

Cefepime versus ceftazidima en el tratamiento de la neumonía nosocomial

Dr. Eduardo Revilla Rodríguez,* Dr. Fernando Molinar Ramos,* Dr. José Ángel Baltazar Torres,* Dra. Ma. Inés Vázquez Hernández,* Dr. Elpidio Cruz Martínez*

RESUMEN

Objetivo: Establecer una comparación entre cefepime y ceftazidima en el tratamiento de la neumonía nosocomial.

Diseño: Reporte de serie de casos.

Lugar: UCI de un hospital de tercer nivel de atención de la Ciudad de México.

Pacientes: Treinta pacientes con neumonía nosocomial (17 hombres y 13 mujeres, edad media 50.3 + 16.6 años) fueron estudiados.

Intervenciones: Dos grupos de pacientes fueron randomizados para recibir cefepime 2 g i.v. cada 8 horas (grupo A, n = 15) y ceftazidima 1 g i.v. cada 8 horas (grupo B) durante diez días.

Resultados: Se observó APACHE II de 11 ± 3.09 vs 11.53 ± 5.09 puntos ($p = 0.733$); mejoría clínica, 13 vs 6 pacientes ($p = 0.023$); y mejoría bacteriológica, 11 vs 3 pacientes ($p = 0.01$). Ningún paciente de ambos grupos murió o tuvo efectos adversos relacionados con el uso de los antibióticos.

Conclusión: Cefepime es más efectivo que ceftazidima en el tratamiento de la neumonía nosocomial en nuestra UCI.

Palabras clave: Cefepime, ceftazidima, eficiencia clínica, eficiencia bacteriológica, mortalidad, UCI.

SUMMARY

Objective: To establish a comparison between cefepime and ceftazidima in the treatment of nosocomial pneumonia.

Design: Case series report.

Setting: ICU of a tertiary care hospital, Mexico City.

Patients: Thirty patients with nosocomial pneumonia (17 men and 13 women, mean age 50.3 + 16.6 years) were studied.

Interventions: Two groups of patients randomly received cefepime 2 g i.v. every 8 hours (group A, n = 15) and ceftazidime 1 g i.v. every 8 hours (group B) during ten days.

Results: It was observed: APACHE II score 11 ± 3.09 vs 11.53 ± 5.09 points ($p = 0.733$); clinical improvement, 13 vs 6 patients ($p = 0.023$); and bacteriological improvement 11 vs 3 patients ($p = 0.01$). No patient of the both groups died or had side effects related with the use of antibiotics.

Conclusion: Cefepime is more effective than ceftazidime in the treatment of nosocomial pneumonia in our ICU.

Key words: Cefepime, ceftazidime, clinical efficiency, bacteriological efficiency, mortality, ICU.

El desarrollo de neumonía bacteriana en pacientes hospitalizados es una complicación muy frecuente y es un reto diagnóstico y terapéutico para el clínico por su alta mortalidad.^{1,2} La incidencia de neumonía bacteriana nosocomial es muy variable y reportes previos señalan que varía del 9 al 21% en

América y del 3 al 52% en Europa, siendo el riesgo 21 veces mayor en pacientes con ventilación mecánica.¹⁻³

Dentro de los factores de riesgo que favorecen el desarrollo de neumonía nosocomial (NN) se encuentran: la ventilación mecánica, uso de bloqueadores H_2 , colocación de sondas nasogástricas, uso de relajantes musculares, terapia inmunosupresora y días de ventilación mecánica.^{1-3,4}

Los criterios diagnósticos han sido motivo de controversia y en un intento por homogeneizar és-

* Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social.

tos se han establecido consensos que involucran aspectos clínicos, radiológicos y microbiológicos. Los más importantes son: fiebre > 38°C, leucocitosis, ventilación mecánica por más de 48 horas en caso de neumonía asociada a la ventilación (NAV), secreciones traqueobronquiales purulentas y cultivos positivos mediante lavado bronquial o bronquioalveolar por fibrobroncoscopia.^{1,2,5-7} El diagnóstico de NN puede ser difícil, pues como se mencionó anteriormente los signos, síntomas y cambios radiológicos son inespecíficos y pueden estar o no presentes en todos los casos.^{8,9}

El tratamiento de la NN continúa siendo un verdadero problema en medicina clínica, afortunadamente en los últimos años se han introducido nuevos antibióticos betalactámicos por lo general seguros, con estabilidad y actividad contra betalactamasas de las bacterias más resistentes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* sp. y algunas especies de estafilococos. El tratamiento inicial de la neumonía es empírico, se utilizan antibióticos de amplio espectro con suficiente cobertura para gramnegativos (GMN) y grampositivos (GMP). En años recientes la monoterapia con antibióticos de amplio espectro como la ceftazidima han sido utilizados.¹⁰

Los bacilos GMN predominan como agentes etiológicos en la NN, *Pseudomonas aeruginosa* y la familia *Enterobacteriaceae* son los agentes causales de más del 60% de los casos. La mortalidad por NN reportada en los Estados Unidos es del 20-50%, siendo los pacientes en cuidados intensivos y unidades de recuperación posquirúrgica los de mayor riesgo.¹⁰

En la última década se ha utilizado para el tratamiento de las NN cefepime, una cefalosporina de amplio espectro que incluye actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* y *Staphylococcus aureus*; es bactericida y actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular. Cefepime tiene baja actividad para la mayoría de las enzimas betalactamasas mediadas por cromosomas, tiene resistencia contra la hidrólisis de dichas enzimas y penetra excelentemente en todos los fluidos corporales. Desplaza a cefalosporinas de generaciones previas, las cuales tienen un espectro más reducido de actividad y menor estabilidad frente a betalactamasas; su vida media es de 2 horas y por lo tanto puede ser administrado cada 8-12 horas. Las concentraciones plasmáticas del fármaco al administrar 1 gramo intravenoso son de 78.7 mg/mL a los 30 minutos y de 44.5 mg/mL a los 60 minutos.¹¹

El cefepime se metaboliza a N-metilpirrolidona, la cual se convierte rápidamente a N-óxido; la recuperación urinaria sin cambios de este fármaco es de aproximadamente 85% de la dosis administrada, sin embargo, estudios realizados en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal, han mostrado prolongación en la vida media de eliminación por lo que debe ajustarse la dosis en estos casos.¹¹

Las pruebas de susceptibilidad han demostrado que cefepime tiene actividad in vitro contra bacterias patógenas que causan infección del tracto respiratorio bajo, tracto urinario, piel y tejidos blandos, bacteremia e infecciones posoperatorias; éstas incluyen *Staphylococcus aureus* (CMI 90 = 1.9 mg/mL), *Pseudomonas aeruginosa* (CMI 90 = 7.0 mg/mL) y *Enterobacteriaceae* (CMI 90 = 0.04-0.4 mg/mL), además cefepime es activo en contra de la mayoría de gérmenes anaerobios, incluyendo aproximadamente al 50% de bacteroides sp.¹¹

Diversos estudios sobre seguridad y farmacocinética en adultos voluntarios sanos, quienes han recibido dosis de 2 gramos diluidos en solución de cloruro de sodio administrados por vía intravenosa durante 30 minutos y en intervalos de cada 8 horas por 10 días, han demostrado tolerancia y evidencia de mínimos efectos adversos.^{12,13} La seguridad, tolerancia, farmacocinética y biodisponibilidad de cefepime administrados por vía intramuscular, han sido también ampliamente estudiados.¹⁴⁻¹⁹ Los efectos adversos atribuibles a cefepime son de mínimos a moderados en severidad, ocurren en aproximadamente el 1% de los pacientes e incluyen diarrea, rash, náusea y cefalea. Al igual que otras cefalosporinas, los efectos adversos severos son raros e incluyen hipotensión, broncoespasmo, convulsiones y granulocitopenia.²⁰

La ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación que tiene actividad contra organismos GMN, principalmente *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* y *Proteus*, también tiene actividad contra cocos GMP incluyendo *Staphylococcus aureus* no metilino resistente. La ceftazidima, al igual que otras cefalosporinas, tiene actividad inhibiendo la síntesis de la pared celular; tras su administración parenteral se absorbe completamente, alcanzando rápidamente altas concentraciones en suero, tiene una vida media de 1.8 horas y baja unión a proteínas. La dosis diaria de ceftazidima es de 1-6 gramos diarios dividido en 2 a 3 dosis. La administración de 1 gramo intravenoso de ceftazidima produce concentraciones sanguíneas de 87 mg/mL a los cinco minutos.^{21,22}

La ceftazidima es metabólicamente estable, se elimina casi por completo a través de la orina, por

bilis se elimina menos del 1% y las bajas concentraciones a nivel intestinal reducen los riesgos de alteración de la flora normal.^{21,22}

Dentro de sus reacciones adversas, que se presentan en menos del 1%, se observan flebitis, rash cutáneo, diarrea, náusea y vómito.^{21,22}

El objetivo de este trabajo fue comparar la eficacia y seguridad de cefepime como monoterapia en el tratamiento de los pacientes con neumonía bacteriana nosocomial.

PACIENTES Y MÉTODOS

Es un estudio prospectivo, longitudinal, experimental y comparativo llevado a cabo del 1° de Julio al 31 de Octubre de 2000 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza".

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 y menores de 75 años de edad, con diagnóstico de neumonía bacteriana nosocomial, con o sin ventilación mecánica invasiva y con consentimiento informado por escrito. Se descartaron pacientes que hubiesen recibido previamente cefepime o ceftazidima por un cuadro infeccioso reciente, presencia de gérmenes fuera del espectro de los antibióticos en estudio, antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los fármacos, insuficiencia renal severa con depuración de creatinina < 11 mL/min e insuficiencia hepática severa.

Se formaron aleatoriamente dos grupos, el grupo experimental (A) recibió cefepime a dosis de 2 gramos por vía intravenosa cada 8 horas durante 10 días y el grupo control (B) recibió ceftazidima a dosis de 1 gramo por vía intravenosa cada 8 horas durante 10 días. En ambos grupos se tomaron cultivos de secreción bronquial previo al inicio del tratamiento y al final de éste.

Se evaluó la eficacia clínica, definida por ausencia de sintomatología como fiebre, malestar general y presencia de secreciones bronquiales purulentas, la eficacia bacteriológica, definida por la negativización de los cultivos de secreción bronquial, los efectos adversos y la mortalidad hospitalaria.

Análisis estadístico. Las variables numéricas se expresan como promedio + desviación estándar y se utilizó la prueba t de Student para su comparación. Las variables nominales se expresan en porcentajes y se utilizó la prueba de Chi cuadrada para su comparación. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 30 pacientes en el estudio, 17 (56.66%) hombres y 13 (43.33%) mujeres con edad promedio de 50.3 ± 16.6 años (rango de 17 a 84 años). Los gérmenes más frecuentemente encontrados fueron los siguientes: Pseudomona aeruginosa 11 (36.66%), Staphylococcus aureus 11 (36.66%), Acinetobacter 3 (10%), Citrobacter freundii 3 (10%), Escherichia coli 1 (3.33%) y Enterobacter 1 (3.33%). El cuadro I muestra las características demográficas de ambos grupos.

El grupo A incluyó 15 pacientes, 9 (60%) hombres y 6 (40%) mujeres, con edad promedio de 52.7 ± 18.5 años y con calificación de 11 ± 3.09 puntos en la escala APACHE II. En este grupo los gérmenes más frecuentes fueron Pseudomona aeruginosa 6 (40%) y Staphylococcus aureus 4 (26.66%).

El grupo B incluyó 15 pacientes, 8 (53.33%) hombres y 7 (46.66%) mujeres, con edad promedio de 47.8 ± 14.7 años y calificación de 11.53 ± 5.09 puntos en la escala APACHE II. Los gérmenes más frecuentes en este grupo fueron Staphylococcus aureus 7 (46.66%) y Pseudomona aeruginosa 5 (33.33%). Las figuras 1 y 2 muestran la frecuencia de gérmenes encontrados en ambos grupos.

Trece (86.66%) pacientes del grupo A mostraron mejoría clínica contra 6 (40%) pacientes del grupo B ($P = 0.023$). La mejoría bacteriológica se presentó en 11 (73.33%) pacientes del grupo A y en 3 (20%) pacientes del grupo B, $P = 0.010$. No se presentaron efectos adversos ni mortalidad en ninguno de los grupos. El cuadro II muestra la comparación de resultados entre ambos grupos.

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra dos grupos muy homogéneos que han sido estudiados en el contexto del

Cuadro I. Características demográficas.

Grupo	Género				Edad	APACHE II
	Masculino		Femenino			
	No.	%	No.	%		
Cefepime (A)	9	60	6	40	52.7 ± 18.5	11 ± 3.09
Ceftazidima (B)	8	53.33	7	46.66	47.8 ± 14.7	11.53 ± 5.09
Valor de P					0.429	0.733

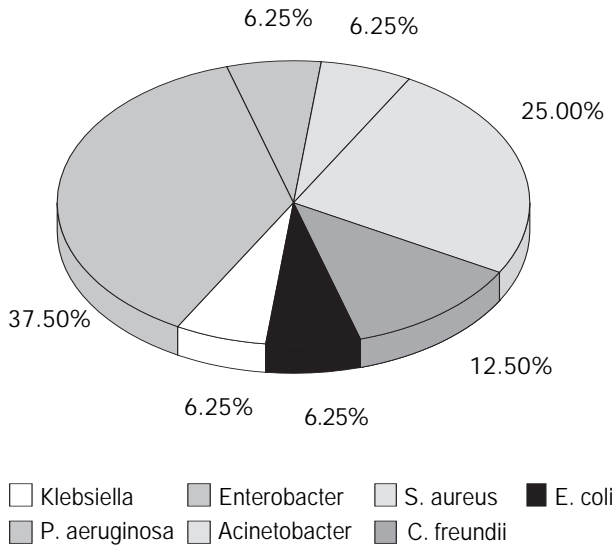


Figura 1. Gérmenes del grupo A.

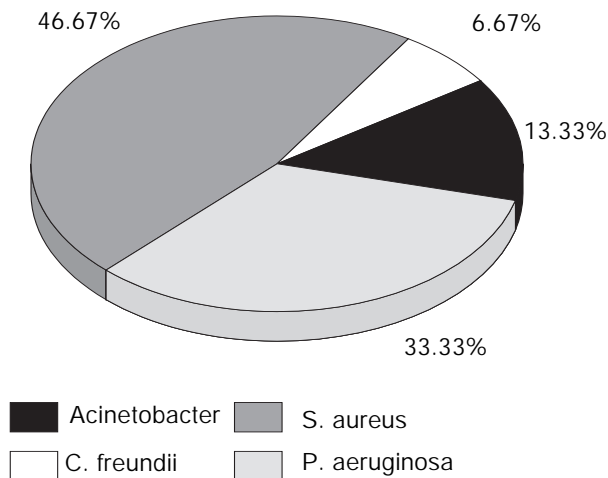


Figura 2. Gérmenes del grupo B.

manejo de la neumonía bacteriana nosocomial con antibioticoterapia comparativa entre cefepime y ceftazidima como monoterapia. La comparación de la edad promedio entre ambos grupos tuvo un valor de $P = 0.429$ y la calificación por escala APACHE II un valor de $P = 0.733$, los cuales no tienen significancia estadística, por lo que inferimos que no tienen relación con los resultados finales.

Los esquemas de tratamiento en los grupos experimental y control se cumplieron de acuerdo a lo estipulado en el protocolo de investigación y aunque algunos pacientes requirieron más tiempo de tratamiento por haber tenido patologías in-

fecciosas agregadas, sobre todo abdominal y/o de vías urinarias, los cultivos de control tomados como referencia para evaluar la mejoría bacteriológica se realizaron a los 10 días de terminada la participación del paciente en el estudio. Los análisis de mejoría tanto clínica como bacteriológica nos muestran claras diferencias con significancia estadística, lo cual nos hace pensar que éstas se deben probablemente al espectro de actividad y la resistencia de cepas patógenas a ambos antibióticos.

Se estima que del total de muertes intrahospitalarias, el 15% es debido a neumonía nosocomial.²³ En este estudio no encontramos mortalidad atribuible a la neumonía, sin embargo, en otros estudios se reportan tasas de mortalidad directamente atribuibles a neumonía nosocomial que van del 33 al 50%.²⁴ Al igual que reportes previos de otras partes del mundo,^{23,25-27} los gérmenes que con mayor frecuencia encontramos en nuestros pacientes fueron *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, siendo los gérmenes a los que mayor mortalidad se les atribuye.

Las recomendaciones internacionales ofrecidas por la Sociedad Americana de Tórax (ATS) para el tratamiento inicial de la neumonía nosocomial, varían de acuerdo a los días de hospitalización previos a la adquisición del cuadro infeccioso, factores de riesgo como diabetes mellitus, tabaquismo, enfermedades que comprometen el estado inmunológico, EPOC etc., pero en general el inicio del tratamiento es a base de cefalosporinas de tercera generación como monoterapia (en este caso la ceftazidima);^{25,26} En ningún consenso se menciona al cefepime como antibiótico de primera elección y los resultados que hemos obtenido nos hacen pensar que este antibiótico podría considerarse dentro de los fármacos de primera línea por su espectro, eficacia y tolerabilidad.

Cuadro II. Eficacia de cefepime vs ceftazidima.

Grupo	Mejoría clínica		Mejoría bacteriológica					
	Sí	No	Sí	No	Sí	No		
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Cefepime (A)	13	86.66	2	13.33	11	73.33	4	26.66
Ceftazidima (B)	6	40	9	60	3	20	12	80
Valor de P	0.023			0.010				

Quizá se requieran estudios complementarios de costo-beneficio con mayor número de pacientes para determinar el desempeño real del cefepime en la monoterapia inicial de la neumonía nosocomial.

CONCLUSIONES

Cefepime, una cefalosporina de cuarta generación con espectro amplio contra bacterias GMP y GMN, es más eficaz que ceftazidima, tanto clínica como bacteriológicamente, como monoterapia en el tratamiento de pacientes con neumonía bacteriana nosocomial. Tiene mínimos efectos adversos y puede contribuir a disminuir la mortalidad asociada a este padecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lode H, Schaberg T, Raffenberg M, Mauch H. Nosocomial pneumonia in the critical care unit. *Crit Care Clin* 1998; 14: 119-33.
2. Young P, Ridley S. Ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, pathogenesis and prevention. *Anaesthesia* 1999; 54: 1183-97.
3. Rello J, Diaz E, Roque M, Vallés J. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1742-46.
4. Cook DJ, Walther SD, Cook RJ et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Int Med* 1998; 129: 433-40.
5. Kirtland S, Corley D, Winterbauer R et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: A comparison of histologic, microbiologic and clinical criteria. *Chest* 1997; 112: 445-57.
6. Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV Jr. Patient selection for clinical investigation for ventilator-associated pneumonia: Criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest* 1992; 102: 553S-56S.
7. Consensus statement. Hospital-acquired pneumonia in adults-diagnosis, assesment and preventive strategies. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 153: 1711-25.
8. Mandell, Douglas, Bennet. Principles and practice of infectious disease. 1990, chapter XX.
9. Pneumonia. *Emergency Medicine Clinics of North America* 1998; 7(2): 258-59.
10. Manual of medical therapeutics. 26 Ed. Department of Medicine at Washington University. Jul. 1990.
11. Investigators Brochure, Cefepime. Bristol Myers Squibb Company with appendices A, B,C,D and E.
12. Barbahaiya RE. Disposition of Cefepime in normal and renally impaired subjects. Bristol Myers Squibb internal report. 1989.
13. Knupp CA, Tenney J, Martin RE, Weidler DJ, Pittman KA. Safety, tolerance and pharmacokinetics of Cefepime administered intramuscularly to healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 900-10.
14. Gubelmans EL, Matermen EC, Maesen FPT. Cefepime versus ceftriaxone: a tolerance study by intramuscular injection. *Drug Ther Res* 1990; 15: 124-26.
15. Jauregui K, Matzke D, Scott M, Minns P, Hagege T. Cefepime as treatment for osteomyelitis and other severe bacterial infections. *J Antimicrob Chemoter* 1993; 32 (suppl. B): 141-49.
16. Gouin F, Papaziani L, Martin C, Almanese J, Durbec O, Domart Y, Veyssier P, Leroy J, Gress JJ, Rolin C. A non-comparative study of the efficacy and tolerance of Cefepime in combination with amikacin in the treatment of severe infection in patients of intensive care. *J Antimicrob Chemoter* 1993; 32 (suppl. B): 205-14.
17. Barckow D, Schwigon CD. Cefepime versus cefotaxime in the treatment of lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemoter* 1993; 32 (suppl. B): 187-193.
18. Barradel LB, Bryson HM. Cefepime a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic, properties and therapeutic use. *Drugs* 1994; 47(3): 472-05.
19. Schaeffer M, Bacher K, Lode H, Borner K, Priesnitz M. Prospective randomized clinical study: Cefepime (Cep) vs Mezlociclin (Mez) plus sulbactam (Sul) in severe LRTI. Abstract presented at the XXX International Congress on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1990.
20. Okamoto MP, Nakahiro RK. Cefepime: A new fourth generation cephalosporin. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51 (4): 463-77.
21. Mouton J, Hollander JD. Killing of *Pseudomona aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemoter* 1994; 38: 931-936.
22. Van Dalen R, Vree TB, Baars AM et al. Dosage adjustment for ceftazidime in patients with impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 597-605.
23. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Gilbert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94: 281-288.
24. Leu HS, Kaiser DL, Mori RF, Woolson RF. Hospital-Acquired pneumonia: attributable mortality and hospital stay. *Am J Epidemiol* 1994; 129: 1258-1267.
25. Young PJ, Ridley SA. Ventilator-associated pneumonia. Diagnosis, pathogenesis and prevention. *Anaesthesia* 1999; 54(12): 1183-1197.
26. Consensus statement: Hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assesment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 153: 1711-1725.
27. Kirtland H, Corley E, Wintwrbauer R et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic and clinical criteria 1997; 112: 445-457.

Correspondencia:
 Dr. Eduardo Revilla Rodríguez
 Unidad de Cuidados Intensivos
 del Hospital de Especialidades del
 Centro Médico Nacional "La Raza",
 Seris y Zaachila S/N. C.P. 02990,
 Tel. 57-24-59-00, Ext. 1204 y 1205.