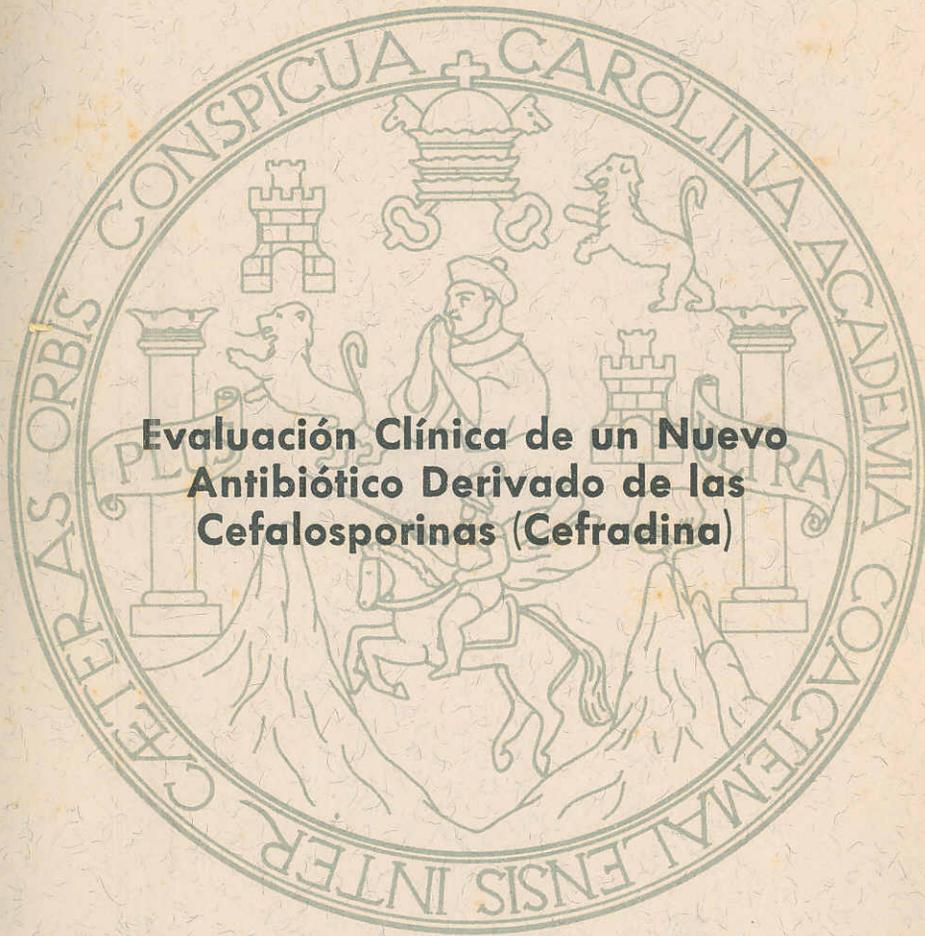


972
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



**Evaluación Clínica de un Nuevo
Antibiótico Derivado de las
Cefalosporinas (Cefradina)**

RENE FERNANDO ESTRADA MAYORGA

PLAN DE TESIS

1. CONSIDERACIONES GENERALES
2. OBJETIVO
3. MATERIAL Y METODOS
4. RESULTADOS
5. DISCUSION
6. CONCLUSIONES
7. BIBLIOGRAFIA

HISTORIA

Los antibióticos derivados de las Cefalosporinas, son agentes antibacterianos, semi-sintéticos, estrechamente relacionados desde el punto de vista químico con las penicilinas.⁹

En 1945, el profesor Giuseppe Brotzu, del Instituto de Higiene de la Universidad de Cagliari, llevó al cabo una investigación para buscar microorganismos capaces de producir antibióticos, en las cloacas de Cagliari que desaguan en el Mediterráneo. En el caldo sembrado con dichas aguas, se obtuvieron microorganismos capaces de producir antibióticos, y, se logró aislar el *Cephalosporium acremonium*, que produce una sustancia antibiótica.^{2, 7}

En 1948, fueron publicados los resultados clínicos favorables, en las infecciones Estreptocócicas, las Estafilocócicas, de la Fiebre Tifoidea y de la Brucelosis; el tratamiento consistió en la administración intramuscular e intravenosa de un extracto del líquido del cultivo obtenido.^{2, 7}

Sir Howard Florey, de la Universidad de Oxford, obtuvo un cultivo del hongo *Cephalosporium acremonium*, y, con sus colaboradores, el Dr. E.P. Abraham y el Dr. G.G.F. Newton, confirmaron la actividad antibiótica de dicho hongo. Posteriormente, se comprobó que la cepa del *Cephalosporium* del Dr. Brotzu, produce tres clases de antibióticos:

1. La Cefalosporina P, antibiótico de tipo esteroide, que tiene actividad muy limitada;
2. La Cefalosporina N, la cual es una nueva penicilina, pero con menor actividad;
3. La Cefalosporina C, que se obtuvo en 1956, al purificar la Cefalosporina N.^{2, 7}

Este último compuesto es resistente a la penicilinas y su estructura química es diferente de la penicilina; posee un amplio espectro de actividad antibacteriana, destruye rápidamente las bacterias, además tiene acción bactericida y muy poca toxicidad.

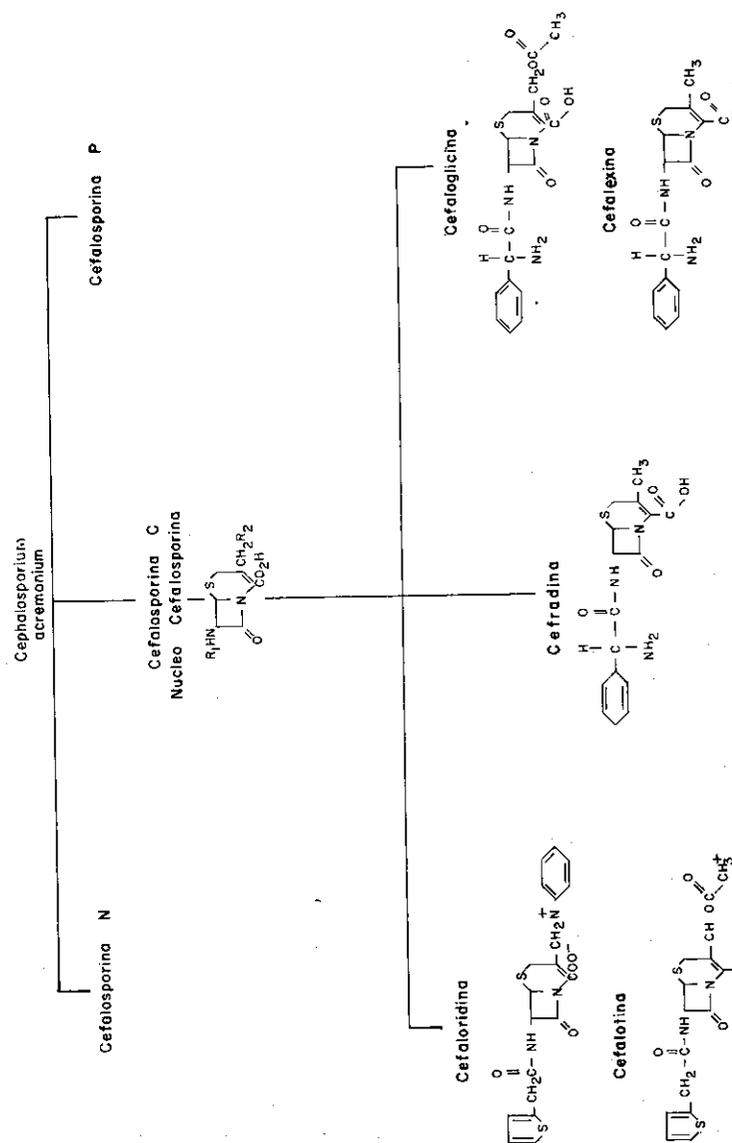
Chauvette y sus colaboradores, reconociendo las limitaciones que existen para lograr cambios en la penicilina, encauzaron sus actividades hacia la obtención de un antibiótico semi-sintético; alcanzaron el objetivo que se propusieron y el espectro de la Cefalosporina C.²

Actualmente se conocen 5 derivados de la Cefalosporina C: La Cefalotina, la Cefaloridina, la Cefalexina, la Cefaloglicina y la Cefradina.

Los dos primeros (La Cefalotina y la Cefaloridina) son administrados por la vía parenteral; los tres restantes (La Cefalexina, la Cefaloglicina y la Cefradina), son administrados por la vía oral.

El presente trabajo se basa en la experiencia clínica obtenida con el uso de la Cefradina, la cual no existe aún en el comercio, pero que está siendo objeto de investigaciones clínicas, en algunos países, por varios investigadores.

ESTRUCTURA QUIMICA CEFALOSPORINAS



FARMACOLOGIA DE LAS CEFALOSPORINAS

Composición y Acción Farmacológica

La Cefalosporina se obtiene del hongo *Cephalosporium acremonium* y está compuesta por los cinco derivados descritos anteriormente: La Cefalotina, la Cefaloridina, la Cefalexina, la Cefaloglicina y la Cefradina, los cuales actúan por inhibición de la pared celular de la bacteria y son bactericidas.⁹

Actividad Antibacteriana

El espectro antibacteriano de los derivados de la Cefalosporina C es similar, pero difiere en su actividad; la Cefaloridina es la más activa y la Cefalexina es la menos activa, aún cuando se pueden encontrar diferencias no esperadas para algunos gérmenes patógenos.

Estos derivados, resultan eficaces y tienen utilidad potencial contra las bacterias grampositivo (incluyendo los *Stafilococcus* resistentes a la penicilina) y las bacterias gramnegativo; no son efectivas contra *Pseudomona aeruginosa*, *Enterobacter*, *Bacteroides* y *Proteus* indol-positivo; tienen actividad limitada contra *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus faecalis*.^{1, 3, 6}

Farmacología Clínica

La Cefaloridina y la Cefalotina son escasamente absorbidas por el tracto gastrointestinal, por lo cual deben administrarse por vía intramuscular o intravenosa. La administración intramuscular de la Cefaloridina, produce en el suero sanguíneo concentraciones alrededor del 60 o/o más elevadas que las alcanzadas con una dosis equivalente de la Cefalotina.^{1, 9}

La Cefradina, la Cefalexina y la Cefaloglicina son absorbidas por el tracto gastrointestinal, sobre todo la Cefradina y la Cefalexina, que son estables en el medio ácido y casi totalmente absorbidas después de su administración por la vía oral. Aproximadamente el 25 o/o de la Cefaloglicina es absorbida después de su administración por la vía oral.^{1, 3, 11}

Las Cefalosporinas se unen a las proteínas del suero en diferentes proporciones; la Cefaloridina y la Cefalexina sólo están escasamente unidas, pero una gran proporción de Cefalotina se une o se conjuga con las proteínas séricas.¹

Son eliminadas por los riñones y con la administración concomitante de Probenecid, puede disminuirse la eliminación renal.^{1, 9}

La Cefaloridina^{1, 9} es excretada principalmente por filtración glomerular; aproximadamente, el 75 o/o de la dosis que se administra es recogida sin alteración en la orina. La Cefalotina,^{1, 9} es eliminada por secreción tubular; una tercera parte del producto aparece en la orina en forma de desacetilcefalotina, por desacetilación a nivel del hígado. La Cefalexina^{1, 9} se elimina por los glomérulos y los túbulos del riñón, su excreción es rápida y el 80 o/o al 100 o/o de una dosis administrada puede ser recogida sin alteración en la orina; la Cefaloglicina,⁹ es excretada por la orina, se elimina casi totalmente como su metabolito activo, la desacetilcefaloglicina; y la Cefradina⁸ se excreta rápidamente por la orina y no hay retención del medicamento durante y después de un período de dos semanas de administración.

Reacciones Secundarias

La Cefalotina y la Cefaloridina, son dolorosas por vía intramuscular, sobre todo después de dosis repetidas; sin embargo, es de notar que la Cefaloridina es la menos dolorosa; cuando se usan dosis intravenosas diarias, puede provocarse tromboflebitis, si no se cambia frecuentemente el sitio de administración.^{5, 9}

En general, los compuestos administrados por la vía oral, la Cefalexina, la Cefaloglicina, y la Cefradina, pueden causar trastornos gastrointestinales: diarrea, que es la reacción más frecuentemente observada en las dos primeras; náusea, vómitos, dispepsia y dolor abdominal.^{5, 8, 9}

En todos los derivados de la Cefalosporina C, se han observado, además, reacciones alérgicas en pacientes sensibles a la penicilina. Los datos de laboratorio y los clínicos, indican que

existe alergia cruzada parcial entre las penicilinas y las Cefalosporinas; por eso, están contraindicados en los pacientes sensibles a la penicilina y a los derivados de la Cefalosporina C.^{5,9}

Precauciones

Los derivados de la Cefalosporina C, relativamente, son de baja toxicidad; son administrados con precaución a los pacientes con historia de hipersensibilidad a la penicilina; en caso de reacción medicamentosa, se omite el medicamento y el paciente recibirá el tratamiento adecuado.

Se han observado reacciones positivas directas de la prueba de Coombs, pero no se ha comprobado la existencia de anemia hemolítica.^{1, 5, 9}

La Cefaloridina, puede ser un medicamento nefrotóxico en pacientes que reciban dosis de más de 4 gramos diarios. Como existe el posible peligro de la nefrotoxicidad, en particular, con la Cefaloridina, es importante comprobar el grado del funcionamiento renal, en aquellos pacientes a los que se les administrará los derivados de Cefalosporina C.^{1, 5, 9}

Con las soluciones de Benedict o de Fehling o las tabletas de Clinistest, puede obtenerse una reacción falsa-positiva a la glucosa, en la orina, pero no sucede lo mismo con la glucocinta.⁵

La Cefalotina y la Cefaloridina, en dosis elevadas de 6 gramos hasta 10 gramos diarios, puede darnos una reacción falsa-positiva de proteínas, en orina.⁴

Administración y Dosis

La Cefalotina y la Cefaloridina como son poco absorbidas por el tracto gastrointestinal, deben ser administrados por la vía parenteral, sea intramuscular o intravenosa.^{1, 9}

La dosis usual de Cefalotina^{5, 9} para adultos, es de 0.5 gramos a 1 gramo, cada cuatro a seis horas; en las infecciones graves se ha utilizado hasta 12 o 20 gramos. La dosis, en los

lactantes y en los niños, debe ser proporcionalmente menor, de acuerdo con la edad, el peso del paciente y la intensidad de la infección. En los niños, la dosis usual es de 40 a 80 miligramos por kilogramo de peso al día; en los recién nacidos y en los prematuros, la dosis es de 10 a 15 miligramos por kilogramo de peso al día.

La dosis usual de Cefaloridina^{5, 9} en los adultos, es de 250 miligramos a 500 miligramos, tres o cuatro veces al día. En las infecciones graves puede administrarse desde 0.5 gramos hasta 1 gramo, cuatro veces al día. La dosis en los niños, es de 30 miligramos a 50 miligramos por kilogramo de peso al día, contra las infecciones moderadamente graves y hasta 100 miligramos por kilogramo de peso al día, contra las infecciones graves, divididas en tres o cuatro dosis.

Como la Cefaloxina, la Cefaloglicina y la Cefradina son absorbidos por el tracto gastrointestinal, se administran por la vía oral.

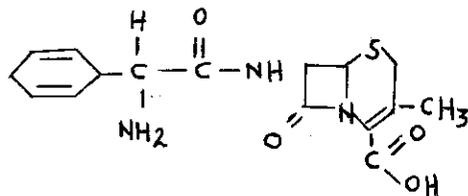
La dosis diaria de Cefalexina³ en los adultos, varía desde 1 gramo hasta 4 gramos, en dosis fraccionadas; la dosis usual es de 250 miligramos cada seis horas. En las infecciones más graves o en las causadas por microorganismos menos susceptibles, es posible usar dosis en más cantidad. En las infecciones estreptocócicas se administrará la dosis terapéutica, durante diez días, por lo menos, para prevenir la aparición de la Fiebre Reumática o de la Glomerulonefritis. En los niños, se utiliza de 25 a 50 miligramos por kilogramo de peso al día.

La dosis usual de Cefaloglicina⁹ en los adultos, es de 250 miligramos, a 500 miligramos, cuatro veces al día. En los niños, la dosis diaria es de 25 miligramos a 50 miligramos por kilogramo de peso al día.

La dosis usual de Cefradina⁸ en los adultos, es de 250 miligramos a 500 miligramos, cada seis horas. En los niños se utiliza de 25 a 50 miligramos por kilogramo de peso al día.

CEFRADINA (SQ-11,436)

La Cefradina es un derivado de la Cefalosporina C, y, su nombre químico es: 7-[D-amino-2 (1,4-cyclohexadien-1-yl) acetamido]-3-metil-8-oxo-5-thia-azabicyclo [4.2. 0] oct-2-ene-2-ácido carboxílico.



En los estudios efectuados en los animales, y, en los seres humanos, se ha comprobado que la Cefradina es absorbida, muy pronto y alcanza niveles sanguíneos elevados, aproximadamente, 1 hora después de la administración oral; es activa contra la mayoría de las bacterias grampositivo, (incluyendo los *Stafilococcus* resistentes a la penicilina), y gran parte de las bacterias gramnegativo. En casos de disminución de la función renal, el antibiótico puede acumularse en el organismo, salvo que la dosis sea considerablemente reducida. La actividad antimicrobiana de la Cefradina no es alterada por el pH ácido (2.0 a 6.0).¹⁰

Toxicología

La dosis letal media, intraperitoneal, de la Cefradina en los ratones, es de 610 miligramos por kilogramo de peso; una dosis de 4,000 miligramos por kilogramo de peso, no es letal.

Cuando es administrada en forma intramuscular a conejos y a perros, en dosis únicas, de la suspensión acuosa al 25 o/o, de la Cefradina, no produce dolor o signos de irritación local.

Los estudios de toxicidad subaguda con dosis diarias, administradas por vía oral, durante cuatro semanas a ratas, a perros y a monos produjeron las siguientes manifestaciones tóxicas: en las ratas, (200, 600 o 1,800 miligramos por kilogramo de peso diarios), se encontró, solamente, aumentado

de tamaño el intestino Grueso, pero, histológicamente normal; y un aumento en el tamaño y en el peso de las glándulas suprarrenales en todas las ratas hembras, y, en dosis elevadas en las ratas machos, sacrificadas al final de la prueba; en los perros (100, 300 o 900 miligramos por kilogramo de peso al día), se encontró, sensibilidad abdominal y molestias gastrointestinales; moderadas alteraciones de la mucosa del intestino delgado, con dosis elevadas e intermedias; en los monos (40, 120 o 400 miligramos por kilogramo de peso al día), la dosis de 40 miligramos fue bien tolerada; cuando se administraron dosis mayores, mostraron algunas molestias gastrointestinales, pero, no hubo evidencia de tensión abdominal, o cambios histológicos en la mucosa intestinal; los monos fueron sacrificados al final de la prueba.

En las ratas y en los perros tratados con este medicamento, no fueron apreciados cambios en el período final de la recuperación.

Los estudios del metabolismo de la Cefradina, efectuados en los perros, indican, que es pronta y eficazmente absorbida después de la administración oral.

El medicamento es excretado en cantidades elevadas en la orina, y, la concentración máxima del plasma se obtiene una hora y media después de la administración.

Se efectuó un estudio en 10 perros, para comparar los efectos gastrointestinales producidos por la Cefradina, y, los producidos por la Cefalexina. Durante las primeras dos semanas de la prueba, los animales fueron tratados diariamente con 200 miligramos por kilogramo de peso, de los medicamentos, en las dos semanas finales les fueron administrados 400 miligramos por kilogramo de peso. El resultado de los estudios, comprobó, que no existe diferencia en los efectos gastrointestinales entre la Cefradina y la Cefalexina. Los únicos efectos producidos por los medicamentos fueron períodos de Emesis, y, períodos cortos en los que se comprobó la presencia de moco en las heces fecales.¹⁰

Estudios efectuados en la sangre han mostrado, que después de la administración oral, la Cefradina es absorbida rápidamente del tracto gastrointestinal, alcanzando las concentraciones séricas

máximas, en el término de una hora. La Cefradina se excreta rápidamente por la orina, y, no hay acumulación del medicamento durante y después de un período de dos semanas de administración; con la dosis diaria, aún de 4 gramos al día, no se compróbo ninguna alteración patológica con esta dosis, lo cual muestra la inocuidad del medicamento; los resultados globales de los estudios, incluyendo niveles sanguíneos favorables, y, ausencia de toxicidad, indican que la Cefradina es inocua para los seres humanos.

A excepción de una pasajera eosinofilia en dos pacientes, las pocas anomalías encontradas en las pruebas de laboratorio informadas, parecen, no tener relación con el medicamento.⁸

Actividad Antimicrobiana

La Cefradina,⁸ es un antibiótico bactericida de amplio espectro; activa, tanto contra las bacterias gramnegativo, como, contra las bacterias grampositivo. Este antibiótico tiene gran actividad contra la mayoría de las cepas de stafilococcus productoras de penicilinas.

La Cefradina,⁸ in vitro, es activa contra los siguientes microorganismos:

Grampositivo	Gramnegativo
Stafilococcus (cepas sensibles y resistentes a la penicilina)	Escherichia coli
Streptococcus pyogenes (Beta hemolítico)	Klebsiella spp.
Streptococcus faecalis (Enterococcus)	Neisseria gonorrhoeae
Diplococcus pneumoniae	Enterobacter spp.
	Proteus spp
	Haemophilus influenzae
	Shigella spp
	Salmonella spp

Las pseudomonas son resistentes a los antibióticos del tipo Cefalosporina.

Puesto que la Cefradina no es afectada por la penicilinas, muchas cepas de *Escherichia coli* y *Stafilococcus aureus*, que producen esta enzima, son sensibles a la Cefradina, pero son resistentes a la penicilina.

Por las investigaciones que se han llevado al cabo, es posible que la Cefradina,⁸ sea eficaz en el tratamiento de las siguientes condiciones clínicas:

- 1) **Infecciones Estafilocócicas**, (incluyendo las infecciones causadas por cepas productoras y no productoras de penicilinas), abscesos, forunculosis, bronquitis aguda e impétigo.
- 2) **Infecciones Estreptocócicas** = celulitis, neumonía, tonsilitis, otitis media, faringitis, sinusitis, fiebre escarlatina, infecciones de la garganta.
- 3) **Infecciones Neumocócicas** = neumonía lobar, bronquitis, celulitis, otitis media.
- 4) **Infecciones Gonocócicas** = uretritis.
- 5) **Infecciones por Haemophilus influenzae** = otitis media, laringo-traqueo-bronquitis.
- 6) **Infecciones por Escherichia coli** = abscesos, infecciones del tracto urinario.
- 7) **Infecciones por Klebsiella** = neumonía lobar, infecciones del tracto urinario.
- 8) **Infecciones por Shigella** = disentería bacilar.
- 9) **Infecciones por Salmonella** = Salmonelosis.

Como sucede con todos los antibióticos, el uso prolongado de este medicamento, puede producir la proliferación de microorganismos que no son sensibles al mismo.

Reacciones Secundarias

Los efectos secundarios que se han informado, incluyen: diarrea o deposiciones pastosas, náusea y vómitos, glositis, erupciones cutáneas, vaginitis, vahidos, dolores articulares y cefalea. Se ha informado también eosinofilia y leucopenia. Ocasionalmente, estos efectos secundarios han sido bastante graves para aconsejar u omitir su uso en la terapéutica. No hay informes de discrasias sanguíneas, pigmentación dentaria o fotosensibilidad.

La Cefradina, está contraíndicada en los pacientes con hipersensibilidad a la familia de los antibióticos Cefalosporinos.⁸

Precauciones

Existe evidencia de la alergia cruzada parcial, entre las Penicilinas y las Cefalosporinas. Por consiguiente, la Cefradina será usada con precaución, en aquellos pacientes que son hipersensibles a las penicilinas.

Los pacientes que padecen de insuficiencia renal, deben ser cuidadosamente observados desde el punto de vista clínico, y, sometidos a los estudios de laboratorio adecuados. No se ha comprobado su inocuidad en el embarazo.⁸

Administración y Dosis

1. Infecciones respiratorias y las producidas por bacterias grampositivo:

Adultos: 250 a 500 miligramos q.i.d.
Niños: 25 a 50 miligramos por kilogramo de peso al día en dosis iguales, cada seis horas.

2. Infecciones del tracto urinario y las producidas por bacterias gramnegativo:

Adultos: 250 a 500 miligramos q.i.d.
Niños: 50 miligramos por kilogramo de peso al día, repartidas en dosis iguales cada seis horas.

La dosificación para los adultos es de 1 gramo hasta 6 gramos, diariamente, repartidas en cuatro dosis iguales. La dosis de los niños no debe exceder los 4 gramos por día. Las infecciones del tracto urinario serán tratadas, durante un tiempo mínimo de diez días. Todas las infecciones serán tratadas, durante un tiempo mínimo de diez días. Todas las infecciones serán tratadas hasta cuarenta y ocho horas después de la evidencia clínica o bacteriológica de la curación, o de ambas. Las infecciones causadas por *Streptococos* beta hemolíticos, serán tratados durante diez días.⁸

OBJETIVO

El objetivo de este estudio, es comprobar la efectividad de la Cefradina por la vía oral, en el tratamiento de las enfermedades, causadas por gérmenes sensibles a este medicamento.

MATERIAL Y METODO

Se efectuó el presente estudio, en 40 pacientes, que fueron tratados en el Hospital Roosevelt.

Pacientes con infecciones de gravedad moderada o grave, fueron escogidos, para ser sometidos al tratamiento con la Cefradina.

Se excluyeron del estudio, los pacientes con historia de hipersensibilidad a la penicilina; también se excluyeron los pacientes de infecciones del sistema respiratorio superior, causadas por virus.

Datos obtenidos antes de iniciar el tratamiento

a) Clínicos de Laboratorio

La historia clínica y todos los detalles concernientes a la actual enfermedad del paciente se obtuvieron antes de iniciar la terapéutica.

Un número especificado de pacientes fue sometido a los siguientes análisis de laboratorio, al principio del tratamiento y al final del mismo: examen macroscópico y microscópico, en la orina, numeración globular y fórmula diferencial, Transaminasas Oxalacética y Pirúvica, Bilirrubina Sérica total, Fosfatasa Alcalina y Nitrógeno de Urea.

b) Microbiología

Se hizo cultivo, (de la orofaringe, de la orina, del pus de absceso, o de la herida infectada, etc.), antes de administrar la primera dosis del medicamento, aunque, el tratamiento principió, en muchos casos, antes de saber los resultados del cultivo. En las infecciones del tracto urinario, se determinaron recuentos exactos de las colonias obtenidas, en la orina, por medio de cateterismo o muestras directas, pero sin sondeo.

Las pruebas de cultivo y de sensibilidad, se repitieron a las cuarenta y ocho horas después de comenzar el tratamiento, y, al ser omitido el mismo.

Distribución por Sexo, Edad y Raza de los pacientes

Del total de 40 pacientes, 31 eran mujeres, y, 9 eran varones. La edad del paciente más joven fue de 15 años, y, la del más viejo de 53 años; el promedio de edad fue de 26.1 años. El grupo de edad con más pacientes osciló entre los 21-31 años.

La distribución de pacientes por raza: se incluyeron en el presente estudio 40 pacientes ladinos. (Ver cuadro siguiente).

DISTRIBUCION DE EDAD, RAZA Y SEXO. TOTAL DE PACIENTES TRATADOS CON CEFRADINA

Grupo Edad	Raza y Sexo		Total
	Ladinos		
Años	M	F	
Menos de 20	3	8	11
21 — 31	5	17	22
32 — 41	1	4	5
42 — 51	0	1	1
52 — 61	0	1	1
Total por sexo	9	31	40
Total por raza	40		

Exclusión de pacientes para el análisis de la eficacia del medicamento

De los 40 casos informados, 6 no se incluyeron en el análisis de la eficacia terapéutica de la Cefradina, aunque si se incluyeron para la evaluación de la inocuidad. Las razones para la exclusión de los pacientes en el análisis de la eficacia se incluyen en el siguiente cuadro:

**PACIENTES EXCLUIDOS PARA EL ANALISIS
DE LA EFICACIA DEL MEDICAMENTO**

Razones para la Exclusión	No. de Pacientes
Microorganismos Resistentes	3
Ausencia de Microorganismos en el cultivo inicial	3
Total	6

Evaluación de la Eficacia

Los pacientes fueron incluidos en la evaluación de la eficacia basados en los siguientes datos: 1) En los cultivos previos al tratamiento crecieron uno o más gérmenes patógenos bacterianos, que probaron ser sensibles a la Cefradina; 2) el tiempo en que fue observada la mejoría clínica; el tiempo para la extirpación del patógeno causante de la enfermedad, y, la opinión sobre la respuesta global a la terapéutica.

Diagnóstico

A continuación se enumeran las entidades clínicas en las cuales se utilizó la Cefradina, con el objeto de comprobar su eficacia en dichas enfermedades.

Diagnóstico	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
Amigdalitis Aguda	13	3	16
Faringitis Aguda	1	0	1
Otitis Media Supurada	1	0	1
Infecciones Urinarias (Pielonefritis Aguda y Crónica)	5	0	5
Uretritis (Estafilocócica y gonocócica)	0	2	2
Furunculosis	3	4	7
Herida infectada	1	0	1
Fiebre Tifoidea	1	0	1
Total	25	9	34

Dosis Diaria de la Cefradina

La dosis diaria de la Cefradina, que se administró a 33 pacientes, fue de 1 gramo cada 24 horas; sólo a un paciente se le administraron 3 gramos diarios, por la severidad de la infección. En todas las infecciones la dosis diaria, se dividió en 250 miligramos cada seis horas, menos un paciente con Fiebre Tifoidea; a quien, se le administró 750 miligramos cada seis horas.

Duración y Dosis total del tratamiento con la Cefradina

La duración del tratamiento en todos los pacientes tratados, osciló entre 6 a 15 días.

Recibieron el medicamento durante 6 días: 1 paciente de Amigdalitis Aguda y 1 paciente de Faringitis Aguda.

Se administró la Cefradina durante 7 a 10 días, en las siguientes enfermedades: 15 pacientes de Amigdalitis Aguda, 7 pacientes de Furunculosis, 4 pacientes de Infecciones Urinarias (Pielonefritis Aguda), 2 pacientes de Uretritis (Estafilocócica y Gonocócica), 1 paciente de Herida Infectada y 1 paciente de Otitis Media Supurada.

A un paciente que padecía de Pielonefritis Crónica, fue necesario continuar la medicación hasta un período de 12 días.

La dosis total de la Cefradina en éstos pacientes, fue de 6 gramos hasta 12 gramos.

En el caso del paciente con Fiebre Tifoidea, merece un comentario especial, por tratarse de una enfermedad endémica en nuestro medio: se le administraron 750 miligramos cada seis horas, es decir 3 gramos diarios, durante un período de 15 días, o sea un total de 45 gramos. No se observaron, reacciones secundarias lo cual nos demostró la inocuidad del medicamento y su eficacia en la Fiebre Tifoidea, porque se obtuvo una mejoría clínica muy favorable.

Aunque no se pueden deducir conclusiones definitivas, es digno de tomarse en consideración y ojalá se haga una investigación, en suficiente números de casos, para estar seguro de la eficacia de la Cefradina, en dicha enfermedad.

RESULTADOS

Evaluación de la eficacia del medicamento Normas para determinar la respuesta clínica

La evaluación de la respuesta favorable de la acción de los medicamentos en las enfermedades infecciosas es frecuente y difícil, a causa de ciertas variantes; para ello, se clasificaron los pacientes de acuerdo con normas generales, para comprobar la

efectividad del medicamento, tomando en cuenta la severidad de la infección y el tiempo durante el cual se observó la mejoría inicial y la curación de la enfermedad causal.

De acuerdo con la severidad de la infección, se clasificó en: grave, moderada o leve, y, esto unido a la aparición de la mejoría clínica y el tiempo de curación se calificó la respuesta como: Excelente, buena, regular o mala. (Ver Cuadro siguiente):

NORMAS PARA DETERMINAR LA RESPUESTA CLÍNICA FAVORABLE

Severidad de la infección	Aparición de la Mejoría clínica (Días)		
	Inicial	Máxima	Evaluación
Grave	3	6-8	Excelente
	3-4	6-10	Buena
	4	10	Regular
	sin mejoría	sin mejoría	Mala
Moderada	2	4-6	Excelente
	2-4	6-8	Buena
	4	8-10	Regular
	sin mejoría	10	Mala
Leve	2	2-3	Excelente
	2-3	3-5	Buena
	3-4	5-7	Regular
	4	7	Mala

Resultados de la Respuesta Clínica obtenida con la Cefradina en los pacientes tratados.

En la evaluación para la eficacia del medicamento, se obtuvo respuesta clínica desde excelente hasta buena, en los 34 pacientes tratados (ver cuadro siguiente).

**RESPUESTA A LA CEFRADINA, SEGUN LAS NORMAS
SEGUIDAS CONFORME AL CUADRO ANTERIOR**

Diagnóstico	Respuesta en Número de pacientes				Total
	Excedente	Buena	Regular	Mala	
Amigdalitis Aguda	8	8	—	—	16
Faringitis Aguda	--	1	—	—	1
Otitis Media Supurada	--	1	—	—	1
Infecciones Urina- rias (Pielonefritis Aguda y Crónica)	4	1	—	—	5
Uretritis (Estafi- locócica y gonocócica)	1	1	—	—	2
Furunculosis	5	2	—	—	7
Herida Infeccionada	1	—	—	—	1
Fiebre Tifoidea	1	—	—	—	1
Total	20	14	—	--	34

Estudio Bacteriológico

En 33 pacientes se hicieron 99 cultivos, en los cuales se comprobó 27 microorganismos grampositivo y 6 microorganismos gramnegativo.

Los cultivos se hicieron antes de iniciar la terapéutica, a las 48 horas de la misma y al final del tratamiento.

En las infecciones por gérmenes grampositivo, observamos que en 11 pacientes, el cultivo fue negativo a las 48 horas y al

final del tratamiento; en 16 pacientes, aún se comprobó la presencia del germen en los cultivos practicados a las 48 horas, pero no se comprobó crecimiento del germen al final del tratamiento.

En las infecciones por gérmenes gramnegativo, en 5 pacientes no creció el germen en el cultivo de las 48 horas y al final del tratamiento; en 1 paciente aún se obtuvo crecimiento a las 48 horas, pero fue negativo al terminar la terapéutica.

En el caso de la Fiebre tifoidea, no se aisló el germen patógeno y el diagnóstico se basó en los datos clínicos y en la reacción de Widal, habiéndose obtenido resultados hasta el 1:320 y 1:640.

Respuesta Bacteriológica obtenida en los Cultivos de los gérmenes grampositivo

En el siguiente cuadro se analizan los resultados que se lograron con el tratamiento, basados en la desaparición del germen en los cultivos practicados.

**RESULTADO DE LOS CULTIVOS POSITIVOS
EN GERMENES GRAMPOSITIVOS**

Gérmenes	No. de Casos
Streptococcus Pyogenes (beta hemolítico)	15
Stafilococcus albus (no hemolítico, coagulasa positiva)	6
Stafilococcus albus (hemolítico, coagulasa positiva)	5
Stafilococcus aureus (no hemolítico, coagulasa positiva)	1
Total	27

Respuesta Bacteriológica obtenida en los Cultivos de los gérmenes gramnegativo

En el siguiente cuadro se analizan los resultados que se lograron con el tratamiento, basados en la desaparición del germen en los cultivos practicados.

RESULTADO DE LOS CULTIVOS POSITIVOS EN GERMEENES GRAMNEGATIVO

Gérmenes	No. de Casos
Escherichia coli	5
Neisseria gonorrhoeae	1
Total	6

RESULTADOS DE LOS CULTIVOS PRACTICADOS A LAS 48 HORAS Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO, EN LOS GERMEENES GRAMPOSITIVO

Gérmenes	48 horas		Final Tratamiento	
	(Negativo)	(Positivo)	Positivo	Negativo
Streptococcus Pyogenes (beta hemolítico)	3	12	0	15
Stafilococcus albus (no hemolítico, coagulasa positivo)	4	2	0	6
Stafilococcus albus (hemolítico coagulasa positivo)	4	1	0	5
Stafilococcus aureus (no hemolítico, coagulasa positivo)	--	1	0	1
Total	11	16	--	27

RESULTADO DE LOS CULTIVOS PRACTICADOS A LAS 48 HORAS Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO, EN LOS GERMEENES GRAMPOSITIVO

Gérmenes	48 horas		Final Tratamiento	
	(Negativo)	(Positivo)	Positivo	Negativo
Escherichia coli	4	1	—	5
Neisseria Gonorrhoeae	1	—	—	1
Total	5	1	—	6

Reacciones Secundarias

No se presentaron reacciones secundarias severas en ninguno de los 40 pacientes tratados; solamente 3 pacientes presentaron reacciones secundarias leves: cefalea de intensidad moderada en los 3 pacientes y mareos en 2 de ellos. En estas reacciones no fue necesario administrar medicación para lograr el alivio de estos síntomas.

No se observó ninguna alteración en los exámenes de laboratorio practicados: examen macroscópico y microscópico de la Orina, Numeración Globular y Fórmula Diferencial, Transaminasas Oxalacética y Pirúvica, Bilirrubina Sérica total, Fosfatasa Alcalina y Nitrógeno de Urea.

DISCUSION

Estudios llevados al cabo en otros países, para comprobar la eficacia de las Cefalosporinas, en infecciones causadas por gérmenes, tanto Grampositivo como Gramnegativo, han demostrado que es efectiva en dichas infecciones. También en dichos estudios no se comprobó toxicidad de los derivados de las Cefalosporinas; estas investigaciones se efectuaron en animales de laboratorio, por estudios clínicos y pruebas de laboratorio en seres humanos, no habiéndose presentado casos de intoxicación por dichos derivados.

Tomando en consideración estos antecedentes, decidimos estudiar pacientes con infecciones causadas por bacterias sensibles a la Cefradina, derivado de la Cefalosporina C, seguros que no correrían ningún riesgo los pacientes que serían sometidos a dicha terapéutica.

El trabajo de investigación clínica lo llevamos al cabo, en 40 pacientes del Hospital Roosevelt, tanto en pacientes ambulatorios como en pacientes de los servicios internos. De estos 40 pacientes, eliminamos del estudio a 6 pacientes por las siguientes razones: en 3 de ellos no se obtuvo crecimiento de gérmenes en los cultivos efectuados; en 3 se obtuvo crecimiento del germen en el cultivo, pero en las pruebas de sensibilidad al antibiótico, comprobamos que eran gérmenes resistentes a la Cefradina.

De los 34 pacientes, 27 padecían de infecciones causadas por bacterias Grampositivo y 6 por infecciones causadas por bacterias Gramnegativo. Los datos que nos sirvieron para el análisis de los casos estudiados, se obtuvieron de la Historia de la Enfermedad, del Examen Físico, y, de los Cultivos al iniciar el tratamiento, 48 horas después y cuando terminó la administración del medicamento. Se siguió la evolución de los pacientes, para conocer el momento en que apareció la mejoría clínica y lo mismo que el resultado de los cultivos efectuados durante el tiempo estipulado anteriormente. No observamos ninguna reacción secundaria de carácter severo; en los 3 pacientes que presentaron reacciones, éstas fueron de carácter benigno: cefalea y mareos; en estos casos no se omitió el medicamento, basados en la benignidad de los síntomas provocados por la medicación.

Para tener seguridad de la baja o ninguna toxicidad de la Cefradina, en un tercio de los pacientes tratados, practicamos los siguientes exámenes de laboratorio: examen Macroscópico y Microscópico, en la orina, Numeración Globular y Diferencial, transaminasas Oxalacética y Pirúvica, Bilirrubina Sérica total, Fosfatasa Alcalina y Nitrógena de Urea; éstos exámenes fueron practicados al principio del tratamiento y al final del mismo. Según éstos exámenes de laboratorio, no hubo reacciones tóxicas, aparentes, a nivel hepático, renal o sanguíneo.

Empleamos la Cefradina por la vía oral usando la dosis diaria de 1 gramo, dividido en 250 miligramos cada 6 horas. La dosis total osciló desde 6 gramos hasta 10 gramos, con excepción de un paciente con el diagnóstico de Pielonefritis Crónica, que necesitó 12 gramos y un caso de Fiebre Tifoidea que alcanzó la dosis máxima usada en este estudio; se le administraron 750 miligramos, cada 6 horas, durante 15 días, los que hacen un total de 45 gramos. Como dijimos anteriormente, el estudio de un solo caso, no es suficiente para creer en la eficacia de la Cefradina contra la Fiebre Tifoidea, pero esperamos que en el futuro puedan hacerse investigaciones posteriores para conocer de su efectividad o si debemos, eliminarla definitivamente de la terapéutica en dicha enfermedad.

CONCLUSIONES

1. Según estudios llevados al cabo en otros países, los derivados de la Cefalosporina C, son eficaces en el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias Grampositivo y las causadas por bacterias Gramnegativo.
2. También son efectivas en las infecciones causadas por *Stafilococcus* resistentes a la penicilina; según estos estudios, se ha comprobado que no son efectivas contra infecciones causadas por: *Pseudomona aeruginosa*, *Enterobacter*, *Bacteroides* y *Proteus indolpositivo*; tienen actividad limitada contra *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus faecalis*.
3. Este trabajo es el resultado del estudio de 40 pacientes, tratados de infecciones por bacterias Grampositivo y bacterias Gramnegativo; dichos pacientes comprendía un grupo ambulatorio y el otro constituido de enfermos de los servicios internos del Hospital Roosevelt.
4. Las infecciones tratadas tenían un grado de severidad desde moderada hasta grave.
5. Para analizar la eficacia del medicamento se escogieron 34 pacientes; los 6 restantes no se incluyeron en el estudio,

porque en 3 pacientes, el germen era resistente in vitro a la Cefradina y en 3 pacientes no se obtuvo crecimiento en los cultivos efectuados.

6. En los pacientes tratados se efectuaron cultivos antes de principiar el tratamiento, a las 48 horas después y al final del tratamiento, para comprobar la respuesta bacteriológica al medicamento.
7. De los 33 pacientes estudiados, en 16, (48.48 o/o), la mejoría clínica se observó dentro de los 2 días de iniciado el tratamiento y cultivo negativo a las 48 horas.
8. En 17 pacientes, (51.52 o/o), la mejoría clínica se observó en general, dentro de los 6 días de iniciado el tratamiento y el cultivo negativo al final del mismo.
9. La respuesta favorable se clasificó como excelente en 20 pacientes, (58.82 o/o), y buena en 14 pacientes (41.18 o/o), no observamos ningún caso clasificado como respuesta regular o mala.
10. La dosis de la Cefradina, por vía oral, fue de un gramo diario, dividido en dosis de 250 miligramos cada 6 horas.
11. La dosis total fue de 6 gramos hasta 10 gramos. Solamente 2 pacientes necesitan 12 gramos y 45 gramos, respectivamente.
12. De los pacientes estudiados, solamente 3 presentaron reacciones secundarias de carácter leve: cefalea y mareos, a los cuales no se les administró medicación, para el alivio de estos síntomas. En ningún caso fue necesario omitir el tratamiento.
13. En los exámenes de laboratorio practicados al principio y al final del tratamiento, no se comprobó daño hepático, renal o sanguíneo, por lo menos, de acuerdo con el resultado de dichos exámenes.
14. La Cefradina debe administrarse con precaución a los pacientes con historia de hipersensibilidad a la Penicilina, porque está probado que existe alergia cruzada parcial entre

la Penicilina y las Cefalosporinas.

15. Según este estudio, la Cefradina, por vía oral, es efectiva contra las infecciones causadas por la bacterias Grampositivo y bacterias Gramnegativo; es inocua, de fácil administración; puede usarse en pacientes ambulatorios.

BIBLIOGRAFIA

1. Eykyn, Susannah. Use and control of cephalosporins. J. Clin. Path. 24: 419-249, 1971.
2. Griffith, R.S. and Black, H.R. Cephalexin a new antibiotic. Clinical Medicine. 75: 14-22, November, 1968.
3. Griffith, R.S. and Black, H.R. Cephalexin. Medical Clinics of North America. 54 (5): 1229-1234, September, 1970.
4. Levy, Micha and Eliakim, Marcel. Urinary precipitate during cephalothin, cephaloridine treatment. JAMA 219 (7): 908, February 14, 1972
5. Manual de cefalosporinoterapia. Indianapolis, Indiana, Eli Lilly and Company, sf*, 95 p.
6. Mattew, E. Levison., et. al. Evaluation of cephalexin. JAMA 209 (9): 1331-1336, September 1, 1969.
7. Oclander, Gregorio. Un nuevo capítulo en antibióticoterapia; una cefalosporina por vía oral. Día Médico; 11 de junio, 1970, pp. 1063-1065.
8. Resumen clínico cefradina; cápsulas de 250 mg. 500 mg. suspensión oral de 125 mg. por 5 ml. New Brunswick, N.J., E.R. Squibb & Sons. 9 de Septiembre, 1971. pp. 1-19, (mecanografiado).
9. Salaw, Samuel, Cephalosporins. Medical Clinics of North America, 54(5): 1217-1228, September, 1970.
10. SQ 11,436 (Capsule). Investigator's Brochure. New Brunswick, N.J., January 27, 1971, pp. 1-29. The Squibb Institute for Medical Research.

* Sin fecha.

11. Warren, E. Wick. Cephalexin a new antibiotic of the cephalosporins group of oral absorption. Applied Microbiology, 15 (4): 765-769, July 1967.

Vo. Bo.

Sra. Ruth Ramírez de Amaya
Bibliotecaria

Br. René Fernando Estrada M.

Dr. Julio César Díaz Cáceres
Asesor

Dr. José Fajardo Cruz
Revisor

Dr. José Quiñónez Amado
Director de Fase III

Dr. Carlos A. Bernhard
Secretario

Vo. Bo.

César Augusto Vargas
Decano.