

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"

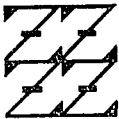
CONSUMO DE SULFAMETOXAZOL CON  
TRIMETOPRIM EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO  
NIVEL DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO  
SOCIAL (HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 25).

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A I

PATRICIA CHAVEZ GARCIA

U N A M  
F E S  
Z A R A G O Z A



LO HUMANO ES  
DE NUESTRA REFLEXION

México, D.F.

1993



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## I N D I C E

Introducción.....	0
I. Antecedentes teóricos.....	1
A. Historia de la Farmacia.....	1
B. Estudios de uso de Medicamentos.....	4
II. Trimetoprim con Sulfametoxazol.....	8
A. Historia.....	8
B. Mecanismo de acción .....	10
C. Resistencia bacteriana.....	12
D. Farmacocinética.....	17
E. Usos clínicos del Trimetoprim con Sulfametoxazol.....	19
F. Reacciones Adversas del Trimetoprim con Sulfametoxazol.....	24
III. Planteamiento del problema.....	26
Objetivos.....	28
Hipótesis.....	29
Metodología.....	30
IV. Resultados.....	34
V. Discusión de resultados.....	50
Conclusiones.....	56
Recomendaciones.....	57
Anexo 1.....	58

<b>Απεκο 2.....</b>	<b>67</b>
<b>Απεκο 3.....</b>	<b>68</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>73</b>

## I n t r o d u c c i ó n

Los estudios de uso de medicamentos, han sido considerados un medio de control tanto de la conducta prescriptiva como del aspecto económico, ya que el uso inadecuado de los medicamentos tiene repercusiones tanto económicas a nivel institucional, así como, en la terapia individual; a nivel institucional con erogaciones adicionales, al prolongarse la estancia hospitalaria impidiendo el óptimo aprovechamiento de los recursos con que se cuenta; a nivel individual, al prolongarse una enfermedad se tienen efectos no sólo en el individuo sino también en la familia.

Dentro de los medicamentos más ampliamente utilizados, están los antibióticos, situación que ha despertado el interés de realizar estudios que permitan estimar el uso que se les dá a dichos medicamentos y tomar medidas que eviten efectos adversos tales como la resistencia bacteriana y las sobreinfecciones, además de los efectos tóxicos múltiples.

En base a lo anteriormente expuesto y tomando en consideración que en nuestro país los servicios de salud siguen siendo insuficientes, se plantea el presente estudio con el objetivo de colaborar en la racionalización de la farmacoterapia, realizando un estudio retros-

pectivo del uso de Trimetoprim con Sulfametoxazol en el Hospital General Regional No.25 del IMSS durante el periodo comprendido entre el 21 de Junio y el 21 de Septiembre de 1991.

## I. ANTECEDENTES TEORICOS

### A. Historia de la Farmacia

La Farmacia en sus comienzos, unió lo mágico con lo religioso al utilizar algunas hierbas en los rituales como forma de curación y purificación; la preparación y aplicación de los remedios estuvo a cargo de un individuo que fue considerado mago, hechicero y sacerdote o sea Médico y Farmacéutico a la vez. Esta doble consideración se preservó al correr del tiempo lo que se hizo patente en diferentes países y momentos, mereciendo por su importancia una mención especial, los integrantes de la trilogía de grandes figuras de la medicina-farmacéutica, representadas por el griego Hipócrates de Cos (siglo V a. de C), quien por haber asentado la medicina sobre bases racionales ha sido designado "El padre de la Medicina"; el romano Claudio Galeno (135-201 d. C.) creador de la terapéutica basada en el empleo de medicamentos que produjeran reacciones contrarias a las ocasionadas por las enfermedades e iniciador de la utilización de la polifarmacia; Avicena (980-1035 d.C), Médico persa autor del Canon cuyo quinto tomo dedicado a Materia Médica describió 760 drogas. Estos libros constituyeron la autoridad durante toda la Edad Media.

Entre las escuelas dedicadas a la preparación académica del médico-farmacéutico en los principios del siglo IX d. C., destaca entre ellas como la más prestigiada, Salerno, ubicada dentro de la jurisdicción de Palermo, cuyo monarca en el año de 1240 era Federico II, hombre extraordinario, que partiendo de consideraciones relacionadas con el reconocimiento obtenido para la profesión médica emitió el Edicto de Palermo, en el cual se establece la separación de la Farmacia y la Medicina, disponiéndose que los farmacéuticos tuvieran a su cargo la preparación de los medicamentos, los que serían administrados por los médicos.

La práctica de la Farmacia desde sus inicios se realizó en las tiendas farmacéuticas o dispensarios, equivalentes actuales de las farmacias comunitarias, en tanto que su incorporación al hospital surgió a consecuencia de la incapacidad de las mencionadas tiendas para garantizar el abasto de medicamentos en los hospitales, hecho que aconteció en el siglo XVII en Estados Unidos de América (EE.UU.) y en el siglo XVIII en Francia.

Sin embargo, la inclusión de la Farmacia dentro del hospital no obstante que marca el inicio de esta actividad, con personajes como Jonathan Roberts quien es considerado el primer farmacéutico en los EE.UU., no implica la conceptualización de la farmacia hospitalaria que



priva en estos momentos, ésta es, "especialización de la Farmacia en la cual, tradicionalmente, se ha educado al farmacéutico en la distribución de medicamentos a pacientes hospitalizados. Otras actividades de origen más reciente incluyen la participación del farmacéutico en el comité de terapéutica del hospital, en centros de información". (1)

Durante la década de los años cincuenta en EE.UU., los seguros de salud surgieron como una estrategia para brindar a la población una mayor accesibilidad a los servicios de salud, desde el punto de vista legal su naturaleza es la de un contrato, en el que una de las partes se compromete a brindar un servicio y la otra a pagarlo, lo que creó para ambos la necesidad de contar con sistemas de control que permitieran garantizar la calidad de la atención brindada, siendo uno de los elementos integrantes de esta atención, la farmacoterapia, determinando así el surgimiento de la farmacia clínica la cual se define como "actividad farmacéutica profesional orientada a la atención del paciente, donde el farmacéutico asesora en diversos aspectos de la farmacoterapia, tales como: el establecimiento de los regímenes de dosificación, prevención y detección de interacciones y reacciones adversas a medicamentos, la provisión de información sobre medicamentos al resto del equipo de salud y al paciente" (1).

Tanto la farmacia clínica como la farmacia hospitalaria, en el desarrollo de sus acciones han incluido estrategias para monitorear la farmacoterapia, ya sea para la racionalización de la misma o para la optimización de los recursos económicos, siendo una de éstas, los estudios de uso de medicamentos, los cuales no obstante la gran controversia que han despertado constituyen uno de los sistemas de control más útiles para normar la conducta prescriptiva.

#### B. Estudios de uso de medicamentos

Los estudios de uso de medicamentos son aquellos que versan acerca de la utilización clínica de los mismos desde la perspectiva de las pautas prescriptivas seguidas comparándolas contra criterios implícitos (juicio de expertos, experiencia clínica) y/o explícito (compendios, textos y literatura) y cuyas finalidades son la optimización de la farmacoterapia y de los recursos económicos destinados a este rubro.

En el criterio implícito se maximiza el empleo del juicio de expertos, así como, la experiencia clínica, elementos que difícilmente estarán al alcance cuando se emplee un criterio puramente explícito. Haciendo una comparación entre los criterios tanto implícito como explícito se puede decir que el primero resulta ser caro

y que aporta resultados poco reproducibles, sin embargo su empleo es conveniente en el caso de la evaluación de problemas únicos; en tanto que el criterio explícito resulta ser más económico, aporta resultados más confiables y consistentes, aunque resulta no ser flexible para detectar problemas individuales; la mezcla de ambos criterios ha resultado benéfica.

Los estudios de uso de medicamentos desde el punto de vista operativo requieren del manejo de la información relacionada con el tratamiento farmacológico y la condición clínica del paciente incluyendo datos sociodemográficos, siendo sus objetivos:

1. Elaboración del perfil farmacológico de utilización de medicamentos. Consiste en la caracterización de la población que utiliza el medicamento(s), con base en el grupo etéreo, diagnóstico y posología empleada.
2. Comprobación de la vigencia de los hábitos farmacoterapéuticos. Consiste en la evaluación de la farmacoterapia empleada en forma individual, para lo cual se requiere de haber establecido previamente los criterios que fundamenten esta actividad.
3. Cuantificación del uso de un medicamento. Se lleva a cabo tomando en consideración el número de unidades administradas y su costo.

Existen básicamente dos categorías de estudios de

uso de medicamentos, éstas son:

- a) Estudios prospectivos. En los que el análisis de la prescripción se realiza antes de que el medicamento sea dispensado. Este tipo de análisis beneficia de forma inmediata a el paciente.
- b) Estudios retrospectivos. En estos estudios el análisis de los datos se realiza en forma posterior a la dispensación y uso de los medicamentos. Este tipo de estudios tiene un pequeño impacto sobre el paciente de forma inmediata ya que su utilidad principal es la identificación de las tendencias de prescripción.

Los estudios de utilización de los medicamentos, en sus inicios se implementaron con la finalidad de detectar interacciones farmacológicas, sin embargo, poco después, este enfoque cambió hacia el reconocimiento de problemas potenciales relacionados con los medicamentos (Ej. abuso, costo, desarrollo de cepas resistentes, etc.) que se manifestó por una serie de acciones gubernamentales (Ej. Estudios de Task force relacionados con el uso de antibióticos en países en vías de desarrollo, programas encaminados a optimizar la farmacovigilancia) y paralelamente se continuó el desarrollo de este tipo de estudios en los hospitales con la finalidad inicialmente perseguida, la detección de interacciones medicamentosas, además de evitar el uso inadecuado de los medicamentos y la iatrogenia

Posteriormente, hacia el final de la década de los ochenta se enfatizó en el aspecto económico de éstos estudios y en 1990 en la sección 4401 del acta de Omnibus Budget Reconciliation se emite la ley en la que se establece que todo hospital que pertenezca al sistema Medicaid (programa nacional) deberá llevar a cabo estudios sobre utilización de medicamentos, los cuales sirven como un medio de control tanto de la conducta prescriptiva como del aspecto económico (2).

## II. Trimetoprim con Sulfametoxazol

### A. Historia

La era moderna de la quimioterapia antimicrobiana se inició en 1935 con el reporte de Gerhard Domagk, quien observó que el colorante azoado denominado Prontosil (p-Sulfonamida-crisoidina) protegía a los ratones inoculados con dosis letales de estreptococos beta hemolíticos, descubrimiento que le valió a Domagk el Premio Nobel de Medicina, en el año de 1938.

No obstante que Ferter logró la curación de un niño de diez meses que padecía una septicemia estafilocócica tratándola con Prontosil y que en el Instituto Pasteur Tréfoël, Nitti y Bover encontraron que la porción activa de la molécula del Prontosil era el grupo p-aminobencensulfonamida, no se dió la importancia debida a estos hallazgos hasta que los investigadores ingleses Celebrooky, Keny, Buttle y col. reportaron la utilidad del Prontosil y de la Sulfanilamida en casos de septicemia puerperal y en infecciones por meningococos, despertando así el interés de los médicos hacia el uso de estos agentes en el tratamiento de las infecciones bacterianas.

A partir de este momento se sintetizaron un número elevado de derivados de la Sulfanilamida buscando ampliar

su espectro de actividad, aumentar su eficacia y/o disminuir los efectos adversos, habiéndose obtenido como fruto compuestos que por su actividad clínica todavía son empleados, entre ellos, el Sulfametoxazol, la Sulfacetamida y el Sulfisoxazol.

Otra de las líneas de investigación fundamentó sus acciones en el estudio de la bioquímica bacteriana, derivado de lo cual surgió un programa que perseguía como objetivo el diseño de un agente antimicrobiano dotado de toxicidad selectiva para la dihidrofolato reductasa de las bacterias, obteniéndose como resultado en el año de 1956 la síntesis química del Trimetoprim por George H. Hitchings y colaboradores. El uso del Trimetoprim como un potenciador de la actividad de las sulfanilamidas fue introducido por Bushby y Hitchings en 1968 (3), siendo su uso una aplicación lógica del conocimiento del mecanismo de acción de ambos fármacos, la biosíntesis de purinas y otros metabolitos.

La combinación de TMP/SMZ (Trimetoprim con Sulfametoxazol) se puso a la venta en octubre de 1968 en Gran Bretaña (3), en Canadá en 1970 (4) y en Estados Unidos de América en el año de 1974 (3). Sin lugar a dudas el surgimiento de esta combinación antibacteriana representó toda una innovación en cuanto a la creación de agentes antimicrobianos ya que su diseño proviene de una consi-

consideración teórica, "Si se inhiben pasos secuenciales en una cadena metabólica cuyos productos sean vitales para las bacterias, el resultado será el sinergismo".

#### B. Mecanismo de acción

Las bacterias, para llevar a cabo la síntesis de proteínas requieren de la formación de DNA, RNA, purinas y timidina, compuestos cuya biosíntesis se realiza a partir del ácido fólico, el que a su vez se obtiene a través de la incorporación del ácido p-aminobenzoico a la pteridina por acción de la dihidropteroato sintetasa convirtiéndose en el ácido dihidropteroico, precursor inmediato del ácido fólico que posteriormente se transformará en el ácido dihidrofólico, el cual mediante la acción de la dihidrofolato reductasa formará el ácido tetrahidrofólico también llamado cofactor tetrahidrofolato, cuya función es la de servir de acarreador o transportador reversible de fragmentos integrados por un átomo de carbono que dona en diferentes reacciones biosintéticas como las involucradas en la formación de purinas, y aminoácidos entre otras (5,6,7,8).

Así, las sulfonamidas actúan inhibiendo competitivamente a la enzima dihidropteroato sintetasa impidiendo la incorporación del ácido p-aminobenzoico a la pteridina y por ende la formación de dihidrofolatos y cofactores te-



tetrahidrofolatos. Sin embargo, esta actividad bacteriostática puede verse disminuida debido a las reservas de tetrahidrofolatos los cuales se interconvierten a dihidrofolatos dando como resultado que se mantenga la multiplicación bacteriana aunque a velocidad decreciente, actividad que incluso puede llegar a anularse debido a la acumulación de dihidrofolatos que se interconvierten a tetrahidrofolatos como consecuencia del incremento de la actividad de la timidilato sintetasa (enzima determinante del crecimiento), y de la síntesis De Novo de dihidrofolatos. Lógicamente para evitar esta acumulación de dihidrofolatos y su consecuente conversión a tetrahidrofolatos en presencia de sulfonamidas es necesario tanto agotar las reservas de tetrahidrofolatos como evitar su biosíntesis, lo que se logra administrando conjuntamente Trimetoprim cuyo sitio de acción es la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR). El Trimetoprim posee una afinidad extremadamente alta por la enzima bacteriana mientras que para la mamífero-reductasa es muy débil, lo que determina que la concentración que tiene un gran efecto sobre la enzima microbiana muestre una actividad mínima o nula sobre la mamífera (5), hecho que ha quedado demostrado al determinarse la concentración requerida de Trimetoprim para inhibir al 50% de E. coli (DHFR), la cual resultó ser de 50,000 veces menor que la requerida para producir

el mismo grado de inhibición de la enzima de los maníferos.

### C. Resistencia bacteriana

La lucha que el hombre ha desarrollado a lo largo del tiempo por preservar la vida, ha constituido el determinante principal para el empleo de un sinnúmero de medidas y procedimientos orientados al logro de esta finalidad, contándose entre ellos a los medicamentos y muy especialmente dentro de éstos, los antibióticos. Sin embargo, también los microorganismos luchar por la sobrevivencia y al ser agredidos por estos agentes químicos han utilizado como mecanismo de defensa la Resistencia, la cual se define como "El estado de carencia o disminución de la responsabilidad a los fármacos que normalmente inhiben el crecimiento o causan la muerte celular" (9). Por lo tanto la resistencia a los medicamentos es un fenómeno que por definición solamente se aplica a aquellos medicamentos empleados para eliminar especies nocivas o células en crecimiento rápido.

La resistencia, en cuanto a su origen, se clasifica en:

- 1) Resistencia de origen no genético. Se considera que la resistencia no tiene origen genético cuando ésta no se transmite a lo largo de toda la línea genética, no

obstante que varias generaciones pueden exhibirla ya sea debido a la pérdida de la estructura que afecta el antibiótico (Ej. pérdida de la pared celular) o por encontrarse en un estado de inactividad metabólica (Ej. el efecto de los mecanismos inmunológicos que impiden la multiplicación de Mycobacterias). En ambos casos las generaciones sucesivas ya no son resistentes.

II) Resistencia de origen genético. La gran mayoría de las cepas de microorganismos resistentes a los antibióticos deben esta característica a cambios genéticos (mutaciones) que pueden ser:

- 1) Cromosómicos. En este caso la resistencia se debe a una mutación espontánea en el locus del cromosoma bacteriano que controla la susceptibilidad a un determinado antimicrobiano. Este mecanismo de adquisición de resistencia debe su importancia clínica al proceso de selección, o sea, la supresión de las cepas susceptibles por acción del agente antimicrobiano condicionando la multiplicación de las cepas resistentes, puesto que la frecuencia de mutación espontánea es del orden de  $10^{-6}$  a  $10^{-8}$ .
- 2) Extracromosómica. Se lleva a cabo con la intervención de elementos genéticos extracromosómicos denominados plásmidos que son moléculas de DNA circular que pueden existir libres en el citoplasma bacteriano o integra-

dos al cromosoma bacteriano y que cuando codifican resistencia reciben el nombre de plásmidos determinantes R. La adquisición de la resistencia extracromosómica requiere que el material genético o los plásmidos se transfieran.

#### Mecanismo de transferencia de plásmidos o material genético

La resistencia a los agentes antimicrobianos puede adquirirse a través de la transferencia de material genético de una bacteria a otra por alguno de los siguientes mecanismos:

- a) **Conjugación.** Este procedimiento consiste en el paso de genes de una célula a otra por contacto directo a través de un pilus o puente sexual. El material genético transferible consiste en dos juegos de secuencias diferentes de DNA, contenidos en plásmidos. El primer juego de secuencias codifica la resistencia real y se denomina plásmido determinante R, el segundo plásmido denominado factor de transferencia de resistencia contiene la información necesaria para que se realice la conjugación bacteriana. Estos dos plásmidos pueden existir en forma independiente o combinarse para formar un factor R completo, que puede ser diseminado por conjugación bacteriana. La conjugación es un mecanismo principalmente empleado entre los bacilos Gram negati-

vos tales como: la E. coli y Haemophilus influenzae, entre otros.

- b) Transformación. A nivel experimental, en el año de 1944 se logró que las células de neumococos de tipo antigénico II se transformaran en el tipo antigénico III por la adición a la suspensión de células del ácido nucleico extraído de las células del tipo III, o sea que este método implica la incorporación del DNA que está libre en el ambiente. Aunque ciertas células bacterianas son capaces de excretar DNA transformado durante ciertas fases del crecimiento, la importancia de este método de transferencia se desconoce.
- c) Transducción. Este mecanismo se caracteriza por la intervención de un bacteriófago, que puede incorporar en su cubierta proteica DNA bacteriano que incluye un gen para resistencia al fármaco. La transducción tiene especial importancia en la transferencia de resistencia antibiótica entre cepas de Staphylococcus aureus.
- d) Transposición. Consiste en el intercambio de transposones entre un plásmido y otro o entre un plásmido y una porción del cromosoma bacteriano dentro de la célula bacteriana. Los transposones son genes dotados de secuencias de inserción en los extremos que codifican proteínas que confieren resistencia a los agentes antimicrobianos.

### Mecanismos de resistencia al Trimetoprim con Sulfametoxazol

La frecuencia de desarrollo de resistencia al TMP/SMZ (Trimetoprim con Sulfametoxazol) es mucho menor que la que se produce a cada uno de los agentes por separado. Los mecanismos de adquisición de resistencia para la mencionada asociación son los mismos que los presentados por las Sulfonamidas:

- a) Los microorganismos pueden desarrollar una ruta metabólica que evite la reacción inhibida por el fármaco, en este caso las bacterias pueden utilizar ácido fólico preformado.
- b) Los microorganismos pueden desarrollar una enzima alterada que puede llevar a cabo la función metabólica inhibida y que a la vez es afectada en menor escala por el fármaco comparativamente con la enzima en el organismo susceptible (no resistente), es decir, algunas bacterias producen una dihidropteroato sintetasa que posee una mayor afinidad por el PABA que por las Sulfonamidas o una dihidroreductasa alterada.

#### D. Farmacocinética

Tanto el Trimetoprim como el Sulfametoxazol (TMP/SMZ) se absorben casi totalmente en el tracto gastrointestinal alto, observándose una mayor velocidad de absorción para el TMP en comparación con el SMZ, lo cual puede ser una consecuencia de la administración conjunta de los fármacos en una sola tableta. La concentración plasmática máxima de los fármacos se alcanza en un rango de 1-4 hrs cuando se administra en una proporción de 1:5 (80 mg de TMP con 400 mg de SMZ) obteniéndose una relación plasmática de 1:20 (1 mcg/ml de TMP con 20 mcg/ml de SMZ), siendo esta relación donde se observa el máximo efecto sinérgico antibacteriano (para la mayoría de las bacterias sensibles) a la mezcla de antibióticos. El tiempo de vida media para el TMP y el SMZ es respectivamente de ~10.1 hrs y ~11.4 hrs.

El TMP se une a proteínas plasmáticas en un 66-70% y el SMZ lo hace en un 40-42%, sin embargo, la presencia de 10 mg de SMZ en plasma modifica la unión del Trimetoprim a las mencionadas proteínas disminuyéndola. Así mismo, ambos medicamentos se encuentran además de estar unidos a las proteínas plasmáticas tanto en forma libre como en forma de metabolitos inactivos.

El volumen de distribución del SMZ es de 0.36 L/Kg,

en tanto que para el TMP es de 1.84 L/Kg, siendo este último valor sugerente de la elevada liposolubilidad que posee. Así, el TMP ( $pka=7.3$ ), después de haber sido absorbido del tracto gastrointestinal, se distribuye ampliamente en diversos líquidos y tejidos corporales, alcanzándose concentraciones que rebasan a los niveles plasmáticos.

Por otro lado, el SMZ ( $pka=6$ ) (10), a diferencia del TMP no se distribuye tan ampliamente, razón por la cual la concentración alcanzada en el humor acuoso, bilis, líquido cerebro espinal, esputo y líquido intersticial es del orden del 25 a 30 % de su concentración plasmática, no así en el caso de los pulmones y riñones en los que se encuentran concentraciones regularmente elevadas del fármaco.

El SMZ es metabolizado por la N-acetil transferasa (50-70%) a N4-acetil sulfametoxazol, y por el sistema citocromo P-450 (10-15%) a 5-hidroxi sulfametoxazol, además el SMZ también puede ser oxidado en la posición N-4 para formar una hidroxilamina derivada (11). El TMP se biotransforma al igual que el SMZ a metabolitos inactivos siendo estos principalmente los 1 y 3 óxidos y la 3' y 4'-hidroxiderivados los cuales pueden encontrarse en forma libre o conjugada.

Tanto el TMP como el SMZ son excretados principal-



mente a través de la vía renal mediante filtración glomerular y secreción tubular renal encontrándose que del 50 al 60% de la dosis de TMP administrada es eliminada en la orina durante las primeras 24 hrs, de un 60 al 70% como fármaco inalterado y el resto como metabolitos inactivos, mientras que en el caso de el SMZ, se elimina solamente entre un 20-30% de fármaco inalterado en el mismo período de tiempo, lo cual explica la presencia de concentraciones elevadas de ambos fármacos en la orina.

Tanto el TMP como el SMZ cruzan la barrera placentaria y son excretados en la leche materna.

#### E. Usos clínicos del Trimetoprim con Sulfametoxazol.

El principal uso terapéutico del Trimetoprim con Sulfametoxazol (TMP/SMZ) es en el tratamiento de infecciones no complicadas del tracto urinario bajo causadas por E. coli, algunas especies de Klebsiella, Enterobacter sp., Proteus mirabilis, Proteus vulgaris y Morganella morganii, siendo el esquema tradicionalmente recomendado, la administración de 160 mg. de TMP y 800 mg. de SMZ cada 12 hrs. durante dos semanas, sin embargo, estudios recientes han demostrado la efectividad de instituir un tratamiento de solamente tres días con la dosis y horario

antes mencionados (12), o bien administrar 320 mg. de Trimetoprim con 1600 mg. de Sulfametoxazol como dosis única (13,14,15,16,17). Este último tipo de farmacoterapia está basada en la premisa de que las infecciones del tracto urinario bajo corresponden a una infección superficial de la mucosa y que la orina puede ser esterilizada en un tiempo de 24 a 48 horas con el empleo de este antimicrobiano. Los regimenes de dosis única son empleados como un método indirecto para determinar el sitio de las vías urinarias en que se localiza la infección ya que este protocolo no suele ser efectivo en la infección de vías urinarias altas. Entre las ventajas que presenta esta modalidad terapéutica se encuentran:

- 1) Es más económica.
- 2) Permite reducir el riesgo de desarrollar reacciones adversas a los medicamentos.
- 3) Minimiza el desarrollo de cepas resistentes.
- 4) Reduce la alteración producida por antimicrobiano sobre la flora vaginal y gastrointestinal
- 5) En el caso de mujeres embarazadas minimiza la exposición del feto a los agentes potencialmente tóxicos.

A pesar de las ventajas antes mencionadas se han reportado casos de fracasos clínicos donde existió una evolución a pielonefritis (18), así como la sugerencia de que los malos resultados con la terapia de dosis única

pueden ser la causa de mayor resistencia a la terapéutica tradicional (19). De lo antes expuesto se desprende que la terapia de dosis única para el tratamiento de infecciones de vías urinarias no complicadas aún no haya sido aceptado plenamente.

Existe una elevada incidencia de infecciones recurrentes del tracto urinario en mujeres de edades diversas, representando cada episodio sintomático, en muchos de los casos, una reinfección causada por una cepa bacteriana diferente, las cuales generalmente se suceden a intervalos de tiempo cortos, lo que hace preferible el empleo profiláctico del TMP/SMZ a una dosis de 40 mg. de TMP con 200 mg. de SMZ cada 24 hrs durante seis meses. Sin embargo, tiene como desventajas que su efectividad se limita al lapso de tiempo en el que se administra, así como, el riesgo incrementado de la adquisición de resistencia (20). Otra forma de profilaxis que ha demostrado su utilidad es la administración de una dosis de 80 mg. de TMP con 400 mg. de SMZ postcoital (a la mujer). El empleo profiláctico del TMP/SMZ obedece a su acción bactericida que permite eliminar al agente causal E. coli (80% de los casos) de la flora rectal, uretral y vaginal.

La prostatitis crónica bacteriana es una causa común de infecciones del tracto urinario en el sexo masculino. Para que un agente antimicrobiano pueda alcanzar niveles

terapéuticos en el líquido prostático deberá ser una base liposoluble con un pka favorable y encontrarse mínimamente ligado en el plasma, condiciones que cumple el TMP/SMZ recomendándose como tratamiento 160 mg de TMP con 800 mg. de Sulfametoxazol cada 12 hrs. de 4 a 16 semanas.

La combinación de TMP/SMZ también ha sido empleada con éxito en el tratamiento de exacerbaciones agudas de la bronquitis en donde el agente causal ha sido H. influenzae o Streptococcus pneumoniae, siendo la dosis más efectiva la de 480 mg. de TMP y 2400 mg. de SMZ por día con una duración de 10 a 14 días (21,22).

El tratamiento de la otitis media y la sinusitis donde H. influenzae y Streptococcus pneumoniae, son patógenos importantes, el uso de combinación de TMP/SMZ ha resultado adecuada, en adultos la dosis usual es la de dos tabletas (160 mg TMP con 800 mg SMZ) cada 12 hrs. durante 10 días (23).

La infección por Pneumocystis carinii, el cual es un protozooario que fue descubierto en el pulmón de pequeños mamíferos y humanos hace más de 70 años. El interés en este patógeno se ha despertado nuevamente debido a su presencia en pacientes con SIDA y en general en pacientes inmunodeprimidos en los cuales la enfermedad progresa rápidamente resultando fatal en aproximadamente un 40% de los casos; la dosis empleada es de 20 mg. de TMP/Kg/día

con 100 mg. SMZ/kg/día cada seis horas por 14 días (24,25,26) . La dosis para la profilaxis es de 5 mg. de TMP/kg/día y 20 mg.de SMZ/kg/día administrados oralmente y divididos en dos dosis (27), o bien 80 mg de TMP con 400 de SMZ una vez al día (28). En estudios más recientes se recomienda usar 160 mg. de TMP y 800 mg. de SMZ cada lunes, miércoles y viernes de por vida pudiendose interrumpir la terapia por 7-10 días para valorar el efecto del fármaco (29,30).

El TMP con SMZ es un medicamento de elección para el tratamiento de infecciones causadas por Shigella flexneri y S. sonnei (31), además está indicado en el tratamiento de la fiebre tifoidea, diarrea del viajero causada por E. coli (32), y como una alternativa de las tetraciclinas en el tratamiento del cólera. La dosis empleada en la Shigellosis, es de 160 mg TMP/800 mg SMZ cada 12 horas durante cinco días, mientras que la dosis pediátrica usada no sólo en este padecimiento sino en todos los casos en que se requiera utilizarlo, es de 8-10 mg/kg/día en base al TMP durante 5-7 días, pudiéndose prolongar la duración del tratamiento hasta 14 días, cuando se emplee en el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias, así como, de la fiebre tifoidea y la infección por Pneumocystis carinii.

#### F. Reacciones adversas al Trimetoprim con Sulfametoxazol

**Reacciones gastrointestinales.** Los trastornos gastrointestinales asociados con el empleo de TMP/SMZ han sido estimados en ~3.4% (33,34), desarrollándose este tipo de reacciones en las primeras 72 hrs después de haberse iniciado el tratamiento, predominando dentro de éstas, náusea con ocasional vómito, anorexia, diarrea (relativamente poco común 0.5%) (34), la glositis y estomatitis con una frecuencia estimada de ~0.4%(34).

Los trastornos gastrointestinales con el uso de TMP/SMZ son poco frecuentes en niños.

**Reacciones dermatológicas.** Las reacciones dermatológicas asociadas con el empleo de TMP/SMZ han sido estimadas en un 3.3% (33). Rashs asociados al uso de TMP/SMZ se han presentado en pacientes de todas las edades, en especial las Sulfonamidas son conocidas por producir rashs los cuales pueden ser morbiliformes, maculopapular o bien urticaria; el TMP sólo también ha sido asociado con rashs cutáneos.

El eritema tóxico se ha presentado entre el 1-4% de los pacientes que reciben TMP/SMZ, así como, el eritema nodoso. Existen pocos reportes de urticaria y vasculitis necrosante atribuida al TMP/SMZ. Las reacciones dermatológicas severas al TMP/SMZ son raras y se ha estimado que uno de 100,000 usuarios desarrollan una reacción dermato-

lógica severa, se han reportado 60 casos de eritema multiforme, 57 de síndrome de Stevens-Johnson, 30 casos de síndrome de Lyell's y 27 de dermatitis exfoliativa (34).

Las reacciones adversas al TMP/SMZ, incluyendo rashes, aparecen más comunmente en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), se estima de un 40-80% comparado con otros pacientes.

**Efectos hematológicos.** Los desórdenes hematológicos asociados con el empleo de TMP/SMZ se pueden atribuir al mecanismo de acción del medicamento ya que puede interferir con el metabolismo del ácido fólico humano y por lo tanto con la hematopoyesis, especialmente cuando dosis grandes se administran por largos periodos de tiempo en pacientes cuyos niveles de folato se encuentran comprometidos; de tal forma, se han reportado casos de trombocitopenia, leucopenia, anemia megaloblástica, anemia aplásica, y agranulocitosis asociados con el uso de TMP/SMZ.

Debido a la capacidad que posee el TMP/SMZ para interferir con la secreción tubular renal de la creatinina, se ha considerado erróneamente que está dotado de potencial nefrotóxico, condición que ha desarrollado en pacientes con insuficiencia renal que reciben sobredosis de éste medicamento, lo que es poco común ya que habitualmente la administración de esta combinación se realiza tomando en consideración la función renal.

### III. Planteamiento del problema

Los estudios sobre el uso de medicamentos tienen entre sus finalidades colaborar en la racionalización y optimización de la terapéutica, lo que trae consigo beneficios de índole diversa para el individuo, la familia, la sociedad, la institución hospitalaria y la economía del país.

Así, en el caso de la institución hospitalaria, el uso inadecuado de medicamentos repercute directamente en su costo de operación ya que una terapéutica inadecuada prolonga la estancia hospitalaria, lo que implica una erogación extra por concepto de medicamentos, ropa, alimentación y atención médica.

Tomando en consideración que en México tan sólo durante el mes de Septiembre de 1988, el número de casos de infecciones intestinales reportadas al Sistema Nacional de Salud fue de 307,579, siendo el número de casos acumulados hasta ese mismo mes 3,028,669, así mismo el reporte acumulado de infecciones respiratorias hasta esa misma fecha fué de 9,653,437 casos, situaciones ambas que justifican la designación que se les ha dado de "Problemas de Salud Pública Nacional" y que conllevan la necesidad de una amplia utilización de antibióticos para



su tratamiento.

Uno de los antibióticos empleados en el tratamiento de las patologías arriba mencionadas es la combinación de Trimetoprim con Sulfametoxazol (TMP/SMZ), lo que obedece a la susceptibilidad de los gérmenes Gram negativos considerados como agentes etiológicos de dichos padecimientos, hecho que a la vez fundamenta su utilización como el agente de elección en los tratamientos de infecciones de las vías urinarias y de la neumonía producida por Pneumocistis carinii.

Derivado de lo anteriormente expuesto es lógico suponer un consumo importante de este antibiótico en nuestro país, cuya magnitud estará ligada al nivel del centro de atención a la salud en que se prescriba este medicamento (primero, segundo y tercer nivel), puesto que las patologías que se atienden en cada uno de estos niveles varían ya sea cualitativamente o en cuanto a la severidad del padecimiento en cuestión.

En vista de que en México no existen estudios de uso de medicamentos el presente trabajo tiene como propósito caracterizar el uso de TMP/SMZ en un hospital de segundo nivel (Hospital General Regional No.25 del IMSS), con la finalidad de proponer, en los casos en que resulte necesario, las medidas tendientes a optimizar su empleo.

### Objetivos.

#### Objetivo general:

Realizar un estudio acerca de la utilización de Trimetoprim con Sulfametoxazol en un hospital de segundo nivel durante el periodo comprendido del 21 de Junio al 21 de Septiembre de 1991.

#### Objetivos particulares:

1. Caracterizar por grupo étnico a la población expuesta a las acciones farmacológicas del Trimetoprim con Sulfametoxazol.
2. Detectar la frecuencia de utilización del Trimetoprim con Sulfametoxazol con fines profilácticos o terapéuticos.
3. Determinar la duración de la terapéutica antimicrobiana con la combinación de Trimetoprim y Sulfametoxazol
4. Detectar las interacciones medicamentosas potenciales del Trimetoprim con Sulfametoxazol que más frecuentemente se suceden en el tratamiento de las diferentes patologías que requieren del uso de esta combinación de antibióticos
5. Estimar el costo aproximado del uso intrahospitalario del Trimetoprim con Sulfametoxazol durante el periodo comprendido del 21 de Junio al 21 de Septiembre de 1991 en el HGR No. 25 del IMSS.

### H i p ó t e s i s

El esquema farmacoterapéutico del Trimetoprim con Sulfamatoxazol, empleados por los médicos del Hospital General Regional No. 25 del Intituto Mexicano del Seguro Social, para el tratamiento de gérmenes susceptibles en el paciente hospitalizado se apega a los criterios farmacoterapéuticos vigentes\*.

-----  
\*Revisar "Usos clínicos del Trimetoprim con Sulfametoxazol", que se encuentra en la página 19 del presente Trabajo.

## Metodología

I. Detectar a la población en riesgo. Mediante la revisión diaria del expediente clínico y la hoja clínica de enfermería se identificó a todos aquellos pacientes hospitalizados cuyo esquema terapéutico incluyó el Trimetoprim con Sulfametoxazol (TMP/SMZ) durante el periodo comprendido del 21 de Junio al 21 de Septiembre de 1991.

II. Recopilación de los datos clínicos y sociodemográficos de los pacientes en estudio. Se llevó a cabo revisando diariamente el expediente clínico, la hoja clínica de enfermería, recopilándose la información en el instrumento denominado "Detección de la población en riesgo" (ver anexo 1).

III. Caracterización del uso del TMP/SMZ. Con los datos recabados se caracterizó a la población objeto del estudio por el grupo étnico, servicio clínico, diagnóstico, días-medicamento, duración de la estancia hospitalaria y el uso profiláctico o terapéutico.

IV. Comprobación de la vigencia de los hábitos farmacoterapéuticos empleados. Se analizó conjuntamente con los médicos monitores de piso adscritos al Hospital General Regional No. 25 del IMSS la concordancia entre el diagnóstico, la selección del antibiótico (TMP/SMZ), la

dosis empleada, el horario de administración y la duración del tratamiento. A continuación se enuncian los criterios empleados:

1. Se consideró como uso profiláctico inapropiado del TMP/SMZ todos aquellos casos en los que al revisar la farmacoterapia instituida se detectó que se empleó bajo alguna de las siguientes condiciones:
  - 1.1 Paciente con evidencia clínica de infección.
  - 1.2 Patologías en las que el TMP/SMZ no sea considerado como medicamento de primera elección ni de elección alternativa con fines profilácticos en la patología exhibida por el paciente.
  - 1.3 Paciente con historia de Reacción Adversa a las Sulfas o a la combinación (TMP/SMZ).
  - 1.4 Cuando con base en el diagnóstico y condición clínica del paciente las dosis administradas se considerarán subóptimas o sobre dosis.
  - 1.5 Cuando el horario o duración del tratamiento no fueron adecuadas.
  - 1.6 Cuando el esquema terapéutico incluyó interacciones adversas (potenciales) clínicamente significativas.
2. Se consideró uso terapéutico inapropiado del TMP/SMZ en todos aquellos casos en que al revisar la farmacoterapia instituida se detectó que se empleó bajo alguna(s) de las siguientes condiciones:

- 2.1 Pacientes que no mostraron evidencia clínica de infección.
- 2.2 En aquellos casos en que el TMP/SMZ no sea considerado el medicamento de primera elección ni de elección alternativa para el tratamiento de la patología exhibida por el paciente.
- 2.3 Paciente con historia de Reacción Adversa a las Sulfas o a la combinación de TMP/SMZ.
- 2.4 Cuando en base al diagnóstico y condición clínica del paciente las dosis administradas se consideren subóptimas o sobre dosis.
- 2.5 Cuando el horario y/o duración del tratamiento no fueron los adecuados.
- 2.6 Cuando el esquema terapéutico incluya interacciones adversas (potenciales) clínicamente significativas.
3. Interacción adversa (potencial). Se presenta como consecuencia de la administración concurrente de dos fármacos, el efecto farmacológico de uno de ellos puede disminuirse anularse o bien incrementarse el potencial de desarrollo de efectos adversos o tóxicos
- V. Estimar el costo de la terapia con TMP/SMZ. Determinar el número de unidades de TMP/SMZ\* administradas a los pacientes objeto de el estudio y multiplicarlo por el precio unitario correspondiente.
- VI. Estimar el costo de las erogaciones innecesarias por

concepto de uso inapropiado de TMP/SMZ. Determinar el número de unidades usadas inapropiadamente y multiplicarlo por el precio unitario correspondiente.

-----  
\* Entendiéndose por unidad un envase secundario.

#### IV. Resultados

La población objeto del presente estudio estuvo integrada por un total de 265 pacientes de los cuales 136 (51.3%) pertenecieron al sexo masculino y 129 al sexo femenino (48.7%).

Atendiendo a la distribución por grupo etáreo de la población objeto del estudio, no se encontraron diferencias significativas entre los sexos en lo referente al consumo de este antibiótico, más no fue así en el caso de los rangos de edades en los que más se utilizó el TMP/SMZ ya que los ancianos (65 y más años) y muy especialmente los adultos de edad avanzada (45 a 64 años) lo recibieron en mayor proporción en relación a los lactantes y adultos (25 a 44 años), habiendo ocupado éstos últimos el tercer lugar de utilización de la mencionada combinación (ver tabla No.1).

Los resultados contenidos en la tabla No.2 muestran que el TMP/SMZ se utilizó en la población objeto del estudio, principalmente en el tratamiento de las infecciones de vías urinarias tanto asociadas como no asociadas a procedimientos quirúrgicos, siendo mayor su empleo con esta finalidad en los servicios de M I y C G. Las infecciones de las vías respiratorias, ocuparon el segundo lugar en importancia como causal de la interven-



Tabla No.1 Caracterización de la población en estudio que consumió Co-trimoxazole \* por edad y sexo.

Edad** (años)	Número de pacientes por sexo			
	F	M	Total	%
(1	3	2	5	1.9
1-4	9	9	18	6.8
5-14	8	10	18	6.8
15-24	6	4	10	3.8
25-44	25	32	57	21.5
45-64	47	37	84	31.7
65 y más	31	42	73	27.5
Total	129	136	265	100%

\*Trimetoprim con Sulfametoxazol

\*\*Rangos de edades que utiliza el servicio de epidemiología del IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social), para caracterizar a su población derechohabiente.

F= Femenino M= Masculino

H<sub>0</sub>: No existe diferencia entre el número de pacientes del sexo masculino y femenino que consumieron TMP/SMZ.

H<sub>a</sub>: Existe diferencia entre el número de pacientes del sexo masculino y femenino que consumieron TMP/SMZ.

$$z_{\text{calc}} = 0.1849 \quad ( \quad ) \quad z_{\text{tab}} = 3.841 \quad \text{alfa} = 0.05$$

Por lo tanto; Se acepta H<sub>0</sub> y se concluye que no hay diferencia significativa entre el número de pacientes del sexo masculino y femenino que consumieron TMP/SMZ.

intervención terapéutica de este antibiótico, en forma casi exclusiva del servicio de M I. El tercer motivo de uso, dentro de la mencionada población, fueron las infecciones gastrointestinales, quedando incluidas en esta categoría tanto aquellas asociadas a procesos quirúrgicos (4.2%), así como, la gastroenteritis infecciosa, afección predominantemente observada en el servicio de pediatría. Las complicaciones infecciosas en pacientes con SIDA constituyeron la cuarta patología que motivó el empleo terapéutico de este agente antiinfeccioso, siendo manejados estos pacientes exclusivamente en el servicio de M I; la quinta categoría de utilización de este antibiótico correspondió al tratamiento de infecciones de tejidos blandos, por gérmenes susceptibles y la sexta se reservó para un grupo denominado misceláneo que incluyó diversas patologías, en las que está indicado como fármaco de uso alternativo.

La presentación de los resultados que caracterizan las dosificaciones e intervalos de administración del TMP/SMZ se han dividido en tres tablas (No. 3, 4 y 5), por los siguientes motivos:

1. Como se mencionó anteriormente el número de pacientes que integran a la población objeto del presente estudio fue de 265, de los cuales 243 (91.7%) durante su estancia hospitalaria no sufrieron modificación en la

Tabla No.2 Distribución de la población en estudio por padecimiento y servicio clínico.

Diagnóstico	Número de pacientes por servicio				Total	%
	PE	MI	CG	Tr		
Infección de vías urinarias						
a) No asociadas con procedimientos quirúrgicos	14	66	21		101	38.1
b) Asociadas con procedimientos quirúrgicos	3		43		46	17.3
Infección del aparato gastrointestinal						
a) Gastroenteritis infecciosa	20	4			24	9.0
b) Asociada con procedimientos quirúrgicos	1		10		11	4.2
Infección de vías respiratorias	4	36	1		41	15.5
Complicaciones infecciosas en pacientes con SIDA <sup>^</sup>		28			28	10.6
Infecciones de tejidos blandos		2	7	1	10	3.8
Misceláneo		1		3	4	1.5
Total	42	137	82	4	265	
%	15.8	51.7	31	1.5		100%

PE=Pediatría

MI=Medicina Interna

CG=Cirugía General

Tr= Traumatología y Ortopedia

<sup>^</sup> Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

dosis ni en el horario de administración de TMP/SMZ, mientras que a 22 (8.3%) pacientes, se les modificó la dosis y/o intervalo de administración, de tal forma que para evitar que el número total de integrantes de la población objeto del estudio apareciera alterado las tablas No. 3 y 4 concentran los casos en que no existió modificación del esquema terapéutico, mientras que la tabla No.5 contiene los casos en que sí existió modificación.

2. Los casos en que no existió modificación del esquema terapéutico, requieren ser manejarlos en dos tablas (No.3 y 4), lo que obedeció al hecho, que en la población infantil la dosis se calcula con base en mg de TMP por kg/día dividida en dos o tres administraciones, en tanto que en los adultos se emplean dosis convencionales de una o dos tabletas de TMP/SMZ (80 mg a 160 mg. en base al TMP) cada 6, 8, 12 o 24 hrs.

Así, partiendo del hecho de que los adultos presentan el mayor porcentaje de individuos dentro de la población objeto del estudio, la dosificación empleada en el mayor número de los casos fue la dosis convencional de 160 mg (66.8%), seguida por la dosis de 80 mg (10.6%) ambas dadas en base al Trimetoprim. En relación a la población infantil considerada dentro de este estudio, el rango de dosis más ampliamente utilizada fue la que va de

Tabla No.3 Distribución de la población de adultos objeto del estudio de acuerdo a dosis y horario de administración del Co-trimoxazole\* (no hubo modificación de ninguno de los dos parámetros)

Dosis de TMP/SMZ en base a TMP	No. de pacientes que recibieron el TMP/SMZ cada:				Total	% ^
	24 hrs	12 hrs	8 hrs	6 hrs		
80 mg	1	25	1	1	28	10.6
160 mg	1	163	6	7	177	66.8
Total	2	188	7	8	205	77.4

\* Trimetoprim con Sulfametoxazol

^ El cálculo está hecho considerando al total de la población objeto del estudio (265)

Tabla No.4 Distribución de la población infantil objeto del estudio de acuerdo a la dosis y horario en que se les administro el Co-trimoxazole\* (no hubo modificación de ninguno de los dos parámetros).

Dosis de TMP/SMZ dada en base a TMP (mg/kg/día)	No. de pacientes que recibieron la dosis de TMP/SMZ en intervalos de		Total	x <sup>^</sup>
	8 hrs.	12 hrs.		
10.1-12.5	2	1	3	1.0
7.6-10	1	23	24	9.1
6.0-7.59	0	5	6	1.9
4.0-5.99	1	5	6	2.3
Total	4	34	38	14.3

\* Trimetoprim con Sulfametoxazol

<sup>^</sup> Cálculo hecho considerando al total de la población objeto del estudio (265)

Tabla No.5 Caracterización de las modificaciones de dosis y/o el intervalo de administración del Co-trimoxazole\* en la población objeto del estudio.

Dosis y horario iniciales	1 Modificación	2 Modificación	No. Pacientes
80mg c/12hrs	160mg c/12hrs		3
160mg c/12hrs	80mg c/12hrs		5
160mg c/12hrs	80mg c/24hrs		3
80mg c/24hrs	160mg c/12hrs		1
80mg c/12hrs	160mg c/6hrs		1
80mg c/6hrs	160mg c/6hrs		2
160mg c/12hrs	80mg c/6hrs		2
160mg c/8hrs	80mg c/6hrs		1
160mg c/8hrs	160mg c/12hrs		1
160mg c/12hrs	160mg c/8hrs		1
160mg c/12hrs	80mg c/24hrs	160mg c/12hrs	1
80mg c/12hrs	160mg c/12hrs	80mg c/24hrs	1
		Total	22
		& %	8.3

\*Trimetoprim con Sulfametoxazol

^Dosis dada en base a Trimetoprim

&El cálculo está hecho considerando al total de la población objeto del estudio (265).

7.6-10 mg de TMP/kg/día (9.1%).

El intervalo de administración "cada 12 hrs" fué el más usado tanto en la población infantil como en la integrada por los adultos; los intervalos "cada 8 hrs", "cada 6 hrs" (adultos) se emplearon minimamente y en mucho menor escala "cada 24 hrs" (adultos).

Las modificaciones al esquema terapéutico en lo referente a la dosis y/o intervalo de administración solamente se llevaron a cabo en el 8.3% del total de la población objeto del estudio (ver tabla No.5).

En lo referente a los días medicamento intrahospitalarios, el 21.5% de los pacientes recibieron el TMP/SMZ durante un día, el 14.3% dos días, el 12.1% tres días, el 8.7% 5 días y el resto de la población se distribuyó minimamente en las diversas categorías cuyo máximo rebasa los 21 días medicamento (ver tabla No. 6).

Los resultados contenidos en la tabla No. 7 muestran que el mayor número de individuos a los que se les administró el TMP/SMZ estuvieron hospitalizados por más de veintún días, resultando en segundo término en esta misma categoría, los pacientes con una duración de la hospitalización de seis días (10.6%), y en tercer lugar se ubican a los pacientes cuya estancia hospitalaria fue de tres días (7.9%). En esta misma tabla se muestra que el 39.6% de los pacientes pertenecientes a la población



Tabla No.6 Duración de la terapéutica intrahospitalaria con Co-trimoxazole\*

Días medicamento^	No. de pacientes	%
1	57	21.5
2	38	14.3
3	32	12.1
4	17	6.4
5	23	8.7
6	11	4.1
7	15	5.7
8	14	5.3
9	13	4.9
10	8	3.0
11	7	2.7
12	7	2.7
13	4	1.5
14	5	1.9
15	3	1.1
16	2	0.7
17	1	0.4
18	2	0.7
19	0	0.0
20	0	0.0
21 ó más	6	2.3
Total	265	100%

\*Trimetoprim con Sulfametoxazol

^Días medicamento. Es el número de días que el paciente recibió el Co-trimoxazole sin tomar en cuenta el número de administraciones.

Tabla No.7 Estancia hospitalaria y número de medicamentos administrados a la población en estudio (No incluye medicamentos pre ni anestésicos, se incluye al TMP/SMZ\*).

Duración de estancia hospitalaria (días)	Número de pacientes que recibieron de: 1-5 días	6-10 días	11-15 días	16-20 días	21 días o más	Total	%
1	0	0	0	0	0	0	0
2	5	4	0	0	0	9	3.4
3	14	7	0	0	0	21	7.9
4	10	4	1	0	0	15	5.7
5	3	6	2	0	0	11	4.1
6	13	14	1	0	0	28	10.6
7	4	10	0	1	0	15	5.7
8	6	7	4	0	0	17	6.4
9	2	11	2	1	0	16	6.0
10	2	5	2	0	0	9	3.4
11	5	5	4	1	0	15	5.7
12	3	5	6	3	0	17	6.4
13	1	5	5	0	0	11	4.1
14	1	6	5	0	1	13	4.9
15	0	3	1	2	0	6	2.3
16	0	1	2	1	0	4	1.5
17	2	1	3	2	0	8	3.0
18	0	2	2	0	1	5	1.9
19	0	1	2	1	1	5	1.9
20	1	2	2	0	1	6	2.3
21 ó más	1	6	5	14	8	34	12.8
<b>Total</b>	<b>73</b>	<b>105</b>	<b>49</b>	<b>26</b>	<b>12</b>	<b>265</b>	
<b>%</b>	<b>27.6</b>	<b>39.6</b>	<b>16.5</b>	<b>9.8</b>	<b>4.5</b>		<b>100%</b>

\* Trimetoprim con Sulfametoxazol

en estudio recibieron de 6 a 10 medicamentos, condición alcanzada por un mayor número de sujetos al sexto día de estancia hospitalaria, en tanto que al 27.6% de los pacientes integrantes de la mencionada población les fueron administrados de 1 a 5 medicamentos, siendo posible localizar al máximo de pacientes en esta situación al tercer día de hospitalización; el 16.5% de los pacientes recibieron de 11 a 15 medicamentos, categoría en la que un mayor número de casos se ubicó en el doceavo día de estancia hospitalaria. A un número mínimo de pacientes les fueron administrados de 16 a 20 medicamentos (9.8%), y más de 21 medicamentos (4.5%); situación generalmente observada en pacientes que tuvieron una estancia hospitalaria prolongada, lo cual es relativamente común entre los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna.

La evaluación del uso terapéutico del TMP/SMZ en la población objeto del estudio, fue llevada a cabo conjuntamente con los médicos del HGR No. 25 del IMSS, mostrándose una adecuada utilización en el 66.4% de los pacientes e inadecuada en un 33.6 % contribuyendo a este último caso en forma importante los servicios de Medicina Interna y Pediatría.

En lo que respecta a las erogaciones innecesarias consecuencia del uso inadecuado de esta asociación

medicamentosa, se determinó que estas representaron el 26.9% del gasto total por concepto del TMP/SMZ administrado a la población en estudio.

Por lo que respecta a las interacciones medicamentosas potenciales entre el TMP/SMZ y los medicamentos que se administraron concurrentemente a los pacientes que integran la población en estudio, se observó que la interacción más frecuente fue con Acetaminofén en tanto que las que se presentaron con Ketoconazol, Retrovir, Acido fólico e Interferón fueron comunes entre los medicamentos que reciben los pacientes con SIDA.

Tabla No.8 Evaluación del uso Terapéutico de Co-trimoxazole.

Uso	Número de pacientes por servicio clínico				Total	%
	C G	M I	P E	T r		
Adecuado	69	79	24	4	176	66.4
Inadecuado	13	58	18	0	89	33.6
Total	82	137	42	4	265	100.0

C G = Cirugía General

M I = Medicina Interna

P E = Pediatría

T r = Traumatología y Ortopedia

Tabla No.9 Costo del uso de Co-trimoxazole\*

Uso	Costo económico (\$) por servicio!				Total	%
	clínico					
	G G	M I	P E	T r		
Adecuado	63092.8	242722.7	24896	3859.4	334570.9	73.1
Inadecuado	22149.6	86249.2	14516	0	122914.8	26.9
Total	85242.4	328971.9	39412	3859.4	457485.7	
%	18.6	72	8.6	0.8		100

\* Trimetoprim con Sulfametoxazol

C G = Cirugía General

M I = Medicina Interna

P E = Pediatría

T r = Traumatología y Ortopedia

~Los precios fueron obtenidos del catálogo de artículos de la farmacia del hospital ( para conocer precios unitarios ver anexo No.3).

Tabla No.10 Interacciones medicamentosas potenciales entre el TMP/SMZ\* y los medicamentos que se administraron concurrentemente a los pacientes que integran la población en estudio.

Interacción	No. de pacientes	Significado clínico ^
TMP/SMZ-Acetaminofén	53	Significativa
TMP/SMZ-Ketoconazol	17	Significativa
TMP/SMZ-Penicilinas	19	Significativa
TMP/SMZ-Furosemida	15	Significativa
TMP/SMZ-Retrovir	15	Significativa
TMP/SMZ-Acido Fólico	14	Significativa
TMP/SMZ-Tolbutamida	9	Significativa
TMP/SMZ-Interferón	5	Significativa

TMP/SMZ= Trimetoprim con Sulfametoxazol

^ La significancia de estas interacciones se fundamenta en lo estipulado en el Anexo número 3.

### Discusión de resultados

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten caracterizar a la población que consumió TMP/SMZ en el Hospital Regional No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en el periodo comprendido del 21 de Junio al 21 de Septiembre de 1991, así, en la tabla No.1 se observa que la población en estudio se distribuyó entre hombres y mujeres sin una diferencia significativa, situación que es consecuencia de que en los dos grupos, con excepción de las complicaciones infecciosas asociadas con SIDA (donde los pacientes del sexo masculino son los que predominaron), tuvieron una distribución muy semejante en cada uno de los padecimientos que determinaron el empleo del TMP/SMZ, así, en el caso de infecciones de vías urinarias no asociadas con procedimientos quirúrgicos existió una mayoría de pacientes del sexo femenino situación que fue compensada con el hecho de que en infecciones de vías urinarias asociadas con procedimientos quirúrgicos los pacientes del sexo masculino fueron los que predominaron debido principalmente al diagnóstico de hipertrofia prostática.

En la tabla No.2 se encuentra distribuida la población objeto del estudio en cuanto a servicio clínico y



diagnóstico, de esta forma el servicio clínico en el que se encuentra la mayor parte de la población en estudio es estudio es Medicina Interna, servicio donde se encuentran pacientes con enfermedades crónico degenerativas, como es el caso de la Diabetes mellitus padecimiento que a su vez condiciona el desarrollo de enfermedades infecciosas del tracto urinario y respiratorio entre otras, así como en ocasiones estancias hospitalarias prolongadas que predisponen al desarrollo de infecciones intrahospitalarias; en este servicio se encuentran los pacientes con SIDA quienes son víctimas de una serie de agentes infecciosos algunos de los cuales son susceptibles a la combinación antimicrobiana de TMP/SMZ. En el servicio de Cirugía General, los padecimiento que determinaron el empleo del antibiótico en estudio fueron las infecciones del tracto urinario tanto asociadas como no asociadas con procedimientos quirúrgicos, a simple vista parecería extraño que en Cirugía se encontraran éstas últimas sin embargo, hay casos en que no es posible la intervención quirúrgica inmediata, y sólo se dá un tratamiento medicamentoso, en el servicio de Pediatría el diagnóstico que en primer instancia determinó el uso del TMP/SMZ fue la gastroenteritis infecciosa causada por Shigella o Salmonella. en segundo lugar las infecciones de las vías urinarias, finalmente en el servicio de Traumatología y Ortopedia el

empleo de TMP/SMZ fue mínimo y en los casos en los que se empleo fue porque los pacientes presentaban historia de reacción de hipersensibilidad a la penicilina siendo el antibiótico en estudio un medicamento alternativo.

En lo que respecta a la dosis empleada de TMP/SMZ ésta fue en la mayoría de la población adulta de 160 mg con base en el TMP cada 12 hrs. dato que corresponde con lo recomendado en la literatura, también hubo administraciones de 80 mg. con base en el TMP lo cual se debió principalmente a adecuaciones en el esquema terapéutico por problemas de insuficiencia renal, en la población infantil la dosis más utilizada fue la de 7.6-10 mg. con base en el TMP lo cual corresponde a lo recomendado en la literatura, sin embargo cabe mencionar el hecho de que, el medicamento fue empleado en un número considerable de casos con dosis por debajo de lo recomendado, por otro lado, en ocasiones existe el problema de que en la hoja de indicaciones médicas se indica la administración del TMP/SMZ mencionándose la dosis, no especificándose en base a cual de los componentes de la mezcla antibacteriana está dada, situación que puede causar confusiones, en la tabla número 5 se encuentran aquellos casos en los que se realizaron modificaciones de la dosis donde definitivamente no hay un patrón, sino que estas modificaciones correspondieron exclusivamente a casos particulares donde

de acuerdo al criterio médico, se requería de una modificación en el esquema terapéutico.

La duración de la terapéutica intrahospitalaria del TMP/SMZ fue muy variada, sin embargo en el 21.5 % de los casos el medicamento se administró sólo un día intrahospitalariamente lo cual considerando que en ningún caso se dió una terapia de dosis única, aparecería como un uso inadecuado sin embargo, esto no resulta del todo cierto por el hecho de que en el servicio de Cirugía General es común que el medicamento (TMP/SMZ) se indique por uno, dos, o tres días intrahospitalariamente y que se complete el tratamiento, en forma extrahospitalaria, sin embargo en el caso del servicio de Medicina Interna se presentaron varios casos donde el medicamento (TMP/SMZ) se indicó un sólo día y posteriormente se hizo cambio de antibiótico, situación que resulta inadecuada ya que se puede provocar la aparición de cepas resistentes.

En la tabla número 7, se encuentra la información en lo que respecta a la estancia hospitalaria, y el número de medicamentos administrados, de tal forma que de 1 a 7 días de estancia hospitalaria se encuentra el 37.4% de la población objeto de estudio, lo cual es consecuencia de que tanto en el servicio de Cirugía General como en el de Pediatría la estancia hospitalaria, salvo excepciones, no es muy prolongada, mientras que en el servicio de Medici-

Interna la estancia hospitalaria es mayor, así como la variedad de medicamentos que se indican, ya que como se mencionó anteriormente, son pacientes con enfermedades crónico-degenerativas y en su mayoría de edad avanzada.

Por lo que respecta al resultado de la evaluación de la terapéutica realizada con ayuda de médicos monitores de piso adscritos al Hospital General Regional No. 25 del IMSS se puede establecer que los servicios de Medicina Interna y Pediatría fueron en los que se detectó un mayor número de casos de uso inadecuado; en el caso de Medicina Interna la duración de la terapéutica, la dosis empleada y en algunos la interacción medicamentosa de penicilina con TMP/SMZ fue lo que determinó que se consideraran inadecuadas; en Pediatría, la dosis baja y en algunos casos la indicación fueron las causas de que se considerara inadecuada la terapéutica; en el caso de Cirugía General, los casos que se consideraron como usos inadecuados fueron aquellos en donde la duración del tratamiento con TMP/SMZ no fue la adecuada, o que no fuera considerado el medicamento indicado para el padecimiento a tratar, siendo mínimo el número de estos casos; el mayor costo por terapia inadecuada lo tuvo el servicio de Medicina Interna consecuencia ésto de lo antes expuesto.

En el caso de interacciones medicamentosas potenciales, la significancia se dió en base al fundamento de la

interacción (ver anexo 3), de tal suerte que aunque en forma clínica no se realizó una evaluación de si se dió o no la interacción, en la población objeto de estudio, no se debe dejar de considerar que existe el riesgo del desarrollo de éstas.

## C O N C L U S I O N E S

De los resultados del presente estudio es posible concluir que en el servicio de Medicina Interna es donde se utiliza más ampliamente el TMP/SMZ para el tratamiento de infecciones de vías urinarias, de infecciones del tracto respiratorio, así como en el tratamiento de enfermedades infecciosas asociadas en pacientes con SIDA, en este servicio se detectó que el antibiótico se empleó inadecuadamente, en un 42.3%, en tanto que en el servicio de Pediatría el uso inadecuado del antibiótico correspondió a un 42.8%, y finalmente en el Servicio de Cirugía General sólo el 15.8% de la población en estudio recibió una terapia considerada inadecuada, de tal suerte que en forma global, el 33.6% de la población objeto de estudio recibió el TMP/SMZ de forma inadecuada; siendo las causas principales de esta situación la duración del tratamiento así como la dosis, y finalmente dentro de las interacciones medicamentosas potenciales existen casos en los que el análisis riesgo beneficio determinó que se utilizaran medicamentos que administrados en forma concurrente pueden interaccionar.

## RECOMENDACIONES

Con base en los resultados obtenidos en el presente estudio y con el fin de optimizar el uso del Trimetoprim con Sulfametoxazol (TMP/SMZ), se hacen las siguientes recomendaciones:

1. La elección del TMP/SMZ, se debe fundamentar tanto en análisis de laboratorio como en el cuadro clínico que se presente.
2. Una vez que se ha estimado conveniente el uso del TMP/SMZ es importante hacer consideración del estado general de salud que tiene el paciente y si es el caso, conocer los medicamentos que se encuentre recibiendo, con el fin de evitar posibles interacciones medicamentosas.
3. En la hoja de indicaciones médicas se debe aclarar perfectamente con base en cual de los dos componentes de la mezcla (TMP/SMZ), se establece la dosis.
4. El cambio de antibiótico debe estar plenamente justificado.

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_

NO. DE AFILIACION: \_\_\_\_\_

SERVICIO: \_\_\_\_\_

PISO: \_\_\_\_\_

FARMACO	NO. CLAVE	ACCION FARMACOLOGICA DESEADA:	FECHA DE INGRESO A POBLACION EN RIESGO MM/DD/AA	FECHA DE SUSPENSIÓN MM/DD/AA
A)				
B)				
C)				
D)				
E)				
F)				
G)				
H)				
I)				
J)				
K)				
L)				
M)				
N)				
ñ)				
O)				
P)				
Q)				
R)				
S)				
T)				

A N E X O No. 1















FECHA DE ALTA: -----

65

FECHA DE DEFUNCION: -----

EN EL CASO DE HABER EXISTIDO MODIFICACIONES EN EL ESQUEMA  
INDICARLO FAVOR DE INDICARLO A CONTINUACION:

A:	FECHA:	DIA	MES	ANO
B:	FECHA:	DIA	MES	ANO
C:	FECHA:	DIA	MES	ANO
D:	FECHA:	DIA	MES	ANO
E:	FECHA:	DIA	MES	ANO
F:	FECHA:	DIA	MES	ANO
G:	FECHA:	DIA	MES	ANO
H:	FECHA:	DIA	MES	ANO
I:	FECHA:	DIA	MES	ANO
J:	FECHA:	DIA	MES	ANO
K:	FECHA:	DIA	MES	ANO
L:	FECHA:	DIA	MES	ANO
M:	FECHA:	DIA	MES	ANO
N:	FECHA:	DIA	MES	ANO
O:	FECHA:	DIA	MES	ANO
P:	FECHA:	DIA	MES	ANO
Q:	FECHA:	DIA	MES	ANO
R:	FECHA:	DIA	MES	ANO
S:	FECHA:	DIA	MES	ANO
T:	FECHA:	DIA	MES	ANO
U:	FECHA:	DIA	MES	ANO
V:	FECHA:	DIA	MES	ANO
W:	FECHA:	DIA	MES	ANO
X:	FECHA:	DIA	MES	ANO
Y:	FECHA:	DIA	MES	ANO
Z:	FECHA:	DIA	MES	ANO

## 29.- RESULTADOS DE LABORATORIO CLINICO:

## A) CREATINA SERICA:

- ( ) MENOR O IGUAL A 0.6 mg/100 ml.  
( ) MAYOR DE 0.6 mg/100 ml. PERO MENOR  
O IGUAL A 1.5 mg/100 ml.  
( ) MAYOR DE 1.5 mg/100 ml.

## B) PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO:

- ( ) NORMALES  
( ) ANORMALES SIN ICTERICIA  
( ) ANORMALES CON ICTERICIA  
( ) PADRECIMIENTO HEPATICO CRONICO

## C) COMENTARIOS SOBRE LOS VALORES HEMATOLOGICOS DEL PACIENTE:

21.- DURACION DE LA HOSPITALIZACION: \_\_\_\_\_

22.- NUMERO TOTAL DE MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS: \_\_\_\_\_

23.- PACIENTE QUIRURGICO ( ) PACIENTE NO QUIRURGICO ( )

24.- OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

NOMBRE DEL COPILADOR: \_\_\_\_\_



## A N E X O No.2

Costo del Trimetoprim con Sulfametoxazol  
para el IMSS en el año de 1991

CLAVE DEL CUADRO BASICO	PRESENTACION	COSTO (\$) &
1903	! TMP/SMZ* ! Tabletas ! TMP 80mg ! SMZ 400mg ! Envase 20 Tabletas	\$ 1678.00
1904	! TMP/SMZ* ! Suspensión oral ! cada 5 ml contienen: ! TMP 40 mg ! SMZ 200 mg ! Envase con 120 ml. y ! cucharadita disifi- ! cadora.	\$ 1834.00

\*TMP/SMZ= Trimetoprim con Sulfametoxazol  
& Precios vigentes en el año de 1991.

## A N E X O No. 3

Interacciones medicamentosas potenciales del  
Trimetoprim Con Sulfametoxazol**Trimetoprim con Sulfametoxazol-Penicilinas.**

Tomando en consideración que la pared celular bacteriana impide la incorporación de folatos preformados es requisito que las bacterias realicen su biosíntesis puesto que su presencia como cofactores es indispensable para la formación de purinas, timina y por ende DNA. Así, la administración de TMP/SMZ impedirá la formación de estos compuestos a través de la inhibición competitiva de la incorporación del PABA e impidiendo la conversión de dihidrofolatos a tetrahidrofolatos, lo que redundará en una reducción inicial de la multiplicación que finalmente se anulará (ver mecanismo de acción del TMP/SMZ).

Por otro lado la Penicilina ejerce su acción bactericida solamente en fase logarítmica debido en su mecanismo de acción consistente en la inhibición del último paso de la biosíntesis de la pared celular, a nivel de la enzima traspeptidasa.

Como resultado del análisis de los mecanismos arriba descritos es posible concluir que la administración

concurrente de estos medicamentos carece de fundamento puesto que la penicilina no podría ejercer su acción ya que la división celular estaría impedida por la acción del TMP/SMZ (37,38).

#### **Trimetoprim con Sulfametoxazol-Furosemda.**

El empleo concurrente de TMP/SMZ y Furosemda ha mostrado un efecto aditivo en las reacciones de fotosensibilidad (39,43).

#### **Trimetoprim con Sulfametoxazol-Tolbutamida.**

El Sulfametoxazol en común con todas Sulfonamidas desplazan a las Sulfonilureas (Tolbutamida) de su unión a proteínas plasmáticas, pudiendo también inhibir su metabolismo hepático, dando como resultado un aumento en la actividad hipoglucemiante. Por lo antes expuesto es recomendable vigilar las concentraciones de glucosa en sangre cuando se administran en forma concurrente estos fármacos (40,41,42,43).

#### **Trimetoprim con Sulfametoxazol- Acido Fólico**

En teoría, ni el Trimetoprim ni el Sulfametoxazol pueden interferir en el metabolismo de folatos del hombre por el hecho de que la dihidrofolato reductasa humana es alrededor de 50,000 veces menos sensible al TMP que a la enzima bacteriana, pero en la práctica se han reportado casos en los que se ha puesto de manifiesto la mencionada interferencia en el hombre, siendo mayor la incidencia en

ESTA TESIS NO PUEDE  
SER DE LA BIBLIOTECA

aquellos paciente cuyos niveles de folatos se encontraban comprometidos. Por lo antes expuesto el empleo concurrente de TMP/SMZ y Acido fólico resulta ser una asociación benéfica al ayudar a mantener los niveles de folatos en el hombre (39,40).

#### **Trimetoprim con Sulfametoxazol - Interferón.**

El Intefeión es un depresor de la médula ósea lo mismo que las Sulfonamidas de tal suerte que se ha estimado que el empleo concurrente de depresores de la médula ósea incrementa la posibilidad de desarrollar trombocitopenia y/o leucopenia (37,43).

#### **Trimetoprim con Sulfametoxazol - Ketoconazol.**

El uso concurrente de Sulfonamidas (Sulfametoxazol) con Ketoconazol puede resultar en una hepatotoxicidad elevada ya que este último puede inhibir los sistemas enzimáticos dependientes del citocromo P450 (37,38,43).

Desde el punto de vista clínico esta interacción resulta significativa en pacientes con daño hepático severo

#### **Trimetoprim con Sulfametoxazol - Acetaminofén.**

El uso concurrente de Trimetoprim con Sulfametoxazol y Acetaminofén incrementa el riesgo de hepatotoxicidad; sin embargo, ésto resulta poco probable debido a que la la hepatotoxicidad del Acetaminofén sobreviene después de sobredosis y es mediado por la formación de un intermediario reactivo (37,41).

**Trimetoprim con Sulfametoxazol - Retrovir (Zidovudina)**

Las Sulfonamidas pueden inhibir competitivamente la glucuronación hepática y disminuir la depuración del Retrovir; el uso concurrente debe ser evitado ya que la toxicidad del Retrovir puede verse incrementada de manera importante (37,43).

## B I B L I O G R A F I A

1. Bousset Patrice, Bonnemain Henri and Bové Frank, "History of Pharmacy and the Pharmaceutical Industry" Edit. Asklepios Press Paris - Lausanne, Printed France 1982.
2. LevensLipton Helene and Adair Bird Joyce, " Drug utilization review: State of the art from an academic press". Clin Pharmacol, 50 , (5), 616-619, (1991).
3. Frisch J.M. "Experience with Adverse Reaction to Trimethoprim-Sulfamethoxazol". The Journal of Infectious Diseases, 128 , Supplement, 607-611, (1973).
4. Kucers A. & Bennett N., "The Use of Antibiotics", Fourth Ed., Edit. J.B. Lippincott Company, Great Britain, 1987, pag.118.
5. Hitchings H. George "Mechanism of Action of Trimethoprim-Sulfamethoxazol I". The Journal of Infectious Diseases, 128, Supplement, 433-436 (1973).
6. Burchall James J., "Mechanism of Action of Trimetoprim Sulfamethoxazole II". The Journal Infectious Diseases, 128 , Supplement, 437-441, (1973).
7. Then Rudolf and Angehrn Peter, "Nature of the Bactericidal Action of Sulfonamidas and Trimethoprim Alone and in Combination". The Journal of Infectious Diseases, 128, Supplement, 498-501, (1973).
8. Harvey R.J. "Synergism in the folate Pathway". Reviews of Infectious Diseases, 4, (2), 255-260, (1982).
9. Levine Ruth R., "Pharmacology: Drug Actions and Reactions", Edit. Brown and Company Boston 1978.
10. Salter Adrian J., "Trimethoprim-Sulfamethoxazole: Assessment of More Than 12 years of use". Reviews of Infectious Diseases, 4, (2), 202-204, (1982).
11. Andre J.A.M., VanDer Ven, Koopmans Peter P, et al.. "Adverse Reactions to Co-trimoxazole in HIV infection"

The Lancet, 338, (17), 431-433, (1991).

12. DiPiro Joseph T. Talbert Robert L. et al, "Pharmacotherapy a Pathophysiologia Approach", Elsevier USA, 1217-1219, 1989.
13. Frederick J., Buckwold J., Laolwig et al. "Therapy for Acute Cystitis in Adult Women". The Journal of the American Medical Association, 247, (13), 1839-1842 (1982).
14. Ronald Allan R., Conway Brian, Zhanel George G, "The value of single-dose Therapy to diagnose the site of urinary Infections". Chemotherapy, 36, Supplement, 2-9 (1990).
15. Harvard R., O'Dowd I.C., Holmes W., Smail J. et al, "A Comparative Double-Blind Randomised Study of Single Dose Fosfomycin Trometamol with Trimethoprim in the Treatment of Urinary Tract Infections in General Practice". Chemotherapy, 36, Supplement, 34-36, (1990).
16. Crocchiolo P. "Single-Dose Fosfomycin Trometamol versus Multiple-Dose Cotrimoxazole in the treatment of Lower Urinary Tract Infections in General Practice" Chemotherapy, 36, Supplement, 37-40, (1990).
17. Stamm Walter E., Mckevitt Mary, et al, "Acute Renal Infection in Women: Treatment with Trimethoprim-Sulfamethoxazole or Ampicillin for Two or Six Weeks". Annals of Internal Medicine, 106, (3), 341-345, (1987).
18. Counts G, Stamm W.E., Mckevitt M, et al. Treatment of cystitis in women with a single dose of trimethoprim-sulfamethoxazol. Reviews of Infectious Diseases, 4, (2) 484-490, (1982).
19. Hooton T.M., Runningk, Stamm w.e. Single-dose therapy for cystitis in women: A comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole, amoxicillin, and cefaclillin. The Journal of the American Medical Association, 253, 387-390, (1985).
20. Stamm Walter E., Counts George W., Wagner Kenneth F., "Antimicrobial Prophylaxis of Recurrent Urinary Tract Infections". Annals of Internal Medicine, 92, (6), 770-775, (1980).
21. Pines A. "Trimethoprim- Sulfamethoxazole, in the Treatment and Prevention of Purulent Exacerbations of

- Chronic Bronchitis. The Journal of Intious Diseases"  
128, Supplement, 706-709, (1983).
22. Amyes SGB, Doheyty C. J., Wonnacott S. "Trimethoprim and Co-trimoxazole a comparison of the use in respiratory tract infections". Scand. Journal Infect. Dis. 18, 561-566, (1986).
  23. Campbell H., Forgie I.M., Byass P. et al., " Trial of Co-trimoxazole versus procaine penicillin with ampicillin in treatment of community-acquired pneumonia in young Gambian children". The Lancet. 19, (11), 1182-1184, (1988).
  24. Wharton Marcus J., Coleman Lewis, Wofsy B. Constance, et al, " Trimethoprim - Sulfamethoxazol of Pentamidine for Pneumocystis carinii Pneumonia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome". Annals of Internal Medicine. 105 , 37-44, (1986).
  25. Winston Drew J., Lau k. William, Gale Robert, et al "Trimethoprim - Sulfamethoxazol for the Treatment of Pneumocystis carinii Pneumonia". Annals of Internal Medicine. 92, 762-769, (1980).
  26. Carr Andrew, Swanson Cheryl, Penny Ronald et al. Clinical and Laboratory Markers of Hypersensitivity to trimethoprim sulfamethoxazol in patients with Pneumocystis carinii Pneumonia and AIDS. The Journal Diseases. 167, 180-185, (1993).
  27. Hughes Walter T., Kuhn Shirley, et al, "Successful chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis" New England J. Med., 297, 1419-1426, (1977).
  28. Margriet M.E., Schneider M.D., Andy I.M., et al. Acontrolled trial of aerolized pentamidine or trimethoprim -sulfamethoxazol primary prophylaxis agaist Pneumocystis carinii pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. The New England Journal of Medicine. 327, (24), 1836-1841, (1992).
  29. Ruskin Joel, Riviere Marcla, "Low-dose Co-trimoxazole for prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in human immunodeficiency virus desease". The Lancet. 337, (23), 468-471, (1991).
  30. Hughes Walter T., Rivera G K, Schell MJ, et al.



- "Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia". New England J Med., 316, 1627-1632, (1987).
31. Levine M.M. Antimicrobial therapy for infectious diarrhea. Reviews Infectious Disease, 8 (Suppl), 207-216, (1986).
  32. Dupont E., Galindo D.G., Evans F., et al. Prevention of Travels' Diarrhea with Trimethoprim with Trimethoprim-Sulfamethoxazol and Trimethoprim Alone. Gastroenterology, 84, (1), 75-80, (1983).
  33. Hershel Jick, "Adverse Reactions to Trimethoprim-Sulfamethoxazol in the Hospitalized Patients". Reviews of Infectious Diseases, 4, (2), 426-428, (1989).
  34. Lawson David H. and Paice Brian J., "Adverse Reaction to Trimethoprim - Sulfamethoxazole", Reviews Infectious Diseases, 4, (2), 429-432, (1982).
  35. Gordin, Fred M. Gwynn, M.D. Simon, L. et al, "Adverse Reactions to Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome". Annals of Internal Medicine, 100, 495-499, (1984).
  36. Carmichael, Andreu J. Tan, Chin J. "Fatal Toxic Epidermal Necrosis Associated with Co-trimoxazole". The Lancet, 30, 808-809, (1989).
  37. Drug Information for the Health Care Professional USP DI, Eight Edition, Printed by Mack Printing Company, Easton Pennsylvania, USA, 1989-1995, (1988)
  38. Mandell Gerald L. y Sande Merle A. "Agentes Antimicrobianos" En Goodman Gilman Alfred y Rall Theodore W. (edits). "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica". Octava Ed., Panamericana. México. (1991).
  39. Hasten D. Philip. "Drug Interactions". Lea & Febiger Philadelphia. Fifth Edition. (1985).
  40. Martin Rizack A. "Hand Book of Drug Interactions" The Medical Letter. New York. (1987).
  41. Kastrup Erwin, Dipalma Joseph R.. " Drug Facts and Comparisons. Lippincott Company. USA. 1626-1633. (1989).

42. Stockley Ivan. "Drug Interactions". Blackwell Scientific Publications. Printed Great Britain. (1981).

43. Davies D.M. "Textbook of Adverse Drug Reactions". Third Edition. Edit. Medical Publications Oxford. Printed in Great Britain (1987).