



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE HIDALGO

UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
AREA ACADEMICA DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE HIDALGO
HOSPITAL GENERAL PACHUCA



PROYECTO TERMINAL

***“RELACIÓN ENTRE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA CON EL NÚMERO DE RECAÍDAS
POR EXACERBACIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN
EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA”***

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MEDICINA DE URGENCIAS**

**QUE PRESENTA EL MEDICO
ERANDY FLORES VARELA**

ASESORES DEL PROYECTO TERMINAL

**M.C.E JUAN JOSE REYES VALERIO
PROFEROS DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA DE URGENCIAS**

**DR. JOSE BERNARDINO GRES VAZQUEZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE URGENCIAS
ASESOR CLÍNICO DEL PROYECTO TERMINAL**

**Dr. EN C. MARCO ANTONIO BECERRIL FLORES
ASESOR METODOLOGICO UNIVERSITARIO**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, NOVIEMBRE DEL 2019

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión el Proyecto Terminal titulado

“RELACIÓN ENTRE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA CON EL NÚMERO DE RECAÍDAS POR EXACERBACIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE “ESPECIALIDAD EN URGENCIAS”, QUE SUSTENTA LA MEDICO:

ERANDY FLORES VARELA

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, NOVIEMBRE DEL 2019

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DR. EN C. MARCO ANTONIO BECERRIL FLORES
ASESOR UNIVERSITARIO

POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO

M.C. ESP. FRANCISCO JAVIER CHONG BARREIRO
DIRECTOR DE UNIDADES MEDICAS ESPECIALIZADAS
Y DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. SERGIO LÓPEZ DE NAVA Y VILLASANA
DIRECTOR DE ENSEÑAZA E INVESTIGACIÓN

M.C. ESP. JUAN JOSE REYES VALERIO
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE URGENCIAS

M.C.E. JOSE BERNARDINO GRES VAZQUEZ
MEDICO ESPECIALISTAS EN URGENCIAS
ASESOR CLINICO DEL PROYECTO TERMINAL

AGRADECIMIENTOS

Cada momento vivido a lo largo de estos tres años, me ha hecho llenarme de experiencias, conocimientos, vivencias y sobre todo el permitirme conocer mis habilidades, pero también mis límites.

Agradezco de todo corazón a mi esposo Juan Carlos Romero López por permitirme compartir esta experiencia, el recibir el apoyo incondicional día a día, los consejos necesarios, los abrazos oportunos, los ánimos recibidos cuando algún día me iba mal y la confianza firme porque a pesar de estar lejos siempre estas al pendiente de mí.

Gracias infinitas a mis padres, personas honestas, responsables, ejemplo a seguir. Agradezco la oportunidad que me brindaron al darme educación y alentarme día a día a continuar con mis metas y objetivos. El motivarme y sobre todo apoyarme en los momentos buenos y también los difíciles.

No podía dejar atrás a mis tres hermanas las cuales al igual que yo luchamos día a día para lograr ser personas responsables, honestas con valores y principios, gracias por su apoyo y por no dejarme rendir en este camino emprendido.

Agradezco a mis adscritos del servicio de urgencias, ya que de cada uno he aprendido; no nada más académicamente sino también de la vida, Gracias por el consejo de muchos, las llamadas de atención de otros, estarán presentes siempre.

Gracias Dr. Gres mi asesor clínico por formar parte de mi enseñanza, por ser siempre firme e increbrantable, por ser igualitario con cada uno de los residentes, por usted aprendí a respetar y valorar los pases de choque, donde se incita a continuar con la enseñanza, el estudio y sobre todo el respeto.

Dr. Reyes jefe del servicio gracias por la confianza depositada en mí y por permitirnos a cada uno de los residentes tomar decisiones, además de formar un equipo responsable y trabajador.

Por último, a mis cuatro compañeros R3: Leo, Lety, Edgar y Erick, gracias por sus momentos compartidos, gracias por su amistad, por sus enseñanzas y por compartir sus alegrías y tristezas, los llevares siempre en mi corazón.

INDICE

Resumen	1
I Marco teórico	2
II Antecedentes	5
III Justificación	11
IV Planteamiento del problema	11
IV.1 Pregunta de investigación	12
IV.2 Objetivos	12
IV.3 Hipótesis	12
V Material y métodos	
V.1 Diseño de investigación	13
V.2 Análisis estadístico de la información	13
V.3 Ubicación espacio-temporal	
V.3.1 Lugar	13
V.3.2 Tiempo	13
V.3.3 Persona	14
V.4. Selección de la población de estudio	
V.4.1 Criterios de inclusión	14
V.4.2 Criterios de exclusión	14
V.4.3 Criterios de eliminación	14
V.5 Determinación del tamaño de muestra y muestreo	
V.5.1 Tamaño de la muestra	14
V.5.2 Muestreo	15
VI Aspectos éticos	15
VII Recursos humanos, físicos y financieros	16
VIII Resultados	17
IX Discusión	31
X Conclusiones	33
XI Recomendaciones	35
XII Anexos	36
XII Bibliografía	39

RESUMEN

Objetivo. Identificar la relación que existe con el uso de terapia antimicrobiana en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica con el aumento de hospitalizaciones por exacerbaciones en el servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca.

Material y métodos. Se estudió a la población de pacientes con Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que ingresó al área de urgencias del Hospital General de Pachuca, con síntomas como tos, con expectoración, aumento del volumen de la expectoración y la purulencia del mismo, así como disnea; clasificándose con la escala de Anthonisen en EPOC exacerbado tipo I, II y III, recabando los datos necesarios mediante encuesta y revisión de expediente clínico. Se aplicaron los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, se completó muestreo hasta completar 76 pacientes. Se realizó análisis univariado con cálculo de medidas de tendencia central media, moda y mediana de las variables estudiadas. En el análisis bivariado de la información se usó el paquete estadístico SPSS para Windows y se usó la prueba de chi cuadrado para las variables de número de hospitalizaciones por exacerbación de la EPOC, en grupo con tratamiento en monoterapia de antibiótico o terapia combinada; así como odds ratio para las diferentes determinaciones de exacerbaciones por EPOC en un año en pacientes en tratamiento con monoterapia con IC a 95%.

Resultados: Se encontró una relación estadísticamente significativa baja y directamente proporcional con un coeficiente de contingencia= 0.27, $p=0.33$. Se reporta un Odds Ratio para exacerbación de la EPOC en el transcurso de un año en el grupo de esquema de tratamiento antibiótico con monoterapia de 0.319 (IC: 0.06– 1.58, $p=0.33$). Se reporta Odds Ratio para para exacerbación de la EPOC en el transcurso de un año en el grupo de esquema de tratamiento antibiótico con terapia combinada de 3.135 (IC: 0.63 – 15.25, $p=0.33$).

Conclusiones. El uso de terapia antimicrobiana en monoterapia o en combinación, no presenta relación con el número de exacerbaciones por EPOC, ya que los esquemas empleados están apegados a las guías de tratamiento establecidas.

Palabras clave: Exacerbación, antibiótico, Anthonisen.

I.- MARCO TEORICO

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable. Se define como la obstrucción crónica al flujo aéreo por lo general progresiva y parcialmente reversible, asociada a una reacción inflamatoria pulmonar persistente principalmente frente al humo de tabaco y leña, que puede estar acompañado o no de síntomas como disnea, tos y expectoración, además exacerbaciones, efectos extra pulmonares y enfermedades concomitantes. ¹

Es la tercera causa de mortalidad en el mundo detrás de la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular. Su morbi-mortalidad tiene un incremento sostenido.²

Se clasifica en base a cuatro fenotipos:

Cuadro 1. Fenotipos clínicos

Fenotipo agudizador con enfisema	Fenotipo agudizador con bronquitis crónica	Fenotipo mixto EPOC-ASMA
Fenotipo no agudizador con enfisema	Fenotipo no agudizador con bronquitis crónica	

Miravittles M, Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. Arch Bronconeumol. 2014; 50 (Supl 1):1-16

El sitio principal de afectación son los bronquios de diámetro menor de 2 mm y el esqueleto elástico de los pulmones. La inflamación crónica engrosa la pared bronquial con disminución del calibre y destrucción alveolar con agrandamiento del espacio aéreo y pérdida de los anclajes bronquiales, Las consecuencias funcionales son obstrucción al flujo aéreo, colapso espiratorio y pérdida del proceso elástico. Durante las exacerbaciones se presentan picos inflamatorios en aumento. ¹

El diagnóstico de la enfermedad requiere una espirometría que permita confirmar la presencia de obstrucción al flujo aéreo, que se mide al establecer la relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada < 0.70 posterior al uso de broncodilatador inhalado ($VeF1/CVF < 0.70$ post BD). ³

La disnea, tos y expectoración son los síntomas cardinales. Cuando la enfermedad progresa, aumenta la intensidad de la disnea, la tos, la expectoración y se hace más frecuente la presencia de sibilancias. ^{1,3}

La exacerbación es un evento agudo en el curso natural de la EPOC caracterizado por aumento en la disnea, tos y/o expectoración (volumen o purulencia) basal del paciente más allá de la variabilidad diaria y suficiente para requerir modificación del tratamiento regular. ^{4,5} Existen diversas clasificaciones para determinar la exacerbación de la EPOC, siendo una de ellas la clasificación en base a síntomas, que resulta de fácil acceso y aplicación. En un estudio clásico publicado en 1897, se realizó una clasificación basada en tres características, la cual estadifica el grado de exacerbación de la EPOC en tres tipos, como se observa en el siguiente cuadro. ⁶

Cuadro 2. Escala de Anthonisen, exacerbación de la EPOC

Síntomas	Tipo
Aumentos de la disnea	Tipo I: Presencia de los tres síntomas
Aumento del volumen del esputo	Tipo II: Presencia de dos de los tres síntomas
Aumento de la purulencia del esputo	Tipo III: Presencia de uno de los tres síntomas

Anthonisen N, Manfreda J, Warren C, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204

De acuerdo a esta clasificación, los pacientes, con Anthonisen I y II son los candidatos para recibir terapia antimicrobiana en base a su exacerbación. La purulencia del esputo es el mayor indicador de probable infección bacteriana, con necesidad de tratamiento farmacológico. Los que tienen tipo III no requieren uso de antibióticos. Hasta la fecha, las recomendaciones sobre el tratamiento antibiótico de la mayoría de las directrices autorizadas se basan en esta clasificación. ⁷

La principal causa de exacerbación es la infección respiratoria en el 80%: siendo de etiología bacteriana el 50% con los siguientes patógenos: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharralis* y *Pseudomonas Aeruginosa* (enfermedad avanzada). El 30% por virus; rinovirus, parainfluenza, influenza, virus ₃

sincitial respiratorio, entre otros. El 20% corresponden a Chlamydia Pneumoniae y Mycoplasma pneumoniae. ^{7,8}

El 10% de las hospitalizaciones se deben a la exacerbación de EPOC, de estas el 85 % reciben tratamiento antibiótico. ⁷

Las bacterias y sus toxinas estimulan a los macrófagos alveolares para la producción de enzimas lesivas que afectan al epitelio, producen hipersecreción mucosa y generan citoquinas proinflamatorias que atraen neutrófilos. Los neutrófilos, el factor de necrosis tumoral alfa y los linfocitos CD8 + son las células más importantes en las respuestas inflamatorias en la EPOC exacerbada. ⁸

La guía ALAT recomienda un esquema de tratamiento antimicrobiano mostrado en la tabla 3, en base a la presencia o ausencia de factores de riesgo que podrían orientar al tipo de antibiótico empleado junto con la dosis y los días recomendados para su uso. ¹

Cuadro 3. Tratamiento antimicrobiano en las exacerbaciones de la EPOC

Sin factores de riesgo	Con factores de riesgo
Edad < 65 años VEF ₁ > 50 % < 3 exacerbaciones en el año previo Sin cardiopatía	Edad > 65 años VEF ₁ < 50% > 3 exacerbaciones en el año previo Sin cardiopatía
Amoxicilina-ácido clavulánico 875-125 mg (7-10 días)	Moxifloxacino 400 mg/ día 5-10 días)
Ampicilina-Sulbactam 750 mg (7-10 días)	Levofloxacina 500-700 mg/ día (5-10 días)
Azitromicina 500 mg / día (5-6 días)	Amoxicilina-clavulánico 875-125 mg (7-10 días)
Claritromicina 500 mg (7-10 días)	Ante sospecha de pseudomona: ciprofloxacino 750 mg día (10-14 días).
Cefuroxima 500 mg (7-10 días)	
Uso de antibiótico en los 3 meses previos, rotar antibióticos.	

López MA, Jardim J, Schiavi E. Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (internet). 1ra ed. Asociación latinoamericana de tórax. 2011 (citado Enero 2011)

La terapia antimicrobiana inadecuada o insuficiente puede ser responsable de la recurrencia de la exacerbación; sin embargo, las características históricas del paciente y la gravedad de la enfermedad pueden ser tan importantes como la gravedad de la exacerbación con respecto a sus síntomas. ⁹

II.- ANTECEDENTES

La terapia con antibióticos puede conducir a una serie de efectos beneficiosos a corto y largo plazo en la EPOC, pero también puede causar efectos secundarios adversos y promover el desarrollo de patógenos resistentes. La insuficiencia del tratamiento puede estar relacionada con una eficacia antibiótica inadecuada debido a la resolución incompleta de la infección inicial o a la reinfección con otra cepa bacteriana. Hay una serie de estudios que han evaluado el efecto de los antibióticos en las exacerbaciones de la EPOC, pero la mayoría de ellos son comparaciones cara a cara de diferentes agentes antibióticos, aun así son pocos los estudios que comparan la eficacia de tratamientos.¹⁰ Se ha aprobado un gran número de agentes antimicrobianos orales para el tratamiento de exacerbaciones agudas de la EPOC. El tratamiento suele ser empírico y no se basa en cultivos de esputo.¹¹

A continuación se dará un panorama de estudios comparativos de antibiótico realizado en diversos años, para dar un panorama actual sobre el tema en estudio

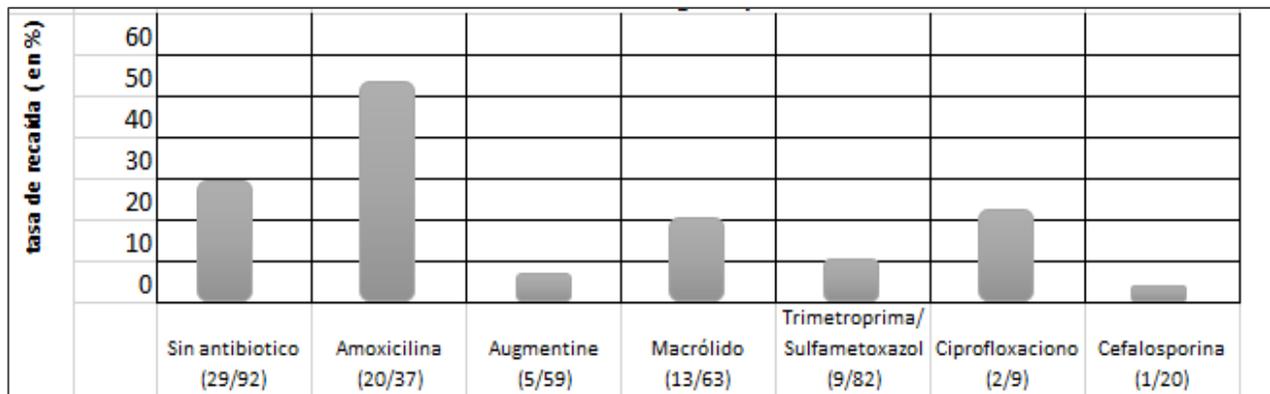
Soler et al en un estudio realizado en 73 pacientes, 34 con esputo no purulento y 39 con esputo purulento, han demostrado que en pacientes hospitalizados con agudización de la EPOC la administración de antibióticos guiada por la purulencia del esputo puede ser una buena estrategia, al no encontrar diferencia a corto plazo entre el grupo que recibió antibiótico guiado por la purulencia del esputo y el grupo que no recibió antibiótico por presentar esputo mucoso (fracaso terapéutico del 9% en el grupo no purulento sin antibióticos, frente al 10% en el purulento con antibióticos; $p = 0,51$). El punto final principal fue la insuficiencia terapéutica durante la hospitalización. La tasa de exacerbación a los 180 días fue mayor en el grupo purulento.⁷

Al analizar las diferentes guías internacionales publicadas, para el tratamiento de primera elección de las exacerbaciones de la EPOC, tanto la sociedad Europea del tórax (ERS) como la sociedad Americana de Tórax (ATS) recomiendan el uso de amoxicilina o tetraciclina, y para los casos graves aconsejan emplear cefalosporinas. Estas recomendaciones son bastante coincidentes con la sociedad británica de tórax (BTS),

que también contempla la amoxicilina o la tetraciclina como primera opción, y las cefalosporinas o los macrolidos como segunda opción.⁹

Adams et al, realizó un análisis retrospectivo de cohortes por recaídas de la EPOC en 173 pacientes con 362 visitas por atención de recaídas a los 14 días por un periodo de 18 meses, clasificados por gravedad según escala de Anthonisen. Encontrándose que 50 de 270 visitas (19%) de los tratamientos con antibióticos recayó ($p < 0.001$). Los tratados con amoxicilina tuvieron una tasa de recaída aún mayor (20 de 37 visitas del paciente (54%) que aquellos que no recibieron antibióticos ($P=0.006$).¹²

Figura 1. Tasa de recaídas según tipo antibiótico.



Adams S, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. Chest 2000; 117:1345.

Este estudio retrospectivo plantea muchas preguntas sobre las recomendaciones de tratamiento y apoya la necesidad de un ensayo prospectivo controlado para responder preguntas sobre el uso más apropiado de antibióticos en estos pacientes.¹²

Continuando con las revisiones un estudio multicentrico, doble ciego, controlado por placebo en pacientes de 40 años, con diagnóstico de EPOC fumadores o exfumadores, que ingresaron a hospitalización por una exacerbación, compararon el uso de amoxicilina/ ácido clavulánico 500/125 mg tres veces al día contra placebo 3 veces al día. 117 pacientes recibieron el antibiótico y 97 recibieron placebo, lo que concluye que la mediana de tiempo de una exacerbación a la siguiente exacerbación fue significativamente más larga en pacientes que recibieron antibióticos en comparación con placebo.¹³

Un estudio controlado aleatorizado con 3683 pacientes a los cuales se les dio tratamiento antibiótico profiláctico concluyó que los antibióticos profilácticos redujeron significativamente la frecuencia de exacerbaciones y el número de pacientes con una o más exacerbaciones. La eritromicina y azitromicina parecieron ser más efectivas, y se redujo la necesidad de administrar más de 3 o 4 antibióticos. La calidad de vida mejoro, el tiempo hasta la primera exacerbación se prolongó. Sin embargo no se observaron cambios significativos en la tasa de hospitalización ni en los efectos adversos. El problema se deriva en que los aislamientos resistentes a los antibióticos aumentaron significativamente.¹⁴

El estudio MAESTRAL, compara el uso de Moxifloxacina (MXF) con Amoxicilina (AMC) en el ensayo AECOPD (exacerbaciones agudas en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica) donde incluyó a 1,352 pacientes ambulatorios de edad avanzada con exacerbaciones tipo 1 de Anthonisen y EPOC de moderada a grave, comparando la eficacia clínica de MXF con respecto a la tasa de fracaso clínico a las 8 semanas después de la terapia. El estudio mostró que MXF no era inferior a AMC, además también redujo significativamente la tasa de fracaso clínico frente a AMC, en pacientes con exacerbaciones bacterianas.^{15,16}

Se realizó un meta-análisis con ensayos controlados aleatorios, recopilados por años hasta el 2016, donde se incluyeron 19 artículos que evaluaron 17 tipos de antibiótico usados en 5906 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada. La clasificación por grupos mostro que la diritomicina tenía alta tasa de curación con baja tasa de efectos adversos, también se observó que la ofloxacino, ciprofloxacino y trimetroprima con sulfametoxazol tienen altas tasas de curación, pero con tasas medias de efectos adversos.^{17,18}

Se han realizado estudios con respecto al uso de macrolidos en específico azitromicina en el tratamiento de EPOC durante su exacerbación y después del mismo como profilaxis para evitar cuadros de agudización. Se ha demostrado que los macrolidos ejercen actividad antiinflamatoria, antibiótica e inmunomoduladora ya que su espectro de acción se extiende a la regulación de la función de los leucocitos y la producción de mediadores

inflamatorios, el control de la hipersecreción de moco, la resolución de la inflamación y la modulación de los mecanismos de defensa del huésped. ¹⁹

Un ensayo clínico aleatorizado donde se analizó a 1142 voluntarios, examino la hipótesis de la administración diaria de 250 mg de azitromicina durante un año para reducir exacerbaciones, con resultados favorables, disminuyendo las exacerbaciones y el periodo entre las mismas pero su uso no ha sido respaldado por estudios actuales debido a un balance desfavorable entre los beneficios y los efectos secundarios, ya que su principal efecto fue disminuciones de agudeza auditiva en un pequeño porcentaje de sujetos. ^{20,21}

EL desarrollo de resistencia bacteriana es una de las preocupaciones más importantes en vista de la gran población de pacientes afectados con enfermedad pulmonar obstructiva crónica , por lo tanto el uso generalizado de macrolidos particularmente azitromicina tiene el potencial de influir sustancialmente en tasas de resistencia antimicrobiana de una gran cantidad de patógenos respiratorios. Por lo que el uso de macrolidos a largo plazo debe limitarse a pacientes altamente seleccionados después de evaluación cuidadosa del beneficio y del daño. ^{22, 23,24}

Se realizó un ensayo multicentrico aleatorizado, controlado en 7 hospitales de corea del sur desde noviembre del 2006 hasta junio del 2009, siendo un total de 137 pacientes, hombres y mujeres mayores de 18 años, para comparar eficacia del uso de levofloxacino con la cefuroxima axetil , a los pacientes se les asigno de manera aleatoria levofloxacino de 500 mg diario o cefuroxime 250 mg dos veces al día en exacerbación moderada, o 500 mg dos veces al día en exacerbación grave por siete días , se evaluó la eficacia clínica a los 7 días de terminado el tratamiento., este tuvo éxito clínico en 90.4% de los pacientes con levofloxacino y del 90.6% de los pacientes con cefuroxime. Por lo que el valor mínimo y máximo para el intervalo de confianza fue del 95%, lo que confirma que la tasa de éxito clínico de levofloxacino no era inferior a la del cefuroxima. Siendo este el primer estudio realizado comparando levofloxacino con cefuroxime en pacientes con EPOC. ²⁵

En un ensayo clínico multicéntrico, paralelo, doble ciego y aleatorizado. Donde se estudió a pacientes de 40 años o más, fumadores o ex fumadores con EPOC grave y diagnosticados con una exacerbación aguda de la bronquitis crónica. A los que de manera aleatoria para recibieron prulifloxacino 600 mg una vez al día o levofloxacino 500 mg una vez al día durante 7 días. Dando un seguimiento por 6 meses se concluyó que el prulifloxacino como el levofloxacino mostró tasas de eficacia superiores al 90% en el tratamiento de pacientes con EPOC grave con exacerbaciones de la bronquitis crónica, sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos antibióticos. El seguimiento a largo plazo confirmó una incidencia muy baja de recaída, atiendo la idoneidad de este enfoque terapéutico.²⁶ Dando seguimiento a la comparación entre estos dos medicamentos se encontró que la eficacia de los mismos con respecto al tratamiento de las exacerbaciones posterior a resistencia y fracaso de otros antibióticos empelados, dando seguimiento a los 3 meses posterior a su uso se reporta que se produjeron re-exacerbaciones en el 17,8% de los pacientes tratados con levofloxacino y en el 14,2% de los que recibieron prulifloxacino, concluyendo que es baja por lo que las quinolonas son muy eficaces en el tratamiento de la exacerbación de la EPOC resistente a otros antibióticos.²⁷

Crisafulli et al evaluaron la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol (160/800 mg dos veces al día durante 10 días) frente a ciprofloxacino (750 mg dos veces al día durante 10 días) en un ensayo aleatorizado y doble ciego. En este caso, el número de muertes en el hospital o en la unidad de cuidados intensivos, la necesidad de antibióticos adicionales fueron similares entre los grupos de estudio, incluida la duración en días de ventilación mecánica, días de estancia hospitalaria y el intervalo libre de exacerbación. Los autores concluyeron que la eficacia de trimetoprim sulfametoxazol era similar a la de ciprofloxacino.²⁸ Las tasas combinadas de muerte hospitalaria y prescripción de antibióticos adicionales fueron similares en los 2 grupos (16,4% vs 15,3%) para el grupo de trimetoprim sulfametoxazol frente al grupo ciprofloxacino respectivamente.²⁹

Las exacerbaciones de la EPOC a menudo se agravan por comorbilidades comunes en estos pacientes entre ellos la cardiopatía isquémica, hipertensión, insuficiencia cardiaca, entre otras, por lo que estas condiciones también requieren atención médica, este

estudio no se centrara en las comorbilidades por lo que solo es importante mencionar la posible relación que tiene en los pacientes con EPOC mas no objetivarla como parte de este estudio. ³⁰

La importancia de un adecuado tratamiento consiste en disminuir el número de exacerbaciones que requieran Hospitalización. Según Mallerova et al, la mortalidad asociada a las exacerbaciones durante el seguimiento de 202 pacientes, concluye que una o más de las exacerbaciones de la EPOC que requirieron hospitalización durante el transcurso de 12 meses presentaron un 15% de mortalidad en relación con el 5% que no presentaron exacerbación. Mismos resultados se obtienen si el estudio se extiende por tres años. ^{31,32}

Parece haber una ventana de oportunidad después de la primera hospitalización para una exacerbación de la EPOC que proporciona un período significativo en que uno podría intervenir para prevenir una exacerbación grave posterior. El curso de la EPOC implica una rápida disminución del estado de salud después de la segunda exacerbación grave y alta mortalidad en las semanas siguientes a cada exacerbación grave. Dos metas estratégicas para el manejo de la EPOC deberían incluir retrasar la segunda exacerbación grave y mejorar el tratamiento de las exacerbaciones graves para reducir su mortalidad temprana. ^{33,34}

En general, parece que no hay pruebas suficientes para recomendar intervenciones específicas de la enfermedad para reducir las tasas de rehospitalización después de 30 días en pacientes inicialmente ingresados por una exacerbación de la EPOC. ³⁵

III.- JUSTIFICACIÓN

Bastante se ha dicho sobre los diferentes puntos de vista relacionados con el uso del tratamiento antimicrobiano en el manejo de las exacerbaciones de la EPOC, pero ninguno con una conclusión concreta sobre la mejor pauta de tratamiento, ya que la mayoría de las guías y protocolos de manejo recomiendan dar tratamiento de manera empírica en base al patógeno más frecuente causante de la exacerbación. Los estudios que hay son en exceso controversiales y son pocos los que realmente hacen una correlación sobre con que antibiótico se generan número de exacerbaciones en los pacientes.

Dadas estas circunstancias es importante llevar a cabo esta investigación con el fin de brindar un panorama con los resultados obtenidos traspolados a nuestra población y así esclarecer la relación de la terapia antimicrobiana con el número de exacerbaciones presentadas en los pacientes con EPOC, identificando incluso el antibiótico que favorece mayor número de recaídas, tomando en cuenta que en muchas ocasiones existe deficiencia terapéutica farmacológica a nivel hospitalario.

El realizar este estudio nos dio una perspectiva más clara con respecto al manejo farmacológico antimicrobiano de las agudizaciones de la EPOC a corto plazo, en los pacientes que ingresan al servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca.

IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen guías y estudios donde se plantea un protocolo de diagnóstico y de tratamiento farmacológico estándar en un paciente con EPOC, dentro de los mismo se abren apartados relacionados con el manejo de las exacerbaciones de la EPOC y dan un algoritmo sobre el probable manejo antimicrobiano que se le pueda dar a un paciente basado en la síntomas, siendo la clasificación más conocida la escala de Anthonisen y el probable agente patógeno que la genera. Además el 85% de los pacientes con exacerbación reciben tratamiento antibiótico y se han realizado pocos estudios donde comparan la relación del uso de ciertos antibióticos con las agudizaciones por exacerbación en pacientes por EPOC, esos mismos estudios dan estadísticas generadas y universales dependiendo de la población de estudio. No existe una información más cercana o referente a nuestra población por lo que surge la siguiente pregunta:

IV.1- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una relación entre la terapia antimicrobiana con el número de recaídas por exacerbación de la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca?

IV.2- OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Identificar la relación que existe con el uso de terapia antimicrobiana en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica con el aumento de hospitalizaciones por exacerbaciones en el servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Identificar pacientes con EPOC que presenten exacerbación mediante clínica, desde el ingreso del paciente al servicio de urgencias.
2. Clasificar la exacerbación de la EPOC según la escala de Anthonisen.
3. Realizar búsqueda intencionada del número de exacerbaciones presentadas al año y el tratamiento antimicrobiano empleado en cada una de ellas.
4. Identificar la relación asociada con el tipo de tratamiento antibiótico empleado y el número de exacerbaciones de EPOC en el servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca.

IV.3- HIPOTESIS NULA

El aumento de hospitalizaciones por exacerbación en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el servicio de urgencias del Hospital general de Pachuca no se relaciona con el uso frecuente de un solo tipo de antibiótico en cada hospitalización.

IV.3- HIPOTESIS ALTERNA

El aumento de hospitalizaciones por exacerbación en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el servicio de urgencias del Hospital general de Pachuca si se relaciona con el uso frecuente de un solo tipo de antibiótico en cada hospitalización.

V.- MATERIAL Y METODOS

V.1.- DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

- Observacional
- Retrospectivo
- Longitudinal
- Descriptivo

V.2.- ANALISIS DE LA INFORMACIÓN

Se realizó análisis univariado con cálculo de medidas de tendencia central media, moda y mediana de las variables estudiadas. En el análisis bivariado de la información se usó el paquete estadístico SPSS para Windows y se usó la prueba de chi cuadrado para las variables de terapia antimicrobiana en monoterapia o combinada en pacientes con exacerbación de la EPOC en el transcurso de un año para aceptar o rechazar la hipótesis nula, así como odds ratio para las diferentes determinaciones de esquema de tratamiento con los grupos de exacerbación de la EPOC en un año y no hospitalizaciones por exacerbación de la EPOC con IC a 95%.

V.3.- UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL

V.3.1.- LUGAR: El presente estudio se realizó en el servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca.

V.3.2.- TIEMPO Se tuvo un periodo de tres meses, con fecha de inicio el 01/08/2019, terminando el 30 de octubre del 2019.

V.3.4.- PERSONA. Ser estudiaron aquellos pacientes que ingresen al servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca en el periodo determinado, con EPOC, que cumplan con las características presentadas en los criterios de inclusión al estudio.

V.4 SELECCIÓN DE LA POBLACION DE ESTUDIO

V.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que ingresaron al servicio de urgencias del hospital general de Pachuca.
- Pacientes con exacerbación de EPOC
- Edad indistinta.
- Sexo indistinto.
- Pacientes que contaron con expediente clínico en el Hospital General de Pachuca
- Pacientes que recibieron tratamiento antibiótico en una o más de sus hospitalizaciones previas por exacerbación de la EPOC

V.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no presentaron diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Pacientes que no recibieron tratamiento antibiótico en sus hospitalizaciones previas.

V.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no tuvieron expediente clínico.

V.5.- DETERMINACION DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

V.5.1.- TAMAÑO DE LA MUESTRA

Con una proporción esperada del 9% ³⁶ con un nivel de confianza del 95% y con una precisión de 5, el tamaño mínimo necesario de participantes fue de 126.

Se determinó el tamaño de la muestra en base a la siguiente formula:

$$n = \frac{Z^2 * p * q}{E^2}$$

Donde n= tamaño de la muestra

Z²= Intervalo de confianza al 95% (1,96 en tablas de Z)

E²= 6

p= Prevalencia de la enfermedad estimada en otros estudios=0.09

q= 0.91

n= 77

V.5.2 MUESTREO

Para este estudio se realizó un muestreo, no aleatorio, no probabilístico y se incluyó al estudio con forme se ingresaron al servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca.

VI.- ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se apoya en base al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 6 de enero de 1987, con su última reforma publicada el 2 de abril del 2014.

Haciendo alusión a los artículos número 13 con respeto a la dignidad y protección de los derechos y bienestar de los pacientes integrados en la investigación. Además el artículo 17, en materia de esta investigación está considerado como riesgo mínimo ya que sólo se obtendrá información, no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, patológicas y sociales.

VII.- RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS

Recursos Humanos: Residente de tercer año, investigador principal.

Recursos Físicos: expediente clínico que se encuentra en el Hospital General Pachuca.

Financieros: Se realizó un gasto por parte del investigador para la adquisición de las hojas blancas, tinta, lapiceros y copias. Gastos \$ 500.00

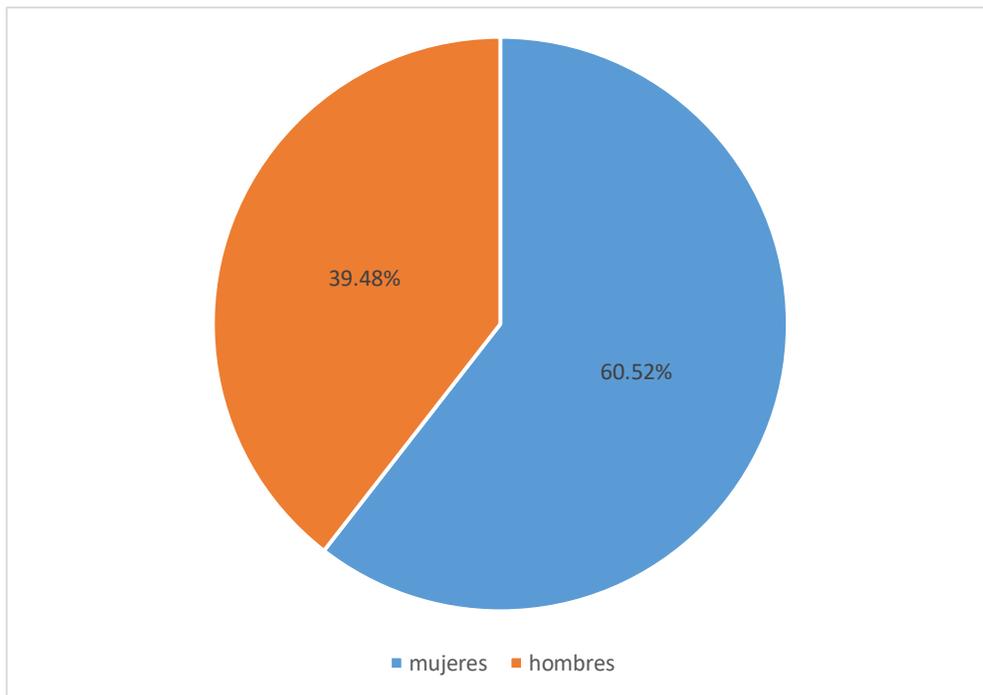
El estudio se llevó a cabo por la investigadora Erandy Flores Varela, residente de la especialidad de Medicina de Urgencias quien realizará las encuestas del instrumento realizado para recolección de datos así como revisión de expedientes con la finalidad de obtener la información pertinente, por lo que no genero costo alguno.

VIII.- RESULTADOS

Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica ingresados por exacerbación al servicio de urgencias según sexo

La muestra fue de 76 participantes. Todos mayores de 50 años, los cuales fueron ingresados con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar obstructiva Crónica. De estos 76 pacientes se puede observar que la mayor parte de los pacientes son de sexo femenino 60.52% y 39.48% son de sexo masculino. (Gráfica 1).

Gráfica 1. Distribución por sexo de los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca con diagnóstico de EPOC de Agosto a Octubre del 2019

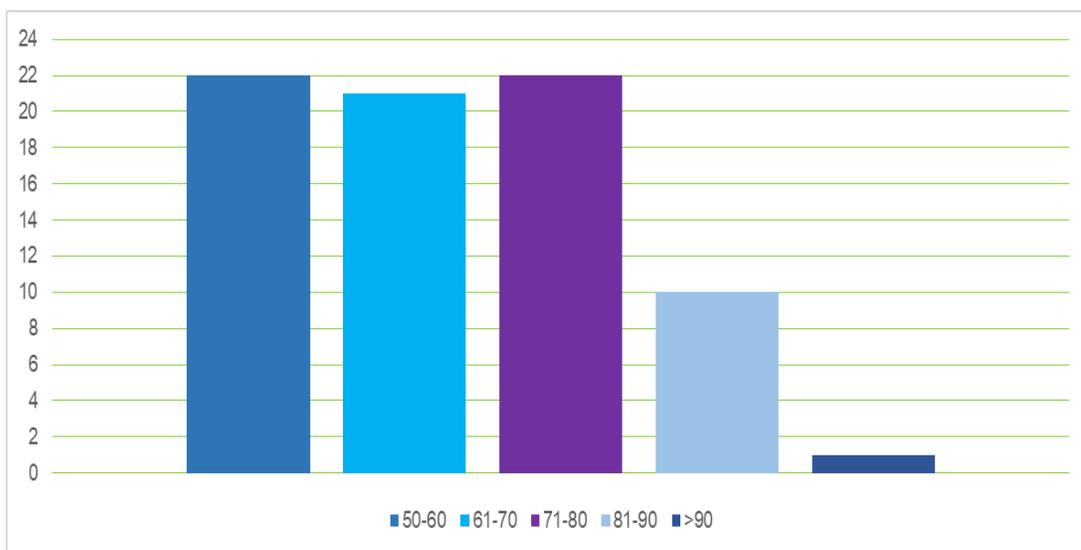


Fuente: Encuesta

Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica ingresados por exacerbación al servicio de urgencias según edad

Los pacientes con EPOC exacerbado que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital General Pachuca en el transcurso de Agosto a Octubre del 2019, fueron clasificados de acuerdo a edad y en grupos etáreos de 10 años. La mayor parte de los pacientes tuvieron entre 50 a 60 años y entre 71 y 80 años de edad, los cuales resultaron en cifras iguales seguido por el grupo de 61 a 70 años. (Gráfica 2). La menor cantidad de pacientes fue en el grupo de 81 a 90 años y mayores de 91 años, con un paciente en el último grupo. El promedio de edad de los pacientes fue de 68.93 años, con una Moda de 58, 61 y 80 años y mediana de 68 años.

Gráfica 2. Distribución por grupo etáreo de los pacientes con EPOC exacerbado que ingresaron al área de urgencias del Hospital General de Pachuca de Agosto a Octubre de 2019

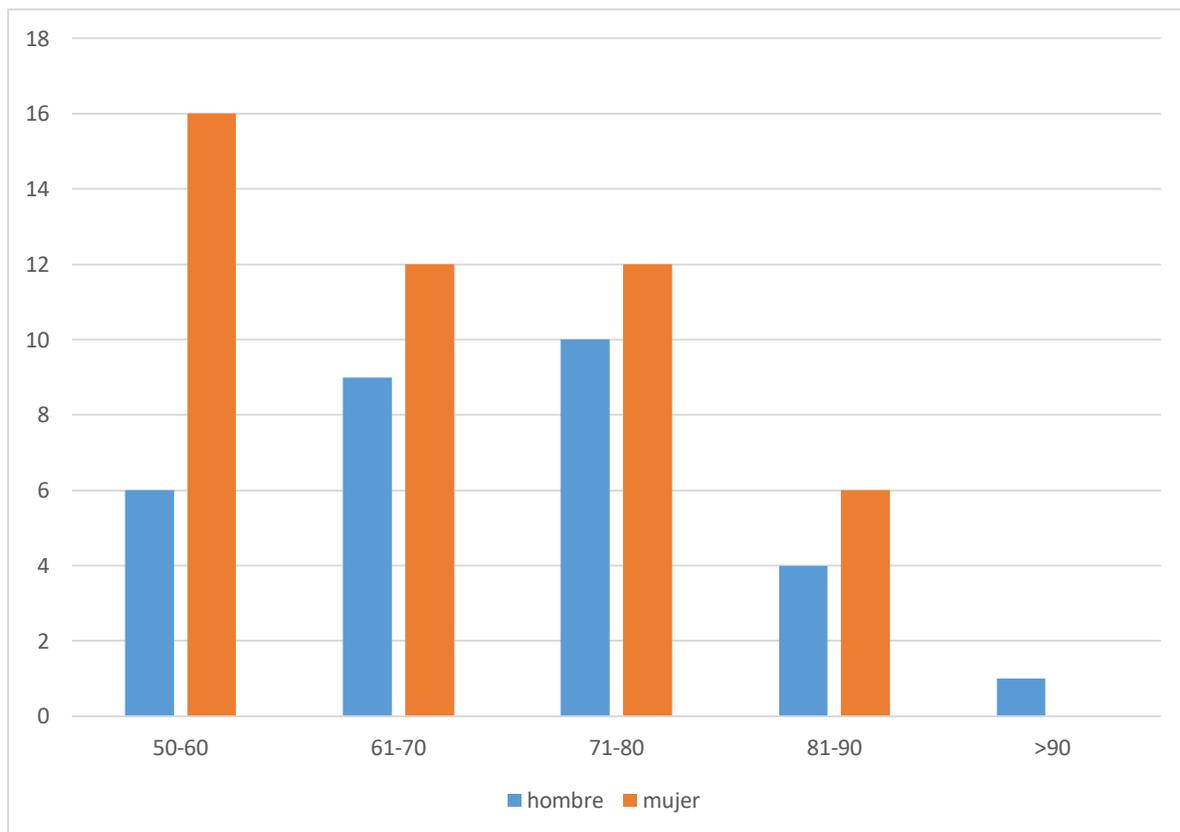


Fuente: Encuesta

Pacientes con EPOC exacerbado ingresados al servicio de urgencias según edad y sexo

Los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica que ingresaron al área de urgencias del Hospital General Pachuca se clasificaron en base a sexo por grupo etáreo en donde se observa un predominio del sexo femenino en todos los grupos etáreos. (Gráfica 3) Se observa ausencia de femeninos en el grupo etáreo >90. La mayor cantidad de mujeres se dio en el grupo etáreo de 50 a 60 años y el de hombre de 71 a 80 años.

Gráfica 3. Distribución de sexo por grupo etáreo de los pacientes con EPOC exacerbado que ingresaron al área de urgencias del Hospital General de Pachuca de Agosto a Octubre de 2019

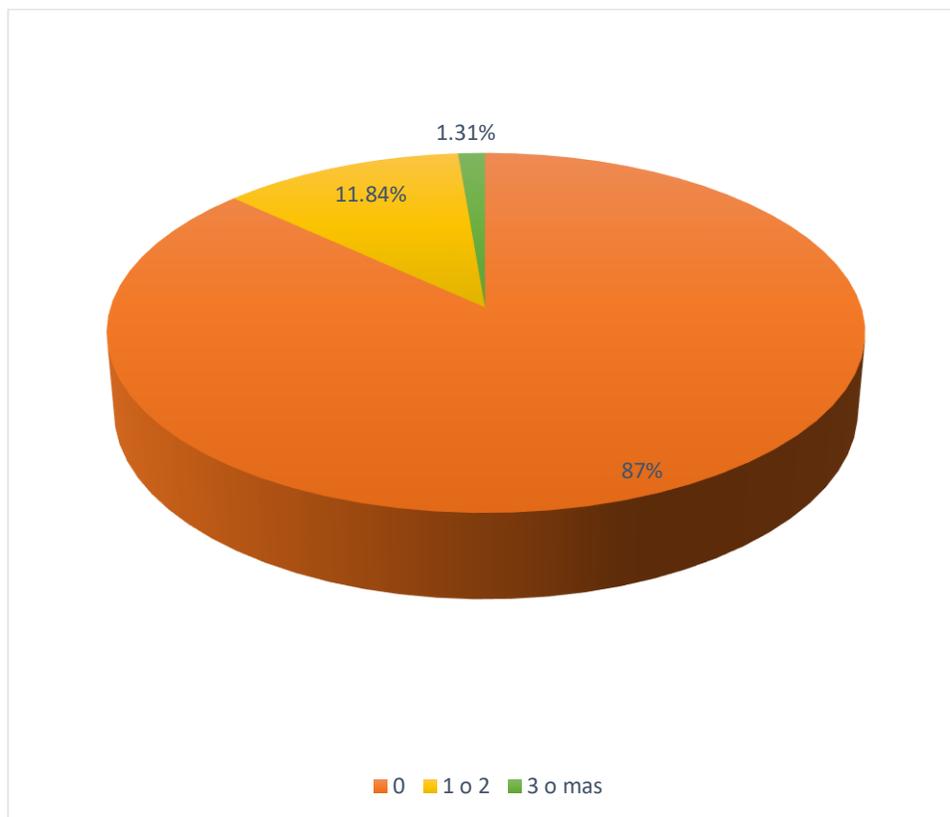


Fuente: Encuesta

Pacientes con hospitalizaciones previas por EPOC que ingresaron por exacerbación al servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca

Se realizó una revisión del expediente clínico a los pacientes que ingresaron por exacerbación de la EPOC de Agosto a Octubre del 2019, con el fin de cuantificar el número de hospitalizaciones previas por exacerbación que habían tenido durante el transcurso de un año; siendo de agosto del 2018 a agosto del 2019. (Gráfica 4). Se observa que el 87% (66) de los pacientes no habían tenido ninguna exacerbación previa y el 1.31%(1) más de 3 exacerbaciones. Siendo el 11.84% (9) los que tuvieron una exacerbación previa que requirió hospitalización.

Gráfica 4. Hospitalizaciones previas por exacerbación de EPOC en los pacientes que ingresan al servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca de Agosto a Octubre de 2019



Fuente: encuesta y expediente clínico

Terapia antimicrobiana empleada en los pacientes que tuvieron hospitalizaciones previas por exacerbación de EPOC

Los 10 pacientes que sí tuvieron ingresos previos por exacerbación de la EPOC fueron tratados con antibiótico, representando un total de 13.11% de los pacientes. (Tabla 1). El tratamiento se distribuyó en dos grupos: aquellos que solo recibieron monoterapia con Quinolona respiratoria (Levofloxacino) y aquellos que recibieron doble esquema de tratamiento antibiótico; siendo una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona) asociada a una quinolona respiratoria en 2 de los pacientes, o asociada a un macrolidos (claritromicina) reportado en un paciente o asociada a lincosaminas (clindamicina) en dos de los pacientes. Un paciente que presento más de 3 hospitalizaciones previas fue el único que recibió monoterapia en una hospitalización y terapia doble con cefalosporina y quinolona respiratoria en sus otras dos hospitalizaciones. Con lo anterior se determina que el 70% de estos pacientes fueron tratados con quinolonas y 50% con cefalosporinas asociadas a otro antibiótico.

Tabla 1. Terapia antimicrobiana empleada en Hospitalizaciones previas por exacerbación de EPOC en los pacientes que ingresan al servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca de Agosto a Octubre de 2019

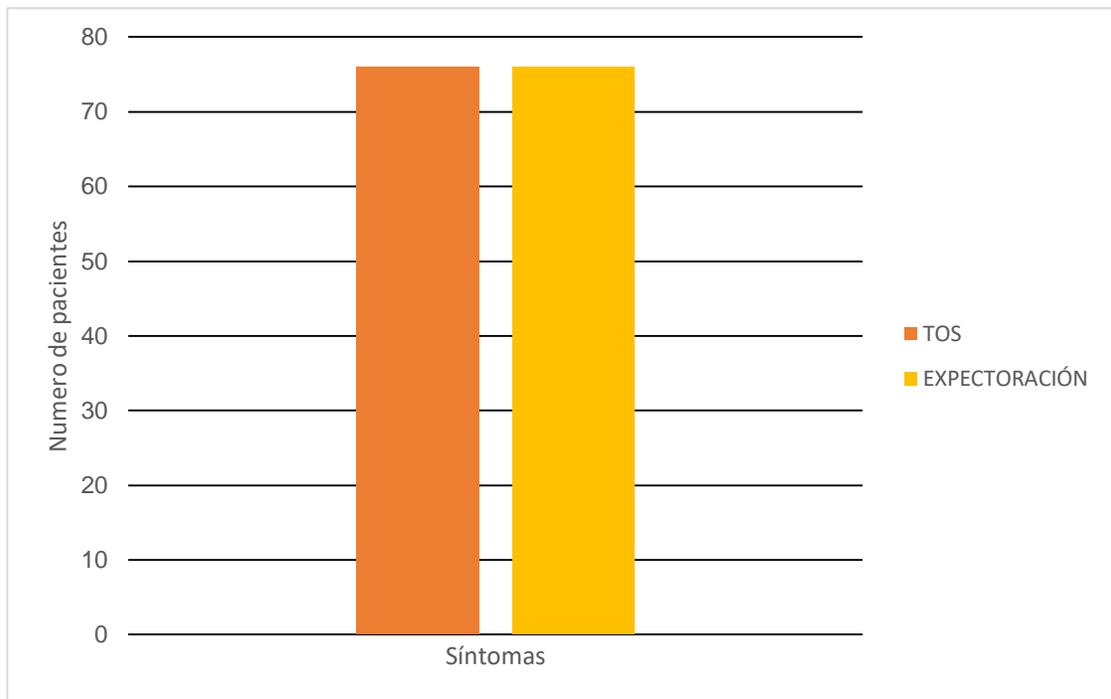
Terapia antimicrobiana	Quinolonas	Cefalosporina + Quinolonas	Cefalosporina + Macrolidos	Cefalosporina + Lincosaminas	Total
Número de pacientes	5	2	1	2	10
Porcentaje	50%	20%	10%	20%	100%
Total	50%	50%			100%

Fuente: Expediente clínico

Síntomas presentados al ingreso al servicio de urgencias por EPOC

Los síntomas que se presentaron en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica al ingreso al servicio de urgencias, fueron indispensables para determinar si se trataba o no de una exacerbación por EPOC o se relacionaba a otra patología. (Gráfica 5). Se encuentra que el 100% de los pacientes a su ingreso presentaba tos con expectoración. Por lo que representó criterios de inclusión para el presente estudio.

Gráfica 5. Síntomas presentados al ingreso al servicio de urgencias en los pacientes con EPOC del Hospital General de Pachuca de Agosto a Octubre de 2019

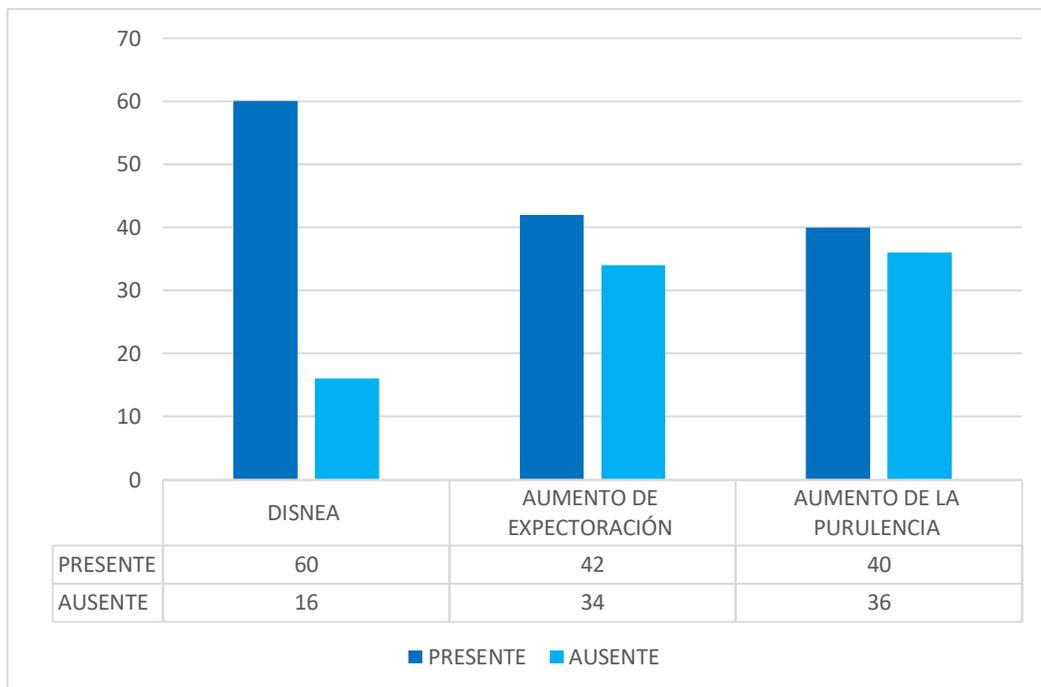


Fuente: Encuesta

Síntomas presentados en los pacientes con exacerbación de la EPOC

A los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca por EPOC exacerbado, en el periodo de Agosto a Octubre del 2019, que presentaban síntomas principales de tos y expectoración, se les realizó la búsqueda intencionada de las características de la sintomatología como disnea, aumento de la expectoración y aumento de la purulencia de la expectoración en 72 hrs previas, para favorecer su clasificación en la escala de Anthonisen y así determinar si era necesario el inicio de antibiótico y manejo hospitalario. (Gráfica 6). Se observa que de los 76 pacientes que representan el 100%, 60 pacientes presentaron disnea, 42 presentaron aumento de la expectoración y 40 pacientes presentaron aumento de la purulencia de la expectoración en 72 horas.

Gráfica 6. Síntomas presentados en los pacientes con exacerbación de la EPOC que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca de Agosto a Octubre de 2019

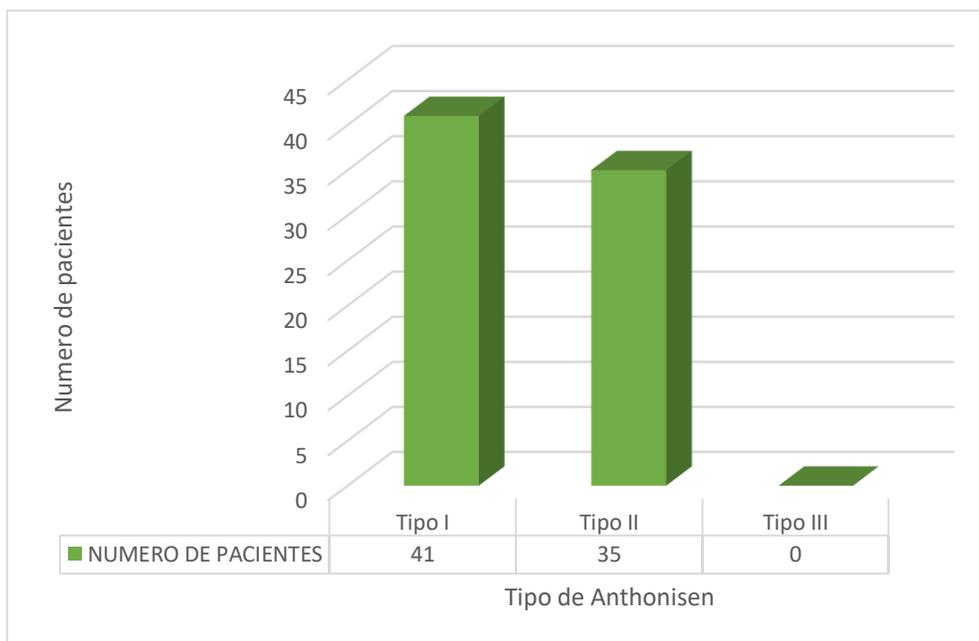


Fuente: Encuesta

Clasificación de los pacientes con exacerbación de la EPOC de acuerdo a la escala de Anthonisen

Se realizó la clasificación de los pacientes usando la escala de Anthonisen. Esta escala utiliza los síntomas de exacerbación de la EPOC: disnea, aumento de la expectoración y aumento de la purulencia para clasificar a los pacientes en un Anthonisen I, tipo II y tipo III. (Gráfica 7) Se observó que 41 pacientes siendo el 53,94% sumaban 3 síntomas, por lo que se clasificaron en Anthonisen tipo I y el 46.05% que representa a 35 pacientes, sumaron dos síntomas que los clasifíco en Anthonisen tipo II. Ningún paciente presentó un sólo síntoma. Por lo que 0% de pacientes fue clasificado en Anthonisen tipo III.

Gráfica 7. Clasificación de los pacientes con exacerbación de la EPOC que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca de Agosto a Octubre de 2019 de acuerdo a la escala de Anthonisen

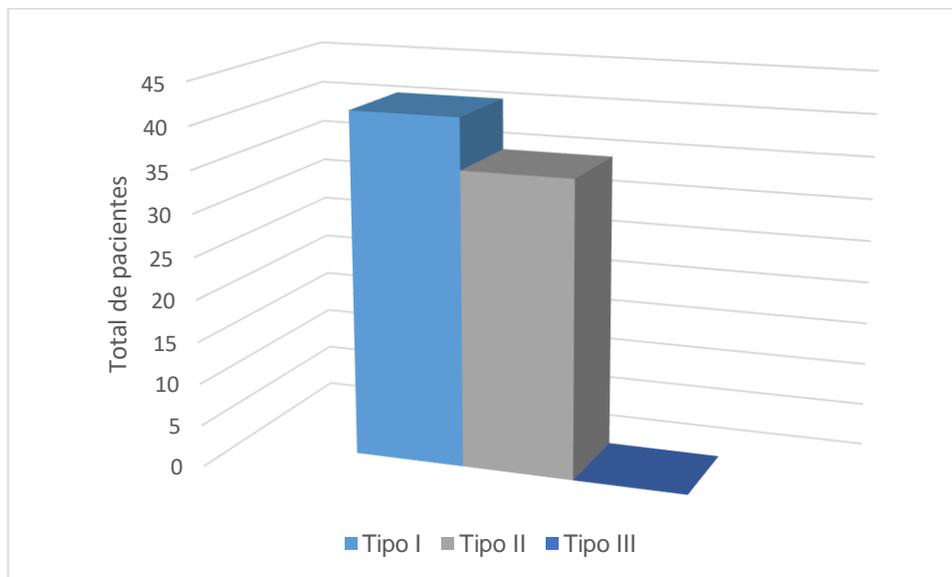


Fuente: encuesta

Necesidad de tratamiento antibiótico de acuerdo a la clasificación de la escala de Anthonisen

Una vez clasificados a los pacientes de acuerdo a su exacerbación por la escala de Anthonisen, se observó cuantos de los pacientes ingresados al servicio de urgencias por exacerbación de la EPOC en el transcurso de Agosto- Octubre del 2019 requerían tratamiento antibiótico. (Gráfica 8) Por lo que se encuentra que el 100 % de los pacientes que ingresaron requerían tratamiento Antibiótico ya que se encontraban en un Anthonisen tipo I y tipo II.

Gráfica 8. Requerimiento de tratamiento antibiótico a los pacientes con exacerbación de la EPOC que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca de Agosto a Octubre de 2019 de acuerdo a la escala de Anthonisen

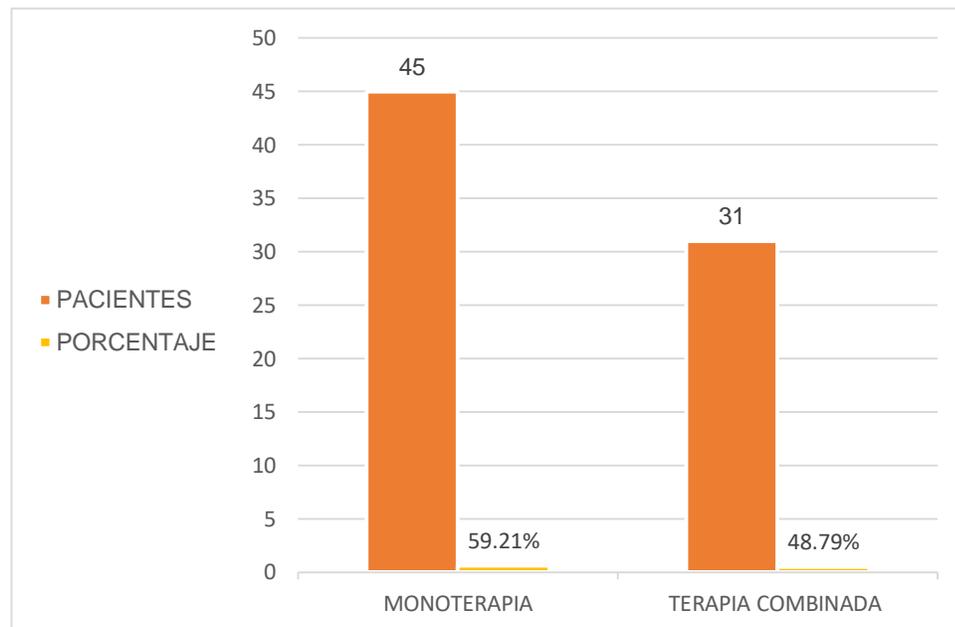


Fuente: Encuesta

Tratamiento antibiótico empleado en los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias por exacerbación de la EPOC

Los pacientes ingresados por exacerbación de la EPOC en Agosto a Octubre del 2019 al servicio de urgencias recibieron tratamiento antibiótico, requerido por la clasificación que obtuvieron en la escala de Anthonisen. (Gráfica 9). El 59.21% de los pacientes fueron tratados con monoterapia y el 48.9% de los pacientes fueron tratados con terapia doble, observándose menos días de hospitalización en pacientes con doble terapia.

Gráfica 9. Tratamiento antibiótico empleado en los pacientes con exacerbación de la EPOC que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca de Agosto a Octubre de 2019

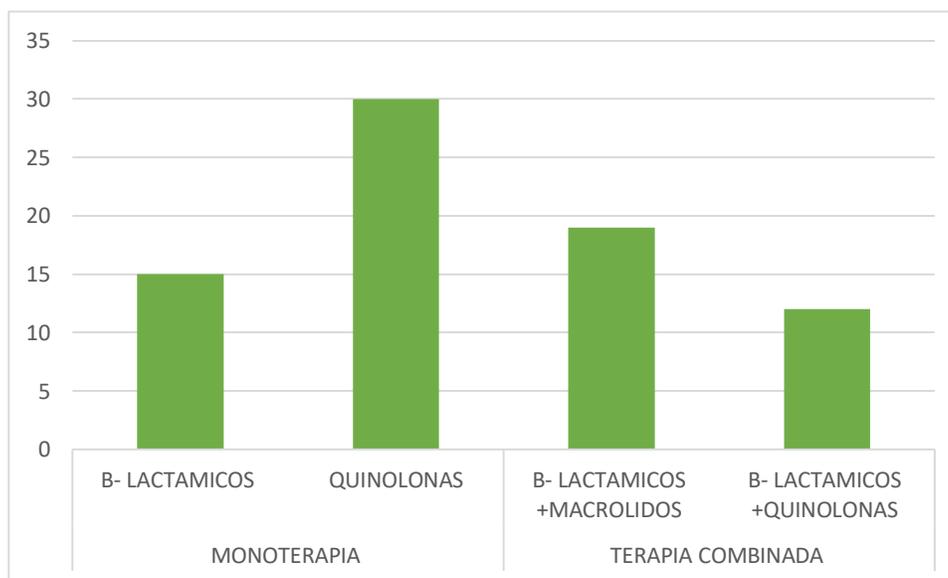


Fuente: Expediente clínico

Esquema de tratamiento antibiótico empleado en los pacientes que ingresaron por exacerbación de la EPOC

El tratamiento antibiótico empleado en los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias por EPOC exacerbado se presentó como monoterapia o terapia combinada. (Gráfica 10). Se observó que 15 pacientes fueron tratados con beta lactámicos, siendo principalmente cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona), 30 pacientes fueron tratados con quinolonas respiratorias (Levofloxacino) sin haber diferencia entre ellos de días de estancia hospitalaria. De los pacientes tratados con terapia combinada 19 pacientes recibieron tratamiento con cefalosporinas de tercera generación asociados a macrólidos y 12 pacientes fueron tratados con ceftriaxona y levofloxacino, con menores días de estancia hospitalaria y mejora más rápida a comparación con la monoterapia.

Gráfica 10. Esquema de antibiótico empleado en los pacientes con exacerbación de la EPOC que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca de Agosto a Octubre de 2019

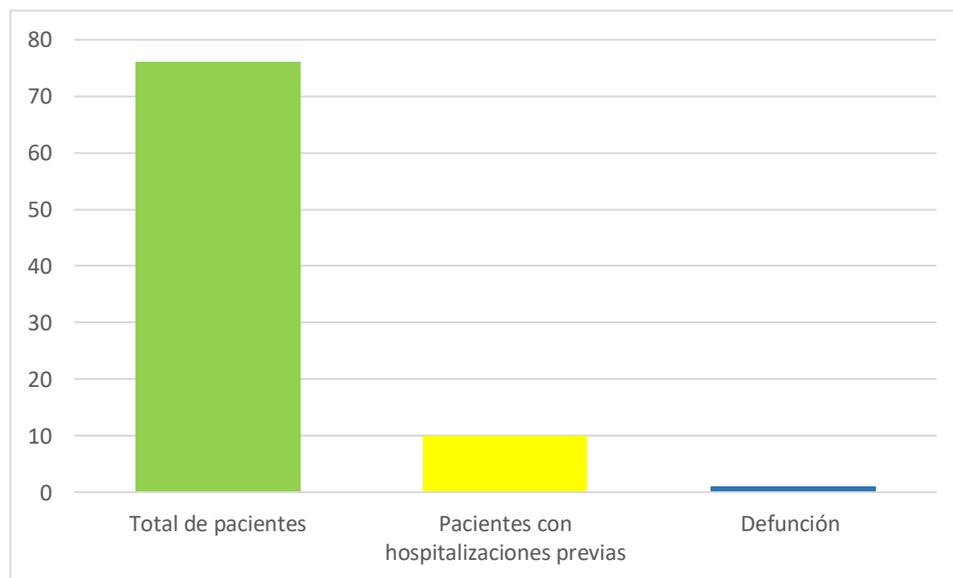


Fuente: Expediente clínico

Mortalidad asociada al número de exacerbaciones por EPOC

La mortalidad de los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias por exacerbación de la EPOC se relaciona con el número de hospitalizaciones previas presentadas por los pacientes. (Gráfica 11). De los 76 pacientes que se presentaron en el estudio representando el 100%, solo 10 de los pacientes tuvieron hospitalizaciones previas por exacerbación de EPOC que fue el 13.11%. Un paciente presentó defunción por exacerbación de EPOC, el cual ya había tenido más de tres exacerbaciones en el transcurso de un año, lo que le representó mal pronóstico.

Gráfica 11 Mortalidad presentada en los pacientes con exacerbación de la EPOC que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca de Agosto a Octubre de 2019



Fuente: Expediente clínico

Prueba de contraste de hipótesis Chi cuadrada

Se realizó tabla de frecuencias reales y esperadas según el número de exacerbaciones por Enfermedad Pulmonar obstructiva Crónica en relación con el esquema de tratamiento antibiótico empleado en monoterapia o terapia combinada. (Tabla 2)

Tabla 2. Tabla cruzada, de número de exacerbaciones por EPOC y el tipo de terapia antibiótica empleada en los pacientes que ingresaron al área de urgencias del Hospital General de Pachuca de agosto a octubre del 2019

		Esquema de antibiótico		Total
		Monoterapia	Terapia combinada	
Numero de exacerbaciones por EPOC en un año	Cero	29	37	66
	Una a dos	2	7	9
	Tres o mas	0	1	1
Total		31	45	76

Fuente: Expediente Clínico

Con dicha tabla de frecuencias esperadas y reales se realizó prueba de contraste de hipótesis con Chi cuadrada. Con una $p= 0.33$ con 2 grados de libertad según la tabla de valores de chi cuadrado se tiene un valor límite de 5.9915, y según el análisis realizado se obtiene un valor de $X^2= 2.24$. De tal modo que se puede concluir que dentro de un rango de 0 – 5,9915 el resultado obtenido se encuentra dentro de la zona de aceptación de hipótesis nula. No se encontró una relación estadísticamente significativa.

Odds Ratio para exacerbaciones de la EPOC y el uso de esquema de antibiótico

Se reporta un Odds Ratio para exacerbación de la EPOC en el transcurso de un año en el grupo de esquema de tratamiento antibiótico con monoterapia de 0.319 (IC: 0.06– 1.58, $p=0.33$) por lo que no existe asociación estadísticamente significativa entre el uso de monoterapia y las exacerbaciones por EPOC en los pacientes que ingresan al servicio de urgencias.

Se reporta Odds Ratio para para exacerbación de la EPOC en el transcurso de un año en el grupo de esquema de tratamiento antibiótico con terapia combinada de 3.135 (IC: 0.63 – 15.25, $p=0.33$) por lo que si se encuentra una relación entre la terapia de antibiótico combinada y las exacerbaciones en los pacientes con EPOC. (Tabla 3)

Tabla 3. Tabla de Odds Ratio para Exacerbaciones de la EPOC en el transcurso de un año por esquema de tratamiento antibiótico empleado en los pacientes ingresaron al servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca de agosto a octubre del 2019

Variable	Exacerbación de la EPOC en el transcurso de un año				OR (IC 95%)	
	n	Si %	n	No %		
Monoterapia	2	6.45%	29	93.55%	0.319	0.06 - 1.61
Terapia Combinada	8	17.80%	37	82.22%	3.135	0.63 – 15.25

Fuente: Expediente clínico

IX.- DISCUSION

Soler et al utilizó una población semejante en número al presente estudio, dando tratamiento antimicrobiano a los pacientes con aumento de la purulencia (obteniendo una p de 0.51). La tasa de exacerbación a los 180 días fue mayor en el grupo purulento.⁷ Resultados semejantes se dieron en este estudio, obteniendo una p de 0.31. Con mayor exacerbación en pacientes con expectoración con purulencia.

Se utilizó el tratamiento recomendado tanto por la sociedad Europea del tórax (ERS) como la sociedad Americana de Tórax (ATS) para los casos graves que aconsejan emplear cefalosporinas, como el presente estudio que empleo cefalosporinas en el 50% de los pacientes que presentaron recaídas. Coincidiendo con la sociedad británica de tórax (BTS), que también contempla las cefalosporinas o los macrolidos como segunda opción en pacientes ya hospitalizados.⁹

Reforzando el uso de cefalosporinas como tratamiento hospitalario en pacientes con EPOC, Adams et al, tras realizar un análisis retrospectivo de cohortes por recaídas de la EPOC encontró que 50 de 270 visitas (19%) de los tratamientos con antibióticos recayó ($p < 0.001$). De los cuales la mayor recaída se dio por el uso de amoxicilina y la menor recaída se presentó con el uso de cefalosporinas, mismas que pueden ser de segunda o tercera generación en monoterapia o combinada con otro antimicrobiano. También se utilizó la escala de Anthonisen para clasificar el tipo y determinar la necesidad del uso de tratamiento antibiótico.¹² En este estudio se dio el uso de cefalosporinas de tercera generación como tratamiento en comparación con otros antibióticos, obteniendo un bajo porcentaje de pacientes con recaídas, por lo que el uso de cefalosporinas es un buen manejo para pacientes con exacerbación de EPOC al igual que lo demostró Adams en su estudio.

El uso de macrolidos en pacientes con EPOC hospitalizados, es recomendado como segunda opción por la actividad inmunomoduladora que produce, además de controlar la hipersecreción de moco producida en la EPOC.¹⁹ Aunque a largo plazo debe seleccionarse a pacientes por riesgo de daño y de resistencia antimicrobiana^{22, 23,}

por lo que en el presente estudio fueron pocos los pacientes en los que se prescribió macrolidos y se usó en terapia combinada únicamente con cefalosporinas.

Con respecto a las quinolonas con cefalosporinas se observa éxito clínico en 90.4% de los pacientes con levofloxacino y del 90.6% de los pacientes con cefuroxime. Por lo que el valor mínimo y máximo para el intervalo de confianza fue del 95%, lo que confirma que la tasa de éxito clínico de levofloxacino no es inferior a la del cefuroxima.²⁴ En el estudio realizado se dio tratamiento con quinolona en monoterapia o en combinación con cefalosporina, por lo que fueron adecuados los esquemas de tratamiento empleados, dando buenos resultados e incluso menos días de estancia hospitalaria.

La mortalidad asociada al número de exacerbaciones por EPOC en el transcurso de 12 meses según Mallerova et al, concluye que una o más de las exacerbaciones de la EPOC que requirieron hospitalización durante el transcurso de 12 meses presentaron un 15% de mortalidad en relación con el 5% que no presentaron exacerbación. Este estudio presento una mortalidad de 1.31%, lo que en comparación a Mallerova resulto baja, aunque la diferencia puede ser mayor número de muestra en el estudio de Mallerova a comparación de este.^{31, 32}

X.-CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el estudio muestran que las poblaciones de los estudios consultados y la muestra recolectada son muy similares por lo que son un buen parámetro de comparación.

El hecho de que se haya presentado más en población femenina pudiera deberse a la relación de ser amas de casa con antecedentes de cocinar con leña y estar expuestas a biomasa, además de que la población fumadora va en aumento tanto en hombres como en mujeres.

Los grupos etaréos son muy semejantes entre sí; la mayoría de las personas con EPOC son mayores de 50 años, presentado una media entre 60 y 70 años por lo que la totalidad de los estudios consultados es similar.

El número de pacientes con exacerbaciones por EPOC en el transcurso de un año fue significativamente baja, existiendo estudios que hablan de mayor numero de hospitalizaciones por exacerbación en el transcurso de 6 meses, empeorando el pronóstico de vida entre mayor número de recaídas.

La prescripción de tratamiento antibiótico en los pacientes con exacerbación de EPOC se ha recomendado de manera adecuada, ya que se usa la segunda línea de tratamiento para pacientes hospitalizados, siendo cefalosporinas el principal tratamiento ya sea en monoterapia o en combinación con otros. O a su vez el empleo de tercera línea con quinolona respiratoria, lo que ha favorecido el porcentaje bajo de recaídas por EPOC.

El clasificar a los pacientes apoyados por la escala de Anthonisen en tipo I, II o III brinda una pauta segura sobre que pacientes requieren tratamiento con terapia antimicrobiana y que pacientes pueden ser tratados ambulatoriamente, sin emplear mucho tiempo. Aunque algunos autores recomiendan estudiar el esputo purulento para determinar la bacteria y dar antibiótico correspondiente al patógeno arrojado por el estudio, el

tiempo que se lleva para dicho estudio y el retraso de tratamiento antibiótico puede empeorar el pronóstico de vida del paciente. Se observa que la clasificación por Anthonisen a sido correcta por lo que se a hospitalizado a pacientes que si lo requieren iniciando tratamiento antibiótico empírico en el tiempo pertinente, disminuyendo incluso los días de estancia hospitalaria.

El total de los pacientes ingresados por exacerbación de EPOC han sido tratados con antibiótico, en su mayoría monoterapia con quinolona respiratoria y otros con cefalosporinas de segunda generación por su buena respuesta. Otros se les ha indicado cefalosporinas en combinación con macrolidos o lincosaminas. Presentando buena respuesta en ambos grupos.

La mortalidad presentada fue baja, confirmando que entre más número de hospitalizaciones por exacerbación de la EPOC empeora el pronóstico y disminuye la calidad y años de vida del paciente, independientemente de la edad y sexo. El uso de antibióticos empleados de manera correcta en monoterapia o combinada no se relaciona con el número de exacerbaciones, pero si disminuye días de hospitalización o complicaciones asociadas.

IX.- RECOMENDACIONES

La mayoría de los pacientes cuenta con factores de riesgo que le ocasionan exacerbaciones de la EPOC, sería recomendable realizar un estudio semejante incluyendo factores de riesgo para determinar en un contexto más amplio principales causas de exacerbación de EPOC en los pacientes que ingresan al hospital general de Pachuca.

Se recomienda que el estudio se extienda a más tiempo, mínimo 3 años para hacer una determinación más precisa del número de exacerbaciones y el antibiótico empleado que pudieran cambiar los resultados obtenidos.

La mortalidad de pacientes que presentan EPOC no siempre se debe a exacerbaciones, se recomendaría realizar un estudio de casos y controles para determinar principal causa de mortalidad en los pacientes con EPOC.

Los pacientes con EPOC en su mayoría presentan comorbilidades que empeoran el pronóstico de vida del paciente incluso llevando buen control del mismo. Por lo que se recomienda realizar un estudio donde se determinen principales comorbilidades de los pacientes con EPOC en nuestra población y la mortalidad asociada a las mismas.

Se recomienda la realización de estudios con mayor número de muestra para que los resultados sean significativos.

XII.- ANEXOS

Anexo número 1.



Relación entre la terapia antimicrobiana con el número de recaídas por exacerbación de la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca.



FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS			
1.- Nombre del Paciente:			
2.- Edad:	Años	3.- Sexo:	Más <input type="radio"/> Fem <input type="radio"/>
4.- ¿Tiene diagnóstico de Enfermedad pulmonar obstructiva crónica?		Si <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>
5.- ¿Presencia de tos?		Si <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>
6.- si la respuesta es si ¿ como es la tos?		Seca <input type="radio"/>	Expectoración <input type="radio"/>
8. En las ultimas 72 horas la expectoración a aumentado de cantidad?		Si <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>
8. En las ultimas 72 horas la expectoración a aumentado de purulencia?		Si <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>
9.-¿ Presenta sensación de falta de aire?		Si <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>
10.- ¿ cuantas veces ha sido hospitalizado en un año por la EPOC?		0 <input type="radio"/>	1-2 <input type="radio"/> mas de 3 <input type="radio"/>
APARTADO QUE SERA RESPONDIDO POR EL ENTREVISTADOR (Expediente clínico)			
¿En las hospitalizaciones previas que tratamiento antibiotico se empleo? Pueden ser seleccioada mas de una opción			
Macrolido <input type="radio"/>	B-lactamicos <input type="radio"/>	Quinolona <input type="radio"/>	Lincosaminas <input type="radio"/>
Clasificación de Anthonisen en la actual hospitalización	Tipo I <input type="radio"/>	Tipo II <input type="radio"/>	TIPO III <input type="radio"/>
Requiere antibiotico	Si <input type="radio"/>	NO <input type="radio"/>	
¿Qué antibiótico se le indico en la actual hospitalización?			
Macrolido <input type="radio"/>	B-lactamicos <input type="radio"/>	Quinolona <input type="radio"/>	Lincosaminas <input type="radio"/>
Monoterapia <input type="radio"/>	Teraía cominada <input type="radio"/>		

INVESTIGADOR:

Erandy Flores Varela. Médico Residente de Tercer Año
Especialidad de Medicina de Urgencias

Anexo número 2.



SERVICIOS DE SALUD DE HIDALGO
HOSPITAL GENERAL PACHUCA
CARTA DE CONCENTIMINETO BAJO INFORMACION PARA
PROTOCOLO DE INVESTIGACION



Pachuca Hidalgo _____ de _____ del 2019

Yo,

_____ en pleno uso de mis facultades mentales he leído (me han leído) el presente consentimiento y declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio de **Relación entre la terapia antimicrobiana con el número de recaídas por exacerbación de la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el servicio de urgencias del Hospital General de Pachuca.**

Manifiesto mi voluntad para autorizar responder las preguntas asociadas al protocolo de investigación con respecto a mi patología de base, así como los procedimientos de diagnóstico y tratamiento que se me indique.

Además de los beneficios, riesgos y posibles complicaciones del tratamiento. He recibido y entendido la información siendo clara, precisa y entendible. Me comprometo a responder las preguntas y contestar la encuesta proporcionada por el investigador de la manera más verídica, proporcionando datos personales, reales y completos con respecto a la enfermedad.

Doy mi autorización al personal de salud para la atención del padecimiento y de la urgencia o complicación que pudiera derivarse del mismo. Se me ha explicado en que consiste la investigación, así como el contenido de la encuesta diseñada para recabar la información que se requiere cumplir con los objetivos de la misma.

Se me ha informado que los datos recolectados serán utilizados de manera confidencial, única y exclusivamente con fines de investigación y por la investigadora, sin uso de lucro de la información, solo con objetivos de enseñanza y estadística.

NOMBRE Y FIRMA DEL VOLUNTARIO

TESTIGO: NOMBRE Y FIRMA

TESTIGO: NOMBRE Y FIRMA

NOMBRE Y FIRMA DEL MÉDICO (INVESTIGADOR)

Dr. Sergio Muñoz Juárez (Presidente de Comité de Ética en investigación) 713-46-49 ó 713-46-41

Dr. José Bernardino Gres Vázquez. (Asesor de tesis) 771-140-20-48

Dra. Erandy Flores Varela (Médico Investigador) 442-424-05-62

XIII.- BIBLIOGRAFÍA

1. López MA, Jardim J, Schiavi E. Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (internet). 1ra ed. Asociación latinoamericana de tórax. 2011 (citado Enero 2011).
2. Miravittlesa M, Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et a. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. Arch Bronconeumol. 2014;50(Supl 1):1-16
3. Agusti A. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. Guía de bolsillo para el diagnóstico, manejo y prevención de La EPOC. (Internet).Ed 2017. Available from <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-spanish-Pocket-Guide-GOLD-2017.pdf>
4. Agudización de la EPOC. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017 / Arch Bronconeumol. 2017;53(Supl 1):2-64
5. Trigueros JA. How should we define and classify exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. Expert Rev. Respir. Med. 2013; 7(2):33–41.
6. Anthonisen N, Manfreda J, Warren C, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987; 106: 196–204
7. Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agustí C and Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. Eur Respir J 2012; 40: 1344–1353
8. Padilla JD, Muñoz EA. Exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica 2017. Med Gen Fam. 2017; 6(4): 167-171
9. Ruiz M. Tratamiento de la infección en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Revisión de las guías internacionales y nacionales. Arch Bronconeumol.2004;40(Supl 3):26-9
10. Manalan K, Rashid T and Singanayapagam A. Antibiotic treatment in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: recent trial results. Clin. Invest. 2015; 5 (2): 189–204.

11. Qureshi H, Sharafkhaneh A and Hanania NA. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 1-16.
12. Adams S, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117:1345.
13. Llor C, Moragas A, Hernández S, Bayona C and Miravittles M. Efficacy of Antibiotic Therapy for Acute Exacerbations of Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (8): 716–723.
14. Wang Y, Zipp TR, Bahar MA, Kocks JW, Wilffert B and Hak E. Effects of prophylactic antibiotics on patients with stable COPD: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2018: 1-13
15. Wilson R, Anzueto A, Miravittles M, Arvis P, Alder J, Haverstock D, et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J* 2012; 40: 17–27
16. Wilson R, Anzueto A, Miravittles M, Arvis P, Haverstock D, Trajanovic M, et al. Prognostic factors for clinical failure of exacerbations in elderly outpatients with moderate-to-severe COPD. *International Journal of COPD* 2015; 10: 985-993.
17. Wilson R, Sethi S, Anzueto A and Miravittles M. Antibiotics for treatment and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Infection* 2013; 67: 497-515.
18. Zhang H, Tan M, Qiur AM, Zhang Tao and Wang CHH Antibiotics for treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a network metaanalysis. *BMC Pulmonary Medicine* (2017) 17:196
19. Spagnolo P, Fabbri LM and Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2013; 42: 239–251.
20. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Criner G, et al. Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365:689-698.
21. Wenzel RP, Fowler III AA and Edmond AB. Antibiotic Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; 367: 340-347.

22. Serisier DJ. Risks of population antimicrobial resistance associated with chronic macrolide use for inflammatory airway diseases. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 262–74.
23. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Leven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full versión. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(6): E1–E5
24. Volgeimer CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes P, Bourbeau J. Informe 2017 de la iniciativa global para el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedad pulmonar obstructiva crónica .Resumen Ejecutivo GOLD 2017. *Arch Bronconeumol.* 2017; 53 (3): 128-149.
25. Yoon H, Lee CH, Kim D, Park G, Lee S, Yim J, Kim J, Lee J, Lee C, Chung H, Kim Y, Han S and Yoo CH. Efficacy of levofloxacin versus cefuroxime in treating acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013; 8: 329–334.
26. Blasi F, Schaberg S, Centanni A, Del Vecchio M, Rosignoli T and Dionisio P. Prulifloxacin versus levofloxacin in the treatment of severe COPD patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics.*2013; 26: 609-616
27. Giusti M, Blasi F, Lori I, Mazzone A, Sgambato F, Politi, Campanini M. Prulifloxacin vs Levofloxacin for Exacerbation of COPD after Failure of Other Antibiotics. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2016;13(5):555–560.
28. Crisafulli E, Barbeta E, Lelpo A and Torres A. Management of severe acute exacerbations of COPD: an updated narrative review. *Multidisciplinary Respiratory Medici.* 2018;13(1):1-15.
29. Nouria S, Marghli S, Besbes L, Boukef R, Daami M, Nciri N, et al. Standard versus newer antibacterial agents in the treatment of severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus ciprofloxacin. *Clin Infect Dis.* 2010;51(2):143-149.
30. Zhou X, Li Q, Zhou X. Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cell Biochem Biophys* (2015) 73:349–355

31. Mallerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vetsbo J, Hurst J, Wedzicha J, et al. Hospitalized Exacerbations of COPD. Risk Factor and Outcomes in the ECLIPSE Cohort 2015. CHEST 2015; 147 (4): 999-1007
32. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernández P, et al. Prevention of Acute Exacerbation of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. Chest 2015; 147 (4): 883-893.
33. Suissa S, Del Aniello S and Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. Thorax 2012;67: 957–996.
34. Dixit D, Bridgeman M, Madduri R, Kumar S, and Cawley M. Pharmacological Management and Prevention Of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Hospitalized Patients. P&T. 2016 ; 41 (11): 703-712.
35. Centurion V, Markos M, Ramey N, Gussin H, Nyenhuis S, Joo M, et al. Interventions to reduce rehospitalizations after chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A systematic review. Ann Am Thorac Soc. 2014;11:417–424.