

11227

104
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

ESTUDIO COMPARATIVO PARA EVALUAR LA EFICACIA
Y SEGURIDAD DE LA CEFTRIAXONA VS. CEFOTAXIMA
EN EL TRATAMIENTO DE LA NEUMONIA DEL
ADULTO ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DR. JUAN LUIS SAAVEDRA GOMEZ

ASESOR: DR. RAUL LOPEZ LEDESMA



MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. ARTURO ROBLES PARAMO.

Jefe del departamento de enseñanza e investigación del Hospital de Especialidades centro Médico la Raza.

DR. ALBERTO FRATI MUNARI.

Jefe de la división de Medicina Interna del Hospital de especialidades Centro Médico la Raza.
Profesor titular del curso de especialidad de Medicina Interna IMSS-UNAM.

DR. RAUL ARIZA ANDRACA.

Jefe del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza.

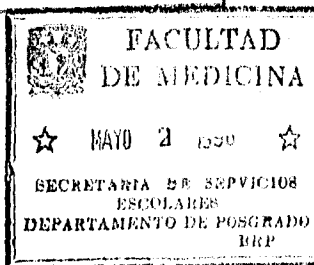
DR. RAUL LOPEZ LEDESMA.

Jefe del departamento de enseñanza e investigación del Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza.
Asesor de tesis.



hospital de especialidades

DIVISION DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION MEDICA



T E S I S P R E S E N T A D A P O R .

DR. JUAN LUIS SAAVEDRA GOMEZ.

Para obtener el diploma de especialista en
Medicina Interna.

A S E S O R E S .

DR. RAUL LOPEZ LEDESMA.

DR. ALBERTO FRATI MUNARI.

AGRADECIMIENTOS

CELIA Y AGUSTIN.

Amados padres, Gracias por haberme enseñado que sólo con esfuerzo y tenacidad se puede llegar lejos.

A MIS HERMANOS.

Aunque en la distancia. siempre estuvieron a mi lado.

ACELA.

Esposa amada, que con su cariño y paciencia, hace más facil y dulce el arduo camino de la vida.

A MIS MAESTROS.

Por el esfuerzo y tiempo que a mi dedicaron.

I N D I C E

- i.- Autoridades.
- ii.- Presentación.
- iii.-Agradecimientos.
- 1.- Título.
- 2.- Introducción.
- 3.- Objetivos.
- 4.- Planteamiento del problema.
- 5.- Hipótesis.
- 6.- Variables.
- 7.- Material y metodos.
- 7.- Diseño.
- 7.- Criterios de elección.
- 8.- Criterios de no inclusión.
- 8.- Criterios de exclusión.
- 9.- Métodos estadísticos
- 11.- Medicación en estudio.
- 11.- Dosificación y administración.
- 12.- Resultados.
- 13.- Discusión.
- 14.- Cuadro No 1 (enfermedades concomitantes).
- 15.- Cuadro No.2 (germenes aislados).
- 16.- Cuadro No 3 (aspectos económicos).
- 17.- Figura No 1 (Distribución por sexo).
- 18.- Figura No 2 (Germenes aislados).
- 19.- Figura No 3 (curva térmica).
- 20.- Figura No 4 (Frecuencia cardiaca).
- 21.- Figura No 5 (frecuencia respiratoria).
- 22.- Figura No 6 (fórmula blanca).
- 23.- Bibliografía.

T I T U L O

ESTUDIO PRELIMINAR COMPARATIVO, PARA EVALUAR LA EFICACIA Y
SEGURIDAD DE LA CETRIAXONA VS. CEFOTAXIMA EN EL TRATAMIENTO DE
LA NEUMONIA DEL ADULTO ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Las infecciones del arbol respiratorio, en el paciente adulto, se asocian con una alta tasa de morbi-mortalidad cuando no se diagnostican a tiempo, o bien no se tratan adecuadamente, por esta razón, se requiere que el tratamiento antibiótico que se administra a estos pacientes, sea el adecuado a la etiología del mismo para poder brindar el máximo beneficio al paciente, disminuyendo el riesgo. (1, 2, 3).

En la última década, las cefalosporinas de tercera generación, han tenido un rol importante en el tratamiento de las infecciones del aparato respiratorio inferior del adulto, sobretodo debido a los altos índices de curación y al excelente perfil de eficacia y seguridad. Su inusitada estabilidad y resistencia a la hidrólisis frente a las beta-lactamasas, hacen de estos compuestos un recurso de valor importante para el tratamiento de la neumonía del adulto. (4).

Las infecciones del arbol respiratorio en el adulto, se asocian a tasas elevadas de morbi-mortalidad, sobre todo cuando no se hace el diagnóstico ni el tratamiento oportuno. En general, se debe aceptar que el tratamiento de la neumonía ambulatoria del adulto, tiene mucho empirismo, sobre todo debido a la dificultad que existe para documentar la etiología con precisión. (1, 4, 6).

Las cefalosporinas de tercera generación tienen entre sus atributos, además de los ya mencionados, alcanzar concentraciones útiles terapéuticas prolongadas, lo que permite administrarlas hasta cada 24 hs, así como un amplio espectro antimicrobiano, situación que contribuye a disminuir la selección empírica de fármacos antimicrobianos para el tratamiento de la neumonía del adulto, ya que ese espectro incluye prácticamente más del 90 % de los patógenos potenciales. (7).

Se han publicado un gran número de estudios tratando de identificar la etiología de la neumonía, la mayoría concuerdan con la participación bacteriana que está representada en más del 85 % de los casos por: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, y *M. catarrhalis*, *S. Pyogenes* y ocasionalmente *S. aureus*. (1, 2, 3, 5, 6).

Las cefalosporinas tienen una excelente acción contra los gérmenes mencionados, y aún más cuando la neumonía es adquirida en la comunidad. Esta enfermedad observada como complicación intrahospitalaria o bien como una exacerbación en bronquitis o neumo-patas crónicas, es un campo de la patología pulmonar infecciosa, diferente en muchos aspectos clínicos, etiológicos y terapéuticos. (5, 7, 8).

El costo de estos antibióticos y los recursos humanos que se requieren para su administración son factores muy importantes a considerar cuando se trata de reducir el costo de tratamiento sin reducir el beneficio que el paciente reciba con el tratamiento.

OBJETIVOS

- 1.- Comparar la eficacia clínica y bacteriológica de ceftriaxona 1 gr. una vez al día contra cefotaxima 1 gr. 3 veces al día, en el tratamiento de la neumonia del adulto adquirida en la comunidad.
- 2.- Comparar la seguridad de la ceftriaxona contra la cefotaxima.
- 3.- Comparar el costo beneficio del tratamiento de ceftriaxona con cefotaxima.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ El uso de la ceftriaxona comparado con la cefotaxima,
nos brinda mayor seguridad y eficacia con menor costo?

HIPOTESIS

HIPOTESIS ALTERNATIVA

H1.- El uso de la ceftriaxona, en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, nos da mejor eficacia con mayor seguridad y menor costo comparado con el uso de cefotaxima.

HIPOTESIS NULA

Ho.- El uso de la ceftriaxona, comparada con la cefotaxima en adultos portadores de neumonía adquirida en la comunidad, no tiene diferencias de eficacia, seguridad o costos.

Se rechaza Ho y se acepta que H1 es el producto de las diferencias estadísticas.

VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

CEFTRIAXONA
CEFOTAXIMA

VARIABLES DEPENDIENTES

EFICACIA
SEGURIDAD
COSTO

DEFINICION DE VARIABLES

EFICACIA.- será la cura de las neumonías, tanto la evaluación clínica como bacteriológica.

Escala de medición: cualitativa nominal.

PARAMETROS DE EFICACIA

EVALUACION BACTERIOLOGICA

Cura bacteriológica.- Los patógenos susceptibles iniciales, - son eliminados en la prueba bacteriológica en los días 4 y 7 del estudio. Si se obtiene una cura clínica y no se puede obtener muestra para esputo, éste tiene que ser registrado en la hoja de control, considerando que no hay cura bacteriológica confirmada.

Falla bacteriológica.- Sucede cuando el patógeno aislado inicialmente no es eliminado durante el tratamiento.

Superinfección.- Cuando existe respuesta bacteriológica o persistencia del patógeno original, seguida de un crecimiento de un nuevo patógeno, diferente al original en el cultivo del día 7, Se considerará superinfección.

PACIENTE NO EVALUABLE (falla de la elegibilidad del caso).- - Cuando la evaluación bacteriológica de cura o falla no puede llevarse a cabo debido a razones como, cultivo negativo, pretratamiento, patógeno resistente a alguna droga en el periodo pretratamiento, administración de un antibiótico previo al inicio del tratamiento base, etc. Se debiera describir en la hoja de control las circunstancias por las cuales el paciente se considera no evaluable.

Recaída.- Se considera recaída, cuando el patógeno aislado inicialmente, es encontrado nuevamente en el cultivo realizado despues de haber terminado el esquema de tratamiento asignado.

PARAMETROS SECUNDARIOS DE EFICACIA

Evaluación clínica global.- Esta será una evaluación subjetiva del investigador al final del tratamiento, evaluando los - parametros de función respiratoria después del tratamiento - así como los signos vitales del paciente (frecuencia cardiaca temperatura, frecuencia respiratoria y disminución de la producción de esputo).

los signos vitales del paciente (frecuencia cardiaca, temperatura, frecuencia respiratoria y disminución de la producción de esputo).

Cura clínica.- Se considerará cura clínica cuando en un periodo de entre 4 y 5 días posteriores al inicio del tratamiento se eliminene los síntomas clínicos.

Mejoria clínica.- se considerará mejoría clínica cuando el paciente haya mejorado durante el tratamiento, pero no se reestablezca completamente al final del esquema asignado.

Paciente no evaluable.- Se considerará un paciente clínicamente no evaluable debido a las siguientes razones:
Dosificación inadecuada del medicamento, tratamiento antibiótico concomitante, cultivo negativo durante todo el estudio, desconocimiento de los criterios de inclusión, tratamiento discontinuado debido a la presencia de reacciones adversas, muerte durante el estudio, aislamiento de microorganismos resistentes al tratamiento y la no realización de pruebas de sensibilidad. Lo anterior deberá ser reportado en la hoja de control del paciente, describiendo las circunstancias por las cuales se considera un paciente no evaluable.

SEGURIDAD

todos los eventos adversos que se presenten durante el desarrollo del estudio clínico, inherentes al uso de ceftriaxona o de cefotaxima.

Escala de medición. Cualitativa nominal.

COSTO

Se considerará el número de días cama en el servicio de medicina interna desde su ingreso hasta su curación, así como el precio de los medicamentos utilizados, cotizados al inicio del estudio.

Escala de medición: cuantitativa de intervalo.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

es un estudio abierto, aleatorio, prospectivo, longitudinal, comparativo, cuasiexperimental.

NUMERO DE PACIENTES

Se incluirán a todos los pacientes que reúnan los criterios de inclusión, hasta hacerse el corte del estudio.

CRITERIOS DE SELECCION

Serán pacientes adultos, con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad:

Criterios de inclusión:

- 1.- Consentimiento por escrito.
- 2.- edad entre 45 y 75a.
- 3.- pacientes de ambos sexos.
- 4.- Diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad.
- 5.- Diagnóstico clínico y bacteriológico será documentado de la siguiente manera:
 - a.- Evidencia clínica de infección, con signos y síntomas presuntivos de neumonía.
 - b.- Comprobación radiológica, imágenes compatibles con alteraciones del parénquima pulmonar.
 - c.- Comprobación microbiológica: Se tomarán muestras tanto de expectoración como de sangre para que sean cultivados los gérmenes patógenos.

Podrán iniciar el tratamiento antibiótico antes que los resultados bacteriológicos estén disponibles, los pacientes que llenen todos los criterios clínicos de selección.

Si éstos resultados se obtienen subsecuentemente y reportan un organismo que no es susceptible, el paciente será retirado del estudio y tratado de acuerdo al criterio del investigador.

Los cultivos pretratamiento deberán realizarse de acuerdo a los métodos estándar de laboratorio para muestras de esputo, obtenidas por expectoración o bien por aspiración traqueal. La tinción de gram deberá ser precedida por un cultivo de esputo. Si se encuentra mayor de 25 células epiteliales por campo o un número equivalente de células epiteliales o purulentas en donde predominen los neutrófilos, Se considerará infección.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- 1.- Que el paciente haya recibido antibiótico entre el 5to y 7o. día, previos al ser ingresado al estudio.
- 2.- Pacientes en quien se conozca hipersensibilidad a las penicilinas o cefalosporinas.
- 3.- Insuficiencia renal crónica en fase terminal (con una depuración de creatinina por debajo de 10 ml/min).
- 4.- Enfermedades obstructivas de las vías biliares.
- 5.- Conocimiento de enfermedades malignas, insuficiencia hepática Child B o C, o enfermedades graves en fase terminal.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- Pacientes en quienes se presente hipersensibilidad a los medicamentos usados.
- 2.- Pacientes en quienes se diagnostique insuficiencia renal crónica en fase terminal (con una depuración de creatinina por debajo de 10 ml/min).
- 3.- Pacientes en quienes se diagnóstique enfermedad obstructiva de las vías biliares.
- 4.- Pacientes en quienes se diagnóstiquen enfermedades malignas y/o insuficiencia hepática, Child B o C y/o enfermedades graves en fase terminal.
- 5.- Pacientes en quienes a los 4 días de tratamiento, no hayan mejorado clínicamente.

NOTA.- No debe administrarse simultaneamente durante el tratamiento otro antibacteriano.

ASIGNACION DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO.

La distribución de los tratamientos se realizará de acuerdo a una tabla de aleatorización, y se realizará de la siguiente manera.

GRUPO 1.- Recibirá ceftriaxona 1 g. aplicado una vez al día por 7 días.

GRUPO 2.- recibirá cefotaxima 1 g cada 8 hs por 7 días.

Ambos medicamentos se administraran por via endovenosa.

METODOS ESTADISTICOS

Para las pruebas de eficacia, se aplicaran metodos de regresión, y para pruebas de seguridad se usará la prueba exacta de Fisher.

MEDICACION EN ESTUDIO

El investigador recibirá una tabla de distribución aleatoria para la asignación de los tratamientos, la cual deberá de seguirse rigurosamente para evitar un sesgo importante al protocolo en estudio.

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION

Ambos periodos de tratamiento serán administrados durante 7-días consecutivos.

- La Ceftriaxona será administrada a razón de 1 g una vez al día.
- La Cefotaxima se administrará a razón de 1 g cada 8 horas, (3 veces al día).

VERIFICACION DEL CUMPLIMIENTO

Se realizará mediante la observación de la aplicación del medicamento parenteralmente.

CONDICIONES DEL MEDICAMENTO

El medicamento entregado deberá de ser guardado en un lugar fresco y seco, en un sitio seguro y bajo responsabilidad del investigador.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio, un total de 14 pacientes, 7 en el grupo de cefotaxima y 7 en el grupo de ceftriaxona, en éste último, hubo una defunción no relacionada con la infección, por lo que para el análisis estadístico no se tomó en cuenta.

Nueve pacientes de los 14 fueron mujeres (64%), y 5 hombres (36%), como se muestra en la figura # 1. Los rangos de edad va de los 45 a 75 años.

En el cuadro número 1 se muestra las enfermedades concomitantes que se presentaron en los pacientes que ingresaron por neumonía, siendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la infección de las vías urinarias las más frecuentes.

En el cuadro número 2 se informa de los germen~~es~~ aislados, ocupando el primer lugar el *Streptococcus Pneumoniae* con 52% (9 de los casos). Se aislaron un total de 17 germen~~es~~, ya que en 3 de los casos se asociaron 2 microorganismos.

Con respecto a la seguridad, los parametros de función hepática, renal y de biometría hemática, no hubo alteraciones que comentar en ninguno de los dos grupos, por lo que los dos fármacos son seguros ya que no producen alteraciones bioquímicas demostrables (datos no mostrados).

En cuanto a la eficacia, despues de verificar la temperatura, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y leucocitosis, (figuras 3, 4, 5, 6, respectivamente), encontramos que no hay significancia estadística, además en ambos grupos se obtuvo la curación bacteriológica en todos los pacientes incluidos para el análisis estadístico.

Sin embargo al analizar costos, se observa una diferencia muy importante ya que el costo de la antibioticoterapia en el grupo de ceftriaxona es solo el 35.2 % del costo que representa un tratamiento con cefotaxima.

D I S C U S I O N

A pesar de la aparición de nuevos antibióticos y vacunas, y de mejores cuidados de sosten, la Neumonía del adulto adquirida en la comunidad sigue siendo una enfermedad muy frecuente, ya que de acuerdo con una revisión del Dr. Campbell en los estados unidos de norteamérica, se presentan entre dos y cuatro millones de casos al año, repercutiendo tanto en la morbimortalidad del propio individuo como en el aspecto socioeconómico de su sociedad.

La gravedad y aspectos clínicos del proceso morboso se ven influidos por diversos factores del huésped y por la virulencia del agente infeccioso, si se instituye un tratamiento efectivo, rapidamente, se disminuye la morbilidad y la mortalidad, sin embargo aún en la actualidad por falta de pruebas específicas y rapidas, es necesario iniciar una terapéutica empirica, hasta cuando se reportan los primeros cultivos.

En nuestro trabajo hemos encontrado que es muy frecuente que la neumonía se presente en individuos con daños estructurales pulmonares previos, (epoc), lo cual concuerda con lo publicado en la literatura, tambien el germen aislado con mayor frecuencia en la literatura mundial es el E. Pneumoniae con 60%, lo que concuerda en nuestro estudio que reporta un 53%.

Finalmente el análisis estadístico, de eficacia y seguridad de los grupos de cefotaxima y ceftriaxona no muestran diferencia significativa, sin embargo el costo se reduce hasta un 35% cuando se usa ceftriaxona, además de ser necesario sólo una aplicación diaria del fármaco, lo que se traduce en disminución de molestias para el paciente y menos probables complicaciones, otro aspecto es el hecho de que se disminuye discretamente la estancia hospitalaria, aunque estadísticamente no es significativo.

CUADRO # 1.- Enfermedades concomitantes durante el estudio.

Enfermedades	cefotaxima	ceftriaxona	total
EPOC	2	4	6
Insuficiencia cardiaca	1	2	3
Hipertensión arterial	4	3	7
Diabetes Mellitus	2	2	4
Enf. acidopéptica	1	0	1
Esclerodermia	1	0	1
Corea de Huntington	1	0	1
Infección urinaria	3	3	3

CUADRO # 2.- GERMENES AISLADOS.

GERMEN	CEFOTAXIMA	CEFTRIAXONA	TOTAL
Estreptococcus Pneumoniae	6	3	9
Enterobacter Aerogens	2	0	2
Estreptococcus del grupo B	1	0	1
Klebsiella Pneumoniae	0	1	1
Estreptococcus del grupo A	0	1	1
Mycoplasma Pneumoniae	0	1	1
Haemophilus Influenzae	0	1	1
Candida Albicans	0	1	1

CUADRO # 3 ASPECTOS ECONOMICOS

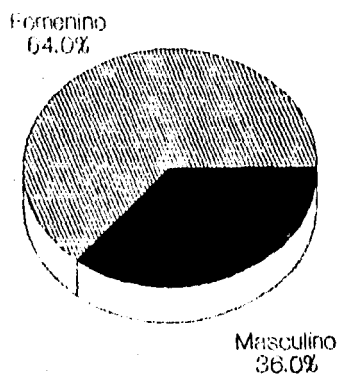
	CEFOTAXIMA	CEFTRIAXONA
Días de estancia promedio	9.14	8.16
Dosis de antibiotico por paciente	27.42	8.1
Costo de antibiótico por paciente	\$ 2 923.00	\$ 1 029.00
Costo de la estancia por paciente	\$ 7 348.56	\$ 6 560.64
Suma	\$10 271.56	\$ 7 589.64

NOTA.- El costo de antibiótico por paciente se saco de multiplicar el número de dosis por el precio de los fármacos usados. (cefotaxima \$ 106.60, Ceftriaxona \$126.10).

El costo de la estancia por paciente es el resultado de multiplicar el promedio en días de estancia por \$804.00 que es el costo de la estancia en nuestra unidad.

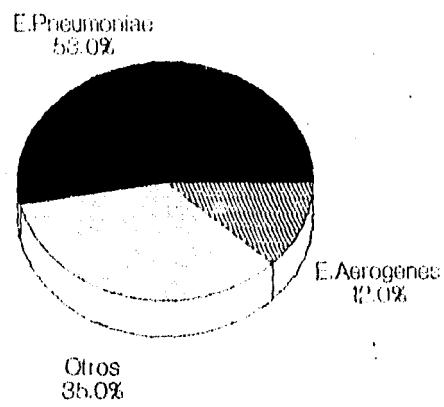
Neumonia

Distribucion por sexo



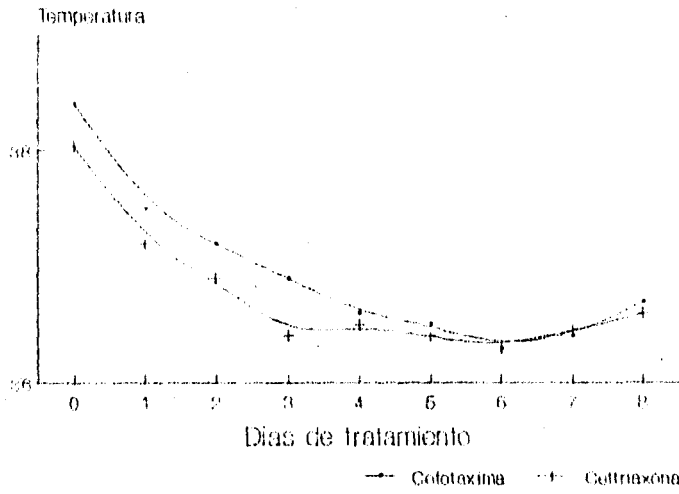
Neumonia

Germenes aislados

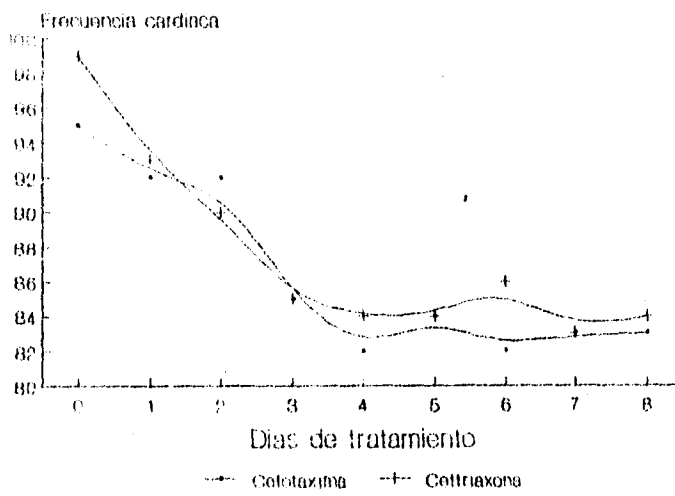


ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Neumonias Curva termica

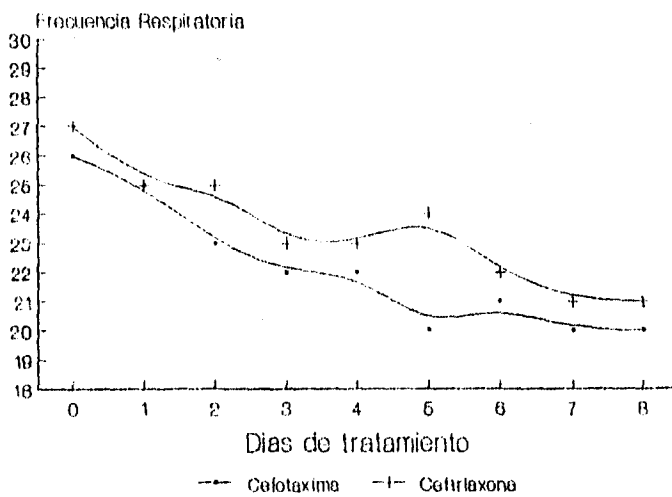


Neumonias Frecuencia cardiaca



Neumonias

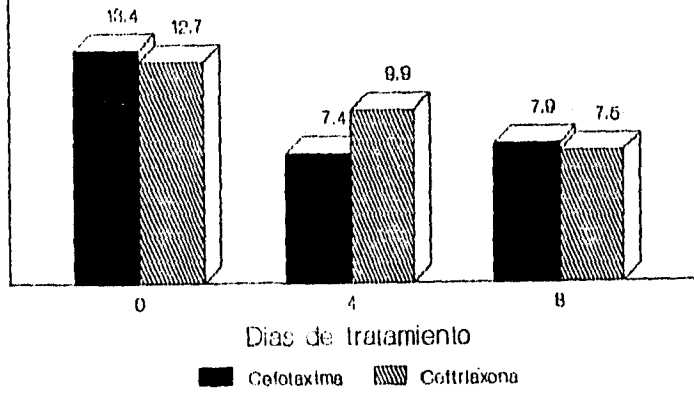
Frecuencia Respiratoria



Neumonias

Formula Blanca

Leucocitos (Miles)



BIBLIOGRAFIA

- 1.- ATS. GUIDELINES FOR THE INITIAL MANAGEMENT OF ADULTS WITH COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA: DIAGNOSIS, ASSESSMENT OF SEVERITY, AND INITIAL ANTIMICROBIAL THERAPY: Am Rev Resp 1993; 148:1418-1426.
- 2.- Kemper A. Carol, Deresny C. Stanley. DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PNEUMONIA. Pharmacotherapy 1991; 11(2):84-89.
- 3.- Donowitz Gr. Mandell Gl. NEUMONIA AGUDA En: Mandel GL, - Douglas Rg. Bennett JE. Eds. ENFERMEDADES INFECCIOSAS. PRINCIPIOS Y PRACTICA. Buenos Aires Ed. Médica Panamericana 1991 568-588.
- 4.- Niederman S. ATS GUIDELINES FOR TREATMENT OF ADULTS WITH COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA. Infect. Med 1994; 11(12):763-790.
- 5.- Celis R. Torres A. NOSOCOMIAL PNEUMONIA A MULTIVARIATE - ANALYSIS OF RISK AND PROGNOSIS. Chest 1988; 93(2):318-324.
- 6.- Rello J. Quintana E, INCIDENCE, ETIOLOGY, AND OUTCOME OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA IN MECHANICALLY VENTILATED PATIENTS. Chest 1991; 100(2):439-444.
- 7.- Marx A. Fant K. CEPHALOSPORINS. DRUG INTELLIGENCE AND CLINICAL PHARMACY. 1988;22(9):651-658.
- 8.- Mandell Gl. Sande M. QUIMIOTERAPIA DE LAS ENFERMEDADES MICROBIANAS EN : Goodman y Gulman. Las Bases Farmacológicas de la terapéutica. México Ed. Médica panamericana 1991. 1035-64.