



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"**

**CAMBIOS EN LA PaO₂ CON EL USO DE MACROLIDOS EN PACIENTES CON
FIBROSIS PULMONAR IDIOPATICA, PERTENECIENTES AL DEPARTAMENTO DE
NEUMOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA**

**PRESENTA:
DR. LUIS ALBERTO SANTIAGO MARTINEZ**

**TUTORES:
DRA. MARIA DOLORES OCHOA VAZQUEZ
DR. ARTURO SANCHEZ JUAREZ
UNAM- IMSS**

MEXICO, DISTRITO FEDERAL- AGOSTO 2013



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.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **17/07/2013**

DRA. MARÍA DOLORES OCHOA VÁZQUEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

CAMBIOS EN LA PaO2 CON EL USO DE MACROLIDOS EN PACIENTES CON FIBROSIS PULMONAR IDIOPATICA, PERTENECIENTES AL DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

| |
|------------------|
| Núm. de Registro |
| R-2013-3502-93 |

ATENTAMENTE

DR. JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Dra. Luz Arcelia Campos Navarro
Directora de Educación e Investigación en Salud

Dra. María Dolores Ochoa Vázquez
Jefa del departamento de Neumología del Centro Médico
Nacional la Raza IMSS

Dr. Arturo Sánchez Juárez
Asesor de tesis
Médico adscrito de la clínica de Enfermedades pulmonares
intersticiales del Departamento de Neumología del
Centro Médico Nacional la Raza

Dr. Luis Alberto Santiago Martínez
Médico residente del curso de especialización en Neumología
del Centro Médico Nacional La Raza
Investigador

INVESTIGADORES

DIRECTOR DE TESIS

Dra. María Dolores Ochoa Vázquez

Jefe del Departamento de Neumología, UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional “La Raza”

Jacarandas esq. Vallejo s/n, Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, México, D.F. C.P. 02990.

Correo electrónico: mdochoa60@gmail.com

Teléfono: 5583 5067 ext. 23434

CO- INVESTIGADOR

Dr. Arturo Sánchez Juárez

Encargado de la clínica de Enfermedades pulmonares intersticiales del Departamento de Neumología de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional “La Raza”

Jacarandas esq. Vallejo s/n, Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, México, D.F. C.P. 02990.

Correo electrónico: asjtochtli@gmail.com

Teléfono: 5583 5067 ext. 23434

INVESTIGADOR

Dr. Luis Alberto Santiago Martínez

Médico Residente de Neumología, UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional “La Raza”

Jacarandas esq. Vallejo s/n, Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, México, D.F. C.P. 02990.

Correo electrónico: luis_santi2009@hotmail.com

Teléfono: 961 15 8 36 04

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| Resumen | 06 |
| Introducción | 08 |
| Antecedentes | 09 |
| Justificación | 13 |
| Planteamiento del Problema | 14 |
| Objetivo | 15 |
| Hipótesis | 16 |
| Material y métodos | 17 |
| Diseño del estudio | 19 |
| Definición y medición de las variables | 20 |
| Aspectos éticos | 21 |
| Análisis Estadístico | 22 |
| Resultados | 23 |
| Discusión | 26 |
| Conclusiones | 27 |
| Bibliografía | 28 |
| Anexos | 30 |

CAMBIOS EN LA PaO₂ CON EL USO DE MACROLIDOS EN PACIENTES CON FIBROSIS PULMONAR IDIOPATICA, PERTENECIENTES AL DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.

INTRODUCCION: La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la enfermedad pulmonar intersticial difusa más frecuente, se manifiesta principalmente por tos y disnea, y se caracteriza por ser crónica y progresiva, hasta llegar a la muerte a pesar del tratamiento que se administre al paciente.

En algunas enfermedades respiratorias crónicas se utilizan macrólidos, basándose en su efecto inmunomodulador, observando que los pacientes sometidos a esta terapia presentan mejoría de su función pulmonar, menor tasa de exacerbaciones, e incluso incremento en la sobrevida.

Se realizó una búsqueda exhaustiva de investigaciones en las que se relacione el uso de macrólidos en pacientes con FPI, sin que hasta el momento se encuentre alguna publicada.

MATERIAL Y METODOS: Se incluirán al menos a 30 pacientes con diagnóstico confirmado de FPI, ya sea con biopsia pulmonar o con tomografía de tórax de alta resolución (TACAR), se les administrará claritromicina 500 mg al día, durante 2 meses. Se valorará el cambio en la presión arterial de oxígeno (PaO₂) y presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) antes y después del uso de claritromicina, también se identificarán los efectos secundarios adversos que el medicamento provoque en esta población de pacientes.

El análisis estadístico se realizará mediante la prueba de T pareada. Se considerará un valor de P <0.05 como significativo.

RESULTADOS: Se incluyeron a 30 pacientes con diagnóstico de FPI, realizado mediante biopsia pulmonar (n=18, 60%) y con TACAR (n=12, 40%). El rango de edad fue de 43-75 años (media de 58.7 años). 10 pacientes (33.3%) fueron del sexo masculino y 20 pacientes (66.6%) del sexo femenino. El síntoma principal fue la disnea (n=30, 100%), seguido por tos (n=14, 46.6%) y expectoración (n=6, 20%).

A los pacientes incluidos en el estudio, se les administró claritromicina con una dosis de 500 mg cada 24 hrs, durante 2 meses. El apego al tratamiento fue del 100%.

Al analizar los cambios en los gases arteriales, se obtuvo una media de PaO₂ basal de 71.73 mm/Hg, la cual incremento a 73 mm/Hg después del uso de claritromicina, con una diferencia de 1.26 mm/Hg entre ambos valores. El valor de P fue de 0.56. Respecto a la PaCO₂, la media del valor basal fue 34.6 mm/Hg, mostrando un incremento a 36.4 mm/Hg al término de la administración de claritromicina, con una diferencia de 1.8 mm/Hg entre ambos valores, el valor de P fue de 0.02.

Los efectos secundarios adversos producidos por el medicamento fueron: dolor epigástrico (n=5, 16.6%), náuseas (n=3, 10%), parestesias en piernas (n=1, 3%).

Durante el tiempo de administración del medicamento, ningún paciente presentó exacerbación de la fibrosis pulmonar.

CONCLUSIONES: El uso de macrólidos en pacientes con FPI no modifica la PaO₂ de forma significativa, sin embargo, sí mostraron un incremento significativo en el nivel de PaCO₂. Los efectos adversos producidos por el medicamento se presentaron con intensidad leve y de forma transitoria.

Palabras clave: fibrosis pulmonar idiopática, macrólidos, cambios, PaO₂, PaCO₂, efectos adversos.

PaO₂ CHANGES WITH THE USE OF MACROLIDE IN PATIENTS WITH PULMONARY FIBROSIS IDIOPATHIC, DEPARTMENT OF NEUMOLOGY, NATIONAL MEDICAL CENTER LA RAZA.

INTRODUCTION: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common interstitial lung disease, mainly manifested by cough and dyspnea, and is characterized by chronic and progressive, leading to death despite the treatment given to the patient.

In some chronic respiratory diseases macrolides are used, based on its immunomodulatory effect, noting that patients undergoing this therapy have improvement in lung function, lower rate of exacerbations, and even increased survival.

We performed an exhaustive research that related to the use of macrolides in patients with IPF, however there is none published.

MATERIAL AND METHODS: 30 patients with confirmed diagnosis of IPF by means of lung biopsy or high resolution torax tomography (HRCT), that patient will receive administered clarithromycin 500 mg per day for two months, be measured change in arterial oxygen pressure (PaO₂), and arterial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) before and after use of clarithromycin, also identify adverse side effects that the drug causes in this patient population.

Statistical analysis was performed using paired T test. Any value P <0.05 will be considered as significant.

RESULTS: We included 30 patients diagnosed with IPF by lung biopsy (n = 18, 60%) and HRCT (n = 12, 40%). The age range was 43-75 years (average 58.7 years). 10 patients (33.3%) were male and 20 patients (66.6%) were female. The main symptom was dyspnea (n = 30, 100%), followed by cough (n = 14, 46.6%) and expectoration (n = 6, 20%).

The patients considered in the study, were given clarithromycin at a dose of 500 mg every 24 hours for 2 months. Adherence to treatment was 100%.

When analyzing the changes in arterial blood gases, the result was an average PaO₂ basal 71.73 mm / Hg, which increased to 73 mm / Hg then using clarithromycin, with a gap of 1.26 mm / Hg between the two values. The P value was 0.56. On PaCO₂ it was found that the average baseline value was 34.6 mm / Hg, an increase of 36.4 mm / Hg at the end of the administration of clarithromycin, with a difference of 1.8 mm / Hg between the two values, the value of P was 0.02.

Adverse effects produced by the drug were epigastric pain (n = 5, 16.6%), nausea (n = 3, 10%), paresthesia (n = 1, 3%).

During the time of drug administration, no patient had exacerbation of pulmonary fibrosis.

CONCLUSIONS: The use of macrolides in patients with IPF, PaO₂ does not change significantly, however patients did show a significant increase in the level of PaCO₂. The adverse effects from the drug were found as mild and transient.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis, macrolides, change, PaO₂, PaCO₂, adverse effects.

INTRODUCCION

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPID), son un grupo amplio de entidades, que comprenden más de 150 enfermedades diferentes; en la clasificación de la sociedad española de neumología y cirugía torácica (SEPAR), se incluyen tres grandes grupos según su etiología, las idiopáticas, las de causa conocida o asociadas, y las primarias o asociadas a enfermedades no bien definidas. A pesar de la gran heterogeneidad en la etiología y manifestaciones clínico- radiológicas, en conjunto la fisiopatología se caracteriza por lesión- engrosamiento al intersticio pulmonar, específicamente en la membrana basal.

Estos cambios en la membrana basal del intersticio pulmonar son desencadenados por una serie de factores inflamatorios e inmunológicos, como principal teoría. La EPID mas estudiada, y la más frecuente es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) la cual tiene manifestaciones clínicas que son principalmente la disnea progresiva, y tos crónica con o sin expectoración.

En el análisis de los gases sanguíneos arteriales, en la FPI, la principal manifestación es la hipoxemia en fases tempranas, y la hipercapnia en fases avanzadas.

A pesar de que actualmente existe un tratamiento establecido y aceptado por las diferentes guías de práctica clínica- internacionales-, este tratamiento únicamente logra retrasar la progresión de la FPI. Actualmente se encuentran en constante investigación diferentes aspectos de esta enfermedad, tanto para mejorar el diagnóstico como el tratamiento, además de mejorar el conocimiento de su fisiopatología.

ANTECEDENTES

FIBROSIS PULMONAR IDIOPATICA

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI), está incluida dentro del grupo de causa idiopática de las EPID; junto con la neumonía intersticial aguda, la neumonía intersticial no específica, la neumonía organizada criptogénica, la neumonía intersticial descamativa, la neumonía intersticial linfocítica, y la bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial.(1,2,3,8)

La FPI se define como una forma específica de neumonía intersticial fibrosante crónica y progresiva, de causa desconocida, limitada a los pulmones, que ocurre primariamente en adultos de edad avanzada, y se asocia al patrón radiológico- histológico de neumonía intersticial usual. (2)

A nivel mundial, no hay datos que nos proporcionen la incidencia y prevalencia de la enfermedad, ya que no hay estudios realizados a gran escala. Basados en un estudio realizado en Bernalillo, Nuevo México, se calcula que la incidencia de FPI es 10.7 por cada 100 000 habitantes en hombres, y 7.4 por cada 100 000 habitantes en mujeres. Se desconoce si la incidencia y prevalencia de la FPI se ve afectada por factores geográficos, raciales, o culturales. (2,3). En México no se cuenta con datos que nos indiquen la incidencia y prevalencia de la enfermedad.

En la fisiopatología de la FPI, aunque no se conoce del todo, la cascada inflamatoria ocupa un lugar muy importante. Las células inflamatorias, inducen un desequilibrio entre Th-1 y Th-2, mostrándose a favor de las citocinas profibróticas (IL-4, IL-13, IL-17) del Th-2. Los macrófagos y monocitos, participan en el depósito de colágeno y la diferenciación hacia células profibróticas, respectivamente. Los mastocitos, contienen vesículas dentro de las cuales se encuentran grandes cantidades de IL-4, factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), además que estas células producen metaloproteinasas. El TGF-β, es el principal estímulo para la transición de epitelio a mesénquima, y se cree que también participan el factor de crecimiento de fibroblastos, la endotelina-1 y las especies reactivas de oxígeno (7,11,12,21)

La presentación clínica de la enfermedad, se caracteriza, por disnea crónica lentamente progresiva, tos crónica, inicialmente sin expectoración, y estertores crepitantes en regiones infraescapulares principalmente; dependiendo de la cronicidad se puede observar hipocratismo digital. (2) El diagnóstico de la FPI, está definido por encontrar un patrón de neumonía intersticial usual (NIU) en la biopsia pulmonar, o en la imagen de tomografía de tórax de alta resolución (TACAR) (2,3). Este patrón de NIU se define en la TACAR, al presentarse afectación intersticial con localización en región basal y subpleural, patrón reticular, imagen de panal de abeja con o sin bronquiectasias por tracción y ausencia de hallazgos que sean inconsistentes con el patrón de NIU. En la biopsia pulmonar los criterios que definen la NIU son: una imagen heterogénea, donde alternan áreas con fibrosis y panalización, con áreas menos afectadas o sanas del parénquima pulmonar, distorsión de la arquitectura pulmonar, y fibrosis con distribución subpleural y

paraseptal, además de la ausencia de características en contra de NIU, o que apoyen diagnósticos alternos a FPI.(2,3) Anteriormente se consideraba como Gold estándar para el diagnóstico, la biopsia pulmonar, sin embargo ante un escenario clínico adecuado, la TACAR ha mostrado una especificidad del 90- 100%, por lo que actualmente la biopsia pulmonar ya no se considera necesaria en muchos casos. (2,3).

La historia natural de la FPI se ha descrito, como una declinación objetiva y subjetiva de la función pulmonar, hasta que se produce la muerte, por falla respiratoria secundaria a progresión de la enfermedad pulmonar; la principal causa de morbi-mortalidad es la alteración en la difusión, con afectación temprana del intercambio de oxígeno, y ya en fases avanzadas del bióxido de carbono. Otras causas de morbi-mortalidad asociadas son la enfermedad arterial coronaria, cáncer y embolismo pulmonar. La progresión de la FPI se define como un incremento de la disnea, disminución de la capacidad vital forzada (CVF) >10% de la basal, disminución de la capacidad de difusión del dióxido de carbono (DLCO) >15% de la basal, y empeoramiento de la fibrosis en la TACAR. Durante esta progresión hay pacientes que cursan con exacerbaciones de la FPI, definiéndose estas como: empeoramiento de la disnea en el último mes, mayor hipoxemia, y nuevas opacidades en la radiografía de tórax, habiendo descartado antes, causas alternas de empeoramiento de la disnea, tales como falla cardíaca, embolismo pulmonar, neumonía y neumotórax. (2)

La sobrevivencia ha sido estimada en 2-3 años a partir de la realización del diagnóstico, y como factores pronósticos de supervivencia aceptados se tienen a la disnea medida al momento del diagnóstico, y su cambio en la evolución del paciente, además de la DLCO, que cuando es <40% del predicho, predice mayor riesgo de mortalidad; La medición del gradiente alveolo- arterial de oxígeno ($P(A-a)O_2$), es un índice del intercambio gaseoso, y un incremento de más de 5 mm/hg a los 6 meses (respecto con el valor basal), indica una disminución de la sobrevivencia de aproximadamente 80%. Para el cálculo de este valor utilizamos la fórmula: (Presión alveolar de oxígeno – Presión arterial de oxígeno); donde el principal determinante de este gradiente es la PaO_2 , ya que una disminución de esta incrementa de forma proporcional al $(P(A-a)O_2)$; por lo anterior podemos decir que la medición de la PO_2 es una forma fácil, barata, y objetiva de inferir la evolución de la enfermedad(23). También se han estudiado la prueba de ejercicio cardiopulmonar, la prueba de caminata de 6 minutos, sin lograr aún que estas pruebas se estandaricen. Así también, se considera que la coexistencia de hipertensión pulmonar, y/o enfisema pulmonar, predicen un peor pronóstico. (2)

El tratamiento de la enfermedad aún no se encuentra bien establecido. Existen recomendaciones basadas en la evidencia, y de práctica común en los servicios de neumología, las cuales consideran a los esteroides, asociados a un inmunomodulador del tipo de la azatioprina, o ciclofosfamida como terapia estándar. Sin embargo se debate los beneficios y los efectos secundarios de esta terapia a largo plazo. Actualmente se realizan estudios en los cuales se trata de evaluar la utilidad de otros fármacos como inmunomoduladores, inhibidores de factores de crecimiento, etc., sin que se haya logrado un resultado con alto grado de evidencia. (2,3)

MACROLIDOS

Los macrólidos son un grupo de antibióticos comúnmente utilizados para el tratamiento de infecciones respiratorias de vías aéreas superiores e inferiores, ya que tienen cobertura amplia contra los principales microorganismos causantes de estas, con una baja tasa de resistencia bacteriana. (13,14,19)

Además de su efecto antibiótico, también tienen efectos inmunomoduladores, esto se ha demostrado en enfermedades respiratorias crónicas, como en la fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, panbronquiolitis difusa, bronquiectasias no fibrosis quística, entre otras. (11,12,13,14,16,18,19,20). Actualmente no existen estudios en humanos donde se analice el efecto del uso de macrólidos en fibrosis pulmonar; los únicos estudios realizados hasta el momento, son en animales; uno de ellos se realizó en el año 2006, donde Azuma y colaboradores, utilizaron el EM703 (macrólido derivado de la eritromicina), en ratones con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina; los autores concluyeron que el EM703 mejoró la fibrosis pulmonar al inhibir y regular la transducción de señal del TGF- β , a través de su efecto antiinflamatorio. (22)

Se han realizado múltiples estudios, con diferentes macrólidos, para evaluar sus efectos a largo plazo en enfermedades respiratorias crónicas, sin embargo, los únicos que han mostrado eficacia son los que pertenecen al grupo de macrólidos con 14 anillos en su estructura química; entre estos encontramos a la eritromicina, claritromicina y roxitromicina. (4,12,14,17,19,20)

En la literatura se reporta que los macrólidos tienen efectos antiinflamatorios, al reducir la endotelina 1 y los productos reactivos a la oxidación de neutrófilos, disminuye la quimiotaxis de neutrófilos, reduce la producción de interleucinas 6, 8, 10, 1 β , y de factor de necrosis tumoral alfa; reduce la cantidad de moléculas de adhesión intercelular 1, entre otros. (6,12,14,15,16,17,19,20) Hay muchas investigaciones acerca del uso de los macrólidos como inmunomoduladores, el primer estudio que demostró este efecto fue en 1984, cuando Kudoh administro eritromicina 200 mg c/8 hrs. durante 6 meses, a pacientes con panbronquiolitis difusa, y observo un incremento estadísticamente significativo en el volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF1), la paO₂, además de mejoría en los síntomas, y disminución de las opacidades en la radiografía de tórax(4). En estudios posteriores, se demostró un incremento de la sobrevivencia a los 5 años, del 63% sin el uso de eritromicina, a 91% con el uso de eritromicina en dosis bajas. (4) En este grupo de pacientes se observó que el uso de macrólidos disminuyo la IL-1 β y la IL-8, limito la producción de proteína bacteriana, disminuyendo con esto la cantidad de biocapa, y secundariamente la virulencia bacteriana. En esta población se demostró una disminución de la actividad de la enfermedad, menor tasas de recaídas, y disminución en la tasa de declinación de la función pulmonar. (5,13,14,16,18,19,20). En la población que mejor se ha demostrado la eficacia de los macrólidos, es la fibrosis quística, siendo este ya parte del tratamiento estándar de la enfermedad, ya que logra un incremento en la función pulmonar (medida con el VEF1), menor frecuencia y duración de las exacerbaciones, mayor ganancia de peso y mejor condición física. (5,13, 14, 15, 17,18,19,20)

En pacientes con bronquiectasias- no fibrosis quística- también se observó, disminución en la cantidad de producción de esputo, disminución de los marcadores de inflamación en la vía aérea, disminución de la hiperreactividad bronquial, y redujo la tasa de exacerbaciones. (5,10,13,17) Otras patologías, en las que los resultados hasta ahora son contradictorios, y se mantiene en constante investigación el uso de macrólidos es en el asma y el EPOC. (5,12,13,14,17,18,19,20)

Las dosis utilizadas han sido diversas, van desde 250 mg de azitromicina al día, hasta 1200 mgs. en una dosis semanal; la claritromicina se ha utilizado desde 250 mg una vez al día, hasta 500 mg 2 veces al día, con una duración del tratamiento desde 6 y hasta 12 semanas; los efectos adversos observados han sido en relación a la dosis administrada; los principales han sido a nivel gastrointestinal. También se observó cardiotoxicidad, esto principalmente en mujeres >80años, con enfermedad cardíaca subyacente, y que además tomaban otro medicamento que alargaba el segmento QT en el electrocardiograma. Se observó ototoxicidad, manifestada por disminución de la audición, la cual fue reversible al suspender el medicamento. Estos dos últimos efectos secundarios de los macrólidos, se presentaron de forma muy rara y solo cuando se administraron dosis altas del medicamento. (5,18)

Un efecto secundario importante con el uso a largo plazo de los macrólidos, ha sido el incremento en la tasa de resistencia, principalmente con el estafilococo aureus, sin embargo este hallazgo ha sido variable en diferentes zonas geográficas, y no se ha observado que tenga una repercusión clínica, o en la morbi-mortalidad de los pacientes tratados. (5,14)

JUSTIFICACION:

La fibrosis pulmonar idiopática, es la más frecuente de las EPID. En nuestro medio se desconoce la incidencia real de esta enfermedad, pero constituye uno de los principales motivos de consulta médica y hospitalización. El tratamiento para la FPI recomendado por las diferentes guías internacionales, se basa en el uso de esteroides más inmunomoduladores, ya que se considera que estos, disminuyen el grado de inflamación, y por ende el progreso de la fibrosis pulmonar.

El uso de macrólidos en enfermedades respiratorias crónicas ha demostrado, mediante su efecto inmunomodulador, disminuir la frecuencia y duración de las exacerbaciones, la pérdida de función pulmonar, mejorar el intercambio gaseoso e incrementar la sobrevida, sin haberse demostrado efectos secundarios adversos graves.

De los macrólidos que han demostrado beneficios en las enfermedades respiratorias crónicas, nosotros elegimos la claritromicina porque es de fácil obtención al estar contemplada dentro del cuadro básico institucional, los efectos secundarios con su uso han sido de intensidad leve, principalmente náuseas y ototoxicidad, se presentan de forma transitoria (desaparecen al suspender su administración) y están relacionados con la dosis. En nuestro estudio se utilizara una dosis intermedia, por lo que no esperamos efectos secundarios adversos importantes. La administración del medicamento será de forma diaria 500 mg, durante dos meses, ya que es la duración con la cual se han obtenido efectos benéficos con los estudios realizados previamente.

Hemos considerado la realización de estudios de función pulmonar, como DLCO, pletismografía, y en su defecto espirometría simple; sin embargo como factores pronósticos únicamente se encuentran aceptados la medición del gradiente alveolo arterial de oxígeno y la tasa de difusión de CO₂ (DLCO); en el caso de la medición de la DLCO, se sabe que el resultado depende en gran parte de la capacidad del paciente para realizar adecuadamente la maniobra de inspiración e inspiración máxima; además de que también los resultados se ven modificados por situaciones como el incremento o disminución de peso, estado nutricional (fuerza muscular), entre otros, por lo que decidimos realizar únicamente la medición de gases en sangre arterial antes y después del tratamiento, como objetivo principal del estudio. El medir los cambios en la PaO₂ posterior al uso del medicamento (claritromicina), nos ayuda a inferir el grado de mejoría o progresión en las alteraciones del intercambio gaseoso. Las ventajas de medir la PaO₂ son la mínima invasión y disconfort al paciente, la rapidez en la obtención de resultados, fácil acceso y bajo costo.

A pesar de todos los beneficios que se han demostrado al usar macrólidos en neumopatías crónicas, aún no se han realizado estudios en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, únicamente hay estudios en animales, en los cuales se ha demostrado mejoría en la fibrosis pulmonar con el uso de estos medicamentos, por lo que consideramos importante la realización de esta investigación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta de investigación

¿El uso de claritromicina 500 mg al día, durante 2 meses, en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, genera algún cambio en la PaO₂ basal?

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar el cambio en la PaO₂ de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, después del uso de claritromicina con una dosis de 500 mg cada 24 hrs, durante 2 meses.

Objetivos específicos:

1.- Determinar la PaO₂ antes y después del uso claritromicina, con una dosis de 500 mg cada 24 hrs, durante 2 meses, en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

2.- Determinar la PaCO₂ antes y después del uso claritromicina, con una dosis de 500 mg cada 24 hrs, durante 2 meses, en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

3.- Determinar efectos secundarios adversos al uso de claritromicina con una dosis de 500 mg cada 24 hrs, durante 2 meses, en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

HIPÓTESIS

1.- Hipótesis de trabajo

El uso de claritromicina, administrándose con una dosis de 500 mg cada 24 hrs, durante 2 meses, mejora la PaO₂ y la PaCO₂ en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

2.- Hipótesis nula.

El uso de claritromicina, administrándose con una dosis de 500 mg cada 24 hrs. durante 2 meses no modifica los gases arteriales en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

MATERIAL Y METODOS

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

El autor de la investigación, explicará de forma amplia y clara a los pacientes seleccionados, en que consiste el estudio, cuáles son los objetivos, así como las ventajas y desventajas de participar en el mismo. Dado que no se conoce la incidencia, ni prevalencia real de la FPI, se incluirán a 30 pacientes con diagnóstico de FPI. El estudio que se realizara, consiste en la administración de claritromicina 500 mg c- 24 hrs por vía oral, durante 2 meses a pacientes con diagnóstico confirmado de FPI a través de TACAR y/o biopsia pulmonar; la dosis seleccionada, es con base en los estudios realizados anteriormente, en relación al uso de macrólidos en neumopatías crónicas, (comentados en el apartado de antecedentes), ya que esta es la dosis que ha demostrado lograr efectos benéficos en la función pulmonar de los pacientes, y otras variables relacionadas, sin que se presenten efectos secundarios adversos de importancia; de igual manera, la duración del tratamiento se seleccionó, considerando que los efectos positivos del uso de los macrólidos en enfermedades pulmonares crónicas se han obtenido cuando se administran durante al menos 6 semanas. A los pacientes seleccionados se les realizará una medición basal de gases arteriales (PaO₂ y PaCO₂), y posterior a la administración del medicamento se realizará un nuevo control gasométrico. Se valorarán los cambios que presenta en la PaO₂ y PaCO₂ basal y de control, los cuales serán registrados en la hoja de recolección de datos.

Se determinarán los efectos adversos producidos por el medicamento en pacientes con FPI mediante la aplicación de un cuestionario (por el investigador), antes del inicio de la administración del medicamento, a los 30 días, y al término de los 2 meses de uso. El cuestionario consistirá en 3 preguntas (ver anexo 1), en el cual se incluirán lo efectos secundarios adversos más frecuentes, y se dejara un espacio para que el mismo paciente explique las manifestaciones que considere secundarias al uso del medicamento. Durante la aplicación de este cuestionario, también se le proporciona al paciente el número telefónico del investigador, para informar en un momento dado algún efecto secundario relacionado con la administración de claritromicina, en dicha situación se evaluará la necesidad de realizar algún estudio paraclínico, administrar tratamiento sintomático, y en último caso la suspensión en la administración del fármaco. Se realizarán pruebas de laboratorio y gabinete (pruebas de función hepática, renal, pruebas de coagulación y, electrocardiograma) antes de ingerir la primera dosis de claritromicina, a los 30 días, y a los 2 meses de su administración.

Como parte del control de calidad, la toma de muestras de sangre arterial será realizada exclusivamente por el autor; se citara al paciente en el consultorio No. 29 del área de consulta externa del CMNLR, los días miércoles de cada semana a las 10:00 hrs; el paciente deberá estar en reposo (sentado) y sin uso de oxígeno suplementario (esto último según las condiciones de cada paciente) al menos durante 30 minutos previos a la toma de la muestra de sangre arterial. En la misma posición de sentado, se le explicara al paciente, de forma detallada, en que consiste el procedimiento. Previa asepsia de la región, se puncionara la arteria radial, derecha o izquierda, y como segunda opción se

puncionara la arteria humeral; posteriormente se realizara compresión de la arteria puncionada durante 2 minutos. La medición de gases arteriales se realizara inmediatamente posterior a la extracción de la muestra, en el mismo equipo de gasometría en todos los casos.

Las condiciones para la toma de muestras (basal y posterior al uso del medicamento) serán exactamente iguales en todos los casos.

SITIO Y LUGAR DE ESTUDIO:

El estudio se llevará a cabo en la Clínica de enfermedades intersticiales pulmonares, perteneciente al Departamento de Neumología del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.

DISEÑO

Estudio longitudinal

TIPO DE ESTUDIO:

- A. POR LA INTERVENCIÓN DEL INVESTIGADOR: Experimental.
- B. POR LA MEDICIÓN DEL FENÓMENO EN EL TIEMPO: Longitudinal.
- C. POR EL NUMERO DE GRUPOS: Un solo grupo.
- D. POR LA DIRECCIÓN DEL ANALISIS: Prospectivo.
- E. TIPO DE MUESTREO: Consecutivo, NO aleatorizado.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes de género masculino y femenino, mayores de 18 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática realizado en la clínica de enfermedades intersticiales pulmonares pertenecientes al departamento de Neumología del Centro Médico Nacional la Raza, sin otras comorbilidades.
- Pacientes que únicamente reciban tratamiento para fibrosis pulmonar idiopática.
- Pacientes que acepten participar en el estudio mediante firma de la carta de consentimiento informado.
- Pacientes que puedan ser localizados mediante llamada telefónica y que puedan acudir a la clínica de enfermedades intersticiales pulmonares del Centro Médico Nacional la Raza.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico o datos clínicos de insuficiencia cardiaca, neumonía, o algún tipo de enfermedad hepática.
- Pacientes que tengan alguna contraindicación para la administración de macrólidos.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

| VARIABLES | DEFINICION CONCEPTUAL | DEFINICION OPERACIONAL | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICION |
|-------------------------------------|--|---|------------------------|-------------------------|
| Género | Conjunto de seres que tienen una o varias características comunes al hombre y la mujer. | En este caso se considera el sexo del paciente el cual será tomado del expediente. | Cualitativa nominal | Hombre, mujer. |
| Edad | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo | Se considerara como años cumplidos | Cuantitativa discreta | Años |
| Uso de claritromicina | Es un antibiótico que pertenece al grupo de los macrólidos, y que también produce efectos inmunomoduladores (9) | Consiste en la administración de claritromicina con una dosis de 500 mg c- 24 hrs, durante 2 meses, sin interrupción. | Cualitativa Nominal. | Positivo Negativo |
| Fibrosis pulmonar idiopática | Es una forma específica de neumonía intersticial fibrosante crónica y progresiva, de causa desconocida, limitada a los pulmones, que ocurre primariamente en adultos de edad avanzada, y se asocia al patrón radiológico-histológico de neumonía intersticial usual. | Se considerara la presencia o ausencia de la enfermedad, basándose en la información del expediente clínico. | Cualitativa Nominal. | Presencia, ausencia. |
| PaO2. | La presión arterial de oxígeno es el valor que nos permite conocer el grado de oxigenación con el que la sangre llega a los tejidos. | Nivel de presión arterial de oxígeno medida por gasometría. | Cuantitativa continua. | Milímetros de mercurio. |
| PaCO2 | Presión parcial de dióxido de carbono en sangre Arterial | Nivel de presión arterial de Bióxido de carbono medida por gasometría. | Cuantitativa. continua | Milímetros de mercurio. |
| Efectos secundarios adversos | Efectos colaterales indeseados producidos por la administración de un medicamento | Efectos secundarios indeseados, con el uso de claritromicina (500 mg c- 24 hrs durante 2 meses), interrogados directamente a través de un cuestionario. | Cualitativa nominal | Presencia o ausencia |

ASPECTOS ÉTICOS:

Este proyecto está apegado a las normas emitidas por la Ley General de Salud en lo concerniente a la investigación en seres humanos y acorde a la normatividad Institucional del IMSS además acorde a las normas internacionales de investigación con seres humanos vertidas en la ley Helsinki; además de contar con carta de consentimiento informado.

RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS

- 1.- La selección de pacientes se basara en datos vertidos en el expediente clínico del paciente.
- 3.- Gasómetro marca GEM PREMIER 3000 ubicado en el servicio de Unidad de cuidados intensivos respiratorios, Centro Médico Nacional la Raza.
- 4.- Jeringas, agujas, torundas, heparina, serán proporcionadas por el servicio de Neumología del Centro Médico Nacional la Raza.
- 5.- La toma de muestra de sangre arterial, y su procesamiento en el gasómetro será realizada exclusivamente por el autor.
- 6.- El medicamento será surtido de forma institucional, ya que se cuenta con el mismo dentro del cuadro básico de medicamentos.
- 7.- Médico Residente de 5to año de Neumología.
- 8.- Equipo de cómputo laptop modelo Toshiba

ANALISIS ESTADISTICO

Todos los pacientes serán incluidos, basados en el principio de intención a tratar. Los resultados obtenidos en la PaO₂, PaCO₂ basal, y posterior al uso de claritromicina, se analizarán mediante la prueba “T pareada”, con el apoyo del programa estadístico IBM SPSS statistics 20.0.0.

Se considerará como estadísticamente significativo, un valor de $P < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 30 pacientes con diagnóstico confirmado de FPI, mediante biopsia pulmonar (n=18, 60%) o con tomografía de tórax de alta resolución (TACAR) (n=12= 40%), y que acuden a valoraciones de forma regular en la Clínica de enfermedades pulmonares intersticiales del Centro Médico Nacional La Raza.

El rango de edad fue de 43 a 75 años, en promedio de 58.7 años.

10 pacientes (33.3%) fueron del sexo masculino y 20 pacientes (66.6%) del sexo femenino.

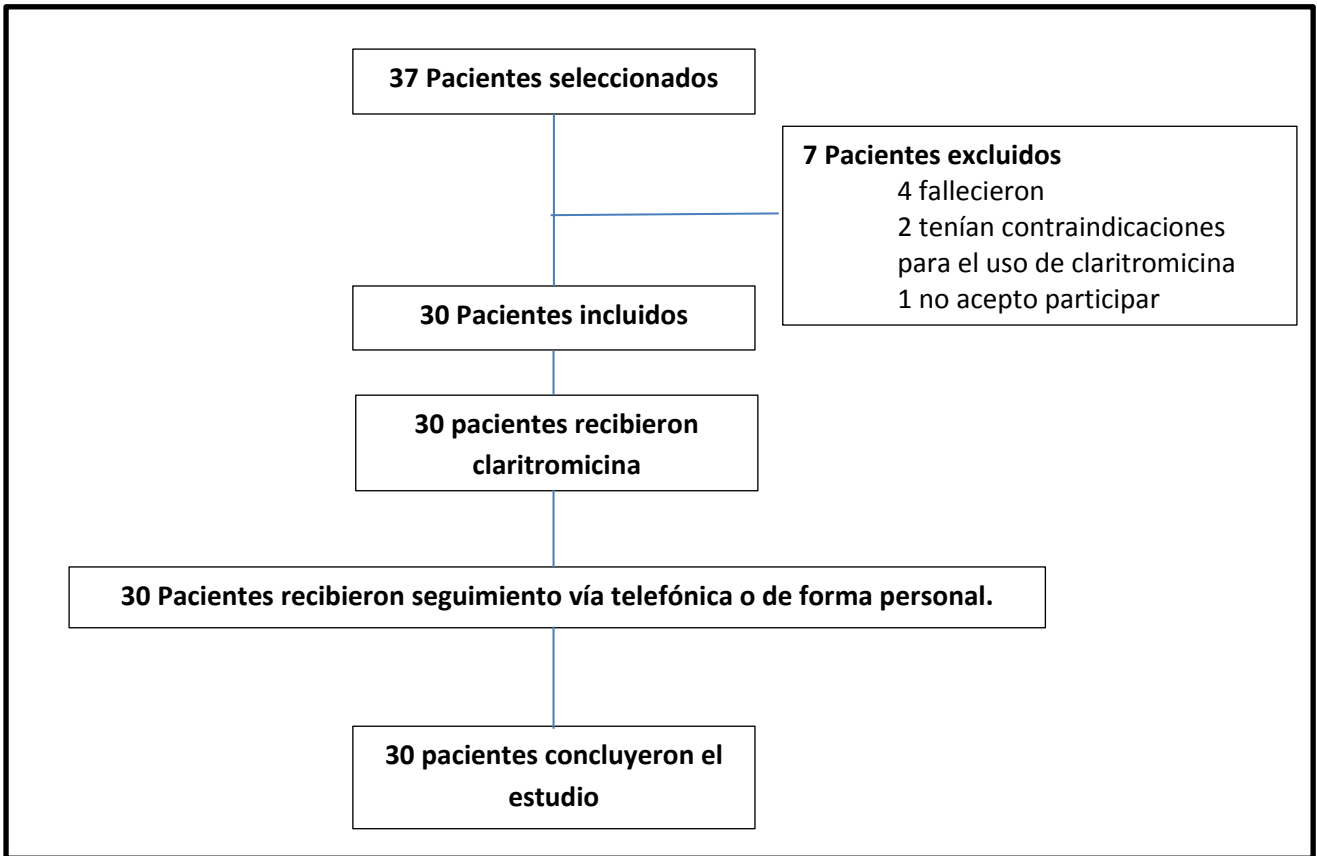
El síntoma que manifestaron todos los pacientes fue la disnea (n=30, 100%), combinada con tos (n=14, 46.6%), y expectoración (n=6, 20%).

La disnea se clasificó según la escala MMRC, donde el 60% (n=18) presentaba disnea MMRC II, MMRC III el 26.6% (n=8), y MMRC IV el 13.3% (n=4).

TABLA 1.

| CARACTERÍSTICAS BASALES | |
|--|------------|
| PACIENTES INCLUIDOS | 30 |
| DIAGNOSTICO REALIZADO CON BIOPSIA PULMONAR | 18 |
| DIAGNOSTICO REALIZADO CON TACAR | 12 |
| EDAD DE LOS PACIENTES | 43-75 AÑOS |
| HOMBRES | 10 |
| MUJERES | 20 |
| SINTOMAS PRICIPALES | |
| DISNEA | 30 |
| TOS | 14 |
| EXPECTORACION | 6 |

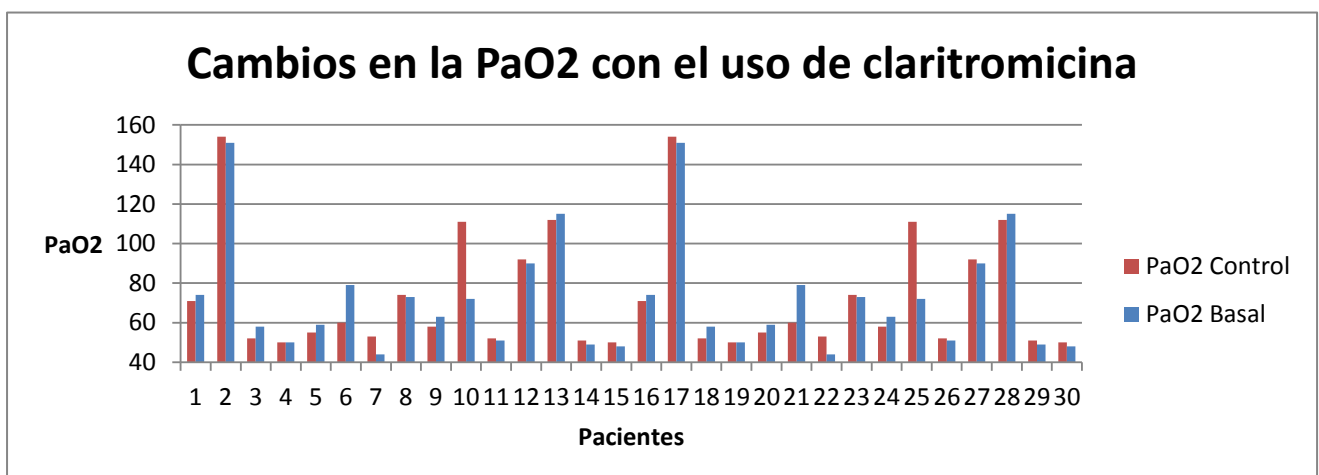
Los pacientes fueron seleccionados de manera consecutiva, hasta completar el tamaño de la muestra determinado previamente. Se invitó a participar a 37 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, de estos, 4 habían fallecido (10.8%), 2 tenían comorbilidades que contraindicaban el uso de claritromicina (5.4%), y uno no aceptó participar (2.7 %).



A los 30 pacientes incluidos en el estudio, se les administro claritromicina con una dosis de 500 mg c- 24 hrs, durante 2 meses. El apego al tratamiento fue del 100%.

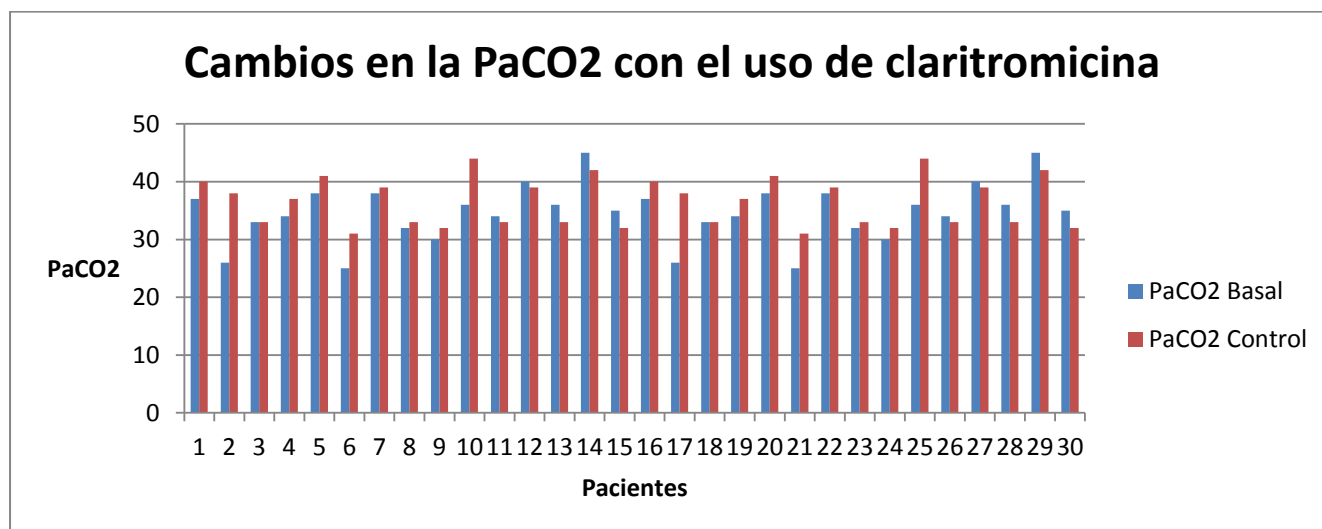
Se midió la PaO₂ antes de iniciar el tratamiento, y después de 2 meses de su uso. Se obtuvo una media de PaO₂ basal de 71.73 mm/Hg, la cual incremento hasta una media de 73 mm/Hg después del uso de claritromicina, con una diferencia de 1.26 mm/Hg. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos (P= 0.56). Los resultados individuales pueden observarse en la gráfica 1.

Gráfica 1.



En el caso de la PaCO₂, la media basal fue de 34.6 mm/Hg, mostrando un incremento a 36.4 mm/Hg, con una diferencia de 1.8 mm/Hg entre ambas medias (PaCO₂ basal y de control) con el uso del medicamento. El cambio observado en el nivel de PaCO₂ tiene significancia estadística con una P= 0.02. Los resultados individuales pueden observarse en la gráfica 2.

Gráfica 2



Los efectos secundarios adversos producidos por el medicamento fueron: dolor epigástrico (n=5, 16.6%), náuseas (n=3, 10%), parestesias en extremidades inferiores (n=1, 3%). Todos estos efectos disminuyeron con el uso continuo del medicamento, y solo en 3 casos (9%) fue necesaria la administración de tratamiento sintomático.

Una paciente (3%) presentó rinitis aguda durante el curso del tratamiento, sin embargo esta remitió de forma espontánea al tercer día de su inicio.

Durante el tiempo de administración del medicamento, ningún paciente presentó exacerbación de la fibrosis pulmonar.

DISCUSION

En esta investigación se incluyeron a 30 pacientes con diagnóstico de FPI realizado en la clínica de enfermedades pulmonares intersticiales del Centro Médico Nacional La Raza. De forma indirecta nos ha permitido conocer los métodos diagnósticos de FPI utilizados comúnmente en nuestro medio, siendo estos, de la misma forma que recomiendan las guías de práctica clínica internacionales, la biopsia pulmonar y la tomografía de tórax de alta resolución, siendo el más frecuente la biopsia pulmonar.

Se observó que la enfermedad es más frecuente en el sexo femenino, algo que difiere respecto a la epidemiología referida en las guías internacionales.

La edad promedio de diagnóstico, se encontró en la sexta década de la vida.

Los síntomas principales que refieren los pacientes son la tos y disnea, o ambos. Y aunque esto no fue medido de forma objetiva en este estudio, los pacientes refieren menor grado de disnea con el uso de claritromicina; que si bien puede tener algún tipo de efecto placebo, la calidad de vida mejoró en los pacientes a quienes se les administró el medicamento. La tos, que fue el signo más comúnmente referido por los pacientes, no parece presentar cambios con la administración del medicamento.

Los objetivos de la investigación fueron determinar el cambio en los gases arteriales producidos por la administración de claritromicina en pacientes con FPI, observando que a los dos meses de tratamiento, la PaO₂ presento un incremento mínimo respecto al valor basal, sin llegar a considerarse este cambio como significativo. La PaCO₂ presento un leve incremento respecto al valor basal, y al realizarse el análisis estadístico, este cambio sí fue significativo. Los efectos secundarios adversos fueron prácticamente los mismos que se reportan en la literatura, ninguno fue grave, y todos se resolvieron de manera espontánea.

La fibrosis pulmonar idiopática causa una gran alteración en el intercambio de gases, propiciado por todos los cambios histopatológicos inherentes a la enfermedad. Nosotros consideramos que este debe ser uno de los aspectos más difíciles de modificar, ya que la afectación es crónica, y con cambios histopatológicos irreversibles, y como se vio en nuestra investigación, el CO₂ es más sensible a sufrir modificaciones, probablemente en relación con su mayor coeficiente de solubilidad respecto al oxígeno; Es por este motivo que, a pesar de los resultados obtenidos, se deben realizar otras investigaciones donde se analice el efecto de este grupo de medicamentos en pacientes con FPI, analizando otro tipo de variables, por ejemplo la velocidad con que progresa la enfermedad, la tasa de exacerbaciones, calidad de vida, entre otros.

CONCLUSIONES

El uso de claritromicina en pacientes con FPI no modifica la PaO₂ de forma significativa; y como un efecto inesperado, se encontró un incremento en el nivel de PaCO₂. Los efectos adversos producidos por el medicamento en este grupo de pacientes no fueron graves, ni requirieron la disminución o suspensión del tratamiento.

Se deben realizar más estudios donde se analicen otras variables, respecto al uso de macrólidos en pacientes con FPI.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez E, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Normativa Separ. Arch Bronconeumol 2003;39(12):580-600
- 2.- Raghu G, Collard H, Egan J, Martinez F, Behr J, Brown K, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183(6):788-824.
- 3.- Wells A, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax 2008;63(Suppl V):v1–v58.
- 4.- Kudoh S., Keicho N. Diffuse Panbronchiolitis. Clin Chest Med 2012;33: 297–305
- 5.- Altenburg J, De Graaff C, Van der Werf T, Boersma W. Immunomodulatory Effects of Macrolide Antibiotics – Part 2: Advantages and Disadvantages of Long-Term, Low-Dose Macrolide Therapy. Respiration 2011;81:75–87
- 6.- Wales D, Woodhead M. The anti-inflammatory effects of Macrolides. Thorax 1999;54 (Suppl2):S58–S62
- 7.- Hügler T. Immunology of fibrotic lung disease: managing infections whilst preventing autoimmunity?. Journal of Inflammation Research 2011;4: 21–27
- 8.- Xaubet A. Consideraciones sobre la nueva clasificación de las neumopatías intersticiales difusas. MedClin (Barc) 2003;121(10):389-95
- 9.- Sanford guide antimicrobial therapy 2011-2012. Aplicación online.
- 10.- Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012; 380: 660–67
- 11.- Strieter R, Mehrad B. New Mechanisms of Pulmonary Fibrosis. CHEST 2009; 136:1364–70
- 12.- Hernando- Sastre V. Macrolide antibiotics in the treatment of asthma- An update. Allergol Immunopathol (Madr).2010;38(2):92–98
- 13.- Hoyt J, Robbins R. Macrolide antibiotics and pulmonary inflammation. FEMS Microbiology Letters. 2001;205:1-7

- 14.- Sevilla D, Soy-Muner D, Soler-Porcar N. Utilidad de los macrólidos como antiinflamatorios en las enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol*.2010;46(5):244–54
- 15.- McArdle J, Talwalkar J. Macrolides in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*.2007;(28)347–60
- 16.- Kwiatkowska B, Maslinska M. Macrolide Therapy in Chronic Inflammatory Diseases. Hindawi Publishing Corporation *Mediators of Inflammation* Volume 2012, Article ID 636157.
- 17.- Altenburg J, De Graaff C, Van der Werf T, Boersma W. Immunomodulatory Effects of macrolide Antibiotics – Part 1: Biological Mechanisms. *Respiration* 2011;81:67–74
- 18.- Crosbie P, Woodhead M. Long-term macrolide therapy in chronic inflammatory airway diseases.. *Eur Respir J* 2009; 33: 171–81
- 19.- Girón R, Ancochea J. Macrolides: Not Just Antibiotics. *Arch Bronconeumol* 2008;44(5):229-32
- 20.- Shinkai M, Henke M, Rubin B. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: Proposed mechanisms of action. *Pharmacology & Therapeutics* 2008;117: 393–405
- 21.- Bringardner B, Baran C, Eubank T, Marsh C. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Antioxid Redox Signal*.2008;10(2): 287–301
- 22.- Ying J, Azuma A, Usuki J, Abe S, Matsuda K, Sunazuka T. EM703 improves bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by the inhibition of TGF- β signaling in lung fibroblasts. *Respir Res*. 2006; 7(1): 7-16
- 23.- Collard H, King T, Bartelson B, Vourlekis J, Schwarz M, Brown K. Changes in Clinical and Physiologic Variables Predict Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:538-42

ANEXOS

ANEXO 1

EFFECTOS SECUNDARIOS ADVERSOS, RELACIONADOS CON LA ADMINISTRACION DE CLARITROMICINA.

PACIENTE: _____ FECHA: _____

1.- SINTOMAS QUE PRESENTA ANTES DE INICIAR LA ADMINISTRACION DE CLARITROMICINA: _____

2.- DURANTE EL TIEMPO QUE SE ADMINISTRA CLARITROMICINA, USTED PRESENTA: (CONTESTE SI O NO), Y LUEGO MENCIONE LA INTENSIDAD DE LA MOLESTIA, SIENDO 0 LO MENOS MOLESTO, Y 5 LO MÁS MOLESTO.

| SINTOMA | SI | NO | INTENSIDAD | | | | | |
|---------------|----|----|------------|---|---|---|---|---|
| | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Epigastralgia | | | | | | | | |
| Pirosis | | | | | | | | |
| Nauseas | | | | | | | | |
| Vomito | | | | | | | | |
| Diarrea | | | | | | | | |
| Hipoacusia | | | | | | | | |
| Sincope | | | | | | | | |
| Palpitaciones | | | | | | | | |
| Mareos | | | | | | | | |
| Cefalea | | | | | | | | |
| Otros: | | | | | | | | |

3.INTERPRETACION DE PARACLINICOS: _____

ANEXO 2.

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS.

| NOMBRE DE PACIENTE | NUMERO DE AFILIACION | COMORBILIDADES | FECHA DE DX FPI | DX DE FPI REALIZADO MEDIANTE | | PaO2 BASAL | PaO2 POS-TX | PaCO2 basal | PaCO2 POS-TX | EFECTOS ADVERSOS. |
|--------------------|----------------------|----------------|-----------------|------------------------------|----|------------|-------------|-------------|--------------|-------------------|
| | | | | TACAR | BX | | | | | |
| 1 | | | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | |
| 11 | | | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | | | |
| 13 | | | | | | | | | | |
| 14 | | | | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | | | | |
| 16 | | | | | | | | | | |
| 17 | | | | | | | | | | |
| 18 | | | | | | | | | | |
| 19 | | | | | | | | | | |
| 20 | | | | | | | | | | |
| 21 | | | | | | | | | | |
| 22 | | | | | | | | | | |
| 23 | | | | | | | | | | |
| 24 | | | | | | | | | | |
| 25 | | | | | | | | | | |
| 26 | | | | | | | | | | |
| 27 | | | | | | | | | | |
| 28 | | | | | | | | | | |
| 29 | | | | | | | | | | |
| 30 | | | | | | | | | | |