

**INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA**

| | |
|---------------------|--|
| Proceso: | Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) |
| Solicitante: | Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME |

I. Datos de la solicitud

| | |
|---------------------------------|---|
| Medicamento solicitado: | Cefotaxima 1g inyectable |
| Indicación específica: | Laringitis, neumonía, infección del tracto urinario, pielonefritis aguda, sepsis, meningitis, peritonitis |
| Número de casos anuales: | Hospital Víctor Ramos Guardia <ul style="list-style-type: none"> • Laringitis: 96 • Neumonía: 220 • Infección de tracto urinario: 1433 • Pielonefritis aguda: 19 • Sepsis: 84 • Meningitis: 03 • Peritonitis: 21 |

II. Datos del medicamento

| | |
|---|---|
| Denominación Común Internacional: | Cefotaxima |
| Formulación propuesta para inclusión | Cefotaxima 1g inyectable |
| Verificación de Registro Sanitario: | 02 Registros Sanitarios vigentes |
| Alternativas en el PNUME: | Cefotaxima 500mg inyectable Ceftriaxona 1g inyectable Ceftazidima 1g inyectable |

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública**Indicación/Condición Clínica**

La meningitis bacteriana aguda es una enfermedad potencialmente mortal. Actualmente, la evidencia sugiere que los antibióticos antiguos y nuevos ofrecen el mismo nivel de tratamiento. Las bacterias que causan la meningitis a menudo se cree que son resistentes a los antibióticos convencionales (mayores), por lo que los médicos suelen recetar antibióticos nuevos (llamados cefalosporinas de tercera generación). Comenzando el tratamiento temprano es de vital importancia la elección de los antibióticos, a menudo se hace sin ningún conocimiento de la posible resistencia a los medicamentos¹.

Cefotaxima es un antibiótico beta-lactámico, del grupo de las cefalosporinas de tercera generación, con acción bactericida similar a ceftriaxona. Inhibe la síntesis y reparación de la pared bacteriana. Actúa sobre una amplia gama de bacterias patógenas, tanto Gram-positivas como Gram-negativas, especialmente sobre estas últimas. Es especialmente

¹ Prasad K, Kumar A, Singhal T, Gupta PK. Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for treating acute bacterial meningitis (Review). The Cochrane Collaboration 2013. Published by John Wiley & Sons. Ltd. Fecha de acceso julio 2014.



activo frente a las enterobacteriáceas. Presenta una leve acción sobre anaerobios y es poco activa frente a *Pseudomonas* a diferencia de ceftazidima.

Tiene una buena biodisponibilidad IM, alcanzando el nivel máximo plasmático al cabo de 0.5 horas. Es moderadamente distribuida por el organismo, alcanzando las concentraciones más elevadas en los tractos genitourinario y respiratorio. Difunde a través de las barreras placentaria y mamaria, pero no lo hace a través de la meníngea (en ausencia de inflamación). Se une en un 40% a las proteínas plasmáticas. El 40% de la dosis es metabolizado a desacetilcefotaxima, que conserva el 10% de la actividad antibiótica de la cefotaxima. Se elimina principalmente por la orina, un 60% como cefotaxima y un 30% como desacetilcefotaxima. Su semivida de eliminación es de 1.3 horas (11 horas en pacientes con insuficiencia renal grave y 2.3 horas en pacientes cirróticos). La fracción de la dosis eliminable mediante hemodiálisis es del 40%².

Micromedex. DRUGDEX® Evaluations³. Menciona:

- Lugar en la Terapia:
 - A) La cefotaxima está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio inferior, del tracto genitourinario, ginecológica, bacteriemia/septicemia, piel, intra-abdominal, hueso y/o articular y la meningitis. También se utiliza como profilaxis para la infección postoperatoria y cesárea.
 - B) Meningitis:
 - 1) La cefotaxima se recomienda en combinación con otros antimicrobianos para el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana en adultos y niños, y para el tratamiento de patógenos bacterianos sensibles tras la confirmación de laboratorio. La cefotaxima se puede usar ya sea como agente único o en combinación con otros antimicrobianos (dependiendo de patógeno) para el tratamiento de la meningitis bacteriana.
 - C) Sinusitis:
 - 1) Para la rinosinusitis bacteriana aguda no complicada (ABRS), la terapia antibiótica empírica debe reservarse para los pacientes si se establece el diagnóstico clínico de ABRS basado en la aparición de los signos/síntomas persistentes (10 días o más), inicio con una duración de 3 a 4 días de signos/síntomas graves (fiebre muy alta, 102°F o más) y de secreción nasal purulenta o dolor facial), o de aparición con el empeoramiento de los signos/síntomas (nueva aparición de fiebre, dolor de cabeza o aumento de la secreción nasal) a raíz de una infección respiratoria viral mejorar inicialmente. Se recomienda amoxicilina/ácido clavulánico para la terapia empírica inicial de ABRS en adultos (5 a 7 días de duración) y niños (de 10 a 14 días de duración). La cefotaxima se recomienda como una opción de tratamiento en adultos y niños con infección grave que requiere hospitalización.

IV. Tratamiento

BestPractice⁴. Indica las opciones del tratamiento para Meningitis Bacteriana en grupo de pacientes inmunocompetentes:

- En ≤ 1 meses de edad no relacionado con el trauma o cirugía:
 - La primaria opción es ampicilina y cefotaxima.

² DIGEMID. Informe Técnico 06-2005. Cefotaxima 1000mg Inyectable. Fecha de acceso julio 2014.

³ Micromedex. Cefotaxime. Fecha de acceso junio 2014.
http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/32BF94/ND_App/Product/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A48AEE/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=111730&contentSetId=100&title=Cefotaxime+Sodium&servicesTitle=Cefotaxime+Sodium

⁴ BestPractice. Bacterial meningitis. Fecha de acceso julio 2014. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/539/treatment.html>



- La segunda opción es ampicilina y gentamicina.

| | | |
|---|-----|--|
| ≤1 month of age unrelated to trauma or surgery | 1st | <p>empiric antibiotic therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> → Until the causative organism and its sensitivities have been identified, broad-spectrum antimicrobials should be given parenterally. [4] [7] [20] → Choice of empiric antibiotic depends on patient's age and conditions that may have predisposed the patient to meningitis. [20] → The regimen chosen must be broad enough to cover the potential organisms for the age group affected. → For initial therapy, likely antimicrobial resistance should be assumed. [20] → If a cephalosporin cannot be administered (e.g., with an allergy), an alternative antibiotic for neonates is an aminoglycoside (e.g., gentamicin). → After diagnosis is confirmed (generally within 12–48 hours of admission to the hospital), antimicrobial therapy can be modified according to causative organism and its susceptibilities. [7] [20] <p>Primary options</p> <p>ampicillin: consult specialist for guidance on dose and cefotaxime: consult specialist for guidance on dose.</p> <p>Secondary options</p> <p>ampicillin: consult specialist for guidance on dose and gentamicin: consult specialist for guidance on dose.</p> |
|---|-----|--|

Up ToDate. Drug information⁵. Indica:

- Mecanismo de acción:
Inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana mediante la unión a una o más de las proteínas de unión a penicilina (PBP) que a su vez inhibe la etapa de transpeptidación definitiva de la síntesis del peptidoglicano en la pared celular bacteriana, inhibiendo de este modo la biosíntesis de la pared celular. Bacterias finalmente lisis debido a la actividad en curso de las enzimas de la pared celular autolíticos (autolisinas e hidrolasas mureina), mientras que el montaje de la pared celular es detenido. La cefotaxima tiene actividad en la presencia de algunos beta-lactamasas, ambos penicilinas y cefalosporinas, de las especies gram-negativas y gram-positivas. Enterococcus puede ser intrínsecamente resistente a la cefotaxima.
- Dosificación: Adultos
 - Rango de dosificación habitual: I.M., I.V.:
 - ✓ Infecciones no complicadas: IM, IV: 1g cada 12 horas
 - ✓ Infecciones de moderada a grave: IM, IV: de 1 a 2g cada 8 horas
 - ✓ Infecciones que amenazan la vida: IV: 2g cada 4 horas
 - Rinosinusitis bacteriana aguda, una infección grave que requiere hospitalización: IV: 2g cada 4 a 6 horas durante 5 a 7 días
 - Artritis (séptica): I.V.: 1g cada 8 horas
 - Meningitis: IV: 2g cada 4 a 6 horas en combinación con otra terapia antimicrobiana como se garantiza

⁵ Up ToDate. Prometazina. Fecha de acceso julio 2014. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/cefotaxime-drug-information?source=search_result&search=cefotaxime&selectedTitle=1~78



- Cesárea: I.M., I.V.: 1g I.V. tan pronto como el cordón umbilical se sujeta, a continuación, 1g IV o I.M. a las 6 y 12 horas después de la primera dosis.
 - Infección intra-abdominal de intensidad leve a moderada, incluyendo absceso hepático (en combinación con metronidazol) adquirida en la comunidad: IV: de 1 a 2g cada 6 a 8 horas para los de 4 a 7 días (siempre de origen controlada).
 - Gonorrea (CDC, 2010) (como alternativa a la ceftriaxona):
 - ✓ Gonorrea no complicada del cuello uterino, la uretra o el recto (régimen sin inserto): IM: 0.5g en una sola dosis en combinación con azitromicina oral de doxiciclina (preferido) o por vía oral (alternativa al preferido).
 - ✓ Diseminada: IV: 1g cada 8 horas continúan durante 24 a 48 horas después de la mejoría cambiar a la terapia oral. La duración total de la terapia son al menos 7 días.
 - La enfermedad de Lyme (como una alternativa a la ceftriaxona):
 - ✓ Manifestaciones cardíacas: IV: 2g cada 8 horas durante 14 a 21 días.
 - ✓ Manifestaciones del SNC: IV: 2g cada 8 horas durante 10 a 28 días.
 - Peritonitis (espontánea): IV: 2g cada 8 horas, a menos de 2g en peligro la vida y luego cada 4 horas.
 - Sepsis: I.V.: 2g cada 6 a 8 horas
 - La piel y tejidos blandos:
 - ✓ Las heridas por mordedura (animales): I.V.: 2g cada 6 horas
- Dosificación: Pediatría
- Rango de dosificación habitual para las infecciones susceptibles:
 - Los bebés, niños y adolescentes:
 - ✓ <50 kg: IM, IV: 50 a 180mg/kg/día en dosis divididas cada 4 a 6 horas (dosis máxima: 12g al día)
 - ✓ ≥ 50 kg: Verifique la dosificación para adultos
 - Recomendaciones alternas IM, IV:
 - ✓ Infección de leve a moderada: 50 a 180mg/kg/día en dosis divididas cada 6 a 8 horas (dosis máxima: 6g diarios)
 - ✓ Infecciones graves: 200 a 225mg/kg/día en dosis divididas cada 4 a 6 horas; hasta 300mg/kg por día se ha utilizado para la meningitis (dosis máxima: 12g al día).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁶: Posología:

La pauta posológica ha de ser establecida en función de la gravedad de la infección, el estado del paciente y la sensibilidad del agente causal a cefotaxima.

- Adultos y niños mayores de 12 años
 - Infecciones no complicadas es de 1g de cefotaxima cada 12 horas.
 - En infecciones graves o con riesgo vital puede aumentarse la dosis hasta 12g diarios (dosis máxima diaria) divididos en 3-6 dosis.
 - Para el tratamiento de la gonorrea se administra una dosis única por vía intramuscular de 500mg, tanto si se trata de gonococos productores de penicilinas. Cuando las infecciones estén causadas por cepas muy resistentes, se administrará 1g de cefotaxima por vía intramuscular.

⁶ AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Cefotaxima. Fecha de acceso junio 2014.



- Lactantes y niños menores de 12 años:
 - Recién nacidos y prematuros: 50mg/kg cada 12 horas I.V.
 - Lactantes de menos de un mes: 50mg/kg cada 8 horas I.V.
 - Lactantes de más de 1 mes y niños hasta 12 años: 50-180mg/kg cada 4-6 horas (en pacientes con menos de 50kg de peso) y la dosis habitual para los adultos, sin exceder los 12g diarios en pacientes pediátricos de más de 50kg de peso.
 - Duración del tratamiento: En general dependerá del tipo y la gravedad de la infección, así como de la respuesta clínica del paciente.

The Clinical Use of Drugs⁷. Régimen de dosificación para neonatos. Indica:

TABLE 100-5 Antimicrobial Dosage Regimens for Neonates: Dosages and Intervals of Administration^{2,91-93}

| Drug | Weight <1,200 g | Weight 1,200-2,000 g | | Weight > 2,000 g | |
|--|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---|
| | 0-4 Weeks (mg/kg) ^a | 0-7 Days (mg/kg) ^a | 8-28 Days (mg/kg) ^a | 0-7 Days (mg/kg) ^a | 8-28 Days ^a (mg/kg) ^a |
| Amphotericin B | | | | | |
| Deoxycholate | 1 every 24 hours | 1 every 24 hours | 1 every 24 hours | 1 every 24 hours | 1 every 24 hours |
| Lipid complex/ Liposomal | 5 every 24 hours | 5 every 24 hours | 5 every 24 hours | 5 every 24 hours | 5 every 24 hours |
| Ampicillin | | | | | |
| Meningitis | 100 every 12 hours | 100 every 8 hours | 75 every 6 hours | 50 every 8 hours | 75 every 6 hours |
| Other diseases | 25 every 12 hours | 25 every 12 hours | 25 every 8 hours | 25 every 8 hours | 25 every 6 hours |
| Cefazolin | 25 every 12 hours | 25 every 12 hours | 25 every 12 hours | 25 every 12 hours | 25 every 8 hours |
| Cefepime | 30 every 12 hours | 50 every 12 hours | 30 every 12 hours ^b | 50 every 12 hours | 30 every 12 hours ^b |
| Cefotaxime ^c | 50 every 12 hours | 50 every 12 hours | 50 every 8 hours | 50 every 12 hours | 50 every 8 hours |
| Ceftazidime ^c | 50 every 12 hours | 50 every 12 hours | 50 every 8 hours | 50 every 12 hours | 50 every 8 hours |
| Ceftriaxone ^c | 25 every 24 hours | 50 every 24 hours | 50 every 24 hours | 50 every 24 hours | 75 every 24 hours |
| Clindamycin | 5 every 12 hours | 5 every 12 hours | 5 every 8 hours | 5 every 8 hours | 5 every 6 hours |
| Erythromycin | 10 every 12 hours | 10 every 12 hours | 10 every 8 hours | 10 every 12 hours | 13.3 every 8 hours |
| Fluconazole | 6 every 72 hours | 12 every 48 hours | 12 every 24 hours | 12 every 48 hours | 12 every 24 hours |
| Linezolid | 10 every 12 hours | 10 every 12 hours | 10 every 8 hours | 10 every 8 hours | 10 every 8 hours |
| Meropenem ^c | 20 every 12 hours | 20 every 12 hours | 20 every 8 hours | 20 every 8 hours | 30 every 8 hours |
| Metronidazole | 7.5 every 48 hours | 7.5 every 24 hours | 7.5 every 12 hours | 7.5 every 12 hours | 15 every 12 hours |
| Oxacillin | 25 every 12 hours | 25 every 12 hours | 25 every 8 hours | 25 every 8 hours | 37.5 every 6 hours |
| Nafcillin | 25 every 12 hours | 25 every 12 hours | 25 every 8 hours | 25 every 8 hours | 37.5 every 6 hours |
| Penicillin G | | | | | |
| Meningitis | 50,000 U every 12 hours | 50,000 U every 12 hours | 50,000 U every 8 hours | 50,000 U every 12 hours | 50,000 U every 8 hours |
| Other diseases | 25,000 U every 12 hours | 25,000 U every 12 hours | 25,000 U every 8 hours | 25,000 U every 12 hours | 25,000 U every 8 hours |
| Piperacillin/tazobactam | 50 every 12 hours | 75 every 12 hours | 75 every 8 hours | 75 every 12 hours | 75 every 8 hours |
| Ticarcillin or Ticarcillin/ clavulanate | 75 every 12 hours | 75 every 12 hours | 75 every 8 hours | 75 every 12 hours | 75 every 8 hours |
| Vancomycin | 15 every 24 hours ^d | 15 ^e | 15 ^e | 15 ^e | 15 ^e |

^a Postnatal age.

^b Cefepime should be given at 30 mg/kg/dose every 12 hours for the first 2 weeks of life then increase to 50 mg/kg/dose every 12 hours (or 50 mg/kg/dose every 8 hours for *Pseudomonas* infections or meningitis).

^c Higher dosage may be needed for meningitis.

^d If weight <750 g and postnatal age <14 days, use 10-12.5 mg/kg every 24 hours.

^e If ≤26 weeks' PCA, use every 18 hours; if 27-34 weeks' PCA, use every 12 hours; if >35 weeks' PCA, use every 8 hours.

⁷ Koda-Kimble & YoungS. Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs. Tenth Edition. 2013.



TABLE 101-5

Causative Pathogens and Recommended Treatments for Pediatric Sepsis

| Age or Risk Factor | Microorganism | Empiric Antibiotic Coverage |
|---|--|---|
| Age <30 days | <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Escherichia coli</i> Group B <i>Streptococcus</i> Gram-negative enteric organisms | ampicillin + aminoglycoside or ampicillin + cefotaxime acyclovir (if patient presents with seizures, until HSV ruled out) |
| Age 1 to 3 months | <i>L. monocytogenes</i> <i>E. coli</i> Group B <i>Streptococcus</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> | ampicillin + TGC ± vancomycin ^d |
| Age >3 months | <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> | TGC ± vancomycin ^d |
| Immunocompromised child | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> | ceftazidime or cefepime or piperacillin/tazobactam + vancomycin ^d |
| Child with a ventriculoperitoneal shunt | <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> Gram-negative enteric organisms | TGC ± vancomycin ^d |

^dDosed to maintain trough vancomycin serum concentrations of 15–20 mcg/mL.
HSV, herpes simplex virus; TGC, third-generation cephalosporin (i.e., cefotaxime, ceftriaxone, or ceftizoxime).

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Reporte del Comité de Expertos de la WHO 2009⁸:

Nueva Sección 29. Medicamentos esenciales para los recién nacidos, mencionan que el Subcomité examinó la solicitud de inclusión de una sección separada de medicamentos esenciales para los recién nacidos. Asimismo, indicaron que una revisión Cochrane mostró eficacia equivalente de ceftriaxona vs cefotaxima con antibióticos convencionales (incluyendo cloranfenicol) cuando se administra para el tratamiento de la meningitis bacteriana aguda; por lo cual recomiendan que cefotaxima sea añadido a la Lista complementaria para su uso en neonatos hospitalizados.

La Revisión Cochrane⁹ citado en el reporte del Comité de Expertos, tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) con el tratamiento convencional con penicilina o ampicilina-cloranfenicol en pacientes con Meningitis Bacteriana Aguda adquirida en la comunidad.

- Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) (*The Cochrane Library* 2011, número 1), que contiene el Registro Especializado de Infecciones Respiratorias Agudas del Grupo Cochrane, MEDLINE (enero 1966 hasta la semana del 4 de marzo de 2011) y EMBASE (enero 1974 hasta abril de 2011). También se buscó en las listas de referencias de artículos de revisión y capítulos de libros y se contactó con expertos para cualquier ensayo no publicado.

⁸WHO. The Selection and Use of Essential Medicines. WHO Technical Report Series 958. Report of the WHO Expert Committee, 2009 (including the 16th WHO Model List of Essential Medicines and the 2nd WHO Model List of Essential Medicines for Children) Fecha de acceso Julio 2014. Disponible en http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_958_eng.pdf?ua=1

⁹Prasad K, Kumar A, Singhal T, Gupta PK. Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for treating acute bacterial meningitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD001832. DOI: 10.1002/14651858.CD001832.pub3. Fecha de acceso Julio 2014.



- Criterios de selección
Ensayos controlados aleatorios (ECA) que comparaban las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) con antibióticos convencionales (combinación ampicilina-cloranfenicol, o el cloranfenicol solo) como tratamiento empírico en Meningitis Bacteriana Aguda en adultos y niños.
- Recopilación y análisis de datos
Dos revisores de forma independiente aplicaron los criterios de selección de los ensayos, evaluaron la calidad metodológica y extrajeron los datos.
- Resultados principales
Diecinueve ensayos que implicaron 1496 pacientes se incluyeron en el análisis. No hubo heterogeneidad de los resultados entre los estudios en los resultados, excepto la diarrea. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el riesgo de muerte (diferencia de riesgo (DR) 0%, intervalo de confianza del 95% (IC) del -3% y el 2%), el riesgo de sordera (DR -4%, IC 95% -9% a 1%) o el riesgo de fracaso del tratamiento (DR -1%, IC 95% -4% a 2%). Sin embargo, hubo una disminución significativa los riesgos de positividad del cultivo del LCR después de 10 a 48 horas (DR -6%, IC 95%: -11% a 0%) y un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de diarrea entre los grupos (DR 8%; IC 95% 3% a 13%) con las cefalosporinas de tercera generación. El riesgo de neutropenia y erupción cutánea no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos. Sin embargo, debido al aumento de la resistencia a los antibióticos desde los años 1980, el hallazgo de esta revisión debe leerse con cautela.
- Los estudios que compararon cefotaxima son Congenio 1984, Jacobs 1985, Odio 1986, Peltola 1989 y Wells 1988.

Los autores concluyeron que la revisión muestra ninguna diferencia clínicamente importante entre las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) y antibióticos convencionales (combinación ampicilina-cloranfenicol, o el cloranfenicol solo). Por tanto, la elección del antibiótico dependerá del costo y la disponibilidad.

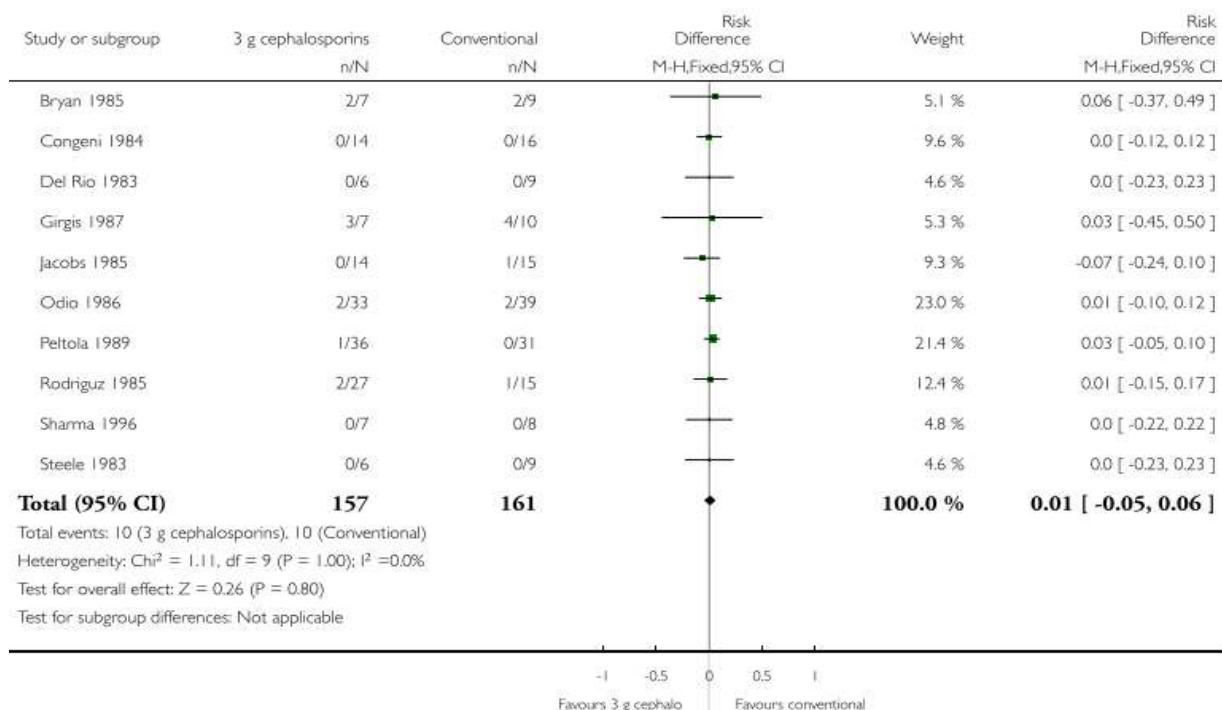


Analysis 2.1. Comparison 2 Cephalosporins versus conventional therapy for H. influenzae meningitis, Outcome 1 Death.

Review: Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for treating acute bacterial meningitis

Comparison: 2 Cephalosporins versus conventional therapy for H. influenzae meningitis

Outcome: 1 Death

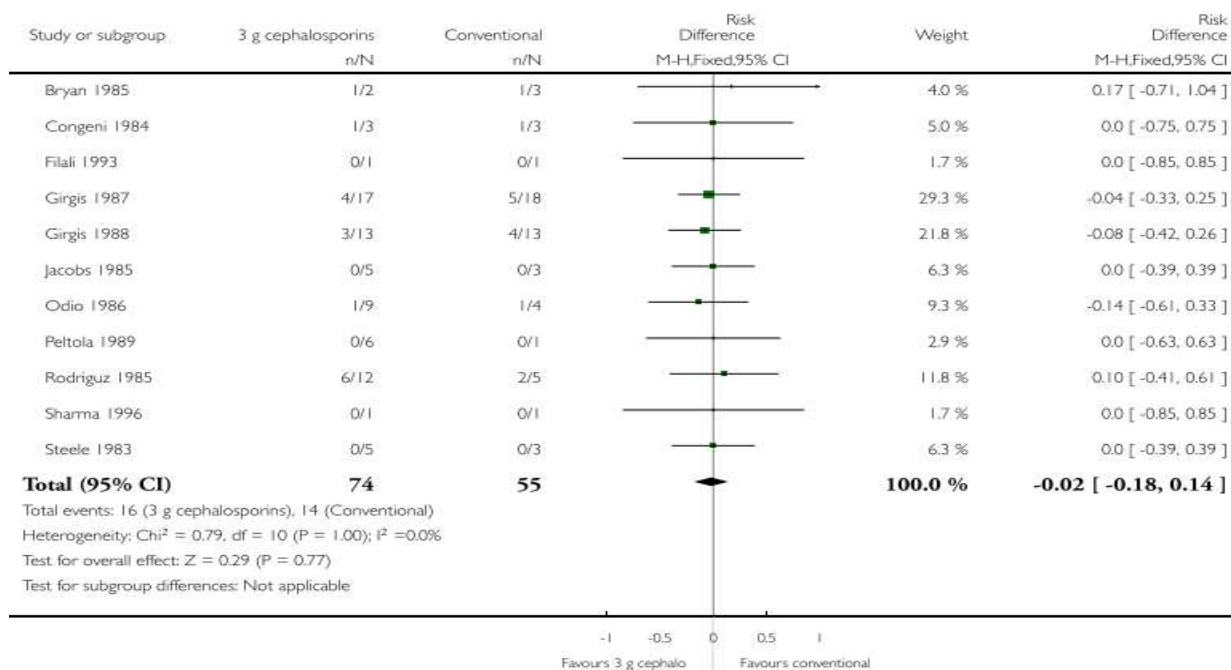


Analysis 3.1. Comparison 3 Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for S. pneumoniae meningitis, Outcome 1 Death.

Review: Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for treating acute bacterial meningitis

Comparison: 3 Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for S. pneumoniae meningitis

Outcome: 1 Death



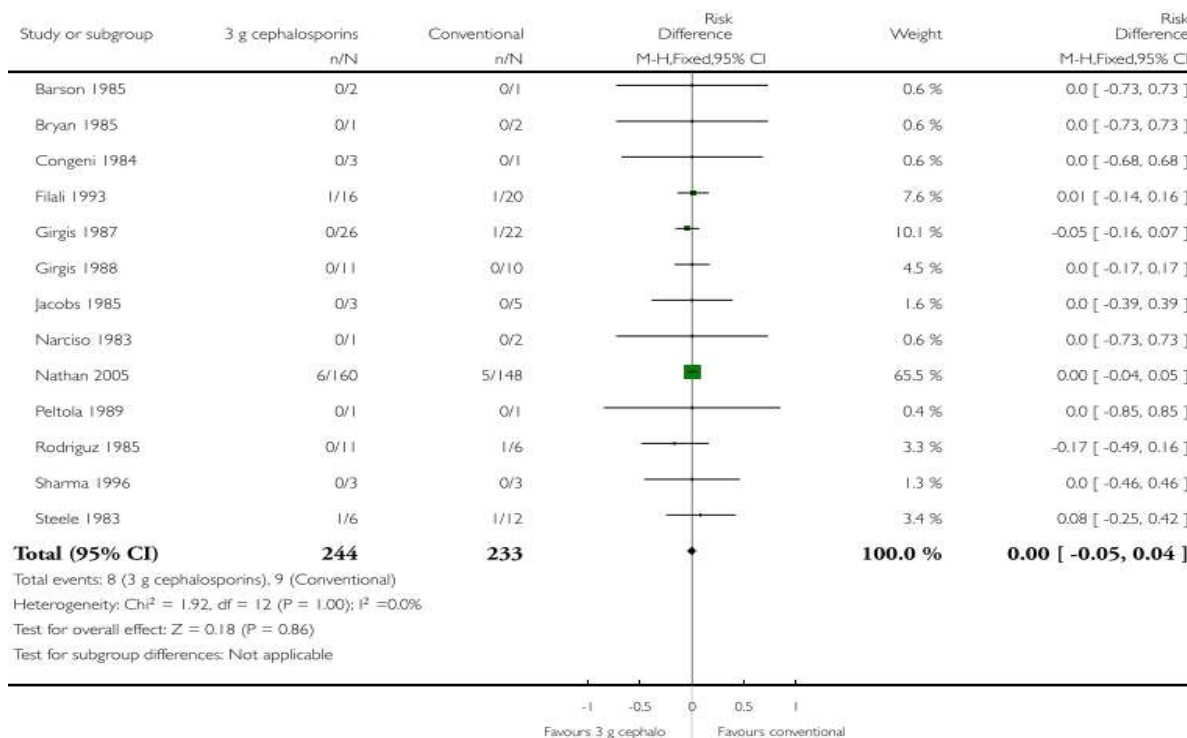


Analysis 4.1. Comparison 4 Third generation cephalosporins versus conventional therapy for meningococcal meningitis, Outcome 1 Death.

Review: Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for treating acute bacterial meningitis

Comparison: 4 Third generation cephalosporins versus conventional therapy for meningococcal meningitis

Outcome: 1 Death



La Guía NICE¹⁰ para Meningitis Bacteriana y Septicemia Meningocócica. Indica en el manejo/administración en la atención secundaria:

- Antibióticos para la sospecha de meningitis bacteriana o enfermedad meningocócica:
 - Tratar a los niños y jóvenes de entre 3 meses o más edad con sospecha de meningitis bacteriana sin demora utilizando ceftriaxona intravenosa.
 - Tratar a los niños menores de 3 meses con sospecha de meningitis bacteriana sin demora utilizando cefotaxima intravenosa más amoxicilina o ampicilina.
 - Tratar sospecha de enfermedad meningocócica sin demora utilizando ceftriaxona intravenosa.
 - Cuando se utilice la ceftriaxona, no administrar al mismo tiempo calcio. En lugar de ello, utilizar cefotaxima.
 - En los niños menores de 3 meses, ceftriaxona puede ser utilizado como una alternativa a la cefotaxima (con o sin ampicilina o amoxicilina), pero tenga en cuenta que la ceftriaxona no debe utilizarse en los bebés prematuros o los bebés con ictericia, hipoalbuminemia o acidosis como puede exacerbar la hiperbilirrubinemia.

¹⁰NICE clinical guideline 102. National Institute for Health and Care Excellence. Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care. Issued: June 2010 last modified: September 2010. Fecha de acceso Julio 2014.



- Tratamiento de las infecciones específicas en meningitis confirmadas:
Los niños menores de 3 meses
 - Tratar Grupo B meningitis estreptocócica con cefotaxima intravenosa durante al menos 14 días. Si el curso clínico es complicado consideran la ampliación de la duración del tratamiento y consultar a un experto en enfermedades infecciosas pediátricas.
- El tratamiento de la meningitis bacteriana no confirmada
 - En los niños menores de 3 meses no confirmados, pero la meningitis bacteriana sospechada clínicamente, tratar con cefotaxima más ampicilina o amoxicilina durante al menos 14 días. Si el curso clínico es complicado, tenga en cuenta la ampliación de la duración del tratamiento y consultar a un experto en enfermedades infecciosas pediátricas.

En el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) del 2002 se incluyen alternativas (cefalosporinas de tercera generación: ceftriaxona, ceftazidima) por que tienen similar o mejor espectro, así como eficacia y seguridad similar. Existiendo además cefotaxima 500mg inyectable, la cual está destinada principalmente al uso en neonatos, en condiciones en las cuales se contraindique el uso de ceftriaxona (ejemplo: neonatos con síndrome de hiperbilirrubinemia, insuficiencia hepática, etc). Asimismo, concluyeron que ceftriaxona y ceftazidima son alternativas de mejor costo-eficacia que cefotaxima cuando se administran en dosis equivalentes para infecciones por gérmenes susceptibles. Ceftriaxona puede utilizarse como alternativa en varias situaciones clínicas donde se requiera cefotaxima, excepto en infecciones severas de neonatos menores a una semana, en pacientes que cursen con hiperbilirrubinemia y en pacientes con insuficiencia hepática severa, en los que debe evaluarse el riesgo-beneficio, razón por la cual se incluyó en el PNME cefotaxima 500mg inyectable.

Una revisión¹¹ que evaluó los protocolos de tratamiento de las meningitis bacterianas concluyó que no existen diferencias clínicamente importantes entre ceftriaxona o cefotaxima y los antibióticos convencionales. Sin embargo, en las situaciones donde la ceftriaxona o la cefotaxima no están disponibles o no son asequibles, la combinación de ampicilina-cloranfenicol puede usarse como una alternativa.

El modelo de resistencia antimicrobiana y los diversos antibióticos necesitan ser monitorizados minuciosamente tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo. Los factores que determinaban el abuso de los antibióticos en los países en vías de desarrollo y las intervenciones educacionales para limitar dicho problema son áreas prioritarias para la investigación en los países en desarrollo.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Up ToDate. Drug information¹². Indica las siguientes reacciones adversas significativas:

- 1% a 10%:
Dermatológicas: prurito, rash
Gastrointestinales: colitis, diarrea, náuseas, vómitos
Local: dolor en el lugar de la inyección
- <1% (Limitado a importantes o potencialmente mortales): agranulocitosis, aumento de la fosfatasa alcalina, ALT aumentado, anafilaxis, arritmia (después de la inyección intravenosa rápida a través del catéter central), AST aumentado, bilirrubina aumentado, candidiasis, colestasis, creatinina aumentado, encefalopatía, eosinofilia, eritema multiforme, fiebre, aumento de la GGT, dolor de cabeza, anemia

¹¹ DIGEMID. Informe Técnico 06-2005. Cefotaxima 1000mg inyectable.

¹² Up ToDate. Cefotaxime. Fecha de acceso julio 2014. Disponible en http://www.UpToDate.com/Contents/cefotaxime-Drug-Information?Source=search_result&Search=entecavir&selectedTitle=1-150



hemolítica, hepatitis, nefritis intersticial, ictericia, LDH se incrementa, la leucopenia, la moniliasis, la neutropenia, flebitis, colitis pseudomembranosa, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, necrólisis epidérmica tóxica, aumento de las transaminasas, urticaria, vaginitis.

DynaMed¹³: Menciona:

Advertencias:

- Posible aparición y el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, especialmente *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococos*, o *Candida*. La observación cuidadosa del paciente es esencial.
- Efectos cardíacos: arritmias potencialmente mortales reportados con la inyección rápida (<1 minuto) a través de un catéter venoso central. No se inyecte por vía IV durante <3 minutos.

AEMPS¹⁴: Reacciones adversas:

Frecuentes:

- Reacciones locales como flebitis y dolor en el lugar de la inyección, que pueden minimizarse administrando el medicamento más lentamente.
- Reacciones de hipersensibilidad: exantemas urticantes, fiebre medicamentosa y reacciones agudas graves de hipersensibilidad (anafilaxia). Muy raramente se han presentado casos de shock anafiláctico.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, colitis y diarrea. En ciertos casos puede producirse colitis pseudomembranosa.

Infrecuentes:

- Trastornos cardíacos: en ocasiones se han descrito arritmias potencialmente mortales tras la infusión de bolus de cefotaxima en una vía central.
- Trastornos hematológicos: se han descrito casos de trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia y en tratamientos prolongados pueden producirse granulocitopenia y agranulocitosis.
- Trastornos genitourinarios: candidiasis.
- Trastornos hepáticos: elevaciones transitorias de los niveles séricos de SGOT, SGPT y fosfatasa alcalina.

Ocasionales:

- Trastornos renales: al igual que otras cefalosporinas se han observado aumentos transitorios del nitrógeno ureico.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Asumiendo la administración como dosis diaria 1g c/6horas de cefotaxima inyectable y duración del tratamiento por 3 días, presentado por el Hospital Víctor Ramos Guardia.

¹³ DynaMed. Cefotaxime. Fecha de acceso julio 2014. Disponible en <http://web.a.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=3&sid=4f74d1b9-bc42-4d06-8f60-c3bcc5d0a863%40sessionmgr4003&hid=4209&bdata=Jmxbhmc9ZXMmc2l0ZT1keW5hbWVvLWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#db=dme&AN=233269>

¹⁴ AEMPS. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cefotaxima. Fecha de acceso julio 2014.



- Costo del Tratamiento:

| Medicamento | Dosis Diaria (1g c/6h) | Costo Unidad S/. | Costo del Tratamiento Diario | Duración de Tratamiento (días) | Costo del Tratamiento por 3 días S/. |
|-----------------------------|------------------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| Cefotaxima 1g inyectable | 4g | 4.20 ¹⁵ | S/ 16.80 | 3 | S/. 50.40 |
| Cefotaxima 500mg inyectable | 4g | 1.81 ¹⁶ | S/ 14.48 | 3 | S/. 43.44 |
| | | | | △ | S/. 6.96 |

- Consumo de Cefotaxima 500mg y 1g inyectable

INFORMACION DE PRODUCTOS DESDE ENERO 2014 HASTA EL MES DE JUNIO 2014

CEFOTAXIMA (COMO SAL SODICA) 500 mg inyectable

| DIRESA | CONSUMO TOTAL DE ENE14 A JUN14 | STOCK FINAL A JUN14 |
|-------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| AMAZONAS | 948 | 1143 |
| ANCASH | 894 | 5188 |
| AREQUIPA | 725 | 10492 |
| AYACUCHO | 2750 | 4095 |
| CAJAMARCA | 630 | 2199 |
| CALLAO (LIMA I) | 531 | 20454 |
| CUSCO | 45 | 62 |
| HUANCAVELICA | 223 | 11120 |
| HUANUCO | 2699 | 2498 |
| ICA | 527 | 5714 |
| JUNIN | 563 | 2315 |
| LA LIBERTAD | 494 | 1356 |
| LAMBAYEQUE | 1155 | 4194 |
| LIMA REGION | 924 | 5202 |
| LIMA CIUDAD (LIMA V) | 4919 | 39911 |
| LIMA ESTE (LIMA IV) | 2293 | 12248 |
| LIMA SUR (LIMA II) | 100 | 22 |
| LORETO | 2475 | 2770 |
| MADRE DE DIOS (PTO.MALDONADO) | 272 | 736 |
| MOQUEGUA | 31 | 518 |
| PASCO | 256 | 2434 |
| PIURA | 498 | 610 |
| PUNO | 790 | 11678 |
| SAN MARTIN | 10 | 1346 |
| TACNA | 169 | 1140 |
| UCAYALI | 2175 | 7918 |
| Total general | 27096 | 157363 |

FUENTE: PRODUCTOS DE ICI SISMED REPORTADA A NIVEL NACIONAL Y PRESTADORES DE SALUD DE RENAES

¹⁵ DIGEMID. FUENTE: Productos de ICI SISMED reportada a nivel nacional y prestadores de salud de RENAES.¹⁶ DIGEMID. FUENTE: Productos de ICI SISMED reportada a nivel nacional y prestadores de salud de RENAES.

**CEFOTAXIMA 1 g inyectable**

| DIRESA | CONSUMO TOTAL DE ENE14 A JUN14 | STOCK FINAL A JUN14 |
|----------------------|--------------------------------|---------------------|
| ANCASH | 71 | 1962 |
| CAJAMARCA | 842 | 3272 |
| HUANUCO | 360 | 724 |
| MOQUEGUA | 1 | 118 |
| PASCO | 7 | 31 |
| PIURA | 811 | 11753 |
| Total general | 2092 | 17860 |

FUENTE: PRODUCTOS DE ICI SISMED REPORTADA A NIVEL NACIONAL Y PRESTADORES DE SALUD DE RENAES

VIII. Resumen de status regulatorioAEMPS¹⁷: Indicaciones aprobadas:

En el Tratamiento de las siguientes infecciones causadas por gérmenes sensibles

- Infecciones otorrinolaringológicas.
- Infecciones de vía respiratoria inferior, incluyendo exacerbación de bronquitis crónica, neumonía bacteriana, bronquiectasias infectadas y abscesos pulmonares.
- Infecciones del tracto genito-urinario, incluyendo enfermedad gonocócica no complicada, celulitis pélvica, endometritis, prostatitis y anexitis.
- Septicemia.
- Endocarditis infecciosa.
- Infecciones del Sistema Nervioso Central (meningitis, fundamentalmente aquellas causadas por gérmenes Gram-negativos)
- Infecciones de piel y tejidos blandos, incluyendo quemaduras y heridas infectadas.
- Infecciones osteoarticulares, tales como osteomielitis y artritis séptica.
- Infecciones de la cavidad abdominal (peritonitis, infecciones del tracto biliar).

Deben de tenerse en cuenta las directrices oficiales referentes a resistencias bacterianas y al uso y prescripción adecuados de antibióticos.

FDA¹⁸: Indicaciones aprobadas:

- Meningitis bacteriana
- Septicemia bacteriana
- Infección postoperatoria - Cesárea; Profilaxis
- Gonorrea
- Infección del hueso
- Infección del tejido subcutáneo o piel
- Enfermedades infecciosas del abdomen
- Infección de las vías respiratorias inferiores
- Enfermedad inflamatoria pélvica
- Infección postoperatoria; Profilaxis
- Enfermedades infecciosas del tracto urinario

¹⁷ AEMPS. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cefotaxima. Fecha de acceso julio 2014. Disponible en http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64103/FT_64103.pdf

¹⁸ Micromedex. Drug Information. Cefotaxime. Fecha de acceso julio 2014. Disponible en http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/32BF94/ND_App/Product/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A48AEE/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=111730&contentSetId=100&title=Cefotaxime+Sodium&servicesTitle=Cefotaxime+Sodium



Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Cefotaxima está considerado en la 18° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud¹⁹, como una cefalosporina de 3ra generación de elección para su uso en neonatos hospitalizados.

IX. Conclusiones:

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Cefotaxima 1g inyectable solicitado para el tratamiento de laringitis, neumonía, infección del tracto urinario, pielonefritis aguda, sepsis, meningitis, peritonitis, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) por lo siguiente:

- Cefotaxima está indicado como medicamento de primera línea en niños menores de 3 meses, en el tratamiento de la meningitis bacteriana asociado a la ampicilina o amoxicilina; para el tratamiento de esta indicación la concentración de 500mg es la adecuada.
- Para el tratamiento de otros grupos etareos y para otras indicaciones el PNUME incluye los medicamentos necesarios.

¹⁹ 18° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Fecha de acceso junio 2014. Disponible en file:///C:/Users/UWORK/Desktop/ETS/PNUME%202014/18_2013.pdf