initial therapy of febrile neutropenic patients or for the treatment of intrahospitalary acquired infections. However in those cases with well characterized infections or with refractan/ neutropenia the initial scheme could be modify with the association of an aminoglu-cosid or Vancomycin.

Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Escuela.
Profesor Titular **III**. Cátedra de Pediatría UNAH.
Servicio de Emergencia Pediátrica. Hospital Escuela.
Profesor Titular **III**. Cátedra de Pediatría UNAH.
Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital
Escuela. ** Jefe del Servicio de Hemato-Oncología
Pediátrica.
Hospital Escuela.
*** Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Escuela

RESUMEN

Se practicó un estudio prospectivo para determinar la eficacia terapéutica de Ceftazidime en el tratamiento de infecciones en pacientes pediátricos febriles inmunocomprometidos o críticamente enfermos con infecciones severas en comparación con un grupo de pacientes tratados con triple terapia (Amikacina + Meticilina + Piperacilina). 23 pacientes fueron tratados con Cef-

tazidime y 8 pacientes con triple terapia. De las infecciones tratadas las neumonías y las infecciones de tejidos blandos fueron las más frecuentes. Un 61 % de los pacientes tenían infecciones por Gram negativos, un 22% infecciones por Gram positivos y un 17% infecciones poli microbianas.

La eficacia terapéutica de Cefotazidime fue de un 86% frente a un 36.5% de la triple terapia.

Se concluye que Cefotazidime puede ser utilizada como terapia primaria inicial en pacientes con fiebre y neutropenia o en infecciones adquiridas en el hospital, sin embargo los pacientes con infecciones bien definidas o neutropenia refractaria podrían requerir modificación de la terapia inicial como ser la asociación con un aminoglucósido o con Vancomicina.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes inmunocomprometidos y neutropénicos tienen un elevado riesgo de adquirir infecciones por gérmenes Gram Negativos o Gram Positivos; cuando aparece un proceso febril en estos pacientes, dado el elevado riesgo de que la infección progrese rápidamente a bacteremia y muerte, debe iniciarse en forma pronta una terapia con antibiótico de amplio espectro, esto ha resultado en una reducción de la morbilidad y mortalidad.- Múltiples esquemas terapéuticos se han investigado y usado y los resultados demuestran una eficacia de cerca de un 70% (6). La terapia combinada reduce la emergencia de cepas resistentes que ha sido observada cuando se utilizan solo ciertos Betalactámicos, sin embargo esta terapia no está exenta de desventajas ya que la Asociación de las drogas citotóxicas (empleadas generalmente en este tipo de pacientes) a los aminoglucósidos puede exacerbar los efectos nefrotóxicos y ototóxicos de éstos últimos (1).- Por otro lado hay que considerar el estrecho radio terapéutico de los aminoglucósidos, lo que obliga a la medición de niveles séricos para maximizar su eficacia y reducir su toxicidad, sin dejar de mencionar al elevado costo que implica la terapia combinada.

En 1974, la Organización Europea para la Investigación en el Tratamiento del Cáncer, inició una evaluación comparando la combinación Carbenicilina (o Ticarcilina) más Gentamicina, vs. Cefalotina más Gentamicina vs. Cefalotina más Carbenicilina (o Ticarcilina); demostrando la eficacia del régimen que incluyó la Peni-

Cilina Antipseudomona y un Aminoglucósido.

Posteriormente este mismo grupo comparó los resultados de añadir al régimen, la Cefalotina sin encontrar ventajas terapéuticas.-Con el advenimiento de las Ureico Penicilinas (Azlocilina, mezlocilina y piperacilina) y de las cefalosporinas de 3a. generación tipo Moxalátán y Cefotaxime se realizó un estudio comparativo para determinar si la combinación de una de éstas drogas con un Aminoglucósido era superior al régimen Ticarcilina (o Carbenicilina) más Aminoglucósido; los resultados concluyeron que la combinación Ureico Penicilinas (Azlocilina) más un Aminoglucósido era superior (66% de respuesta) a la combinación Cefotazidime más Amikacina (37% de respuesta) y Ticarcilina más Amikacina (47% de respuesta). (6).

La asistencia actual del paciente críticamente enfermo y del paciente inmunocomprometido ha permitido la supervivencia de un número grande de pacientes con defensas deficientes y ha facilitado la aparición, en el medio hospitalario, de cuadros infecciosos graves, producidos por Pseudomonas y Entera bacterias y la aparición de cepas resistentes a la terapia convencional debido a una mayor producción de Betalactamasas bacterianas o resistencia transferida por plásmidos (5), es así como ha surgido la necesidad de utilizar nuevos agentes antimicrobianos que puedan ser efectivos aún contra los gérmenes resistentes y que ofrezca un excelente margen de seguridad terapéutica con menos efectos colaterales y que su cobertura permita utilizarlo como único agente terapéutico en lugar de la terapia combinada para disminuir con ello los costos. La Cefotazidime es una cefalosporina de 3a. generación capaz de controlar las infecciones graves producidas por una variedad de gérmenes Gram Positivos y Gram Negativos incluyendo pseudomonas y los proteus indolpositivos, este antibiótico posee una estabilidad frente a las Betalactamasas bacterianas. A la luz de estos conocimientos y basados en estudios previos que prueban su eficacia en pacientes neutropénicos febriles o en pacientes críticamente enfermos con infecciones que amenazan su vida (7), decidimos realizar un estudio prospectivo comparando la eficacia de esta droga frente a la terapia combinada.

MATERIAL

El presente trabajo se realizó en el Hospital Materno Infantil, Tegucigalpa, Honduras en el Servicio de

Hematología Pediátrica donde se ingresan pacientes pediátricos hasta la edad de 14 años con enfermedades malignas o hematológicas de difícil manejo; Sala de Cuidados Intensivos del Hospital Escuela área pediátrica y pacientes críticamente enfermos ingresados en las diferentes salas de hospitalización del Hospital Materno Infantil. Las edades de los pacientes que se incluyeron en este estudio están comprendidas en el grupo de 2 a 14 años de edad y se tomaron 2 grupos de pacientes:

- a) Pacientes inmunocomprometidos febriles con infecciones por gérmenes desconocidos al momento del inicio del tratamiento.
- b) Pacientes aparentemente no inmunocomprometidos con infecciones graves que amenazan su vida.

Los parámetros para evaluar la mejoría y curación de los pacientes incluyeron parámetros clínicos y laboratoriales como ser:

- Estabilización hemodinámica en caso de shock séptico, descenso de curva febril, mejoría clínica de las lesiones visibles, o resolución del compromiso pulmonar en caso de neumonía y en general, resolución de los síntomas y signos propios de la enfermedad que obliga al tratamiento anti infeccioso, así como la negativización de los cultivos y recuperación de la leucopenia.

MÉTODOS

Después de ser evaluados por uno de los médicos que participan en el estudio, a todos los pacientes incluidos se les practicó:

- un hemograma con FSP, examen general de orina, pruebas hepáticas y renales, pruebas de coagulación, Rayos X de tórax, estudios bacteriológicos que incluyeron 2 hemocultivos tomados de distintas venas con 30 minutos de diferencia, urocultivo, coprocultivo y cultivo de material aspirado o drenado en caso de infección de piel y tejidos blandos. Después de la valoración inicial los pacientes fueron escogidos al azar, a un grupo se les asignó tratamiento combinado con Metilina (200 mg./k/día en 4 dosis), Amikacina (15 mg./k/día en 2 dosis) y Piperacilina (300 mg./k/día en 4 dosis), los pacientes asignados a monoterapia se les administró Ceftazidime a 150 mg./k/día en 4 dosis.

Una vez asignado a uno de los grupos de estudio el paciente permaneció en ese régimen terapéutico hasta la resolución de su cuadro, recuperación de la neu-

tropenia o si el aislamiento de un agente patógeno obligó al cambio de tratamiento. La duración promedio de la terapia se planeó para 10 a 14 días.

La terapia inicial fue modificada pasando el paciente al otro grupo de tratamiento cuando no se evidencia una respuesta clínica adecuada.

RESULTADOS:

Durante el período de 8 meses comprendidos de Abril de 1988 a Diciembre de 1988, el protocolo de estudio pudo ser aplicado a 23 pacientes de los cuales 15 correspondieron al grupo de monoterapia con Ceftazidime y 8 al grupo de la terapia combinada.

El mayor número de pacientes correspondió al grupo etario de 2 a 5 años de edad (39.1%), ver cuadro No. 1. Hubo un igual número de pacientes del sexo femenino y masculino. 20 de los 23 pacientes estudiados (87%) adolecían de enfermedades hemato-oncológicas, el resto de los pacientes incluyó un paciente con quemadura de

CUADRO #1
RELACION ENTRE SEXO Y EDAD EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS

EDAD/SEXO	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL	%
2-5	4	5	9	39.1
6-9	2	4	6	26
10-13	6	2	8	34.7
TOTAL	12	11	23	100

Grado III y septicemia por pseudomona, un paciente con tétanos y neumonía por pseudomona y otro paciente con un absceso gigante inicialmente causado por St. Aureus y secundariamente infectado por pseudomona, (ver cuadro No. 2) 46% (7) de los pacientes del grupo de monoterapia y 50% (4) del grupo de la terapia combinada se encontraron leucopénicos al inicio de la terapia.

Para valorar el grado de compromiso clínico de los pacientes, tomamos en cuenta la participación de los diferentes sistemas y es así como encontramos que el sistema más frecuentemente comprometido es el hematológico explicado esto por el tipo de pacientes estudiados, después del hematológico los sistemas respirato-

CUADRO #2
DIAGNOSTICO DE BASE DE LOS PACIENTES TRATADOS CON CEFTAZIDIME O TRIPLE TERAPIA

DIAGNOSTICO	Nº	%
S. Preleucemico	1	4.3
Leucemia Linfoblástica	11	47.8
Hipoplasia Medular	1	4.3
Leucemia Mielocítica A.	2	8.6
Leucemia Indiferenciada	1	4.3
Aplasia Medular	2	8.6
Leucemia Promielocítica	1	4.3
Tumor Endodémico	1	4.3
Quemadura G III	1	4.3
Tétano/neumonía nosocomial	1	4.3
Abceso piogeno	1	4.3
	23	100%

nos y el gastrointestinal fueron los más frecuentemente afectados en el grupo de monoterapia y el sistema respiratorio y el cardiovascular en el grupo de terapia combinada (ver cuadro No. 3) y figuras 1 y 2.

CUADRO Nº. 3
COMPROMISO CLINICO DE LOS PACIENTES TRATADOS.
PARTICIPACION DE LOS DIFERENTES SISTEMAS.

SISTEMAS	CEFTAZIDIME		TRIPLE TERAPIA	
	Nº	%	Nº	%
RESPIRATORIO	8	53	7	87.5
GASTROINTESTINAL	7	46.6	7	87.5
CARDIVASCULAR	1	6.6	4	50.
RENAL	3	20	1	12.5
NEUROLOGICO	4	26	0	0
HEMATOLOGICO	13	86.6	7	87.5

De las enfermedades infecciosas tratadas, las neumonías y las infecciones de tejidos blandos constituyen el mayor número de pacientes en el grupo de Ceftriaxona (10 de 15 pacientes) y la mitad de los pacientes tratados con terapia combinada, ver cuadro No. 4.

En 15 de los 23 pacientes estudiados se identificaron 19 gérmenes bacterianos entre Gram Negativos y Gram Positivos. En 6 pacientes tratados con Ceftriaxona no se aisló germen bacteriano, la candidiasis oral estuvo asociada a un paciente con diarrea de carácter bacteri-

COMPROMISO CLINICO DE LOS PACIENTES TRATADOS PARTICIPACION DE DIFERENTES SISTEMAS

Figura No. 1
CON CEFTAZIDIME

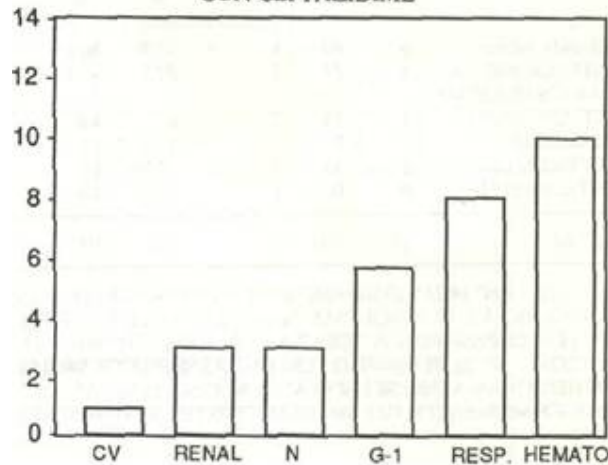
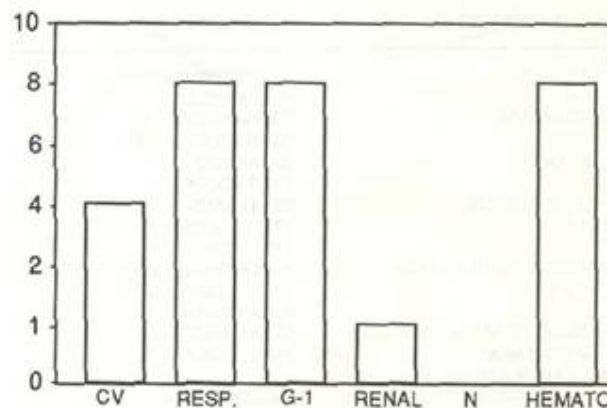


Figura No. 2
CON TRIPLE TERAPIA



ano en el que no se aisló bacteria y que presentó curación del cuadro con Ceftriaxona. En 2 de los 8 pacientes tratados con terapia combinada no se aisló germen. Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron Gram Negativos en un 74% (14 de 19), Gram Positivos 36% (5 de 19) (enterococos y St. Aureus) y se encontraron cultivos polimicrobianos (2 o más bacterias) en 4 pacientes. Ver cuadro No. 5.

De los 4 cultivos positivos por St. Aureus 3 de ellos eran resistentes a Meticilina, ninguno de ellos puede ser tratado con Vancomicina por carecer en ese entonces

CUADRO N° 4
ENFERMEDADES INFECCIOSAS TRATADAS CON
CEFTAZIDIME O TRIPLE TERAPIA

DIAGNOSTICO	CEFTAZIDIME		TRIPLE TERAPIA		TOTAL
	N°	%	N°	%	
NEUMONIAS	6	40	1	12.5	30.4
INFECCIONES DE PARTES BLANDAS	4	27	3	37.5	30.4
INF. URINARIA	1	13	1	0	8.6
DIARREAS	2	7	1	12.5	13
SEPTICEMIAS	2	13	1	12.5	13
OSTEOMIELITIS	0	0	1	12.5	4.3
TOTAL	15	100	8	100	100

• PACIENTE NM4,21 Y 23 SIN RESPUESTA A LA TRIPLE TERAPIA SE CAMBIO A OTRO ESQUEMA TERAPÉUTICO. EL PACIENTE N°. 14 Y 23 PASARON A TERAPIA CON CEFTAZIDIME Y EL PACIENTE N°. 21 SE MANEJO CON CLO RANFENICOL SEGÚN ANTIBIOGRAMA (NO SE USO VANCOMICINA POR CARECER EN ESOS MOMENTOS DEL MEDICAMENTO EN EL HOSPITAL).

del fármaco en nuestro país, uno de los pacientes con St. Aureus resistente a Meticilina se trató con Ceftazidime en forma exitosa. Los otros dos pacientes murieron y fueron tratados con terapia combinada.

Se analizó además entre los parámetros clínicos la evolución de la curva febril encontrándose que el grupo de pacientes tratados con Ceftazidime presentó una caída de la curva febril alrededor del 3 y 4to. día, no así en los pacientes tratados con la terapia combinada en los que la curva no llegó a la normalización (ver figura No. 3).

La recuperación de la neutropenia ocurrió en el 100% de los pacientes tratados con Ceftazidime y en ninguno de los pacientes tratados con terapia combinada (cuadro No. 6).

En relación a la efectividad del tratamiento empleado los resultados demostraron que los pacientes tratados

CUADRO No. 5
AGENTES BACTERIANOS AISLADOS EN LOS 23 PACIENTES HEMATOONCOLOGICOS INFECTADOS O CRITICAMENTE ENFERMOS CON INFECCIONES SEVERAS.

DIAGNOSTICO	GERMEN	TRATAMIENTO	RESPUESTA
1.- DIARREA	NO DETERMINADO	CEFTAZIDIME	CURADO
2.- I.T.U.	P. MIRABILIS	CEFTAZIDIME	CURADO
3.- NEUMONIA	GRAM NEGATIVO NO IDENTIFICADO	CEFTAZIDIME	CURADO
4.- DIARREA	SALMONELA ENTEROCOCO	CEFTAZIDIME	MEJORADO
5.- DACRIOSITIS	ST. AUREUS	TRIPLE TERAPIA	MEJORADO
6.0 I.T.U.	CITROBACTER DIVERSUS	TRIPLE TERAPIA	MEJORADO
7.- FARINGO AMIGDALITIS	NO DETERMINADO	CEFTAZIDIME	MUERTO +
8.- DIARREA	ST. AUREUS R MET SALMONELA	TRIPLE TERAPIA	MUERTO +
9.- ABSESO EN MANO DERECHA	FLAVOBACTERIA	CEFTAZIDIME	MEJORADO
10.- SEPTICEMIA* (QUEMADURA III)	PSEUDOMONA	CEFTAZIDIME	CURADO
11.- ABSESO GIGANTE* MUSLO	PSEUDOMONA	CEFTAZIDIME	CURADO
12.- NEUMONIA	NO DETERMINADO	CEFTAZIDIME	CURADO
13.- NEUMONIA	NO DETERMINADO	CEFTAZIDIME	MEJORADO
14.- NEUMONIA	NO DETERMINADO	TRIPLE TERAPIA	MUERTO +
15.- SEPTICEMIA	GRAM NEGATIVO	CEFTAZIDIME	MEJORADO
16.- ABSESO MUSLO IZQUIERDO	NO DETERMINADO	CEFTAZIDIME	MEJORADO
17.- NEUMONIA/TETANOS	PSEUDOMONAS	CEFTAZIDIME	CURADO
18.- NEUMONIA	NO DETERMINADO	CEFTAZIDIME	MEJORADO
19.- OSTEOMIELITIS	SERRATIA	TRIPLE TERAPIA	MUERTO +
20.- NEUMONIA	NO DETERMINADO	TRIPLE TERAPIA	MEJORADO
21.- SEPTICEMIA/ECTEMA GANCRENOSO	KLEBSIELLA, ST. AUREUS R. METICILINA	TRIPLE TERAPIA	MUERTO +
22.- DACRIOSITIS	ST. AUREUS R. METICILINA	CEFTAZIDIME	CURADO
23.- ULCERA EN BOCA	ECOLI ENTEROCOCO	TRIPLE TERAPIA	SIN RESPUESTA

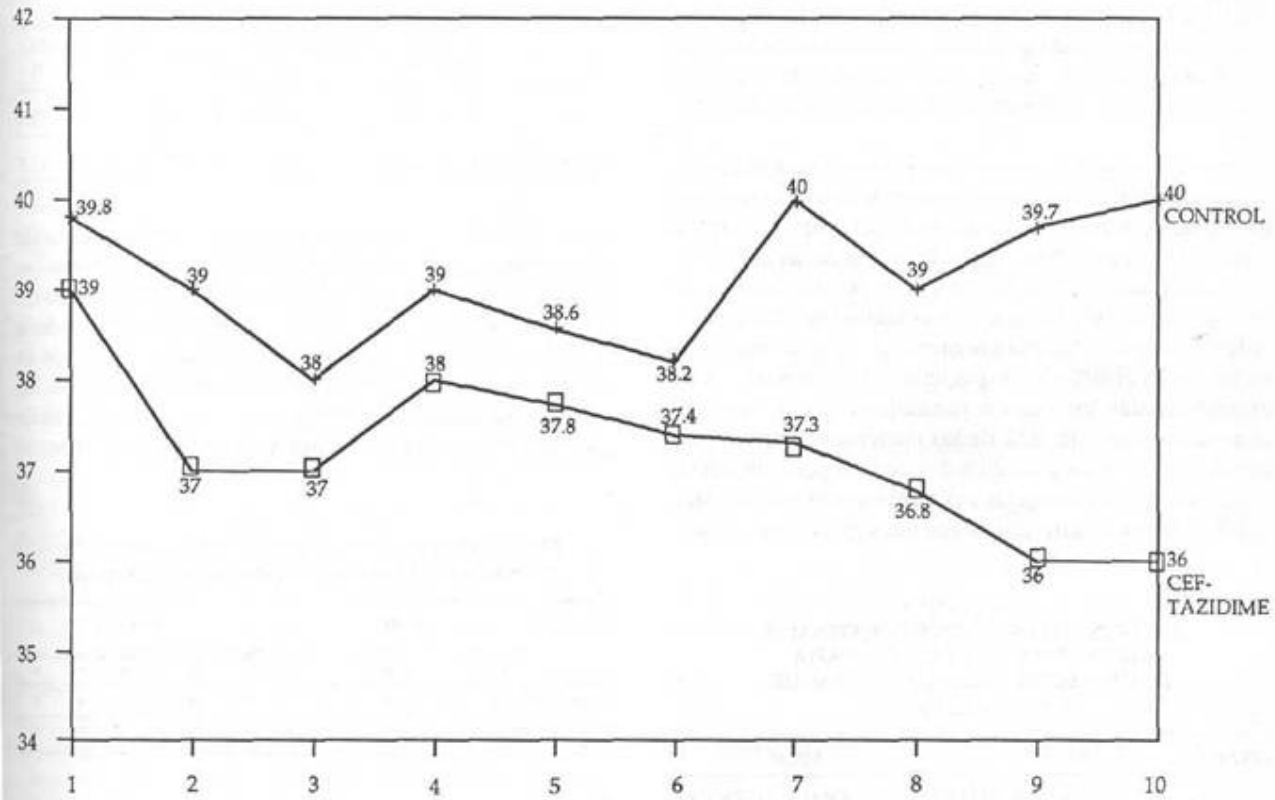
CUADRO N°. 6
RECUPERACIÓN DE LA CUENTA DE NEUTROFILOS EN LOS PACIENTES TRATADOS
CON CEFTAZIDIME VRS. TRIPLE TERAPIA

TRATAMIENTO	INICIO			FINAL		
	DISMINUIDOS	NORMAL	AUMENTADOS	DISMINUIDOS	NORMAL	AUMENTADOS
CEFTAZIDIME	7	5	3	0	10	5
TRIPLE TERAPIA	4	2	2	4	4	0

Se consideran neutropénicos menos de 1000 neutrofilos por mm³

Figura No. 3

CURVA TERMICA DE PACIENTES CON CEFTAZIDIME Y CON TRIPLE TERAPIA



con Cefazidime tuvieron un éxito terapéutico (curados + mejorados) de un 86% frente a un 37.5% de los pacientes tratados con terapia combinada. Cuadro No- 7. En ninguno de los pacientes tratados con Cefazidime hubo

necesidad de cambio de terapia por falta terapéutica no así en el grupo de terapia combinada lo que se cambió en 3 pacientes, 2 de los cuales pasaron al grupo de Cefazidime, uno de los cuales resolvió su problema

CUADRO N° 7
RELACION TRATAMIENTO RESPUESTA

RESPUESTA	CEFTAZIDIME		TRIPLE TERAPIA	
	N°.	%	N°.	%
CURADOS Y MEJORADOS	13	86	3	37.5
SIN MEJORIA	2	13	5	62.5
CAMBIO A OTRO MEDICAMENTO	0	0	3*	37.5

* 3 PACIENTES DE TRIPLE PERAPIA PASARON A OTRO ESQUEMA TERAPÉUTICO. 2 DE ELLOS PASARON A TERAPIA CON CEFTAZIDIME, UNO DE LOS PACIENTES RESOLVIÓ SU PROBLEMA INFECCIOSO Y OTRO MURIÓ.

infeccioso y el otro murió. 1 uno de los 15 pacientes tratados inicialmente con Cefotaxime falleció por infección no controlada por germen no identificado y 3 de los 8 del grupo de terapia combinada; de éstos un paciente pasó posteriormente a terapia con Cefotaxime.

Se analizó el efecto de las drogas sobre las pruebas de función hepática no encontrando efectos adversos en el grupo de Cefotaxime. Un paciente del grupo de terapia combinada presentó una leve elevación de las transaminasas al final del tratamiento, (ver cuadro No. 8). Se revisa además el efecto adverso sobre las pruebas renales; Bun y Creatinina encontrando que al inicio del tratamiento el 80% de los pacientes del grupo de monoterapia tenían los valores normales y que al final del tratamiento solo un 60% de los pacientes permanecían normales, esto refleja un 20% de pacientes en quienes su función renal se vio afectada pero el incremento de estos valores (bun y creatinina) no fue tan significativo, resul-

CUADRO N° 8
VALORES DE LOS EFECTOS COLATERALES
CEFTAZIDIME VRS. TRIPLE TERAPIA
EFECTOS SOBRE ALGUNAS PRUEBAS DE
FUNCION HEPATICA

TERAPIA	INICIO				FINAL			
	NORMALES		ALTERADOS		NORMAL		ALTERADO	
	N°.	%	N°.	%	N°.	%	N°.	%
CEFTAZIDIME	13	86	2	13	13	86	2	13
TRIPLE TERAPIA	8	100	0	0	7	87.5	1	12.5

tados similares se encontraron en el grupo de terapia combinada en quienes los valores al final de la terapia se afectaron en un 25%. (cuadro No. 9).

CUADRO N° 9
PRUEBAS DE FUNCION RENAL EN PACIENTES
CONTROL-MONOTERAPIA .

	CEFTAZIDIME							
	INICIO				FINAL			
	N L		ALTERADO		N L		ALTERADO	
	N°.	%	N°.	%	N°.	%	N°.	%
BUN	12	80	3	20	9	60	6	40
CREATININA	15	100	0	0	14	93	1	7

TRIPLE TERAPIA

	TRIPLE TERAPIA							
	INICIO				FINAL			
	N L		ALTERADO		N L		ALTERADO	
	N°.	%	N°.	%	N°.	%	N°.	%
BUN	7	87.5	1	12.5	5	62.5	3	37.5
CREATININA	8	100	0	0	7	87.5	1	12.5

Con relación al efecto de las drogas sobre la cuenta de plaquetas, encontramos que al inicio de la terapia un 53% del grupo de Cefotaxime y un 100% del grupo de terapia combinada tenían trombocitopenia, al final de la terapia un 66% del grupo Cefotaxime y 100% de la terapia combinada permanecían trombocitopenicos. En ningún paciente la trombopenia fue significativa obligando a suspender la terapia, (ver cuadro No. 10).

CUADRO N° 10
EFECTOS SOBRE LAS PLAQUETAS DE LA MONOTE
RAPIA CON CEFTAZIDIME VRS. TRIPLE TERAPIA.

PLAQUETAS	INICIO						FINAL					
	DISMINUIDAS		NORMAL		AUMENTADAS		DISMINUIDAS		NORMAL		AUMENTADAS	
	N°.	%	N°.	%	N°.	%	N°.	%	N°.	%	N°.	%
CEFTAZIDIME	8	53	7	47	0	0	10	66	5	33	0	0
TRIPLE TERAPIA	8	100	0	100	0	0	8	100	0	0	0	0

Finalmente se hizo un análisis de los costos de tratamiento encontrando que la triple terapia y el Cefotaxime se usó en promedio de 10 -12 días, el costo en lempiras para un paciente con terapia combinada fue de Lps. 2.009.02 y de Lps. 1.932.38 con Cefotaxime para igual

número de días y con una diferencia de Lps. 76.64. (ver cuadro No. 11).

CUADRO N°. 11
COSTO DE LA TERAPIA EN MONEDA NACIONAL

MEDICAMENTO	PROMEDIO EN DIAS POR PER.	CANTIDAD EN GRAMOS	TOTAL EN LEMPIRAS
AMIKACINA	10	41.6	1082.05
METICILINA	10	33.8	283.92
CARBENECILINA	10	84.0	642.60
CEFTAZIDIME	10	40.3	1932.38

DISCUSION

Los hallazgos y conclusiones de este estudio son limitados. La primera limitación está dada por las características propias de la mayoría de los pacientes estudiados, siendo un 87% de los pacientes inmunocomprometidos adviniendo de enfermedades graves con elevado riesgo de morir y con una variable respuesta al tratamiento antimicrobiano empleado.

La segunda gran limitante de este estudio es el pequeño número de pacientes estudiados que no nos permiten obtener resultados estadísticamente significativos, sin embargo pese a las limitaciones ya mencionadas hemos obtenido una serie de datos clínicos importantes y nos ha permitido evaluar la monoterapia con Ceftazidime en nuestro medio.

En los últimos 10 años una de las causas principales de muerte en pacientes con cáncer ha sido la infección (3). Alrededor de 74% de los pacientes con leucemia mueren de infección bacteriana y otro elevado número de pacientes críticamente enfermos y atendidos en las unidades de cuidados intensivos mueren por infecciones nosocomiales multiresistentes generalmente causadas por gérmenes Gram Negativos y *St. aureus*.

El régimen terapéutico estándar actual usado para pacientes inmunocomprometidos (Cefalotina o Meticilina, Gentamicina + Penicilina Antipseudomona) ha dado excelentes resultados, este régimen es además comparable con la combinación de un aminoglucosido más un Betalactámico que ha sido usado en pacientes neutropénicos febriles. La elección de Ceftazidime como monoterapia ha sido basada en su amplio espectro de actividad (incluyendo pseudomona). La limitada ac-

tividad de las Cefalosporinas de 3a. generación contra gérmenes Gram Positivos especialmente *Stafilococo* resistente a Meticilina y *Streptococo* del Grupo D es una limitación para su uso como único agente en un pequeño número de pacientes neutropénicos y con cáncer (3).- Aunque este hecho no fue clínicamente relevante en el estudio realizado por PIZZO y cols, en donde la adición de un aminoglucosido o Vancomicina a la Ceftazidime fue necesaria solo en un 15% de los episodios febriles en pacientes neutropénicos. Los resultados de nuestro estudio comprueban que un 61 % de los pacientes tenían infecciones por Gram Negativos un 22% por Gram Positivos (*Enterococo* y *St. Aureus*) y en 17% de los pacientes infecciones poli microbianas. La evidencia de sepsis bacteriana por Gram Negativos en nuestro estudio es similar a la reportada en otros estudios que incluyen grandes series (5). La eficacia terapéutica encontrada por nosotros de 86% es similar a la reportada por otros autores. En el estudio del Dr. Foord se analizan los datos acumulativos sobre la eficacia de Ceftazidime en 6000 pacientes estudiados en los últimos 5 años, encontrándose un éxito terapéutico de 91.1%.

La experiencia con la droga en Chile demostró una tasa de respuesta clínica de 75.8% (2) este estudio fue realizado en pacientes críticamente enfermos. Una tasa de éxito terapéutico de 85% con Ceftazidime frente a 87% de pacientes tratados con Ticarcilina + Tobramicina o Moxolatam o Clindamicina + Tobramicina fue reportada en pacientes con septicemia (3). Sin embargo en nuestro trabajo el grupo tratado con triple terapia mostró un mayor número de fracasos terapéuticos con un éxito de tan sólo 37.5%. El número de pacientes estudiados es tan pequeña que resulta difícil hacer conclusiones pero sí analizamos algunos hechos clínicos podemos observar que la mayoría de estos pacientes tenían compromiso de varios sistemas sobre todo el sistema hemodinámico (50%), el respiratorio (87.5%) y Gastrointestinal (87.5%) esto estableció obviamente un peor pronóstico con una mortalidad para este grupo de 50%.

Con los resultados obtenidos en nuestro estudio y el análisis de la información publicada creemos que la monoterapia con Ceftazidime puede ser efectiva como terapia primaria inicial en pacientes con fiebre y neutropenia o en infecciones adquiridas en el hospital; sin embargo se sugiere que sería prudente añadir Vancomicina a aquellos pacientes con neutropenia refractaria. (1, 3). Este esquema terapéutico es aplicable a nuestro medio ya que encontramos cepas de *Stafilococo*

cos resistentes a Meticilina y sepsis por streptococo del grupo D (enterococo) ambos resistentes a Ceftazidime. (8,5).

En relaciona los efectos colaterales adversos nuestros resultados podemos concluir que la monoterapia con Ceftazidime presentó pocos efectos indeseables, el leve incremento de la función renal demostrado en ambos grupos no es una limitante para su uso. Debiéndose hacer ajustes de la dosis de Ceftazidime solo cuando la depuración de la creatinina sea menor de 50ml./min/ (5). En nuestro estudio no se reportaron alteraciones de la función hepática aunque las mismas han sido referidas por otros autores hasta en un 5.7% de incidencia.(4).

El efecto sobre la disminución de las plaquetas encontrado en este estudio fue leve y sin manifestaciones clínicas que obligaran al cambio de tratamiento, este efecto sobre las plaquetas ya ha sido reportado previamente. (5).

El costo y la simplicidad de la terapia antimicrobiana debe ser balanceada contra su eficacia y efectos colaterales.

En nuestro estudio en general se demostró que ambos regímenes tienen un bajo grado de toxicidad. Aparte del costo en moneda que suponen los tratamientos hay que tomar en cuenta el tiempo que se gasta en la preparación de los mismos (preparación de diluyentes, No. de veces/día requeridos/ por ejemplo: 4 diluciones para Meirilina, 2 diluciones para Amikacina y 4 diluciones para las Ureidopenicilinas).

Si a esto sumamos los resultados de costo financiero revelados en nuestro estudio podemos deducir que la monoterapia con Ceftazidime demostró no sólo se efectiva sino también más barata que la triple terapia.

Como conclusión final podemos decir que el uso de una cefalosporina Blactámica con cobertura adecuada para pseudomonas puede ser utilizada como único agente terapéutico y como una alternativa a la triple terapia en el manejo de pacientes inmunocomprometidos y febriles y en aquellos críticamente enfermos con infecciones graves. Sin embargo cierto grupo de pacientes con infecciones bien definidas o neutropenia refractaria podrían requerir modificación de la terapia inicial, como ser la asociación de un aminoglucósido para las bacterias Gram negativas en pacientes con neutropenia severa (< 100 PMN X MN3) (9) o la asociación con un antibiótico

con cobertura para Gram Positivo con la idea de prevenir super infecciones por Gram Positivos como lo sugiere Kramer et al (10,11) quienes encontraron un 24% de incidencia de infecciones por Gram Positivos en pacientes que habían sido tratados con Ceftazidime como único agente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pizzo Philip, Hathorn James, Hiemenz John et al. Randomized Trial Comparing Ceftazidime Alone With Combination Antibiotic Therapy in Cancer patients with fever and neutropenia. The New England Journal of Medicine. Aug 1986; 315:552-558.
2. Acuña Guillermo. Experiencia con la Ceftazidime en Chile. Clinical Courier. 1986; 4:4-5.
3. Fainstein Victor. Repaso de la Experiencia con Ceftazidime en los Estados Unidos. Clinical Courier. 1986; 4:6-8.
4. Ford Roy. Los Últimos Resultados Mundiales con Ceftazidime. Clinical Courier 1986; 4: 9-10.
5. Gandula, L.M. Ceftazidime una nueva Cefalosporina de Amplio Espectro. Medicina 1986; 46: 341-351.
6. Klastersky Jean, Glauser Michel et al. Prospective Randomized Comparison of Three Antibiotic Regimens for Empirical Therapy of Suspected Bacteremia Infection in Febrile Granulocytopenic Patients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Feb. 1986; 29: 263-270.
7. Lund Bergh Pet, J. Arstrand Connie, Morfeldt Man-son Linda et al. Ceftazidime in Septicemia. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1983; 12 (sup):199-205.
8. Cano Steven Band Fujita Norman. Evaluation of Third Generation Cephalosporins Using Decision Analysis. American Journal of Hospital Pharmacy. March 1988; 45:566-569.
9. The EORCT International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or long course of Amikacin for empirical therapy of gram negative bacteremia in cancer

-
- patients with granulocitopenic. The New England Journal of Medicine. Dic. 1987; 317:1692-1698.
10. Kramer BS, Ramphal R, Rand KH, Randomized Comparison betewen two Ceftazidime containing Regimens and Cephalotin-Gentamicina-Carbenicillin in febrile granulocitopenic cáncer patients. Anti Microbal Agents Chemother 1986; 30:64-8.
11. Kramer BS, Ramphal R, Rand K. Antibiotic Therapy in Cáncer Patients with Fever and Neutropenia. N. England JMed 1987; 316:410-1.