

## Tratamiento de las Infecciones Causadas por Bacilos Gram Negativos. Experiencia con Cefoperazona

Dra. Lina Bofill, Dr. Antonio Sibila,  
Dr. Jorge Murillo, Dr. Manuel Guzmán,  
Dr. Raúl Isturiz, Dr. Oswaldo Carmona

### RESUMEN

Se trataron 19 pacientes con diversas infecciones causadas por bacilos Gram negativos, todos ellos sensibles a la cefoperazona. El régimen utilizado fue de 4 grms. diarios por vía endovenosa, repartidos en dos dosis, por un mínimo de 5 días. Se diagnosticaron: infección de herida operatoria 6, osteomielitis 4, sepsis de origen intra-abdominal 2, infección de piel y tejidos blandos 1, sepsis de origen en el tracto urinario 1, neumonía nosocomial 1, peritonitis en diálisis peritoneal ambulatoria continua (D. P.A.C.) 1, úlcera crónica de miembro inferior 1, bacteriemia 1, sepsis en anemia drepanocítica 1. Todos los microorganismos aislados fueron sensibles *in vitro* a la cefoperazona: *Pseudomonas aeruginosa* 9, *Enterobacter spp* 6, *Klebsiella pneumoniae* 5, *Escherichia coli* 3, *Proteus mirabilis* 1, *Acinetobacter calcoaceticus* variedad *anitratus* 1, *Salmonella enteritidis* 1, *Providencia rettgeri* 1. Hubo respuesta clínica favorable (cura) en el 84% y bacteriológica en el 74% de los casos. Tres pacientes (12%) presentaron como único efecto colateral reacción tipo disulfiram con la ingesta concomitante de alcohol durante el tratamiento; 4 pacientes presentaron dolor local durante la administración endovenosa en ausencia de flebitis. La cefoperazona es una droga potencialmente útil en el tratamiento de infecciones causadas por bacilos Gram negativos incluyendo a la *Pseudomonas aeruginosa*.

### SUMMARY

A total of 19 patients with different infections caused by Gram negative bacilli all sensitive to cefoperazone were treated. The patients received a total of 4 grms. of cefo-

perazone per day, intravenously, at 12 hours intervals. A total of 27 strains were isolated: *Pseudomonas aeruginosa* 9, *Enterobacter spp* 6, *Klebsiella pneumoniae* 5, *Escherichia coli* 3, *Proteus mirabilis* 1, *Acinetobacter calcoaceticus var. anitratus* 1, *Salmonella enteritidis* 1, *Providencia rettgeri* 1. The infections were distributed as follows: surgical wound infections 6, osteomyelitis 4, intraabdominal sepsis 2, skin and soft tissue infection 1, peritonitis during chronic ambulatory peritoneal dialysis 1, chronic leg ulcer 1, bacteremia 1, sepsis in a patient with sickle cell anemia 1. Overall, treatment achieved a satisfactory clinical response in 84% of patients and a microbiological response in 74% of the infections. Side effects were: 3 patients developed a disulfiram like reaction after alcohol ingestion during therapy with cefoperazone, and 4 patients complained of pain during intravenous administration without clinical evidence of phlebitis. These results suggest that cefoperazone can be used for the treatment of infections caused by Gram negative bacilli susceptible to the drug.

### INTRODUCCION

La cefoperazona es una cefalosporina de tercera generación para uso parenteral únicamente. Posee un amplio espectro de actividad antimicrobiana *in vitro* sobre microorganismos Gram positivos y Gram negativos aeróbicos, incluyendo la *Pseudomonas aeruginosa* y algunas bacterias anaeróbicas (1,2). Esta droga beta-lactámica posee una vida media prolongada que permite su administración cada 12 horas (3). Además, es resistente a las beta-lactamasas *in vitro* (4), siendo a su vez un pobre inductor de las mismas (5,6). Su mecanismo de excreción principal es biliar (75% aproximadamente), alcanzando así altas concentraciones a nivel de la bilis (7). En el presente estudio comunicamos nuestra experiencia terapéutica con cefoperazona como droga única en el tratamiento de infecciones moderadas o severas causadas por bacilos Gram negativos.

Unidad de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital Vargas de Caracas y Laboratorio de Microbiología Hospital Privado Centro Médico de Caracas.

**MATERIALES Y METODOS**

Diecinueve (19) pacientes adultos fueron tratados por infecciones de origen diverso causadas por bacilos Gram negativos sensibles a la cefoperazona, utilizada como droga única. Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes cuyas infecciones no habían respondido a tratamientos antimicrobianos previos y que demostraran ser sensibles a la cefoperazona. Se excluyeron a todos los pacientes quienes posterior a la evaluación clínica fueron considerados terminales, mujeres embarazadas o lactando, y pacientes alérgicos a la penicilina o cefalosporinas cuya manifestación fuera la anafilaxis. Todos los pacientes fueron evaluados por uno o más de los autores en el Hospital Vargas de Caracas (16 pacientes) y en el Centro Médico de Caracas (3 pacientes).

El diagnóstico microbiológico se realizó mediante la toma de secreciones y material purulento para ser coloreado por el método de Gram y cultivado en medios aeróbicos y anaeróbicos, siguiendo los procedimientos de laboratorio habituales. Se repitieron los cultivos de todos los pacientes durante y al final del tratamiento. Se determinó la sensibilidad de los microorganismos utilizando discos impregnados con 75 µgm de cefoperazona según la técnica descrita por Bauer, Kirby y colaboradores (8) y se consideró que un germen era sensible si el halo de inhibición alrededor del disco era igual o mayor de 21 mm de diámetro.

La cefoperazona, gentilmente donada por los laboratorios Pfizer de Venezuela, fue administrada a todos los pacientes a razón de 2 grms cada 12 horas por vía endovenosa, previamente diluida en 50 cc de solución fisiológica o glucosada y en un tiempo promedio de 30 minutos. Durante el período de tratamiento, los pacientes fueron evaluados diariamente con el fin de observar la evolución clínica. Los efectos colaterales se evaluaron mediante controles seriados de hematología completa, plaquetas, urea, creatinina, pruebas de función hepática (tiempo y actividad de la protrombina, aminotransferasas) y exámenes de orina.

Se consideró curación clínica a la desaparición de los signos y síntomas de la infección. Desde el punto de vista bacteriológico la curación fue la desaparición del germen inicial. La falla terapéutica se estableció cuando persistían los síntomas, la fiebre o las secreciones purulentas. La falla bacteriológica fue la persistencia del germen y la superinfección la aparición de un nuevo microorganismo.

**RESULTADOS**

Se trataron 10 pacientes adultos (14 hombres y 5 mujeres) con infecciones ocasionadas por bacilos Gram negativos, todos ellos sensibles a la cefoperazona. Las edades de los pacientes oscilaron entre 23 y 79 años. En la tabla 1 se pueden apreciar las características de cada uno de los pacientes en cuanto a la naturaleza de la infección, diagnóstico clínico y microbiológico, enfermedad subyacente, evolución clínica y efectos colaterales.

**TABLA 1**

PACIENTE	TIPO DE INFECCION	ENFERMEDAD SUBYACENTE	GERMEN AISLADO	RESPUESTA CLINICA	RESPUESTA BACTERIOLOGICA	EFFECTOS COLATERALES
1	Sepsis	Infección del tracto urinario. Diabetes	Klebsiella pneumoniae	cura	cura	No
2	Osteomielitis	Diabetes	Klebsiella pneumoniae	cura	cura	Amputación por US. Buena respuesta clínica
3	Úlcera crónica por US	enfermedad vascular periférica	Pseudomonas aeruginosa	cura	cura	Efecto tipo disulfiram
4	osteomielitis de cráneo	post-quirúrgica	Pseudomonas aeruginosa	falta	falta	Dolor local
5	Herida externa	post-quirúrgica	Pseudomonas aeruginosa	cura	falta	persistencia de cultivos positivos. Buena respuesta clínica
6	Herida externa	post-quirúrgica	Pseudomonas aeruginosa	cura	cura	Efecto tipo disulfiram. Requiere limpieza quirúrgica
7	herida en columna cervical	post-quirúrgica	Proteus mirabilis. Enterobacter cloacae. Pseudomonas aeruginosa	cura	cura	Dolor local
8	Herida en columna lumbar		Escherichia coli. Pseudomonas aeruginosa	cura	cura	Dolor local
9	Furunculitis	Diabetes. DMAC	Pseudomonas aeruginosa	cura	cura	No
10	Osteomielitis	post-quirúrgica	Escherichia coli	cura	falta	Limpieza y curataje

**TABLA 1 (CONTINUACION)**

PACIENTE	TIPO DE INFECCION	ENFERMEDAD SUBYACENTE	GERMEN AISLADO	RESPUESTA CLINICA	RESPUESTA BACTERIOLOGICA	EFFECTOS COLATERALES
11	Osteomielitis	Diabetes	Pseudomonas aeruginosa	cura	cura	Efecto tipo disulfiram
12	Bacteriemia	Exploración de colon	Enterobacter aerogenes	cura	cura	No
13	Neumonía nosocomial	Cardiopatía isquémica. Insuficiencia Cardíaca	No hubo crecimiento	cura	cura	Fallece por causas no relacionadas a la infección
14	Osteomielitis y tejidos blandos	Ninguna	No hubo crecimiento	cura	cura	Limpieza quirúrgica
15	Piel y tejidos blandos	post-quirúrgica	Escherichia coli. Enterobacter aerogenes. Klebsiella pneumoniae	cura	cura	No
16	Sepsis	Anemia drepanocítica	Salmonella enteritidis	cura	cura	No
17	Sepsis	Herida abdominal por arma de fuego	Enterobacter aerogenes. Klebsiella sp. Acinetobacter calcoaceticus var. antraxus	falta	falta	Fallece por complicaciones de sepsis *
18	Piel y tejidos blandos	Leucemia leucocítica aguda	No hubo crecimiento	cura	cura	No
19	Sepsis origen abdominal	Diabetes. Insuficiencia vascular	Pseudomonas aeruginosa. Providencia rettgeri. Klebsiella pneumoniae	falta	falta	Dolor local. Fallece por sepsis.

## TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES CAUSADAS POR BACILOS GRAM NEGATIVOS

En el 90% (17/19) de los casos se hizo diagnóstico microbiológico de la infección. El germen infectante en 5 de las infecciones de heridas quirúrgicas fue la *Pseudomonas aeruginosa* que, a su vez, fue el germen más frecuentemente aislado en asociación o no de otros bacilos Gram negativos. El resto de los microorganismos aislados fueron enterobacterias; 5 pacientes presentaron como enfermedad asociada Diabetes mellitus. Dos de ellos presentaron como complicaciones vejiga neurogénica e insuficiencia renal crónica terminal en diálisis peritoneal ambulatoria continua, respectivamente. Un paciente con úlcera crónica de miembro inferior e infección asociada presentaba enfermedad vascular periférica como enfermedad condicionante. Un paciente inmunosuprimido con leucemia linfocítica aguda desarrolló infección de piel y tejidos blandos; 6 pacientes cuya enfermedad requería de tratamiento quirúrgico desarrollaron infección de la herida operatoria, uno de ellos presentó osteomielitis secundaria a una intervención quirúrgica de la tibia.

Los resultados del tratamiento con cefoperazona se aprecian de igual forma en la tabla. La respuesta clínica (resolución de los signos y síntomas de infección) se observó en 16 de los 19 pacientes (84%) y la erradicación bacteriológica (eliminación del germen) se obtuvo en 14 de los 19 pacientes (74%). Tres pacientes fallecieron, 2 de ellos por complicaciones de sepsis generalizada (pacientes 17 y 19).

Los efectos colaterales relacionados con la administración de la droga fueron: dolor local en 4 pacientes durante la administración de la droga en ausencia de flebitis. En 4 pacientes se desarrolló el efecto tipo disulfiram con la ingesta concomitante de alcohol durante el tratamiento.

### DISCUSION

La cefoperazona es una cefalosporina de tercera generación efectiva para el tratamiento de infecciones de diverso origen ocasionadas por bacilos Gram negativos susceptibles a la droga. Esta experiencia ha sido demostrada en pacientes con infección del tracto respiratorio inferior (9), infección urinaria (10), infecciones cutáneas (11), infecciones intraabdominales (12), infecciones obstétrico-ginecológicas (13), infecciones en pacientes con cáncer, incluyendo pacientes neutropénicos (14) y en grandes estudios multicéntricos de tratamiento de infecciones bacterianas severas en adultos y niños, hechos en forma cooperativa en Europa, América Latina incluyendo a Venezuela y Australasia (15,16,17,18). También su efectividad ha sido evaluada y demostrada en forma comparativa con diversos esquemas terapéuticos: 1. Cefamandol y aminoglicósidos respectivamente en el tratamiento de infecciones urinarias (10). 2. Cefamandol más gentamicina y clindamicina más gentamicina, respectivamente, en el tratamiento de infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis y apendicitis (19). 3. Cefamandol y tobramicina en el tratamiento de infecciones severas por bacilos Gram negativos (20).

En el presente estudio se obtuvo una respuesta clínica favorable (cura terapéutica) en 16 de los 19 pacientes (84%) y con erradicación bacteriológica en el 74% de ellos, resultados que confirman la experiencia de los estudios previamente realizados. Queremos hacer notar que de los 9 pacientes infectados con *Pseudomonas aeruginosa* sola o en combinación con otros microorganismos, 7 curaron favorablemente (cura terapéutica). El paciente que desarrolló osteomielitis del cráneo y que no respondió al tratamiento, sólo recibió la droga por 8 días. Este corto periodo de administración, podría explicar en parte la ausencia de respuesta a la droga. Por otra parte, el paciente que desarrolló sepsis generalizada polimicrobiana (en donde se se aisló *Pseudomonas aeruginosa*), falleció a los 7 días de tratamiento por falla múltiple de sistemas.

Excepto por 4 pacientes que presentaron dolor local durante la infusión de la cefoperazona, el resto toleraron bien la droga por vía endovenosa; 4 pacientes presentaron reacción tipo disulfiram cuando ingirieron alcohol durante el periodo de tratamiento, efecto descrito anteriormente (21), y plantea la necesidad de instruir a los pacientes tratados en forma ambulatoria de abstenerse de ingerir bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

Los resultados publicados en la literatura general y nuestra experiencia, aunque limitada, soportan el uso de la cefoperazona en el tratamiento de infecciones serias causadas por bacilos Gram negativos sensibles (incluyendo a los pacientes neutropénicos) y de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* por ser una droga bien tolerada, altamente efectiva y libre de efectos colaterales importantes.

### BIBLIOGRAFIA

- 1 Jones, R. N., Barry, A.: Cefoperazone: A Review of its Antimicrobial Spectrum, Beta-lactamase Stability, Enzyme Inhibitor, and other in vitro Characteristics, *Rev. infect. Dis.* 6 (suppl), 8108-126, 1983.
- 2 Kaye, D.; Kobasa, W.; Kaye, K.: Susceptibilities of Anaerobic Bacteria to Cefoperazone and other Antibiotics, *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 17:957-960, 1980.
- 3 Cefoperazone Sodium (Cefobid). The Medical Letter, 29:29-30, 1983.
- 4 Matsubara, N.; Minami, S.; Murakami, T. et al.: In vitro Antibacterial Activity of Cefoperazone (T-1551), a New Remisynthetic Cephalosporin, *Antimicrob. Ag. Chemother.* 16: 731-735, 1979.
- 5 Minami, S.; Yotsuji, Q.; Inoue, M. et al.: Induction of Beta-lactamase by Various Beta-lactam Antibiotics in *Enterobacter cloacae*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 18:362-365, 1979.
- 6 Gootz, I. D.; Sanders, C. C.: Characterizations of Beta-lactamase Induction in *Enterobacter cloacae*, *Antimicrob. Ag. Chemother.* 23:91-97, 1973.
- 7 Shimizu, K.: Cefoperazone: Absorption, Excretion, Distribution and Metabolism, *Clin. Ther.* 3 (Suppl): 80-79, 1980.
- 8 Bauer, A. N.; Kirby, W.; Sherris, J. C.; Tenckhoff, M.: Antibiotic Susceptibility Testing by Standardized Single Disc Method, *Amer. J. Clin. Path.* 45:493, 1966.

LINA BOFILL y Cols.

- 10 Gardner, W. G. Multicentered Clinical Evaluation of Cefoperazone for the treatment of lower Respiratory Tract Infections. *Rev Infect Dis* 5: (Suppl 1) S137, 1983.
- 10 Liu, T. M., Jr.; Tan, J. S.- Cefoperazone for the Treatment of Acute Urinary Tract Infection: Multicentered Comparative and Noncomparative Studies. *Rev Infect Dis*, 5:(Suppl 1) S145, 1983.
- 11 Rosenburg, E. W.- Use of Cefoperazone in the Empiric Treatment of Serious Skin Infections. *Rev Infect Dis*, 5: (Suppl 1) S161, 1983.
- 12 Nichols, R. L.- Empiric Antibiotic Therapy for Intraabdominal Infections. *Rev Infect Dis*, 5: (Suppl 1), S90, 1983.
- 13 Strausbaugh, L. J.; Llorens, A. S.- Cefoperazone Therapy for Obstetric and Gynecologist Infections. *Rev Infect Dis*, 5: (Suppl 1) S104, 1983.
- 14 Dohyar, H.; Fainstein, Y.; Ething, L.; Dodey, G.- Cefoperazone for the Treatment of Infections in Patients with Cancer. *Rev Infect Dis*, 5: (Suppl 1) S181, 1983.
- 15 Gordon, A. J.; Pifferoen, M.- Cefoperazone Sodium in the Treatment of Serious Bacterial Infections in 2100 Adults and Children: Multicentered Trials in Europe, Latin America, and Australasia. *Rev Infect Dis*, 5: (Suppl 1) S188, 1983.
- 16 Carmona, O.; Henao, O.; Carvajal, A.; Gallegos, B. y col.- Eficacia Clínica de la Cefoperazona asociada a Tinidazol en el Tratamiento de Infecciones Mixtas en Adultos. *Arch Ven Farm y Terap*, 6:185, 1987.
- 17 Cohen, M. S.; Washton, H. G.; Baranco, S. F. et al.- Multi-center Trial of Cefoperazone Sodium in the United States. *Am J Med*, 76:35, 1984.
- 18 Carmona, O.; Henao, L.; Carvajal, A.; Gallegos, B. y col.- Eficacia Clínica de la Cefoperazona. Estudio multicéntrico en infecciones variadas. *Arch Ven Farm y Terap*, 6:189, 1987.
- 19 Baird, I. M.- Multicentered Study of Cefoperazone for Treatment of Intraabdominal Infections and Comparison of Cefoperazone with Cefamandole and Clindamycin plus Gentamicin for Treatment of Appendicitis and Peritonitis. *Rev Infect Dis*, 5: (Suppl 1) S165, 1983.
- 20 Warren, J. W.; Miller, E. H.; Fitzpatrick, B. Di Franco, D. E.; Caplan, E. S. et al.- A Randomized Controlled Trial of Cefoperazone vs. Cefamandole-Tobramycin in the Treatment of Putative, Severe infections with Gram Negative Bacilli. *Rev Infect Dis*, 5: (Suppl 1) S173, 1983.
- 21 Portier, H.; Chalopin, J. M.; Freysz, M.; Tanter, Y.- Interaction Between Cephalosporins and Alcohol. *LANCET* 2:263, 1980.