

Revista de la Asociación Mexicana de
Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Volumen 17
Volume 17

Número 3
Number 3

Mayo-Junio 2003
May-June 2003

Artículo:

Estudio comparativo entre cefepime/
metronidazol contra cefotaxima/
metronidazol para el tratamiento de
infecciones intraabdominales
complicadas

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Hedigraphic.com

Estudio comparativo entre cefepime/metronidazol contra cefotaxima/metronidazol para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas

Dr. Fernando Molinar-Ramos,* Dra. María Inés Vázquez-Hernández,† Dr. Héctor Olvera Gil,‡
Dr. José Ángel Baltazar-Torres,‡ Dr. Alejandro Esquivel Chávez,‡ Dr. Fernando Cuéllar-Novelo§

RESUMEN

Objetivo: Establecer una comparación entre cefepime/metronidazol y cefotaxima/metronidazol en el tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas.

Diseño: Serie de casos.

Lugar: UCI de un hospital de tercer nivel, Ciudad de México.

Pacientes: Se estudiaron 60 pacientes con infecciones intraabdominales (27 hombres, 33 mujeres, edad media 51.4 ± 17.3 años).

Intervenciones: Ambos grupos recibieron metronidazol 1 g/kg IV (dosis inicial) y después 7.5 mg/kg cada 6 horas; aleatoriamente recibieron cefepime 2 g IV cada 12 horas (grupo 1) y cefotaxima 2 g IV cada 8 horas (grupo 2) durante su estancia en el hospital.

Resultados: Se observó 11.2 ± 6.3 vs 11.7 ± 6.4 puntos en la escala de APACHE II ($p = 0.764$); mejoría clínica 19, 61.3% vs 21, 72.4% ($p = 0.375$); y mejoría bacteriológica 10, 32.3% vs 10, 34.5% ($p = 0.754$); no hubo efectos colaterales por el uso de los antibióticos. La mortalidad fue 5, 16.1% vs 6, 20.7% ($p = 0.651$).

Conclusión: La combinación cefepime/metronidazol y cefotaxima/metronidazol tuvo eficacia y seguridad similar en el tratamiento de pacientes con infecciones intraabdominales.

Palabras clave: Cefepime, cefotaxima, metronidazol, eficacia clínica, eficacia bacteriológica, sepsis abdominal.

SUMMARY

Objective: To establish a comparison between cefepime/metronidazole and cefotaxime/metronidazole in the treatment of complicated intraabdominal infections.

Design: Case series report.

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

Patients: Sixty patients with intraabdominal infections (27 men, 33 women, mean age 51.4 ± 17.3 yrs) were studied.

Interventions: The two groups of patients received metronidazole 1 g/kg IV (initial dose) and thereafter 7.5 mg/kg every 6 hours, and randomly received cefepime 2 g IV every 12 hours (group 1) and cefotaxime 2 g IV every 8 hours (group 2) during hospital stay.

Results: It was observed APACHE II score 11.2 ± 6.3 vs 11.7 ± 6.4 points ($p = 0.764$); clinical improvement 19, 61.3% vs 21, 72.4% ($p = 0.375$); and bacteriological improvement 10, 32.3% vs 10, 34.5% ($p = 0.754$); no patient had side effects related with the use of antibiotics. Mortality rate was 5, 16.1% vs 6, 20.7% ($p = 0.651$).

Conclusion: The combination cefepime/metronidazole and cefotaxime/metronidazole had similar efficacy and safety in the treatment of patients with intraabdominal infections.

Key words: Cefepime, cefotaxime, metronidazole, clinical efficacy, bacteriological efficacy, mortality, abdominal sepsis.

Las infecciones continúan siendo un gran desafío de la medicina moderna. En particular en el campo de la medicina crítica, la sepsis y sus complicaciones son las principales causas de muerte en unidades de cuidados intensivos (UCI) no coronarias.

Las infecciones intraabdominales complicadas representan importantes problemas médicos en la práctica quirúrgica, ya que frecuentemente se rela-

* Director.

† Jefa de la Unidad de Cuidados Intensivos.

‡ Ex-residente de la Unidad de Cuidados Intensivos.

§ Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos.

cionan con morbilidad y mortalidad significativas. La peritonitis y los abscesos son los dos tipos generales de infecciones intraabdominales que requieren de terapéutica antimicrobiana efectiva para reducir la incidencia de peritonitis persistente o recurrente, así como para minimizar la posibilidad de bacteremia secundaria y la diseminación metastásica de la infección.

Existen importantes diferencias en la flora gastrointestinal que contienen los diversos segmentos del tracto gastrointestinal, por lo que es el entorno bacteriano el que usualmente determina la gravedad de los procesos infecciosos en el abdomen. Además, habitualmente la peritonitis secundaria es polimicrobiana.

En general, el tratamiento antibiótico debe administrarse oportunamente para obtener eficacia máxima. Sin embargo, la selección de la terapéutica empírica es muy importante, ya que frecuentemente debe seleccionarse antes de la disponibilidad de los resultados del cultivo. Los antibióticos con actividad contra aerobios gramnegativos y grampositivos y bacterias anaerobias deben utilizarse como tratamiento empírico para estas infecciones intraabdominales.¹

Cefepime es una cefalosporina parenteral de la cuarta generación. Ofrece un amplio espectro de actividad *in vitro* contra microorganismos grampositivos y gramnegativos, en particular las enterobacterias. Cefepime tiene ventajas potenciales sobre otras cefalosporinas debido a su reducida afinidad por las betalactamasas, carece de resistencia cruzada con otras cefalosporinas y tiene rápida penetración a través de la membrana externa de las bacterias gramnegativas. La cefotaxima también es una cefalosporina pero de tercera generación, indicada en el tratamiento de infecciones intraabdominales secundarias a *Streptococcus sp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Bacteroides sp.* y cocos anaerobios.² Por lo general es bien tolerada. El metronidazol es un agente nitroimidazol sintético, antibacteriano y antiprotozoario y está indicado a la vez en el tratamiento de infecciones intraabdominales causadas por bacterias anaerobias como *Bacteroides sp.*, *Clostridium sp.*, *Eubacterium sp.*, *Peptococcus sp.* y *Peptostreptococcus*.³

El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia de dos diferentes combinaciones antimicrobianas en el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas, utilizando las siguientes combinaciones de antimicrobianos: cefepime/metronidazol y cefotaxima/metronidazol.

PACIENTES Y MÉTODOS

Este estudio se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social. Fue abierto, comparativo y aleatorizado. Se incluyeron 60 pacientes hospitalizados mayores de 18 años de edad con antecedentes y hallazgos físicos sugerentes de infección intraabdominal complicada, candidatos para intervención quirúrgica con previo consentimiento informado. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con hipersensibilidad a cefalosporinas, algún compuesto penicilínico o metronidazol; a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia; pacientes con insuficiencia renal terminal (depuración de creatinina < 11 mL/min), en hemodiálisis o diálisis peritoneal; aquéllos con prueba positiva para VIH o presencia de alguna enfermedad inmuno-supresora o que hubieran recibido cualquier fármaco de investigación 30 días previos al estudio; que padecieran una enfermedad subyacente severa o infecciones intraabdominales no complicadas como colecistitis aguda, apendicitis no complicada, peritonitis primaria, colitis, enfermedad de Crohn, etc.

El estudio fue diseñado y llevado a cabo de acuerdo con las recomendaciones de la Infectious Diseases Society of America y de la Food and Drug Administration,⁴ así como de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y de Enfermedades Infecciosas.⁵ En estas guías las infecciones son clasificadas como: 1) infecciones complicadas, 2) infecciones no complicadas y 3) infecciones de heridas postoperatorias. Éste se enfocó en infecciones intraabdominales complicadas, como aquéllas en las que un procedimiento quirúrgico o drenaje percutáneo es requerido para el diagnóstico o manejo.

Se obtuvieron hemocultivos de todos los pacientes y cultivos de líquido intraabdominal en todos los casos. Se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos de tratamiento: 1) cefepime/metronidazol y 2) cefotaxima/metronidazol. El cefepime se administró por vía intravenosa a dosis de 2 g cada 12 horas y la cefotaxima se administró por vía intravenosa a dosis de 2 g cada 8 horas. La primera dosis de metronidazol fue de 15 mg/kg (pacientes con peso mayor de 66 kg recibieron una dosis de impregnación de 1 g); posteriormente se administraron las dosis restantes de 7.5 mg/kg (500 mg en pacientes con peso mayor de 66 kg) cada 6 horas por vía intravenosa. El trata-

miento continuó hasta que el paciente permaneció afebril durante por lo menos 48 horas, hasta que se le diera de alta del hospital por mejoría o al recibir el tratamiento por 14 días.

Cuando se completó el tratamiento, los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron clínicamente para ausencia o mejoría de los síntomas y signos clínicos de infección en los días 2-3, 6-8 y 11-13 y mediante la erradicación del patógeno en el momento de la evaluación final del tratamiento en los días 6-8 del estudio.

Todos los pacientes que recibieron cualquiera de las combinaciones de fármacos se monitorizaron a lo largo del estudio para detectar eventos adversos.

MÉTODO ESTADÍSTICO

Se aplicó la prueba chi cuadrada para comparar las diferencias en las respuestas clínica y bacteriológica en cada grupo de tratamiento. La información demográfica de duración del tratamiento, severidad de la enfermedad, evolución clínica, duración de la enfermedad y puntuación de la escala APACHE II de cada grupo fue comparada aplicando la prueba t de Student. Se realizó regresión logística para evaluar factores pronósticos como aislamiento de enterococos y puntuación en escala APACHE II.

Cuadro I. Características clínicas y demográficas.

Características	Cefepime + metronidazol N = 29	Cefotaxima + metronidazol N = 31	P
Sexo			
Masculino	14 (48.3%)	13 (41.9%)	
Femenino	15 (51.7%)	18 (58.1%)	0.439
Edad	52.0 ± 19.7	50.9 ± 15.4	0.823
APACHE II	11.7 ± 6.4	11.2 ± 6.3	0.764
Sitio primario de infección			
Páncreas	10 (34.5%)	12 (38.7%)	
Apéndice cecal	3 (10.3%)	5 (16.1%)	
Fístula enterocutánea	0 (0%)	3 (9.7%)	
Hernia encarcerada	1 (3.4%)	2 (6.5%)	
Piocolcisto	3 (10.3%)	2 (6.5%)	
Otros*	12 (40.8%)	7 (22.4%)	

* Otros = Absceso hepático, absceso perirrenal, coledocolitiasis, endometriosis de colon, úlcera gástrica perforada, trombosis mesentérica, herida penetrante de abdomen, diverticulitis.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 60 pacientes, los cuales fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos protocolos de tratamiento: cefepime/metronidazol (Grupo 1, n = 29) y cefotaxima/metronidazol (Grupo 2, n = 31). Los pacientes incluidos en los dos grupos fueron similares en cuanto a sexo, edad y puntaje promedio en la escala APACHE II al inicio del estudio (cuadro I). Los sitios primarios de infección en los pacientes del grupo 1 fueron absceso en hígado y vesícula biliar, peritonitis secundaria a enfermedades del colon e intestino delgado y apendicitis; mientras que en el grupo 2 fueron absceso de páncreas, hígado y vesícula biliar, peritonitis secundaria a enfermedades del intestino delgado y apendicitis (cuadro I).

Los principales patógenos aislados en hemocultivos y en líquido intraabdominal fueron *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y estafilococos coagulasa negativos para ambos grupos. Se aislaron enterococos más frecuentemente en el grupo 2 y *S. aureus* en el grupo 1. Se aisló *C. albicans* en un paciente del grupo 1 (cuadro II).

Cuadro II. Documentación microbiológica.

Microorganismos	Cefepime + metronidazol N = 29	Cefotaxima + metronidazol N = 31
Gramnegativos		
<i>Escherichia coli</i>	7	7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1
<i>Enterobacter</i> sp	0	1
<i>Morganella morgagni</i>	0	1
Grampositivos		
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	4	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	2
<i>Enterococcus faecium</i>	2	2
<i>Streptococcus</i> sp	0	2
<i>Streptococcus alfa hemolyticus</i>	1	1
<i>Enterococcus</i> sp	3	1
<i>Candida albicans</i>	2	1
Resultados negativos	11 (37.9%)	8 (25.8%)
Infección polimicrobiana	10 (34.5%)	12 (38.7%)
Número de gérmenes aislados	1.1 ± 1.1	1.2 ± 0.9

La respuesta al tratamiento se valoró mediante los siguientes parámetros: respuesta clínica, evolución, duración de la enfermedad en días, mortalidad y respuesta bacteriológica. En el grupo 1 la curación clínica se logró en el 55.0% (n = 16), mejoría en el 24.1% (n = 7), fracaso en el 20.7% (n = 6), muerte en 20.7% (n = 6) y el promedio de la duración de la enfermedad fue de 11.86 días. En el grupo 2 se presentó curación clínica en el 38.0% (n = 12), mejoría en el 22.6% (n = 7), fracaso en el 19.4% (n = 6), muerte en el 22.51% (n = 7) y la duración de la enfermedad fue de 8.90 días. Tuvieron evolución crónica 10.3% (n = 3) de los pacientes del grupo 1 y 3.4% (n = 1) del grupo 2 (*cuadro III*). No se señalaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros anteriormente señalados para ambos grupos de tratamiento.

Bacteriológicamente existió erradicación en el 44.8% (n = 13) y falla en el 27.5% (n = 8) de los pacientes del grupo 1 y en el grupo 2 la erradicación fue de 32.2% (n = 10) y 38.7% (n = 12) de falla. Se presentó sobreinfección en 0% de los pacientes del grupo 1 y en 3.2% (n = 1) de los pacientes del grupo 2 (*cuadro III*).

DISCUSIÓN

En las unidades de cuidados intensivos continúa siendo la sepsis y algunas entidades relacionadas el mayor reto de los pacientes en estado crítico, basta recordar la mortalidad asociada que aún tiene el choque séptico, el síndrome de disfunción

orgánica múltiple (SDOM) y el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda. Las infecciones graves favorecen mecanismos inflamatorios e inmunológicos que se suman a la respuesta metabólica del trauma quirúrgico y desembocan frecuentemente en un fenómeno de desnutrición intrahospitalaria acelerada que a su vez dificulta los mecanismos endógenos del control de la infección y reparación tisular. Los enfermos con sepsis recurrente con punto de partida abdominal requieren exploraciones quirúrgicas que amplifican estos mecanismos fisiopatológicos. La correcta definición de los momentos quirúrgicos y una adecuada selección antimicrobiana son elementos terapéuticos valiosos para este grupo de pacientes.

Las causas más comunes de sepsis abdominal son abscesos secundarios a enfermedad intraabdominal (61%), trauma penetrante (10%) y complicaciones quirúrgicas (29%). De las enfermedades intraabdominales se encuentran apendicitis (26%), diverticulitis (20%), abscesos hepáticos primarios, cáncer de colon perforado (10%), enfermedad de Crohn, úlcera péptica y pancreatitis (1%).^{1,4,7}

La mortalidad de la sepsis abdominal varía de 5 a 50%. El riesgo de muerte aumenta con la edad, número de insuficiencias orgánicas, enfermedades coexistentes, estado nutricional y en general con la incapacidad de controlar el proceso infeccioso, relacionado con el balance homeostático del paciente al momento del diagnóstico y el inicio del tratamiento. Existe una escala para evaluar objetivamente estos parámetros y que permite clasificar la gravedad de la enfermedad. Incluye hallazgos físicos y valores de pruebas de laboratorio (12 parámetros) anormales: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE). Cuanto mayor sea el punteo en esta escala (0-71), mayor es el riesgo de mortalidad.¹⁰ Este sistema de clasificación permite estratificar el pronóstico de los pacientes en estado crítico, comparar distintas aproximaciones terapéuticas y comparar la eficacia de las unidades de terapia intensiva a través del tiempo.

En el presente estudio el perfil demográfico de los pacientes fue representativo de la población en riesgo para esas infecciones. La asignación aleatoria para cada tratamiento resultó en una distribución comparable de los pacientes con respecto a las características demográficas.^{1,6,7}

La importancia de cuantificar la gravedad de la enfermedad para asegurar la comparabilidad de los grupos de pacientes está resaltada en este estudio.⁸ Aunque se han propuesto varios índices

Cuadro III. Respuesta al tratamiento.

Parámetro	Cefepime + metronidazol N = 29	Cefotaxima + metronidazol N = 31	p
Días previos al tratamiento	11.1 ± 10.5	9.6 ± 7.8	0.549
Duración del tratamiento	11.3 ± 2.5	9.7 ± 2.7	0.020
Respuesta clínica			
Curación	21 (72.4%)	19 (61.3%)	
Fracaso	4 (13.8%)	6 (19.4%)	0.375
No valorable	4 (13.8%)	6 (19.4%)	
Respuesta bacteriológica			
Curación	10 (34.5%)	10 (32.3%)	
Fracaso	8 (27.6%)	12 (38.7%)	0.754
No valorable	11 (37.9%)	9 (29.0%)	
Días de estancia en UCI	13.6 ± 6.0	10.6 ± 3.4	0.023
Mortalidad	6 (20.7%)	5 (16.1%)	0.651

para estudios de infecciones intraabdominales,⁹ el más usado y validado es el APACHE II, cuya escala va de 0 hasta 71 puntos según la existencia de fallas fisiológicas agudas, comorbilidad médica crónica y edad. Fue diseñado originalmente para cuantificar la gravedad de la enfermedad en las primeras 24 horas del cuidado intensivo.¹⁰

Varios estudios sugieren que un puntaje mayor a 10 representa enfermedad grave.^{7,11} Los estudios que miden la eficacia de antibióticos en infecciones intraabdominales deben considerar estratificar la gravedad de la enfermedad como parte del proceso de asignación aleatoria del tratamiento. Este estudio incluyó una gran variedad de enfermedades abdominales y los diagnósticos fueron establecidos o confirmados en la cirugía. Aproximadamente la mitad de los pacientes tuvieron un diagnóstico quirúrgico de abscesos intraabdominales.

La documentación microbiológica en este estudio fue exhaustiva e incluyó en algunos casos la obtención de hemocultivos o cultivos quirúrgicos que mostraron etiologías polimicrobianas. Dentro de los organismos aislados, de los aeróbicos, el más frecuente fue *E. coli* y varios estreptococos, estafilococos y enterococos. La mayoría de los enterococos fueron resistentes a cefepime, aunque la diferencia no fue significativa. En un análisis univariado, el aislamiento de los enterococos fue identificado como un factor de riesgo para un pobre resultado,¹² pero en un análisis multivariado, el efecto encontrado no fue independiente de la gravedad de la enfermedad y de la hospitalización prolongada antes de la inclusión al estudio.¹³ El papel de los enterococos como patógenos intraabdominales sigue aún en debate.¹⁴ Los enterococos son patógenos fácilmente curables cuando se encuentran en individuos sanos, pero éstos pueden ser seleccionados como patógenos de alto riesgo en pacientes de edad avanzada, débiles, inmuno-comprometidos, gravemente enfermos, hospitalizados por largos períodos o por quienes tienen una complicación quirúrgica y con enfermedades intratables. En dos estudios recientes, uno que compara la combinación de ampicilina sódica y sulbactam sódico con cefotaxima para terapia presuntiva de trauma abdominal penetrante,¹⁵ y otro que compara ciprofloxacina más metronidazol con imipenem-cilastatina en la terapia de infecciones intraabdominales complicadas,¹⁶ sugieren que el aislamiento de los enterococos está asociado con falla en el tratamiento. En el estudio realizado por Burnett et al, los aislamientos de enterococos fue-

ron obtenidos de 71 pacientes (22%). Los rangos de falla fueron el doble de altos (28% contra 14%) en los pacientes a los cuales se les aisló enterococos. Un puntaje más alto de APACHE II y el aislamiento de enterococos estuvieron asociados independientemente con falla en el tratamiento por medio de un análisis de regresión logística.¹² En el presente estudio, el rango de aislamiento de enterococos fue comparable entre los dos grupos, aunque la sensibilidad de cada uno de los tratamientos fue ligeramente diferente. A pesar de esto la diferencia no fue significativa. Además, los resultados no estuvieron influidos por los pocos pacientes incluidos en ambos grupos.

En un estudio previo que incluyó un análisis univariado, los rangos de respuesta clínica de 88% de los pacientes tratados con cefepime más metronidazol fueron más altos que el 76% de aquéllos tratados con imipenem-cilastatina. La regresión logística usando siete factores pronósticos comunes identificó un puntaje de APACHE II más alto y hospitalización prolongada como factores asociados de manera independiente con un resultado adverso y se confirmó la comparabilidad de estos dos tipos de tratamiento. El rango de cura clínica que tiene cefepime más metronidazol fue más favorable que la de imipenem-cilastatina en los estadios de relevancia pronóstica: 89% contra 38% en pacientes con APACHE II alto ($P = 0.01$), 75% contra 66% en pacientes hospitalizados más de tres días antes del tratamiento y 100% contra 64% en pacientes bacterémicos. Los márgenes de erradicación bacteriológica reflejaron resultados consistentemente más altos con cefepime más metronidazol.¹⁷

La discordancia entre la susceptibilidad *in vitro* y la eficacia clínica puede estar relacionada con la dosis del fármaco, el tipo de tejido afectado, los niveles séricos del antibiótico y su penetración a sitios de difícil acceso (fluido cerebroespinal) o la presencia de gérmenes resistentes.¹⁸ Es posible que la diferencia radique en la penetración de cefepime hacia el espacio peritoneal comparada con otros antibióticos, aunque esto no ha sido sustentado aún por estudios farmacocinéticos.¹⁹

Los microorganismos causantes de esta patología son bacterias aerobias, principalmente gram-negativas y anaerobias. De éstas, las más comunes son *E. coli* seguida de *B. fragilis*, enterococos, otros bacteroides, *Fusobacterium*, *C. perfringens*, otros clostridios, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, y *Eubacterium*. En pacientes que estuvieron hospitalizados previamente al cuadro o recibieron

antibióticos de amplio espectro, los microorganismos más comunes fueron *Candida*, enterococos, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*, y *P. aeruginosa*. La flora que se aísla en infecciones abdominales secundarias a causas ginecoobstétricas son similares a lo descrito anteriormente. El 75% de los casos de sepsis abdominal son causados por infecciones mixtas involucrando microorganismos aerobios y anaerobios.^{1,6}

Es de llamar la atención que en 23 pacientes de 60 que incluyó el estudio no se reportaron cultivos, además de que en la descripción microbiológica no se evidencian microorganismos anaerobios, siendo éstos los segundos en frecuencia después de *E. coli* como causa de sepsis abdominal.^{1,6,7} Lo anterior seguramente relacionado a la toma incorrecta de las muestras, así como a la transportación retardada al laboratorio de microbiología. Otros patógenos importantes causantes de la enfermedad son los enterococos, que pueden ser resistentes a cefepime.^{2,13,14} La adición de metronidazol al esquema terapéutico no aumenta el espectro de cobertura hacia estos patógenos, ya que el metronidazol es efectivo contra anaerobios y no adecuado para tratar infecciones causadas por aerobios o anaerobios facultativos. En el estudio se aislaron enterococos en tres pacientes del grupo cefepime/metronidazol (n = 29). Es deseable conocer si en los casos de aislamiento de enterococos éstos provienen de monocultivos o de infecciones mixtas, ya que cuando se trata de infecciones mixtas se considera que no es necesario ampliar el espectro del tratamiento hacia estos gérmenes.¹⁹

No se reportaron eventos adversos de importancia en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

Una clara ventaja de cefepime comparado con cefotaxima es la efectividad en el tratamiento contra *Pseudomonas*. Generalmente este patógeno infecta pacientes que han estado hospitalizados durante períodos prolongados o en unidades de terapia intensiva. En el grupo cefepime/metronidazol (n = 29) se aislaron tres casos, en el grupo cefotaxima/metronidazol (n = 31) se encontraron en dos casos.

La terapéutica antimicrobiana recomendada para tratar la sepsis abdominal debe incluir antibióticos de amplio espectro cuya acción central sea contra bacterias aerobias gramnegativas y anaerobias. En el caso de pacientes que hayan estado hospitalizados en unidades de terapia intensiva y en ancianos, debe extenderse el espectro a *Pseudomonas aeruginosa*.²⁰

La cefotaxima es una cefalosporina de tercera generación con actividad contra la mayoría de bacterias grampositivas y gramnegativas aerobias y con actividad limitada para *B. fragilis*. El cefepime pertenece a la cuarta generación de cefalosporinas y tiene ventajas comparado con cefotaxima como: el ser muy activo contra la mayoría de enterobacterias inductoras de betalactamasas tipo I, mayor velocidad de penetración a la membrana de la bacteria y menor capacidad para inducir resistencia bacteriana. Su actividad es similar contra estreptococos y estafilococos sensibles a meticilina y es más activo *in vitro* contra bacterias gramnegativas.² Cefepime posee además buena actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* en tanto que cefotaxima tiene actividad limitada contra este patógeno; por ello, se recomienda el uso de cefepime en infecciones nosocomiales causadas por *Pseudomonas* y enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación.

CONCLUSIONES

Cefepime, una cefalosporina de cuarta generación, combinada con metronidazol, mostró eficacia y seguridad similares a la combinación de cefotaxima más metronidazol. La administración cada 12 horas de cefepime contra la administración cada 8 horas de cefotaxima, puede representar un costo beneficio más favorable hacia esta cefalosporina de cuarta generación.

Se recomienda realizar otros estudios comparativos y con mayor número de pacientes a fin de determinar la verdadera eficacia de los esquemas utilizados en este estudio, frente a una patología por demás complicada y de mal pronóstico si no se atiende oportunamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lorber B, Swenson RM. The bacteriology of intraabdominal infections. *Surg Clin North Am* 1975;55:1349-1354.
2. Asbel L, Levison M. Cephalosporins, carbapenems and monobactams. *Inf Dis Clin N A* 2000;14(2):171-178.
3. Hardman J, Limbird L. (eds.) *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. Mc Graw-Hill 2001.
4. Solomkin JS, Hemsell DL, Sweet R et al. General guidelines for evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of intra-abdominal and pelvic infections. *Clin Inf Dis* 1992;15(suppl 1):S33-42.
5. Solomkin JS, Hemsell DL, Sweet R et al. General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of intra-abdominal infections. In: Beam TR, Gilbert DN, Kunin CM, eds. *European Guidelines for the Cli-*

- ncial Evaluation of Anti-infective Drug Products* 1993. Brussels, Belgium: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 1993.
- 6. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg* 1991;214:543-549.
 - 7. Christou NV, Barie PS, Dellinger EP et al. Surgical Infection Society Intra-abdominal Infection Study. *Arch Surg* 1993;128:193-99.
 - 8. Levison MA, Ziegler D. Correlation of APACHE II score, drainage technique, and outcome in postoperative intra-abdominal abscess. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:89-94.
 - 9. Ohmann C, Wittmann DH, Wacha H. Prospective evaluation of prognostic scoring systems in peritonitis. *Eur J Surg* 1993;159:267-274.
 - 10. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-829.
 - 11. Schein M, Gecelter G, Freinkel Z, Gerding H. APACHE II in emergency operation for perforated ulcers. *Am J Surg* 1990;159:309-313.
 - 12. Burnett RJ, Haverstock DC, Dellinger EP et al. Definition of the role of *Enterococcus* in intra-abdominal infection. *Surgery* 1995;118:716-721.
 - 13. Barie PS. Emerging problems in gram-positive infections in the postoperative patient. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177 (suppl):S55-S64.
 - 14. Barie PS, Christou NV, Dellinger EP et al. Pathogenicity of the *Enterococcus* in surgical infections. *Ann Surg* 1990;212: 155-159.
 - 15. Weigelt JA, Easley SM, Thal ER et al. Abdominal surgical infection is lowered with improved perioperative *Enterococcus* and *Bacteroides* therapy. *J Trauma* 1993;34:579-584.
 - 16. Solomkin JS, Reinhart HH, Dellinger EP et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. *Ann Surg* 1996;233:303-315.
 - 17. Barie PS, Vogel SB, Dellinger EP et al. A randomized, double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intraabdominal infections. *Arch Surg* 1997;132:1294-1302.
 - 18. Okamoto MP, Chin M, Gill MA et al. Analysis of cefepime tissue penetration into human appendix. *Pharmacotherapy* 1991;11:353-358.
 - 19. Giannarelli H. Fourth generation cephalosporins in the antimicrobial chemotherapy of surgical infections. *Journal of Chemotherapy* 1999;11(6):486-93.
 - 20. Christou NV, Turgeon P, Wassef R et al. Management of intra-abdominal infections. *Arch Surg* 1996;131:1193-1201.

Correspondencia:

Dr. Fernando Molinar Ramos
Hospital de Especialidades del Centro
Médico Nacional "La Raza",
Seris y Zaachila s/n
Col. La Raza C.P. 02990
Tel.: 57-24-59-00, ext. 1000.