



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL "DR MANUEL GEA GONZALEZ"

**ESTUDIO ABIERTO, NO COMPARATIVO, FASE IIIb SOBRE EL USO DE LA
GATIFLOXACINA EN EL TRATAMIENTO DE LA SINUSITIS AGUDA NO
COMPLICADA DE ORIGEN BACTERIANO.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. JOSE | SCHIMELMITZ IDI



MEXICO, D. F.

2000

036034



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

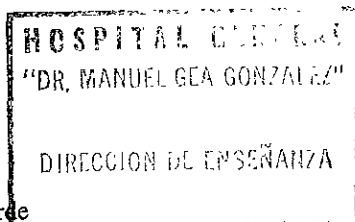
DERECHOS RESERVADOS ©

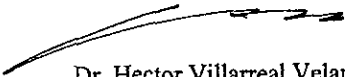
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

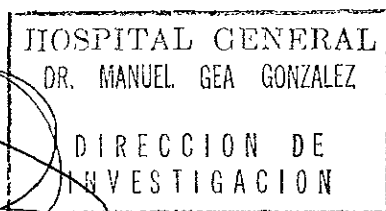
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

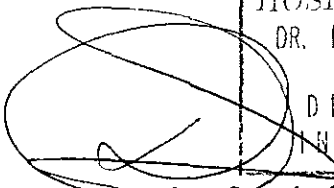
AUTORIZACIONES



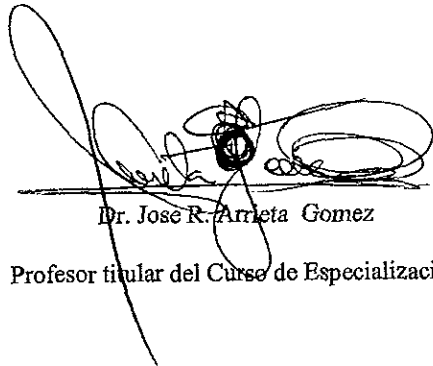

Dr. Hector Villarreal Velarde

Director de Enseñanza




Dra. Dolores Saavedra Ontiveros

Directora de Investigación 


Dr. Jose R. Arrieta Gomez

Profesor titular del Curso de Especialización

Agradecimientos

A mi ma, la persona mas fuerte del mundo, gracias por todo.

A Mario, gracias por el “ todo va a salir bien “

A mis maestros, el Dr. Arrieta me supo llevar con consejos certeros, al Dr. Garcia una de las personas mas agradables que jamas conocere, al Dr. Gonzalez increíblemente nunca discuti con el, al Dr. Prado gracias por todas las enseñanzas, a la Dra. Gonzalez que le puso el oto a mi rinolaringologia.

Y muy especialmente

Al Dr. Daniel Bross Soriano, amigo, maestro, consejero, que me tendio la mano sin pedir nada a cambio, en realidad un medico admirable y una persona aun mas.

A todos los que siempre estuvieron.....

TITULO

ESTUDIO ABIERTO , NO COMPARATIVO, FASE IIIB SOBRE EL USO DE LA GATIFLOXACINA EN EL TRATAMIENTO DE LA SINUSITIS AGUDA NO COMPLICADA DE ORIGEN BACTERIANO.

AUTOR

Dr. Jose Schimelmitz Idi

ASESORES

Dr. José R. Arrieta Gómez
Dr. Daniel Bross Soriano

SEDE

División de Otorinolaringología del Hospital General " Dr. Manuel Gea González
".

ANTECEDENTES

La gatifloxacina (ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolincarboxilo), es una nueva fluoroquinolona desarrollada por Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., En Tokio Japón. Actualmente el compuesto se encuentra en desarrollo en Norteamérica (por Bristol-Myers Squibb) y Europa (por Grünenthal gmbh) para el tratamiento de una variedad de infecciones, incluyendo infecciones de las vías respiratorias. La gatifloxacina tiene un amplio espectro de actividad, que abarca tanto microorganismos grampositivos (sensibles a la metiliciclina y algunas cepas de *S. Aureus*, neumococos y enterococos resistentes a la metiliciclina) como microorganismos gramnegativos (en su mayoría pertenecientes a la familia de las Enterobacteriaceas, *H influenzae*, *M catarrhalis* y *N. Gonorrhoeae*), así como microorganismos anaerobios como *B fragilis*. También posee actividad contra *Mycoplasma* y *Chlamydia pneumoniae*, y *Legionella pneumophila*, y contra algunas especies de micobacterias (1.)

El desarrollo clínico de la gatifloxacina ha incluido una amplia gama de estudios de farmacología clínica. La gatifloxacina muestra una farmacocinética proporcional a la dosis e independiente del tiempo. La vida media sérica fluctúa de 7 a 14 horas, permitiendo la administración una vez al día. Aproximadamente el 75% de cada dosis se recupera en la orina y menos del 1% de la dosis se excreta en la orina en forma de metabolitos. La gatifloxacina es bien absorbida después de la administración oral, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 96%, el medicamento se distribuye ampliamente en muchos tejidos y fluidos corporales. La gatifloxacina puede tomarse sin relación con los alimentos. Los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la gatifloxacina no induce ni inhibe las isoenzimas del citocromo P450, minimizando, en consecuencia, su efecto sobre su propio metabolismo o el de otros medicamentos.

Los senos paranasales para que permanezcan sanos dependen de una adecuada ventilación a través ostiums patentes, un aflujo de aclaración mucociliar adecuada y un sistema inmune tanto local como sistémico competente. Cuando las condiciones no son favorables, la flora bacteriana de la cavidad nasal puede proliferar e invadir los senos paranasales creando así una infección.

La presencia de congestión nasal y rinorrea de 7 a 14 días nos sugieren un cuadro de sinusitis aguda. Al examen físico se encontrara edema, hiperemia y debris mucopurulento.

Los germenos mas comúnmente aislados en la sinusitis aguda bacteriana no complicada son el *S pneumoniae*, *M catharralis* y *H influenzae*.

MARCO DE REFERENCIA

En el programa de desarrollo clínico conducido por Bristol-Myers Squibb, se comprobó la eficacia de la gatifloxacina en infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores. En un estudio aleatorizado doble ciego de pacientes externos con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), se comparo la administración de gatifloxacina 400 mg VO una vez al día por 7-14 días con claritromicina 500 mg VO dos veces al día por 7-14 días. En la población evaluable, el índice de curación fue de 88% para los pacientes tratados con gatifloxacina y de 91% para los pacientes tratados con claritromicina. Entre los pacientes evaluables que tenían un patógeno causal, los índices de curación respectivos fueron de 96% y 89% (2).

En un segundo estudio aleatorizado, doble ciego, efectuado en pacientes con NAC que requerían hospitalización, se comparo la administración de gatifloxacina 400 mg IV una vez al día con conversión a un régimen VO, con ceftriaxona 1-2g IV 1 vez al día

(+/- eritromicina) con conversión a claritromicina 500 mg VO dos veces al día, el tratamiento tendría una duración de 7-14 días en ambos grupos. Entre los pacientes evaluables, el índice de curación fue de 88% para la gatifloxacina y de 85% para la ceftriaxona/claritromicina, para los pacientes evaluables con un patógeno causal, los índices de respuesta fueron de 84% y 87%, respectivamente. En ambos estudios, la gatifloxacina fue eficaz en el tratamiento de la enfermedad causada por patógenos bacterianos típicos y atípicos (3).

Bristol-Myers Squibb condujo dos estudios aleatorizados, doble ciego en pacientes con exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica. En ambos estudios se evaluó la eficacia de la gatifloxacina a dosis de 400 mg VO durante 7-10 días, se seleccionaron levofloxacina (500mg VO una vez al día) y acetoxietil de cefuroxima (250 mg VO dos veces al día) como agentes de comparación. En el primer estudio, los índices de curación entre los pacientes evaluables que tenían un patógeno causal fueron de 88% para los pacientes tratados con gatifloxacina y de 92% para los pacientes tratados con levofloxacina. Los índices de erradicación bacteriológica en el grupo de la gatifloxacina fueron de 100% (13/13) para *S. Pneumoniae*, 100% (26/26) para *H influenza* y de 94% (34/36) para *M. Catarrhalis*, los índices correspondientes en el grupo de la levofloxacina fueron 88% (15/17), 100% (21/21) y 89% (24/27). En el segundo estudio se curaron el 81% de los pacientes evaluables tratados con gatifloxacina que tenían un patógeno causal, en comparación con el 80% de los pacientes que recibieron cefuroxima. Los índices de erradicación bacteriológica en el grupo de la gatifloxacina fueron del 100% (9/9) para *S pneumoniae*, 85% (17/20) para *H influenzae* y 83% (19/23) para *M catarrhalis*, los índices correspondientes en el grupo de la cefuroxima fueron 56% (5/9), 74% (17/23) y 89% (8/9).

En un estudio abierto, no comparativo en el que se admitieron 364 adultos con sinusitis maxilar aguda, el tratamiento con gatifloxacina 400 mg VO una vez al día curó al 81% de los pacientes evaluables. Estos pacientes, que se sometieron a punción sinusal en el momento de la admisión, también tuvieron resultados microbiológicos favorables, incluyendo la erradicación del 95% (21/22) de los aislados de *H. Influenzae* productores de betalactamasa (6).

También se ha probado la eficacia de la gatifloxacina en el tratamiento de pacientes con infecciones no complicadas de las vías urinarias (cistitis), en el tratamiento de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluyendo pielonefritis, en infecciones no complicadas de la piel y el tejido blando, como celulitis, abscesos, foliculitis e infecciones de heridas, y en la uretritis gonocócica no complicada y la cervicitis (7).

El programa de registro para la gatifloxacina de Bristol-Myers Squibb incluye los datos de seguridad de 3,186 pacientes tratados con la dosis de 400 mg (VO o IV con conversión a VO). De los eventos clínicos adversos que se consideraron como definitiva, probable o posiblemente relacionados con la gatifloxacina, los más frecuentes fueron náuseas (8%), diarrea (4%), cefalea y mareo (3% para cada uno) y vómito (2%). El 6% de las mujeres reportaron signos o síntomas de vaginitis. La mayoría de los eventos clínicos adversos se clasificaron como leves o moderados en cuanto a su severidad. El desarrollo de anomalías de laboratorio fue inusual (7).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es la gatifloxacina útil y segura en el tratamiento de la sinusitis aguda no complicada de origen bacteriano?

JUSTIFICACIÓN

Las quinolonas exhiben una actividad bactericida dependiente de la concentración. La aniquilación de bacterias esta relacionada con el pico de concentración sérica, así como con el largo efecto postantibiótico (EPA) exhibido por las quinolonas (8). En un estudio realizado en voluntarios sanos, el pico de concentración sérica de gatifloxacina que le sigue a una dosis oral simple de 400 mg, 3.35 Fg/ml sobrepasa el MIC90 de los tres patógenos mas comunes en la sinusitis: *S pneumoniae* (0,5_Fg/ml), *H influenzae* (0,03Fg/ml), y *M catarrhalis* (0,12 Fg/ml).

En estudios fase III, gatifloxacina demostró ser efectiva y segura en el tratamiento de la sinusitis aguda no complicada de origen bacteriano. En estos estudios también hubo evolución microbiológica satisfactoria, incluyen erradicación de los patógenos bacterianos mas comunes.

Este estudio esta diseñado para confirmar la actividad de la gatifloxacina en el tratamiento de pacientes con sinusitis aguda no complicada de origen bacteriano en quienes el tratamiento oral ambulatorio esta indicado.

La sinusitis aguda de origen bacteriano ocupa el primer lugar como causa de consulta en los Estados Unidos. Afecta a mas de 31 millones de personas al año. Los estadounidenses gastan aproximadamente 150 millones de dolares al año en medicamentos en contra de la sinusitis.

Los antibióticos actuales para el tratamiento de la sinusitis son adecuados aunque tanto la posología como en ocasiones la administración (pej. 3 veces al día) así como los efectos secundarios (pej. Gastritis) ocasionan que el paciente no complete el tratamiento.

Es importante medir el efecto clinico de la gatifloxacina en la sinusitis bacteriana aguda ya que su posologia es de una sola vez al día y los efectos secundarios son minimos lo cual es de suma importancia para que el paciente complete su tratamiento.

OBJETIVOS

Evaluar la eficacia clínica y bacteriológica de gatifloxacina en el tratamiento de la sinusitis aguda no complicada de origen bacteriano.

Evaluar el perfil de seguridad de 400 MG al día de gatifloxacina oral en este grupo poblacional.

HIPÓTESIS

Si los gérmenes más comunes de la sinusitis aguda no complicada de origen bacteriano son *S pneumoniae*, *H influenzae* y *M catarrhalis*, y el espectro farmacológico de la gatifloxacina a una dosis de 400 mg VO alcanza niveles séricos bactericidas para estas tres especies, además de ser segura, entonces el tratamiento oral con gatifloxacina debe ser útil y seguro para el tratamiento de la sinusitis aguda no complicada de origen bacteriano.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Este es un estudio abierto, no comparativo, fase IIIb diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de 400 mg de gatifloxacina vía oral y una vez al día, en el tratamiento de sujetos adultos afectados de sinusitis aguda no complicada de origen bacteriano, en quienes el tratamiento oral ambulatorio está indicado. Los candidatos serán adultos (mayores de 18 años) en quienes la historia clínica, examen físico, y hallazgos radiológicos sugieran el diagnóstico clínico de sinusitis aguda no complicada de origen bacteriano.

Los sujetos serán tratados por 10 días. La participación individual total de cada sujeto en el estudio será de aproximadamente 24 días. Los pacientes que reciban por lo menos una dosis del medicamento de estudio serán evaluados para respuesta clínica y seguridad. Se evaluará la respuesta bacteriológica en todos los pacientes en quienes se halla aislado un patógeno susceptible previo al inicio del tratamiento.

Se trata en resumen de un estudio abierto, no comparativo, fase IIIb.

MATERIAL Y METODO

Universo de estudio

Pacientes que acudan al servicio de consulta externa de otorrinolaringología del hospital general " Dr. Manuel Gea González" con sintomatología de sinusitis aguda no complicada de origen bacteriano.

Tamaño de la muestra

Se incluyeron en total 15 pacientes.

Modo de asignación

Abierto

Criterios de inclusión

A fin de ser elegibles para el enrolamiento en este estudio, los sujetos cumplieron con todos

Los siguientes criterios:

- Tener los siguientes signos y síntomas clínicos consistentes con una infección aguda del seno maxilar:

Dolor facial / sensibilidad sobre una o ambas áreas maxilares, y además

- a. Descarga purulenta proveniente de orificio del seno maxilar, o
- b. Descarga purulenta proveniente de la nariz, o
- c. Descarga purulenta presente en el fondo de la garganta;

- Deberá obtenerse documentación radiológica de la sinusitis para confirmar el diagnóstico clínico de sinusitis. Las radiografías son consideradas como soporte diagnóstico si como mínimo uno de los siguientes puntos es evidente en uno o ambos senos maxilares:
 - a. opacificación, o
 - b. nivel aire/líquido, o
 - c. engrosamiento de la mucosa de ≥ 5 mm
- Dieciocho años de edad o mayor;
- Consentimiento informado por escrito otorgado por el sujeto o un representante legal autorizado.
- Todas las mujeres potencialmente fértiles (WOCBP) deberán contar con un resultado negativo de la prueba de embarazo realizada en suero u orina (sensibilidad mínima 25IU/L de fracción beta de HCG), dentro de las 48 horas previas al inicio de la mediación del estudio; y
- Todas las mujeres potencialmente fértiles deberán estar de acuerdo en usar un método anticonceptivo adecuado, desde la iniciación del estudio hasta completar los procedimientos del post-tratamiento (Día +7 a +14) o por lo menos 7 días después de discontinuar el tratamiento.

Criterios de exclusión

Los sujetos que cumplieran con cualquiera de los siguientes criterios al momento del enrolamiento no fueron elegibles y se les excluyó del estudio:

- Presentación crónica del episodio de sinusitis en curso, determinada por síntomas que perduran por un período mayor de 28 días;
- Sinusitis complicada (p.ej., tumor de Pot, malignidad que involucra al seno, osteomielitis, infección ósea contigua o que requiere de cirugía reconstructiva);
- Anormalidad anatómica que involucra al ostium del seno maxilar, lo que dañaría el drenaje del seno y podría afectar la respuesta a la terapia (p.ej., defecto postraumático o postquirúrgico);
- Cirugía reciente del seno (es decir dentro de los 3 meses anteriores al enrolamiento);
- Sinusitis nosocomial secundaria que conduce a trauma o intubación nasotraqueal;
- Probabilidad de recibir otros antibióticos sistémicos durante el enrolamiento en el estudio;
- Sujetos que, en opinión del investigador, requerirán terapia antibacteriana a largo plazo (superior a 10 días);
- Diagnóstico previo de enfermedad del sistema inmune (v.g., SIDA o historia de manifestaciones clínicas de infección por VIH, cuenta de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$, deficiencia de IgA).
- Sujetos con fibrosis quística;
- Insuficiencia renal conocida (p.ej., depuración de creatinina < 30 ml/min);
- Antecedente de reacción de hipersensibilidad seria a cualquier fluoroquinolona;
- Síndromes de malabsorción u otros malestares gastrointestinales que afecten la absorción de la droga; o
- Embarazo y/o lactancia.
- Cualquier otra condición que en opinión del investigador interferiría con la habilidad del sujeto de participar en este estudio.

criterios de eliminación

- Muerte.
- Incapacidad de tener un seguimiento clínico y tomográfico del paciente.

Variables

Independientes

- Edad
- Sexo
- Estado socioeconómico

Dependientes

- Tiempo de evolución. (se considerara agudo hasta 3 semanas de evolución)
- Del investigador al realizar evaluaciones clínicas pre y postratamiento.

Parámetros de medición

Los sujetos fueron observados para confirmar la respuesta a la terapia y se los interrogó sobre cualquier ocurrencia de eventos adversos, después de que el *tratamiento con el medicamento* de estudio haya sido completado (en el intervalo Día +1 a Día +3), o antes de dar comienzo a cualquier otro tratamiento antibiótico. Los siguientes procedimientos fueron llevados a cabo en ese momento:

- Examen físico incluyendo examen nasal mediante otoscopio o endoscopia con fibra óptica (con visualización del meato medio y/o del orificio del seno maxilar, si es posible);
- Signos vitales (presión arterial, pulso, frecuencia respiratoria, temperatura máxima);
- Evaluación clínica de signos y síntomas de la infección (es decir, comparándolos con los de la visita pretratamiento)
- Muestras de sangre y orina obtenidas para pruebas de laboratorio
- Otros estudios diagnósticos según fue clínicamente indicado; y
- Se les solicitara a los sujetos que regresen cualquier medicación que no hayan utilizado y el diario donde llevan el registro de la medicación, debidamente completado. Se evaluara el cumplimiento del régimen de dosificación utilizado para ello el mencionado diario de registro.

Lo anterior se realizó también el intervalo Día+7 a día +14 para evaluar respuesta al tratamiento.

Se utilizaron los siguientes criterios de respuesta;

Pero para ser evaluado en lo referente a la respuesta clínica en los análisis de eficacia primaria, el sujeto debió haber:

- Cumplido con los criterios de diagnóstico clínico de sinusitis aguda no complicada de origen bacteriano ya descritos
- Recibido como mínimo 5 días de tratamiento con el medicamento del estudio (al menos 3 días para su fracaso); y
- Recibido evaluación al momento de finalizar el tratamiento
- Recibido evaluación de seguridad

Definición de respuesta clínica

En el momento de la visita al final del tratamiento, la respuesta clínica a tratamiento se evalúa basándose en los signos y síntomas de infección descritos durante el tratamiento. Condiciones previas al inicio del actual episodio de sinusitis (descarga retranasal crónica, engrosamiento de la mucosa en radiografías de senos paranasales) no serán incluidas en esta evaluación. La respuesta del sujeto a la terapia de acuerdo a los siguientes criterios:

Curación

Todos los signos y síntomas relacionados con la infección aguda han retornado al nivel basal del sujeto en el momento de la visita final del tratamiento (Día +1 a Día +3); y no es necesario dar tratamiento antimicrobiano en la evaluación post-tratamiento (Día +7 a +14).

Fracaso

Los signos y síntomas relacionados con la infección aguda (tos, disnea, producción de esputo, o esputo purulento) no han mejorado o empeorado luego de por lo menos tres días de terapia del estudio; o

Recaída

Este término será asignado a todos aquellos pacientes con resolución completa de signos y síntomas de la infección aguda en el momento de la evaluación al final del tratamiento (Día +1 a +3) pero que después desarrollan síntomas recurrentes en el periodo postratamiento (visita Día +7 a +14)

Incapaz de determinar

Circunstancias que imposibilitan la clasificación en curación, fracaso o recaída, por ejemplo: El sujeto recibió otro antibiótico sistémico con actividad documentada (es decir, que figura en el prospecto) contra el patógeno, para una infección distinta de la bronquitis antes de la evaluación;

Respuesta bacteriológica

Criterios de la evaluabilidad de la respuesta bacteriológica

Para ser evaluado en lo referente a la respuesta bacteriológica, basada en los lineamientos de la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas, el sujeto deberá:

- Cumplir con todos los criterios para la evaluabilidad de respuesta clínica; mas
- Contar con un cultivo de bacteria patógena, realizado en el pretratamiento, que haya dado resultado positivo y que sean susceptible a la s drogas del estudio.

Definición de respuesta bacteriológica

Se asigna a cada patógeno una respuesta bacteriológica a la terapia basada en los resultados de los cultivos e en la evaluación clínica de la visita al final del tratamiento (Día +1 a +3). Si se obtiene para cultivo mas de una muestra, se utilizara el ultimo cultivo tomado antes de comenzar con toro antibiótico sistémico para determinar respuesta bacteriológica. Si un sujeto no tiene secreción para cultivo, la respuesta bacteriológica se basara en la respuestas chilca al final del tratamiento (Día +1 a +3). La respuesta bacteriológica en concordancia con los siguientes criterios:

Eradicación

- Documentada: el patógeno original esta ausente del cultivo
- Supuesta: La respuesta clínica es de curación y no existe material de cultivo evaluable

Persistencia

- Documentada: Presencia del patógeno original den el cultivo
- Supuesta: La respuesta clínica es de fracaso y el sujeto no tiene secreción para el cultivo

Incapaz de determinar

- El sujeto recibió otro antibiótico sistémico con actividad documentada (es decir, que figura en el prospecto) contra el patógeno, para una infección diferente de sinusitis, antes de obtener muestra para el cultivo;
o
- La respuesta clínica del sujeto en cuestión fue designada como incapaz de determinar

Criterios para la evaluación de Nuevas Infecciones

Una nueva infección es definida como cualquiera de las siguientes en cualquier momento durante o después de la terapia:

- Aislamiento de un nuevo patógeno a partir de una muestra de esputo purulento, en presencia de signos y síntomas de infección aguda;
- Aislamiento de cualquier patógeno de un nuevo sitio de infección, con signos y síntomas clínicos asociados; o
- Presencia de signos y síntomas clínicos indicativos de una nueva infección, para la cual usualmente un cultivo no podría ser obtenido (p.ej. infección cutánea).

Procedimiento de captación de la información

A continuación se expone una tabla con los procedimientos clínicos y diagnósticos que se realizaron en cada visita. Estos serán realizados únicamente por el investigador principal, investigador responsable o investigadores asociados.

Procedimientos	Pretratamiento En los 2 días Previos a la dosificación	Durante el tratamiento (días 3 a 5) a	Fin del tratamiento (Día+1 a +3)	Postratamien to (Días+7 a +14
Informe de Consentimiento Criterios de inclusión y exclusión	X	-	-	-
Radiografía de senos	X	-	X e	-
Historia medica	X b	-	-	-
Examen físico	X	X	X	X
Examen nasal	X	X	X	X
Signos vitales c	X	X	X	X
Evaluación clínica	X	X	X	X
Análisis de laboratorio	X	X e	X	-
Gram y evaluación (de la muestra de los senos	X	-	X d	-
Evaluar eventos adversos	X	X	X	X
Evaluar uso de medicamento	X	X	X	-
Prueba de Embarazo	x f	-	X f	X

- a. los sujetos que discontinúen la terapia del estudio prematuramente serán evaluados al momento de discontinuar el medicamento de estudio
- b. incluye evaluación de la historia de sinusitis
- c. signos vitales (presión arterial, pulso, frecuencia respiratoria y temperatura), que deberán tomarse estando el paciente sentado
- d. No se requiere si el sujeto responde a tratamiento; deberá obtenerse en todos los pacientes que fallen con el medicamento de estudio, antes de iniciar un antimicrobiano alterno
- e. Si clínicamente indicado. Todos los laboratorios anormales deberán repetirse hasta que vuelvan a valores pre tratamiento
- f. para mujeres en edad reproductiva

El sujeto llevo a cabo los siguientes procedimientos dentro de las 48 horas previas al inicio del tratamiento con la droga del estudio:

- Consentimiento informado por escrito
- Radiografía de senos paranasales
- Historia clínica general, incluyendo evaluación de los antecedentes de sinusitis en los 3 años precedentes y uso de antibióticos sistémicos durante 14 días previos al enrolamiento.
- Examen físico completo incluyendo examen nasal mediante otoscopio o endoscopia (con visualización del meato medio y/o el orificio del seno maxilar, si es posible);
- Signos vitales (presión arterial, pulso, frecuencia respiratoria, temperatura), que deberán tomarse con el paciente sentado;
- Evaluación clínica de los signos y síntomas;
- Muestras de sangre y orina para realizar análisis de laboratorio
- Tinción de gram/cultivo/subcultivo del aspirado del seno y
- Cualquier estudio de laboratorio o diagnostico determinado por el investigador para ser indicado clínicamente con el propósito de definir mas ampliamente el diagnostico.

VALIDACIÓN DE DATOS

consideraciones estadísticas:

El objetivo de este estudio multicentrico fue evaluar la respuesta clínica y bacteriológica de 400 mg de gatifloxacina oral una vez al dia por 10 días, en el tratamiento de pacientes adultos con sinusitis aguda no complicada de origen bacteriano, en quienes el tratamiento oral ambulatorio esta indicado. Las evaluaciones de eficacia que son de interés incluyen la respuesta clínica y la respuesta bacteriológica al tratamiento evaluadas en las visitas al final del tratamiento y postratamiento (día +1 +3 y +7 a +14).

Las tasas de respuesta clínica fueron determinadas utilizando cuatro grupos distintos de pacientes: 1) todos los pacientes tratados que reciban el medicamento de este estudio; 2) todos los pacientes tratados que respondan a la enfermedad definida anteriormente; 3) Todos los pacientes clínicamente evaluables; y 4) todos los pacientes que sean clínicos y bacteriológicamente evaluables como se definió anteriormente. Se determinaran tasas de erradicación bacteriológica para todos los pacientes que sean clínica y bacteriológicamente evaluables.

Se utilizaron intervalos de confianza de 95% para cada uno de los grupos descritos arriba.

La evaluación de seguridad incluyo la evaluación de cualquier evento clínico adverso y de cualquier anomalía en los resultados de los análisis de laboratorio en la dirección de la toxicidad en los sujetos que reciban por lo menos una dosis del medicamento de estudio. La incidencia de eventos adversos clínicos fue tabulada. Este fue un estudio abierto no comparativo fase IIIb, diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de 400 mg de gatifloxacina una vez al dia en el tratamiento de sujetos adultos con diagnostico de sinusitis aguda no complicada de origen bacteriano en quienes el tratamiento oral ambulatorio esta indicado. El estudio se conducirá en múltiples centros en el mundo y se incluirán aproximadamente 150 sujetos. Asumiendo una tasa evaluable de 80% y que la respuesta de curación

observada es de aproximadamente el 80% se estima un intervalo de confianza de 95%, que corresponde a ± 7 de lo observado.

PRESENTACION DE RESULTADOS

Se utilizaron tablas.

CONSIDERACIONES ETICAS

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud"

RESULTADOS

Se incluyeron en total 15 pacientes los cuales presentaban datos clínicos de sinusitis aguda bacteriana y cumplían con todos los criterios de inclusión.

En cuanto a la bacteriología y como resultado de los cultivos se encontró que 4 pacientes no presentaron crecimiento, 4 pacientes presentaron flora normal, reportando el cultivo *Staph. epidermidis*, y el resto de los pacientes presentaron crecimiento de patógenos reportándose *Moraxella Catharralis* en dos pacientes *Streptococo pneumoniae* en otro, y el resto de los pacientes presentaron cultivos mixtos con los siguientes gérmenes; *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium spp*, *Micrococcus*, *enterobacter aerogenes*. (Tabla 1.)

A todos los pacientes se les tomó tomografía computada en cortes coronales y axiales. En todos se encontró correlación de la clínica con los resultados de la tomografía. Todos los pacientes presentaron alteraciones significativas al inicio del estudio, y presentaron resolución de tales anomalías al final del estudio al comparar la tomografía PRE y postratamiento. (tabla 2)

De los 15 pacientes enrolados en el estudio presentaron algún efecto secundario entre los cuales sobresalieron la gastritis en dos pacientes y taquicardia. Todos los efectos secundarios desaparecieron al terminar el tratamiento y suspender el medicamento. (tabla 3)

En todos los pacientes se realizó con los parámetros de respuesta clínica antes expuesto, una evaluación al final del tratamiento (días +1 a +3) y postratamiento (+7 a +14 días) encontrándose con los parámetros antes expuestos a todos los pacientes con el status de curados. (Tabla 4.

Se realizó también una evaluación de respuesta bacteriológica de acuerdo a los parámetros antes expuestos, encontrándose a todos los pacientes con una respuesta bacteriológica supuesta. (tabla 5)

Los resultados de los exámenes de laboratorio de todos los pacientes fueron dentro de rangos normales

Realizando estudio estadístico con intervalos de confianza de 95%, se encontró que la eficacia del medicamento tanto para los términos de curación clínica y eficacia en la erradicación bacteriana fueron del 100%.

Se encontró además que la gatifloxacina en el tratamiento ambulatorio de la sinusitis aguda bacteriana es seguro y los efectos secundarios encontrados fueron los que ya se habían reportado en estudios anteriores y ningún paciente requirió suspender el tratamiento o se necesitó darle tratamiento adicional para aliviar los efectos secundarios.

La sintomatología más común referida por los pacientes fue similar a la reportada en la bibliografía.

Los senos paranasales mas comúnmente afectados fueron los maxilares, seguidos por los etmoidales, y se encontró una correlación clínica directa entre los estudios de imagen y la clínica.

Uno de los antibióticos mas comúnmente prescrito para el tratamiento de la sinusitis aguda bacteriana no complicada es la combinación de amoxicilina con ácido clavulónico el cual tiene un rango de éxito muy similar al de la gatifloxacina, aunque sus efectos adversos como por ejemplo irritación gastrointestinal no son muy bien tolerados y son causa importante de abandono de tratamiento. También es importante recalcar que en ocasiones no es posible recetar este medicamento debido a el numero de personas alérgicas a la penicilina.

Otro antibiótico comúnmente recetado de primera elección es la cefuroxima la cual tiene un rango de éxito en el tratamiento menor al de la gatifloxacina, reportándose menor al 90%, tiene también el inconveniente de ser derivado de la penicilina por lo que se sugiere no recetarlo en pacientes alérgicos a la penicilina.

El trimetoprim sulfametoxazol tiene una cobertura menor al 80% al igual que la clindamicina, la axitromicina la claritromicina, la eritromicina y con menos del 50-60% de efectividad tenemos al cefaclor.(9)

Los efectos adversos de la gatifloxacina fueron mínimos en este estudio, siendo el mas comúnmente reportado gastritis aunque no fue causa de abandono del tratamiento. El resto de los efectos secundarios reportados fueron variables y de igual manera ninguno fue causa de abandono de tratamiento.

En ningún paciente se presentó alguna reacción adversa.

CONCLUSIONES

Este estudio nos demuestra, además de lo reportado en la literatura, que la gatifloxacina una sola vez al día a dosis de 400 mg vía oral por 10 días es igual de efectiva que los medicamentos mas utilizados para el tratamiento de la sinusitis aguda de origen bacteriano no complicada con las ventajas de carecer casi por completo de efectos secundarios así como de su posología de una sola vez al día lo cual nos garantiza que el paciente completará el tratamiento.

Concluimos así que la gatifloxacina a dosis de 400 mg una sola vez al día es una excelente opción en el tratamiento de la sinusitis aguda bacteriana no complicada con una eficacia del 100% tanto clínica como bacteriológica y además es una elección segura de utilizarse.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gatifloxacin Investigator's Brochure. Version Number 3. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. October 1998.
2. Mayer H, Conetta B. Study AL 240-002. A Randomized, Double blind Multicenter, Comparative Phase III Study of Oral gatifloxacin versus Clarithromycin in the treatment of Community-acquired Pneumonia requiring hospitalization. Final Study Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, 1998.
3. Mayer H Conetta B. Study AL 420-037. A Randomized, Double Blind, Multicenter, comparative Phase III study of gatifloxacin versus ceftriaxone in the treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Final study report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, 1998.
4. Pierce P, Skuba K. Study AL 420-001. A randomized, double blind, multicenter, comparative study of gatifloxacin versus levofloxacin in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. Final study report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, 1998.
5. Pierce P Skuba K. Study AL 420-020. A randomized, double blind, multicenter, comparative study of gatifloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. Final study report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, 1998.
6. Breen J, Macko A, Study AL 420-007, An open-label multicenter non-comparative phase II/III study of oral gatifloxacin in the treatment of acute, uncomplicated bacterial sinusitis inpatients undergoing sinus aspirate. Interim Study Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, 1998.
7. Nicaise, C. Integrated Summary of Safety and Efficacy of gatifloxacin. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, 1998.
8. Chow AW, Hall CB, Klein JO, et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory infection. Clin Infect Dis. 1992; 15 (suppl. 1):62-7.
9. Sinus and allergy health partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. Supplement. Otolaryngology Head And Neck Surgery, July 2000, volume 123 number 1 part 2.

TABLAS.

Tabla 1.

RESULTADOS DE CULTIVO

Paciente	Resultado del cultivo
GGA	Sin crecimiento
ECB	<i>Moraxella catharralis</i>
JAVE	Flora nl. (<i>Staph. Epidermidis</i>)
PIO	Flora nl. (<i>Staph. epidermidis</i>)
NADM	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staph. C</i> + <i>Enterobacter aerogenes</i> .
CPB	<i>Staph. Aureus</i> .
PVH	Flora nl. (<i>Staph epidermidis</i>)
NC	Flora nl. (<i>Staph epidermidis</i>)
ABM	<i>Streptococo pneumoniae</i>
SAP	<i>Staph epidermidis</i>
GGR	<i>Streptococo viridans</i> , <i>Micrococcus sp</i>
GRG	Sin crecimiento
OSM	<i>Moraxella catharralis</i> <i>Staph epidermidis</i> <i>Corynebacterium spp</i>
BDV	Sin crecimiento
ECG	Sin crecimiento

(tabla # 2)

RESULTADOS DE TOMOGRAFIA		
PACIENTE	TOMOGRÁFIA PREVIA	TOMOGRÁFIA POSTERIOR
GGA	Opacificación parcial de senos maxilares y etmoidales	Cambios residuales (engrosamiento de mucosa menor a 2mm)
ECB	Etmoiditis bilateral	Normal
JAVE	Opacificación parcial de senos maxilares. Etmoiditis bilateral	Normal
P/O	Opacificación parcial de senos maxilares con presencia de niveles hidroaereo. Etmoiditis	Normal
NADM	Opacificación parcial de senos maxilares con engrosamiento de mucosa bilateral, niveles hidroaereos maxilares, etmoiditis y engrosamiento de mucosa frontal	Cambios residuales (engrosamiento de mucosa menor a 2 mm)
CPB	Opacificación parcial de senos maxilares con niveles hidroaereos.	Normal
PVH	Opacificación parcial de senos maxilares con nivel hidroaereo derecho, engrosamiento de mucosa maxilar bilateral así como de etmoides y estenoides.	Normal
NC	Opacificación parcial de senos maxilares con nivel hidroaereo derecho	Normal
ABM	Opacificación parcial de ambos senos maxilares mas engrosamiento de mucosa, engrosamiento de mucosa frontal y etmoidal bilateral.	Normal
SAP	Opacificación parcial de ambos senos maxilares con engrosamiento de mucosa maxilar y etmoidal. Concha bulbosa bilateral	Normal
GGR	Seno maxilar izquierdo con engrosamiento de mucosa mas nivel hidroaereo, etmoiditis izquierda.	Normal
GRG	Opacificación parcial de ambos senos maxilares con nivel hidroaereo bilateral, etmoiditis	Normal
OSM	Opacificación de ambos senos maxilares mas nivel hidroaereo bilateral, mas engrosamiento de mucosa frontal, etmoidal y estenoidal	Quiste maxilar derecho con ostium libre.
BDV	Engrosamiento de mucosa de ambos senos maxilares mas nivel hidroaereo maxilar derecho mas engrosamiento de mucosa etmoidal bilateral	Normal
CCG	Opacificación parcial de seno maxilar derecho con nivel hidroaereo derecho	Normal

Tabla 3

RESULTADOS DE EFECTOS SECUNDARIOS

PACIENTE	EFECTOS SECUNDARIOS
GGA	Sin efectos secundarios
ECB	Sin efectos secundarios
JAVE	Edema de párpados, disestesias males, tos. Desaparecieron al retirar medicamentos concomitantes
PIO	Sin efectos secundarios
NADM	Gastritis. Desapareció 8 días después de terminar el tratamiento
CPB	Sin efectos secundarios
PVH	Sin efectos secundarios
NC	Sin efectos secundarios
ABM	Sensación nocturna de calor a nivel cefálico. (desaparece 10 días después de terminar el tratamiento)
SAP	Taquicardia, palpitaciones, acúfeno bilateral. Toda la sintomatología desaparece a los 10 días de terminar el tratamiento.
GGR	Plenitud aurál. Sequedad oral. Desaparecen al finalizar el tratamiento
GRG	Sin efectos secundarios
OSM	Sin efectos secundarios
BDV	Sin efectos secundarios
ECG	Gastritis. Desapareció a los 10 días de terminar el tratamiento

Tabla 4

RESPUESTA CLINICA

PACIENTE	RESPUESTA CLINICA AL FINAL DEL TRATAMIENTO	ESTADO CLINICO 1 MES DESPUÉS DE HABER TERMINADO EL TRATAMI
GGA	Curado	Curado
ECB	Curado	Curado
JAVE	Curado	Curado
PIO	Curado	Curado
NADM	Curado	Curado
CPB	Curado	Curado
PVH	Curado	Curado
NC	Curado	Curado
ABM	Curado	Curado
SAB	Curado	Curado
GGR	Curado	Curado
GRG	Curado	Curado
OSM	Curado	Curado
BDV	Curado	Curado
ECG	Curado	Curado

Tabla # 5

RESPUESTA BACTERIOLÓGICA

PACIENTE	RESPUESTA BACTERIOLOGICA AL FINAL DEL TRATAMIENTO POSTRATAMIENTO
GGA	Supuesta
ECB	Supuesta
JAVE	Supuesta
PIO	Supuesta
NADM	Supuesta
CPB	Supuesta
PVH	Supuesta
NC	Supuesta
ABM	Supuesta
SAP	Supuesta
GGR	Supuesta
GRG	Supuesta
OSM	Supuesta
BDV	Supuesta
ECG	Supuesta