

Piperacilina Sódica Inyectable en el Tratamiento de Infecciones en niños de 1 a 12 años

Hugo Trujillo *
Alvaro Bustos **
Hernando Gómez ***
Octavio Osorio ***
Pedro E. Flórez ***
Eleázar Cataño ***
Gloria Isabel Mejía de Rodríguez ****
Carmen Tulia Zapata ****

Resumen

En el presente estudio se administró piperacilina sódica a 15 niños con infecciones diversas incluyendo neumonía, bronconeumonía, empiema, celulitis, osteomielitis, impétigo, infección urinaria, etc. Se aislaron 18 cepas bacterianas: 8 *Staphylococcus aureus* cuya concentración inhibitoria mínima (CIM) varió entre 8 y 256 mcg/ml. y la concentración bactericida mínima (CBM) entre 16 y 502 mcg/ml., 3 *E. coli* con CIM entre 32 y 256 mcg/ml. y CMB entre 64 y 256 mcg/ml,

* Investigador del CIB - Profesor de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

** Investigador CIB.

*** Médicos Hospital Municipal Cruz Roja - Medellín. Los Doctores Osorio, Flórez y Cataño son profesores de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín Colombia.

**** Técnicas de Laboratorio del CIB.

Corporación Investigaciones Biológicas (CIB), Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina Universidad Pontificia Bolivariana (UPB), Hospital Municipal Cruz Roja, Medellín.

Solicitud de separatas al Doctor Hugo Trujillo
Apartado Aéreo No. 7378
Medellín, Colombia.

2 *Proteus mirabilis* con CIM de 16 y 64 mcg/ml., y CMB de 32 y 128 mcg/ml. 2 *S. pyogenes* con CIM de 0.12 mcg/ml, y CMB de 0.12 y 0.50 mcg/ml., 1 *S. pneumoniae* con CIM de 0.25 mcg/ml y CBM de 0.50 mcg/ml., 1 *H. influenzae* con CIM y CBM de 0.50 mcg/ml. y 1 *Klebsiella pneumoniae* con CIM y CBM de 1.024 mcg/ml.

La piperacilina fué administrada en una dosis promedio de 177 mg/kg/día por vía intravenosa en todos los casos, pero en 7 de ellos se terminó la terapia por vía intramuscular.

La tasa de curación clínica obtenida fué de 94% con un 70.5% de erradicación bacteriológica, 17.6% de persistencia y 11.7% (2 casos) con resultado indeterminado por imposibilidad de efectuar cultivo bacteriano post-tratamiento. Simultáneamente se efectuó un estudio farmacocinético del antibiótico, encontrándose una concentración sérica promedio de 136.8 mcg/ml. a los 15 minutos después de la aplicación de 50 mg/kg. de piperacilina intravenosa y de 3 mcg/ml. a las 4 horas de la inyección. En la orina la concentración promedio fué de 3.412 mcg/ml. en la primera hora y de 4.475 mcg/ml. entre la segunda y la sexta horas después de la inyección.

La piperacilina fué bien tolerada y no se presentaron efectos colaterales de importancia.

Palabras Claves: Piperacilina, Infecciones pediátricas, sensibilidad bacteriana.

Summary

Sodic Piperacillin was administered to fifteen children with infections including: bronchopneumonia, empiema, cellulitis, osteomyelitis, impetigo, urinary infection, and others.

Eighteen bacterial colonies were isolated: 8 staphylococcus aureus, 3 E Coli, 2 proteus mirabilis, 2 S Pyogenes, 1 S pneumoniae, 1 H influenzae and 1 Klebsiella pneumoniae. The dosage was: 117 mg/kg/day, I.V. In 7 cases the therapy was finished via I.M.

Clinical cure was obtained in 94% of cases with 70.5% bacterial eradication, 17.6% of persistence and 11.7% not followed post-treatment. Pharmacokinetics of the drug was studied.

Tolerance to this medication was very good. No important collateral effects were observed.

Key Words:

Piperacillin, pediatrics infections. Bacterial sensitivity

Introducción

La piperacilina sódica es una nueva aminobenzilpenicilina semisintética para administración parenteral. Posee amplio espectro de actividad contra una gran variedad de bacterias gram negativas incluyendo enterococos y anaerobios, entre ellos los bacteroides. Además, la piperacilina es activa contra muchas cepas de enterobacterias y pseudomonas que son resistentes a ampicilina, carbenicilina y a los aminoglucósidos. (1), (2)

Los objetivos del presente estudio fueron

- a. Determinar la eficacia, seguridad y tolerancia de la piperacilina sódica administrada por vía parenteral para el tratamiento de niños de 1 a 12 años con infecciones causadas por bacterias susceptibles.
- b. Determinar las propiedades farmacocinéticas de una dosis única intravenosa de piperacilina en pacientes pediátricos.

Material y Métodos

Se estudiaron 15 pacientes de 1 a 12 años de edad con infecciones bacterianas comprobadas. El peso de dichos pacientes fluctuó entre 6,5 y 43 kg. La piperacilina sódica en infecciones graves fué administrada en dosis de 200 a 300 mgs. por kilogramo, por día, dividida en 4 dosis intravenosas. En las infecciones urinarias se administró en dosis intravenosas de 100 a 195 mgs. por kilo, por día. Cada dosis intravenosa se aplicó en el lapso de 30 minutos. En 7 pacientes el antibiótico fué administrado intramuscular, en los últimos días del tratamiento, a las mismas dosis que las utilizadas por vía intravenosa. Antes del tratamiento, durante éste y al final, se practicaron estudios hematológicos, hepáticos y renales para la evaluación de los efectos secundarios.

Para la evaluación bacteriológica, en todos los casos se tomaron muestras para coloración de Gram y cultivo para identificación del germen causal, antes de la iniciación del tratamiento, durante éste y al final del mismo. Para determinar la susceptibilidad a la piperacilina se usó el método de difusión del disco de Kirby-Bauer³ empleando discos de 100 mcg. La concentración inhibitoria mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM) fueron determinadas por microtitulación en caldo de Mueller-Hinton.⁽⁴⁾

Para la dosificación de los niveles séricos y urinarios de piperacilina se usó la técnica del micrométodo con *Sarcina Lutea* ATCC9341 y las muestras de sangre se tomaron antes de la inyección intravenosa del antibiótico y posteriormente a los 15 minutos, 30 minutos, una hora, dos horas, tres horas y 4 horas. Los especímenes de orina fueron tomados de 0 - 1 hora y de 2 - 6 horas después de la aplicación de la droga (5).

Resultados

En la Tabla No. 1 se aprecian los diagnósticos clínicos en los 15 pacientes incluidos en la serie así como las bacterias aisladas con sus correspondientes CIM, CBM y halos de susceptibilidad. Cabe destacar que la CIM de piperacilina fué menor de 64 mcg/ml. en 12 bacterias, de 128 mcg/ml. en 3, de 256 mcg/ml. en dos y de 1.024 mcg/ml. en una. En todos los casos la CBM fué igual o una dilución más alta que la CIM, excepto en uno en el cual fué 4 veces mayor.

En la Tabla No. 2 se observan los resultados de la evaluación clínica y bacteriológica del tratamiento con piperacilina. Desde el punto de vista clínico se puede destacar el hecho de que un total de 17 episodios infecciosos diagnosticados en los 15 niños incluidos en el estudio, 16 (94%) fueron curados y sólo en 1 (6%) hubo fracaso terapéutico. La evaluación bacteriológica mostró erradicación de la bacteria causal en 12 (70,5%), persistencia en 3 (17,6%) y en 2 (11,7%) no fué posible la evaluación por la dificultad de obtener material para el cultivo después del tratamiento. En éstos dos casos, el uno de empiema por neumococo y *E. coli* y el otro de absceso hepático por anaerobio, se obtuvo curación clínica y radiológica.

TABLA No.1

Susceptibilidad de las bacterias por los Métodos de Kirby y Bauer, CIM

Pte.No	Bacteria	Enfermedad	CIM mcg/ml	CBM mcg/ml	Discom
1	S. Aureus	Neumonía	8	16	24
2	S. Aureus	Osteomielitis	8	16	18
5	S. Aureus	Impétigo	16	32	18
6	S. Aureus	Celulitis	16	32	18
7	S. Aureus	Piodermitis	128	256	18
12	S. Aureus	Conjuntivitis	16	16	18
16	S. Aureus	Impétigo	128	256	14
17	S. Aureus	Celulitis	256	502	16
8	E. Coli	Inf. Urinaria	128	256	12
9	E. Coli	Empiema	32	64	26
11	E. Coli	Infec. Urinaria	256	256	16
13	Proteus Mirabilis	Otitis	16	32	34
16	Proteus Mirabilis	Otitis	64	128	30
17	S. Pyogenes	Celulitis	0.12	0.5	27
18	S. Pyogenes	Celulitis	0.12	0.12	27
9	S. Pneumoniae	Empiema	0.25	0.5	28
15	H. Influenzae	Bronconeumonía	0.5	0.5	28
12	Klebsiella	Balanitis	1.024	1.024	6

Los resultados del estudio farmacocinético se aprecian en las Tablas Nos. 3 y 4. Las concentraciones pico se observan a los 15' después de la aplicación intravenosa de 50 mg/kg del antibiótico, con un promedio en sangre de 136.8 mcg/ml. A las 4 horas, la concentración promedio fué de 3 mcg/ml. Las concentraciones urinarias medias del antibiótico fueron de 3.412 mcg/ml. en la primera hora y de 4.475 mcg/ml. de 2 a 6 horas después de la inyección de la droga.

No se observaron efectos secundarios clínicos adversos durante el tratamiento. En cuanto a los exámenes de laboratorio, se presentaron efectos colaterales ocasionales y leves, con alteraciones transitorias en las pruebas de control: en 4 instancias se observó moderada elevación de transaminasas, en 3 casos hubo discreta trombocitopenia, leucocitosis en 2, neutropenia en 1 y hematuria microscópica en 1. La tolerancia local a la aplicación intravenosa e intramuscular de la droga fué buena. No se observaron flebitis ni induraciones venosas o musculares y el dolor, cuando se presentó, fué de carácter leve.

TABLA No 2

Resultados clínicos y bacteriológicos de 15 niños tratados con
 Piperacilina sódica inyectable

CASO No.	SEXO	EDAD (AÑOS)	PESO (KG)	DOSIS PIPERACICLINA (mg / kg)	DIAGNOSTICO	GERMEN	RESULTADO CLINICO	RESULTADO BACTERIOLOGICO
1	M	6	19.5	51	NEUMONIA	S. Aureus	Curación	Erradicación
2	M	7	20	200	OSTEOMIELITIS	"	"	"
5	F	8	13	200	IMPETIGO	"	"	"
6	M	9	22	218	CELULITIS	"	"	"
7	M	1.9	12	200	PIODERMITIS	"	"	"
8	M	1	6.6	100	INF. URINAR.	E. Coli	"	"
9	F	2	7.8	200	EMPIEMA	S. pneumoniae E. Coli	"	Indeterminado
11	M	2.6	8.7	150	PIELONEFRITIS	E. Coli	"	Erradicación
12	M	1.6	6.5	50	BALANITIS	Klebsiella	"	Persistencia
					CONJUNTIVITIS	S. Aureus	"	Erradicación
13	M	1	8.8	200	OTITIS	Proteus mirabilis	"	Reducción acentuada
15	F	1.5	9.8	200	BRONCONEUMONIA	H. influenzae	"	Erradicación
16	M	1.5	8	300	OTITIS MEDIA	Proteus mirabilis	Fracaso	Persistencia
					IMPETIGO	S. aureus	Curación	Erradicación
17	M	9	18	300	CELULITIS	S. aureus S. pyogenes	"	"
18	F	5	16	200	CELULITIS	S. pyogenes	"	"
14	M	12	43	195	ABCESO HEPAT'	Clostridium sp.	"	Indeterminado
TOTALES		69.10	219.7	2.664				
M: 11 (73.3o/o)		R: 1-12	R: 6.5-43	R: 50-300		CURACION: 16 (94o/o)	ERRADICACION: 12 (70.5o/o)	
M: 4 (26.6o/o)		X̄: 4,61	X̄: 14,65	X̄: 177,6		FRACASO: 1 (6o/o)	PERSISTENCIA: 3 (17.6o/o)	
							INDETERMINADO: 2 (11.7o/o)	

Tabla No 3

Concentración de Piperacilina en sangre mcg / ml
 después de administración de 50 mg/kg vía I.V.

PteNo	0'	15'	30'	60'	2h	3h	4h
7	0	145	90	30	15	5	0
8	0	126	100	60	22	10	6
J.M.	0	132	90	34	14	4	2
12	0	105	66	54	26	12	4
14	0	120	78	55	15	7	0
17	0	210	123	50	10	9	7
18	0	120	81	50	30	4	2
Promedio		136.8	89.7	47.5	18.8	7.1	3

TABLA No 4

Concentración de Piperacilina en orina mcg/ml
 después de administración de 50 mg/kg vía I.V.

Pte. No	Volumen cc	0.1 h	Volumen cc	2-6 h
12	55	7.600	70	3.000
14	70	3.250	90	7.400
17	70	1.300	100	7.000
18	20	1.500	150	5.000
Promedio:		3.142		4.475

Discusión

Cinco de las 8 cepas de *S. aureus* aisladas durante el estudio tuvieron una CIM de piperacilina de 16 mcg/ml. En una investigación previa in vitro (2), 90% tuvieron $CIM \leq 16$ mcg/ml.; otros autores encontraron los siguientes porcentajes: 93% (6), 100% (7), y 70% (8). La piperacilina fué muy activa para otros cocos gram-positivos. La CIM de 0.12 mcg/ml. y 0.25 mcg/ml. hallada para *S. Pyogenes* y *S. pneumoniae* respectivamente, es similar a la reportada en la literatura (6,7).

En este estudio, la CIM de cada una de las tres cepas de *E. Coli* fué de 32 mcg/ml., 128 mcg/ml. y 256 mcg/ml. La CIM de 2 cepas de *P. Mirabilis* fue de 16 mcg/ml. y 64 mcg/ml. La de *H. Influenzae* fué de 0.5 mcg/ml. En un estudio in vitro previo hallamos 90% de *E. coli* sensibles a 128 mcg/ml. y 90% de *Proteus mirabilis* sensibles a 64 mcg/ml. (2). Otros autores observaron que el 50% de las cepas de *E. coli* eran sensibles a 8 mcg/ml y 90% a 250 mcg/ml, (9) 98% de *P. mirabilis* a 0.8 mcg/ml y 100% de *H. influenzae* a 0.1 mcg/ml.

Se observó una tasa de curación clínica de 94.1% con un 70.5% de erradicación bacteriológica. Otros autores reportan 87% a 91% de curaciones clínicas y 65% a 85% de erradicación bacteriológica. (11,12).

En este estudio 3 pacientes con infecciones por *S. aureus* con una CIM de 128 mcg/ml. en 2 de ellos y de 256 mcg/ml. en el otro, curaron clínica y bacteriológicamente. Las dos primeras son explicables porque con dosis de piperacilina de 50 mg/kg cada 6 horas se alcanzan concentraciones plasmáticas iguales o superiores a 128 mcg/ml. El tercero podría explicarse por una mayor concentración tisular del antibiótico. La curación de una paciente con infección urinaria por *E coli* con una CIM de 256 mcg/ml. se debe a la elevada concentración que alcanza la piperacilina en la orina. El otro caso de infección urinaria por *E. coli* con CIM de 128 mcg/ml., presentó cuatro controles de urocultivo negativos y uno positivo después del tratamiento, por lo cual se consideró como reinfección. El único paciente que no curó ni clínica ni bacteriológicamente presentaba una otitis supurada por *P. mirabilis* sensible, lo cual sugiere poca penetración del antibiótico en el lugar de la infección.

Los resultados del estudio farmacocinético son similares a los reportados en la literatura para el caso de los pacientes adultos (1), (11), con promedio pico de concentración plasmática a los 15 minutos después de la administración intravenosa y altas concentraciones urinarias del antibiótico desde la primera hasta la sexta hora.

De acuerdo a la literatura, la piperacilina es bien tolerada local y sistemáticamente (1). Nosotros también encontramos una aceptable tolerancia local a la inyección intravenosa e intramuscular, pues solamente en 10 instancias se observó dolor ligero. Las alteraciones halladas en los controles de laboratorio son semejantes a las ya descritas con otras penicilinas (12) y en general fueron leves y transitorias.

En conclusión, la piperacilina es una nueva penicilina semisintética de amplio espectro, eficaz para el tratamiento de infecciones diversas, segura y bien tolerada en su administración intravenosa e intramuscular en pacientes pediátricos.

Agradecimientos

A los Doctores Hernando Gómez Prada, médico Jefe del Hospital Municipal Cruz Roja, David Halpert, Jefe del Departamento de Pediatría del Hospital General, Norman Harry, Jefe del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina UPB Enrique Urdaneta Holguín y Alvaro Casallas de Laboratorios Cyanamid de Colombia S.A., por su colaboración.

REFERENCIAS

1. Piperacillin Sodium. Protocol No. 7852. Phase II. Pediatrics Cyanamid Co. U.S.A. New York June 1978
2. Agudelo N. Trujillo H.: In vitro study of Piperacillin. A new semisynthetic penicillin, Piperacillin, Investigación Médica Internacional. Vol.6 No. 3,1979. Pag. 264-270.
3. Bauer, A.W. Kirby, J.C. Sherris and M. Turk: Antibiotic susceptibility testing by a standard single disc method. Am. J. Clind. Pathol. 45: 495-496. 1966
4. Ericsson H. M. and Sherris J.C.: Acta Pathologica et Microbiologica Scandinava Sect. B. Suppl. 217, 1971.
5. Simon H. J. and Yin E. J.: Microbiossay of antimicrobial agent. Applied Microbiology 19, 573. 1970.
6. FU, K.P., H.C., Neu; Piperacillin, a new penicillin active against many bacteria resistant to other penicillins. Antimicrobial agents and chemotherapy 13: 358 - 367. 1978.
7. Verbist, L: In vitro study of piperacillin, a new semisynthetic penicillin with an unusually broad spectrum of activity. Antimicrob. Agents. and Chemotherapy 13 349-357, 1978.

8. Kuck, N. A. and Redin G. S.: In vitro and in vivo activity of Piperacillin, a new broad spectrum semisynthetic penicilin. *J. Antibiot.* 31: 1175-1182, 1978
9. Winston, D. J; D. Wang; L. S. Young; W, J, Martín and W. O. Hewitt: In vitro studies of piperacillin, a new semisynthetic penicillin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 13: 944- 450. 1978
10. De Schepper, P. J. T; Jandramaga, T. B; Gooding P. G. and Joy V. A: Piperacillin, a review of pharmacokinetic and clinical aspects, Abstract from the Italian Congress of Clinical Pharmacology, Taormina (Italy) 24-26 Nov. 1978.
11. Linglof T. O., O. Cars, and Folke Nordbrig: Piperacillin in the treatment of severe infections: Clinical evaluation and Pharmacokinetics in serum, wound fluid and subcutaneous tissue. *Current Chemotherapy and Infectious Disease Proceeding of the 11th. ICC and 19th. ICAAC. Boston-Mass. October, 1-5, 1979.*
12. Santos J. I; Wenerstrom, G.; Saxon, B.J.; Matsen, J. M. Use of Piperacillin as initial or supplanting therapy in serious bacterial infectious. *Current Chemotherapy and infectious Disease Proceedings of the 11th ICC and 19th ICAAC. Boston. Mass 1-5 Octubre. 1979*
13. Hewit, W. O., Murphy W. Winston D. Young L. : Comparative efficacy and toxicity of Piperacillin. Amikacin vs. Carbenicillin in Granulocytopenic patients. *Abstract ICAAC, 1980.*