



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA:

**“ EVALUACION FARMACOECONOMICA DE
MEDICAMENTOS ANTIBACTERIANOS UTILIZADOS EN
EL TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES INFECCIONES
DEL APARATO RESPIRATORIO EN MEXICO ”**

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

MARIA DE JESUS LUNA HERNANDEZ

ASESOR: M. en F.C. MARIA EUGENIA R. POSADA GALARZA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVIACIÓN DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN



Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
PRESENTE.

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria. " Evaluación Farmacoeconómica
de medicamentos antibacterianos utilizados en el tratamiento de las
principales infecciones del Aparato Respiratorio en México "

que presenta la pasante: María De Jesús Luna Hernández,
con número de cuenta: 8637880-6 para obtener el Título de:
Química Farmacéutica Bióloga.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 8 de Mayo de 2001

MODULO:

PROFESOR:

FIRMA:

I M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza
II M. en F.C. Beatriz de J. Maya Monroy
III M. en F.C. Ricardo Oropeza Cornejo

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por haberme permitido llegar a la terminación de este trabajo en el que veo culminados mis esfuerzos.

A MIS PADRES:

MANUEL LUNA GONZÁLEZ

*Papá, te dedico este trabajo con mucho cariño y te agradezco por todo el apoyo que me has dado y los esfuerzos que has hecho para que pudiera estudiar y terminar mi carrera. Además has sido y eres un buen padre.
Te quiero mucho...*

MARÍA DEL REFUGIO HERNÁNDEZ GONZÁLEZ DE LUNA

*Mamá, cualquier cosa que pudiera escribirte sería poco para poder agradecerte por todo lo que has hecho por mí. Gracias por todo el cariño, apoyo y comprensión que me has brindado así como por los sacrificios que has hecho para que pudiera tener estudios ya que tu siempre me animaste para que estudiara una carrera y me superara y sin tu ayuda no lo hubiera logrado. Además has sido y eres una madre ejemplar y sobre todo una gran amiga que me ha apoyado en los momentos difíciles.
Te quiero mucho...*

A MIS HERMANOS:

SILVIA, MANUEL, BETO Y MARCO

Zueridos hermanos, les dedico este trabajo con cariño y deseo que les vaya muy bien en todo lo que se propongan y que alcancen sus metas y sigan superándose día a día y sean muy felices. Los quiero mucho...

A MIS CUÑADOS:

ROGELIO, DEYANIRA

Ustedes ya forman parte de esta familia y por eso les dedico también este trabajo. Espero que nunca cambien y que sigan siendo buena onda como lo han sido y que sigamos siendo una familia unida.

A MIS SOBRINITOS:

ISMAELITO Y MANUELITO

Pequeños angelitos, traviosos, aunque aún son muy pequeños, les dedico este trabajo con todo mi amor y espero que les sirva de ejemplo para su vida futura y que siempre se esfuercen por alcanzar sus metas. Los quiero mucho...

A GABRIEL:

Te dedico este trabajo con mucho cariño y te agradezco por todo el apoyo y la valiosa ayuda que me brindaste en la realización de este trabajo. Gracias por tu amistad y por ser una persona muy especial en mi vida. Te quiero mucho...

A LA FES CUAUTITLAN-UNAM:

A mi querida escuela, templo del saber, la cual fue mi segundo hogar durante algunos años y en la cual obtuve mi formación profesional y viví bellos momentos, le dedico este trabajo con mucho cariño y le agradezco por todo lo que aprendí en sus instalaciones. Para mí es un orgullo ser egresada de esta máxima casa de estudios...

A MI ASESORA:

M. EN F.C. MARIA EUGENIA R. POSADA GALARZA

A mi querida maestra Maru, le doy las gracias por ser una persona con una gran calidad humana y espíritu de lucha, la cual siempre me brindó su confianza y me apoyó en la realización de este trabajo. Tengo el gusto de conocerla desde hace tiempo y haber sido su alumna. Gracias por haberme transmitido sus valiosos conocimientos. Siempre la recordaré con cariño.

A MIS MAESTROS DEL SEMINARIO:

M. EN F.C. RICARDO OROPEZA CORNEJO
M. EN F.C. BEATRIZ DE JESUS MAYA MONROY

Maestro Ricardo y Bety, les agradezco por todo el apoyo brindado para la terminación del presente trabajo y por transmitirnos sus conocimientos y animarnos a terminar nuestros proyectos y superarnos.

A MIS MAESTROS DE LA CARRERA:

**MA. EUGENIA POSADA, RICARDO OROPEZA, RENE MIRANDA, RAMON CENDEJAS,
MA. ESTHER REVUELTAS, MA. LUISA MARTINEZ, GUADALUPE REBOLLAR,
GERARDO CRUZ, JULIO BOTELLO, ETC, ETC**

*A mis queridos maestros les agradezco por todos los conocimientos transmitidos
y por ser unas maravillosas personas y un ejemplo a seguir. Siempre los
recordaré con cariño...*

A LA GENERACION 17ª. DE Q.F.B.:

*A mis compañeros y amigos con quienes compartí una de las mejores etapas de
mi vida, les dedico este trabajo, especialmente a: Claudia, Laura, Ilda,
Esther, Tita, Margarita, Carmen, Martha, David, Sandy, Bety, Fanny,
Jorge Luis, Alfredo, etc. etc. Deseo que donde quiera que se encuentren les
vaya muy bien y que triunfen en todo lo que se propongan. Siempre los
recordaré con cariño...*

AL ING. ANDRES FREGOSO:

Gracias por todo el apoyo que me brindó y por darme la oportunidad de desarrollarme en L'OMOTON y por haber confiado en mi trabajo. Es usted una gran persona, con un gran sentido de humanidad y comprensión hacia los demás, que hace que las personas que trabajamos con usted nos sintamos a gusto. Gracias por todo...

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS DEL TRABAJO:

**VERO, ANITA, BLANQUITA, MARYCHUY, ISELA, DINORAH, VICENTE, MANLIO,
ITIEL, TITA,**

Gracias por brindarme su amistad y apoyo y por ser como son. Es muy agradable trabajar con personas como ustedes. Deseo que esta amistad continúe por mucho tiempo y deseo también que triunfen en todo lo que se propongan y les vaya muy bien en su vida. Los quiero mucho...

AL SR. GERARDO LOA OLVERA :

Estimado Don "G. Loa", le dedico este trabajo y le agradezco por su apoyo y ánimos que me ha brindado durante mi estancia en L'OMOTON. Personas como usted hacen agradable el ambiente de trabajo. Gracias por su amistad y por ser una gran persona en la cual se puede confiar. Gracias por todo...

AL SR. SAMUEL SUAREZ :

Al estimado "Sammy", le dedico también con mucho afecto este trabajo y le agradezco por la ayuda y apoyo que me brindó y por ser una persona muy profesional y responsable en su trabajo y una gran persona. Gracias por todo...

INDICE GENERAL

	PAGINA
1. TITULO -----	1
2. OBJETIVOS -----	2
2.1 OBJETIVO GENERAL -----	2
2.2 OBJETIVOS PARTICULARES -----	2
3. INTRODUCCION -----	3
4. GENERALIDADES -----	5
4.1 FARMACOECONOMIA -----	5
4.2 COSTOS -----	5
4.2.1 Costos Directos -----	6
4.2.2 Costos Indirectos -----	6
4.2.3 Costos Intangibles -----	6
4.3 METODOS FARMACOECONOMICOS -----	7
4.3.1 Análisis Costo-Beneficio -----	7
4.3.2 Análisis Costo-Efectividad -----	8
4.3.3 Análisis Costo-Utilidad -----	10
4.3.4 Análisis Costo-Minimización -----	11
4.3.5 Análisis Costo-Consecuencias -----	11
4.4 PASOS INVOLUCRADOS EN LA REALIZACION DE UN ANÁLISIS FARMACOECONOMICO -----	11
5. ANATOMIA Y FISIOLOGIA NORMAL DEL APARATO RESPIRATORIO -----	13
5.1 NARIZ -----	14
5.2 FARINGE -----	15
5.3 LARINGE -----	16
5.4 TRÁQUEA -----	16
5.5 BRONQUIOS Y BRONQUIOLOS -----	17
5.6 PULMONES -----	18
5.7 RESPIRACIÓN -----	20

6. INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO -----	22
ASPECTOS GENERALES DE LOS MICROORGANISMOS	
CAUSANTES DE INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO ----	24
6.1 STREPTOCOCCUS O ESTREPTOCOCOS -----	24
6.1.1 Morfología e Identificación -----	24
6.1.2 Características del crecimiento -----	25
6.1.3 Resistencia -----	26
6.1.4 Variabilidad -----	26
6.1.5 Estructuras antigénicas -----	26
6.1.6 Toxinas y enzimas -----	27
6.1.7 Clasificación: -----	29
Streptococcus pyogenes -----	30
Streptococcus pneumoniae -----	31
6.2 FARINGOAMIGDALITIS -----	34
6.2.1 Etiología -----	34
6.2.2 Fisiopatología -----	34
6.2.3 Cuadro Clínico -----	35
6.2.4 Diagnóstico -----	36
6.2.5 Tratamiento -----	36
6.3 NEUMONÍA -----	37
6.3.1 Etiología -----	37
6.3.2 Fisiopatología -----	37
6.3.3 Cuadro Clínico -----	38
6.3.4 Diagnóstico -----	38
6.3.5 Tratamiento -----	39
6.4 BRONQUITIS -----	40
6.4.1 Etiología -----	40
6.4.2 Fisiopatología -----	41
6.4.3 Cuadro Clínico -----	41
6.4.4 Diagnóstico -----	43
6.4.5 Tratamiento -----	44
7. EPIDEMIOLOGIA DE LAS PRINCIPALES INFECCIONES	
DEL APARATO RESPIRATORIO EN MEXICO -----	46

8. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LAS INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO -----	54
8.1 ANTIBACTERIANOS -----	54
8.2 CLASIFICACIÓN -----	54
8.2.1 De acuerdo a su origen -----	54
8.2.2 De acuerdo a su efecto antibacteriano -----	55
8.2.3 De acuerdo a su espectro de acción -----	55
8.2.4 De acuerdo a su mecanismo de acción -----	56
8.3 Descripción Farmacológica de los principales grupos de antibacterianos utilizados en el tratamiento de las Infecciones del Aparato Respiratorio -----	57
8.3.1 PENICILINAS -----	57
8.3.2 CEFALOSPORINAS -----	68
8.3.3 MACROLIDOS -----	77
8.4 Esquema de tratamiento farmacológico de las Infecciones del Aparato Respiratorio -----	83
9. MODELO DE ANÁLISIS FARMACOECONOMICO DE MEDICAMENTOS ANTIBACTERIANOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES RESPIRATORIAS MEDIANTE EL METODO COSTO-EFECTIVIDAD -----	85
9.1 PASOS INVOLUCRADOS EN LA REALIZACION DEL ANÁLISIS FARMACOECONOMICO -----	85
9.2 CÁLCULO DE COSTOS DIRECTOS: -----	87
9.2.1 Costo del tratamiento farmacológico -----	87
9.2.2 Costo total del tratamiento de las Infecciones del Aparato Respiratorio -----	92
9.3 EVALUACION DE LA EFECTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS ANTIBACTERIANOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO ---	96
9.3.1 Especificidad y espectro de acción antibacteriana -----	96
9.3.2 Seguridad -----	98

10. ANALISIS DE RESULTADOS	101
10.1 ANALISIS DE COSTOS	101
10.1.1 Análisis del costo del tratamiento de la Faringoamigdalitis	102
10.1.2 Análisis del costo del tratamiento de la Neumonía	102
10.1.3 Análisis del costo del tratamiento de la Bronquitis	102
10.2 ANALISIS DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LAS INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO	103
10.2.1 Análisis de la especificidad y espectro de acción antibacteriana	103
10.2.2 Análisis de la seguridad	103
10.3 SELECCIÓN DEL MEDICAMENTO ANTIBACTERIANO MAS COSTO-EFECTIVO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO	105
10.3.1 Antibacteriano más costo-efectivo para el tratamiento de la Faringoamigdalitis	107
10.3.2 Antibacteriano más costo-efectivo para el tratamiento de la Neumonía	108
10.3.3 Antibacteriano más costo-efectivo para el tratamiento de la Bronquitis	109
10.4 CONSIDERACIONES FINALES	110
11. CONCLUSIONES	111
12. GLOSARIO	112
13. BIBLIOGRAFIA	122

INDICE DE FIGURAS

	PAGINA
FIGURA 1. Relación entre costos y resultados -----	7
FIGURA 2. Aparato Respiratorio -----	13
FIGURA 3. Estructura de la Nariz -----	14
FIGURA 4. Corte sagital de la cabeza mostrando el interior de las fosas nasales, Faringe, Laringe y Tráquea -----	17
FIGURA 5. Estructura de los Bronquios -----	18
FIGURA 6. Estructura de los Pulmones -----	19
FIGURA 7. Fases de la Respiración -----	21
FIGURA 8. Sitios anatómicos del Aparato Respiratorio donde se localizan frecuentemente las infecciones -----	23
FIGURA 9. Estreptococos típicos en un frotis -----	25
FIGURA 10. Estructuras antigénicas de la célula estreptocócica -----	27
FIGURA 11. Neumococos típicos en un frotis teñido -----	32
FIGURA 12. Faringoamigdalitis -----	36

FIGURA 13. Cuadro clínico de la Bronquitis Crónica -----	43
FIGURA 14. Porcentaje de causa de consultas médicas y defunciones por Infecciones Respiratorias Agudas en menores de cinco años -----	50
FIGURA 15. Tasa de mortalidad por Infecciones Respiratorias Agudas en menores de cinco años, 1990-1995. Tasa X 100,000 habitantes -----	52
FIGURA 16 Estructura química de la Penicilina -----	58
FIGURA 17. Diferentes estructuras químicas derivadas de la Penicilina -----	59
FIGURA 18. Estructura química de la Cefalosporina -----	68
FIGURA 19. Estructuras químicas de algunas Cefalosporinas -----	69
FIGURA 20. Estructura química de la Eritromicina -----	78

INDICE DE CUADROS

PAGINA

CUADRO 1. Comparación del costo y efectividad de dos medicamentos	9
CUADRO 2. Tasas de mortalidad por Infecciones Respiratorias Agudas en menores de cinco años	49
CUADRO 3. Defunciones por Infecciones Respiratorias Agudas en menores de cinco años	49
CUADRO 4. Esquema de tratamiento farmacológico de las infecciones del Aparato Respiratorio	84
CUADRO 5. Costo del tratamiento farmacológico de la FARINGOAMIGDALITIS	88
CUADRO 6. Costo del tratamiento farmacológico de la NEUMONIA	89
CUADRO 7. Costo del tratamiento farmacológico de la BRONQUITIS	90
CUADRO 8. Cálculo del costo total del tratamiento de la FARINGOAMIGDALITIS	93
CUADRO 9. Cálculo del costo total del tratamiento de la NEUMONIA	94
CUADRO 10. Cálculo del costo total del tratamiento de la BRONQUITIS	95
CUADRO 11. Espectro de acción antibacteriana de los diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de las infecciones del Aparato Respiratorio	97

CUADRO 12.

Reacciones adversas de los fármacos antibacterianos utilizados en
el tratamiento de las infecciones del Aparato Respiratorio ----- 99

CUADRO 13.

Interacciones farmacológicas de los agentes antibacterianos utilizados
En el tratamiento de las infecciones del Aparato Respiratorio ----- 100

CUADRO 14.

Costos totales del tratamiento de las infecciones del Aparato Respiratorio --- 101

1. TITULO

**“ EVALUACION FARMACOECONOMICA DE
MEDICAMENTOS ANTIBACTERIANOS UTILIZADOS EN EL
TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES INFECCIONES DEL
APARATO RESPIRATORIO EN MEXICO”**

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

- Llevar a cabo un estudio Farmacoeconómico (Costo-Efectividad) de los medicamentos antibacterianos utilizados en el tratamiento de las principales infecciones del Aparato Respiratorio en México, para determinar así, cual medicamento es más efectivo a un menor costo.

2.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Describir cuales son las principales infecciones del Aparato Respiratorio que se presentan en nuestro país y el tratamiento de las mismas.
- Conocer que es la Farmacoeconomía, cuales son los diferentes tipos de estudios farmacoeconómicos que existen y cual es su importancia y aplicación en el área de la salud.
- Resaltar el papel que tiene el Farmacéutico (Q.F.B.) como miembro del equipo de salud en la realización y evaluación de los estudios Farmacoeconómicos.

3. INTRODUCCION

Actualmente todas las economías del mundo enfrentan el problema de una demanda creciente de servicios para el cuidado de la salud, con incrementos continuos y constantes en costos y con recursos limitados o decrecientes para solventarla. Por otro lado, el crecimiento global de la población y la ampliación de la expectativa de vida conllevan un incremento importante en el costo para el cuidado de la salud. (1,2).

En México se vive este doble fenómeno: el crecimiento poblacional ha sido elevado durante las últimas dos décadas y además, nos encontramos en una etapa de transición epidemiológica con la coexistencia de padecimientos propios de un país emergente (diarrea, mortalidad infantil, etc.) y los de un país desarrollado (cáncer, enfermedades coronarias, etc.), consecuentes a una mayor longevidad de la población.

Esta problemática mundial ha hecho necesario fundamentar la toma de decisiones en estudios realizados bajo una perspectiva dual: médica y económica. En un mundo con escasos recursos y fines alternativos, la evaluación económica de los diferentes medios para lograr un objetivo es básica para la toma de decisiones. (1,2)

En cuestión de salud es fundamental identificar cual es el tratamiento o programa que logra el objetivo propuesto al menor costo.

Hasta hace algunos años, la elección de medicamentos, intervenciones o programas de salud similares se basaba principalmente en el precio, consideración no siempre correcta en términos económicos ya que este procedimiento no toma en cuenta los otros costos directos o indirectos asociados. En la actualidad, estas deficiencias han sido subsanadas en gran medida con la aplicación de modelos económicos a las ciencias de la salud, lo que se conoce como **Farmacoeconomía**. (1,2,3)

La investigación en Farmacoeconomía incluye la identificación, cálculo y comparación de costos, riesgos y beneficios de programas, servicios y terapias y la determinación de opciones que produzcan el mejor resultado de salud acorde con los recursos invertidos.

Es decir, que implica comprar a un costo adecuado, el medicamento que mejor resultado producirá en el paciente y en los servicios de salud. (1,2,3).

En México, el conocimiento y la utilización de la Farmacoeconomía son aún incipientes, sin embargo, la influencia de la globalización y las restricciones presupuestarias empiezan a despertar interés en el tema. (4,5).

El aparato respiratorio es el sitio más común de infecciones por microorganismos patógenos debido que se encuentra en contacto directo con el medio ambiente. (9)

Debido a que las infecciones respiratorias se presentan con mucha frecuencia (las infecciones respiratorias altas -IRA- son responsables de más consultas médicas que cualquier otro diagnóstico), representan una carga inmensa para la sociedad y por lo tanto tienen un gran impacto económico. (9)

En el presente trabajo se llevará a cabo la realización y evaluación de un estudio Farmacoeconómico (utilizando el método de análisis costo-efectividad) de los principales medicamentos antibacterianos utilizados en el tratamiento de las infecciones del Aparato Respiratorio que se presentan con más frecuencia en México, para determinar así cual es el medicamento más costo-efectivo.

4. GENERALIDADES

4.1 FARMACOECONOMIA (1,2,3)

La Farmacoeconomía es una disciplina relativamente nueva que, basada en la Epidemiología y la Farmacovigilancia, aplica modelos económicos para determinar el impacto monetario y clínico de la utilización de diferentes opciones terapéuticas medicamentosas, aplicada a los sistemas de salud y a la sociedad. Es decir, que la Farmacoeconomía busca el equilibrio entre los resultados terapéuticos y los costos que éstos generan y pretende demostrar que un medicamento o una intervención médica tiene un valor que justifica el dinero que se gasta en ella. (1,2)

La investigación farmacoeconómica incluye la identificación, cálculo y comparación de costos, riesgos y beneficios de programas, servicios o terapias y la determinación de opciones que produzcan el mejor resultado acorde con los recursos invertidos. También evalúa los costos y los resultados de las opciones terapéuticas y cuando existe información clínica comparativa se puede tomar en cuenta para equiparar la relación costo/efectividad de los diferentes tratamientos. (1,2).

La información que estos estudios proporcionan puede ser de gran ayuda para los países que tienen sistemas de salud financiados por el Estado ya que sirven para tomar decisiones para la elaboración de formularios nacionales o documentos institucionales, como el Cuadro Básico de Medicamentos. Asimismo estos estudios farmacoeconómicos también son de utilidad para las organizaciones privadas de cuidado de la salud, aseguradoras, industria farmacéutica, pacientes, médicos y en general, para la sociedad.

4.2 COSTOS (1,2,3)

Se refieren al consumo de recursos monetarios por el uso de un tratamiento o servicio. Estos costos varían ampliamente tomando en cuenta quien efectúa el análisis: el beneficiario, el que recibe el pago o quien desembolsa el gasto. Estos grupos incluyen a los pacientes, médicos, administradores de hospitales, compañías de seguros y gobiernos. A su vez, las perspectivas de cada grupo difieren según el país donde se realiza la apreciación, pues depende de los sistemas de salud y otros factores relacionados.

En Farmacoeconomía los Costos se clasifican en 3 tipos:

- Costos Directos
- Costos Indirectos
- Costos Intangibles

4.2.1 Costos Directos (1,2,3)

Son aquellos costos que salen directamente de alguien que los paga: el sistema de salud, el paciente, la compañía aseguradora, etc. En estos costos se incluyen todos los insumos consumidos durante el tratamiento, como son: atención médica, medicamentos, estudios de diagnóstico, estancia hospitalaria, etc.

4.2.2 Costos Indirectos (1,2,3)

Se refiere a los recursos inevitables consumidos mientras el paciente está incapacitado por su enfermedad pero en éstos no hay transferencia de dinero. En general son los costos asociados a pérdidas en productividad como: tiempo no laborado, pérdida de utilidades, valor monetario del tiempo que un familiar ocupa en cuidar al enfermo, etc.

4.2.3 Costos Intangibles (1,2,3)

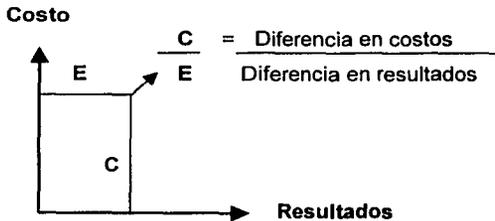
Son costos que no se pueden medir en términos monetarios pero que son importantes para el paciente ya que están asociados a los síntomas de la enfermedad como son: el dolor, el temor, la tristeza, la invalidez y el deterioro de la calidad de vida.

4.3 METODOS FARMACOECONOMICOS

Para el análisis en general de los estudios farmacoeconómicos, se parte de la siguiente razón:

$$C / E = \text{Diferencia en costos} / \text{Diferencia en resultados}$$

FIGURA 1 Relación entre costos y resultados



Los principales métodos de análisis farmacoeconómico que se utilizan en la actualidad son: (1,2)

- Análisis Costo-Beneficio
- Análisis Costo-Efectividad
- Análisis Costo-Utilidad
- Análisis Costo-Minimización
- Análisis Costo-Consecuencias

4.3.1 Análisis Costo-Beneficio (1,2,3)

Consiste principalmente en la evaluación de todos los costos y beneficios derivados de un proyecto en los cuales la diferencia en resultados se mide en unidades monetarias: pesos, dólares, etc.

Este tipo de estudios se han utilizado con éxito en la evaluación de diferentes proyectos de infraestructura como por ejemplo: la construcción de carreteras, puentes o la inversión en drenaje profundo. Su aplicación puede ser tan sencilla como determinar todos los costos inherentes a un proyecto de inversión y compararlos con los beneficios monetarios del mismo. Sin embargo, estos costos deben ser comparados en un mismo momento, ya que de acuerdo con la teoría económica del valor del dinero en el tiempo, un peso hoy no es lo mismo que un peso dentro de dos años y no solamente por el efecto de la inflación sino porque un peso hoy puede invertirse y brindar rendimientos. Es por esto que, al comparar costos y beneficios que pueden ocurrir en diferentes momentos, se debe utilizar la técnica de valor presente para hacerlos comparables.

Para determinar el costo-beneficio, se puede calcular el valor presente neto y si el resultado es positivo (> 0) el proyecto es financieramente rentable.

Otra manera de calcularlo es utilizando la razón beneficio/costo; si el resultado es positivo, el proyecto es rentable.

La aplicación de este tipo de estudios en proyectos para el cuidado de la salud no es tan sencilla debido a complicaciones en la determinación de los costos y beneficios, perspectiva del estudio, etc.

4.3.2. Análisis Costo-Efectividad (1,2,3)

Es un método para medir, identificar y comparar los costos y los resultados o consecuencias de diferentes alternativas terapéuticas o intervenciones. En estos estudios los resultados o consecuencias no se miden en términos monetarios sino en unidades naturales como: vidas salvadas, prevención de la enfermedad y mejora en la calidad de vida.

El análisis costo-efectividad se utiliza principalmente para evaluar uno o varios tratamientos o intervenciones con resultados o consecuencias similares. Por ejemplo, si el medicamento A cuesta menos y es más efectivo que el medicamento B, sin lugar a dudas el medicamento A es más costo-efectivo que el medicamento B. Sin embargo, si el medicamento A es más caro que el medicamento B pero más efectivo, la selección dependerá del valor que se le asigna a esa efectividad extra.

Ejemplo: Comparación de costo y efectividad del medicamento A contra el medicamento B. (Cuadro 1)

CUADRO 1. Comparación del costo y efectividad de dos medicamentos

Costo de A	Efectividad del medicamento A	
	Mayor a B	Menor a B
Mayor que B	X ₁	X ₂
Menor que B	X ₃	X ₄

En el ejemplo anterior, el estudio de costo-efectividad nos puede dar los resultados X₁, X₂, X₃ y X₄. Si el costo del medicamento A es menor que B y el beneficio esperado del medicamento es mayor en A que en B, como corresponde a X₃, la selección es obvia: el medicamento A es más costo-efectivo que el medicamento B. La misma interpretación se le da a X₂, donde el medicamento B es más costo-efectivo que el A.

En X₁ y X₄ la selección no es tan fácil. En X₁ el medicamento A tiene un costo mayor que B pero es más efectivo que B y viceversa en X₄. Aquí la decisión dependerá del valor que se le asigne a la efectividad extra. Si la mayor efectividad redunde en un claro incremento de la calidad de vida, es probable que el mayor costo esté justificado; sin embargo, en cualquiera de estos dos casos la decisión es subjetiva y dependerá en gran medida de la perspectiva del estudio (paciente, institución de seguridad social). El estudio se justifica en cualquiera de los casos, ya que ofrece un punto de partida más objetivo para la toma de decisiones.

Por otro lado, si se tiene un presupuesto preasignado, se buscará aquella opción que logre los mejores resultados en términos reales y que no exceda el presupuesto.

Una técnica utilizada frecuentemente en este tipo de estudios es el análisis de sensibilidad, que posibilita evaluar la robustez del resultado. En este tipo de análisis se permite a una variable (por ejemplo el costo del medicamento) fluctuar dentro de cierto rango, manteniendo todo lo demás constante y se observa si el resultado se mantiene o se revierte. El análisis de sensibilidad es muy útil para tener la certeza de que el estudio es confiable.

En resumen, el análisis costo-efectividad es un método para identificar el medio menos costoso para alcanzar un determinado resultado.

4.3.3 Análisis Costo-Utilidad (1,2)

En estos estudios se realizan simultáneamente cuantificaciones de costos y consecuencias del tratamiento. La medición de las consecuencias sobre la calidad de vida del paciente se realiza en términos no monetarios. Por ejemplo a los años de vida se les otorga un valor arbitrario no monetario en unidades de calidad de vida.

El concepto de Utilidad se refiere a la satisfacción obtenida por un individuo por el consumo de bienes y servicios, es decir que se pueden conocer las preferencias de los individuos sobre el consumo de diferentes bienes o servicios.

En las ciencias de la salud se entiende por utilidad, el valor que se le otorga a un determinado nivel de salud o al incremento en el mismo, según las preferencias del individuo o la sociedad. En este sentido, se pueden conocer las preferencias de un individuo acerca de diferentes niveles de morbilidad o discapacidad y el valor que se le otorga a los diferentes grados de mejoría en los mismos. El concepto de utilidad es muy valioso para comparar tratamientos o procedimientos que pueden producir múltiples resultados o consecuencias, por lo que a diferencia de otros estudios, se puede aplicar a la evaluación de tratamientos o programas con diferentes resultados.

El problema para llevar a cabo un análisis costo-utilidad está en la medición de la utilidad. La herramienta más empleada en el análisis costo-utilidad para medir y comparar resultados es el **índice QALY** (Quality-adjusted life-years gained), es decir son los años adicionales ajustados por la calidad de vida. Esta medida permite en un solo número, expresar las ganancias en bienestar o salud, no solo en términos de calidad sino también de cantidad. QALY integra en un solo índice la mortalidad, morbilidad y preferencias. Un funcionamiento óptimo por un año se considera como un QALY completo, por lo que si una enfermedad reduce el bienestar en una proporción X , $1 - X$ será la proporción de calidad de vida restante. De tal manera que si $X = 0$ la calidad de vida es óptima; si $X = 1$ el nivel de pérdida en calidad es equivalente a la muerte. Tanto los medicamentos como las intervenciones médicas tienen como objetivo aumentar la calidad de vida o la longevidad, por lo que el índice de QALY es la medida más adecuada para evaluarlos.

4.3.4 Análisis Costo-Minimización (1,2)

Este método de análisis se utiliza cuando se comparan dos o más medicamentos o intervenciones que clínicamente logran el mismo resultado. El costo de cada uno debe ser analizado y comparado ya que aún cuando los medicamentos o intervenciones comparados logran el mismo nivel de bienestar, los costos del tratamiento involucrado pueden ser diferentes si se consideran los costos globales.

4.3.5 Análisis Costo-Consecuencias (1,2)

En este tipo de estudios, la diferencia en resultados no se agrupa ni en años ni en calidad de vida, ni en años de vida salvados, sino que se deja tal como está, es decir, al administrar un fármaco se evitan tantos infartos, se hospitalizan tantos pacientes, hay tantos casos de angina menos, etc. En otras palabras, se dice claramente que ocurre si se usa el fármaco, no se utiliza o se administra otro. Se elabora una lista sin tratar de agrupar según la opinión personal del investigador, sino que el propio lector, el médico, el secretario de salud, etc, hacen su propia elección de acuerdo a sus propios valores y prioridades.

4.4 PASOS INVOLUCRADOS EN LA REALIZACIÓN DE UN ANÁLISIS FARMACOECONOMICO

Se consideran 10 pasos básicos para la conducción de un análisis farmacoeconómico: (1,2)

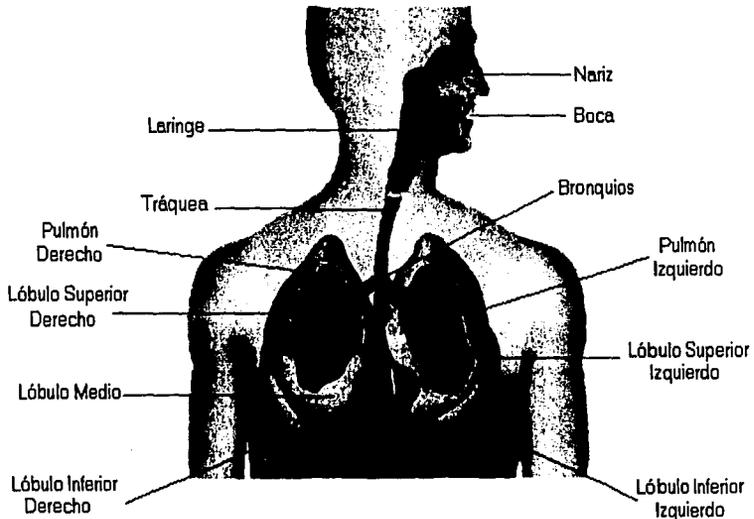
- 1. Definir el problema farmacoeconómico.** Este paso aunque parece obvio, frecuentemente no recibe la atención debida y por tanto se debe definir el problema farmacoeconómico de manera clara y concisa.
- 2. Determinar la perspectiva del estudio.** La perspectiva de la evaluación farmacoeconómica puede ser social, institucional, departamental, relacionada al paciente o puede ser una combinación de todas. El punto de vista determina el enfoque del análisis y los datos que serán requeridos.
- 3. Determinar las alternativas y resultados.** Todas las opciones del tratamiento "deseado" serán identificadas e investigadas y las alternativas deberán ser representativas de la práctica clínica habitual.

4. **Seleccionar el método farmacoeconómico apropiado.** Se debe seleccionar el método farmacoeconómico que mejor resuelva el problema. La selección básica será en términos de unidades naturales, dinero o aspectos subjetivos.
5. **Evaluar los métodos posibles y sitios de uso.** Elegir uno o más de cada uno. Establecer los objetivos generales de los estudios de farmacoeconomía y los objetivos específicos deseados. Determinar cual método es más apropiado. Elegir el tipo de sitio en que se realizará el estudio (hospital general, hospital de tercer nivel, etc.), lo cual dependerá del tipo de pacientes seleccionados.
6. **Diseño del estudio farmacoeconómico.** Determinar todos los costos directos (medicamentos, atención médica, atención de enfermería, gastos de hospital) y costos indirectos (transporte, pérdida de ganancias, asistencia familiar) que se puedan cuantificar e identificar todas las perspectivas que serán evaluadas (desde la perspectiva del paciente, de la institución, de un gobierno).
7. **Conducción del estudio farmacoeconómico.** La realización del estudio farmacoeconómico debe ser acorde a lo recomendado en la Guía de buenas prácticas clínicas. El monitoreo es tan importante en estos estudios como en cualquier otro de índole clínica.
8. **Uso de análisis de decisión.** Los análisis sobre decisión se realizan mediante el llamado *árbol de decisión*, donde el investigador puede graficar las opciones de tratamiento, los resultados y sus probabilidades. No es estrictamente necesaria una propuesta de análisis de decisión pero es deseable dado el nivel de objetividad que proporciona.
9. **Análisis e interpretación de los resultados.** Deben estimarse todas las suposiciones y advertencias sobre los datos del experimento. Se recomienda la realización de diversos análisis como los de sensibilidad. Deben describirse los grados de confianza en los resultados del experimento.
10. **Presentación de los resultados.** Las conclusiones de un análisis farmacoeconómico deben describirse con claridad, brevedad y exactitud, resumiendo los hallazgos, con sus variables críticas y sus suposiciones. Si se realizó un análisis de sensibilidad, detallar los resultados y las limitaciones del estudio. Finalmente, discutir la significancia clínica en caso de existir diferencias entre las opciones estudiadas. Los resultados deben publicarse pronto.

5. ANATOMIA Y FISIOLOGIA NORMAL DEL APARATO RESPIRATORIO

El Aparato Respiratorio está constituido por: la nariz, la faringe, la laringe, la tráquea, los bronquios, los bronquiolos y los pulmones.

FIGURA 2 Aparato Respiratorio



La función del aparato respiratorio es llevar oxígeno a los tejidos y en segundo lugar, eliminar el dióxido de carbono de los mismos.

El intercambio total de gases que se lleva a cabo entre la atmósfera, la sangre y las células se llama **Respiración**.

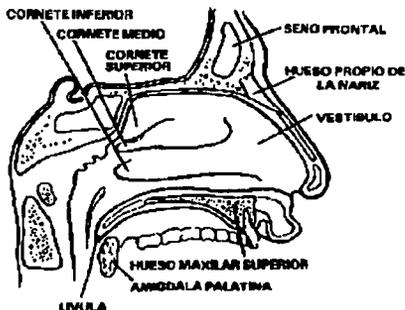
5.1 NARIZ (6,7)

La nariz está constituida por una porción externa y una porción interna que se encuentra dentro del cráneo.

La porción externa de la nariz está formada por una estructura cartilaginosa y ósea de soporte cubierta por piel y revestida por una membrana mucosa. Tiene forma piramidal y el puente de la nariz está formado por los huesos nasales que lo mantienen en una posición fija. Sobre la superficie de la nariz externa se encuentran dos aberturas llamadas narinas externas u orificios nasales.

La porción interna de la nariz es una gran cavidad en el cráneo que se encuentra debajo de éste y por arriba de la boca. En su parte anterior, la nariz interna se comunica con la nariz externa y en la parte posterior se comunica con la faringe o garganta por medio de las dos aberturas llamadas narinas internas o coanas.

FIGURA 3 Estructura de la Nariz



En la porción interna de la nariz también se localizan las cavidades o fosas nasales derecha e izquierda, las cuales están separada entre sí por el septo o tabique nasal. Cada fosa nasal está dividida en tres porciones llamadas: meato superior, medio e inferior por las conchas o cornetes.

La nariz tiene como funciones: calentar, humedecer y filtrar el aire que entra en el aparato respiratorio, recibir los estímulos olfatorios y proporcionar canales de resonancia profundos para los sonidos del lenguaje.

5.2 FARINGE (6,7)

La faringe o comúnmente llamada garganta, es un conducto común al sistema digestivo y al sistema respiratorio. Se encuentra atrás de la boca y de la nariz, arriba del esófago y se comunica con la laringe y el oído medio. Está constituida por tres porciones:

La porción más alta es la porción nasal (nasofaringe) que se encuentra atrás de la nariz y se comunica con las tubas auditivas o trompas de Eustaquio; en su porción posterior se localizan las tonsilas o amígdalas faríngeas.

La segunda porción, oral (orofaringe), se encuentra atrás de la boca y en ella se encuentran las tonsilas o amígdalas palatinas y dos tonsilas o amígdalas linguales que están en la base de la lengua.

La tercera porción, inferior o laríngea (laringofaringe), desemboca en el esófago y en la laringe.

La faringe está constituida por tejido muscular y por membrana mucosa.

La faringe sirve para conducir los alimentos y el aire y como caja de resonancia para la voz.

5.3 LARINGE (6,7)

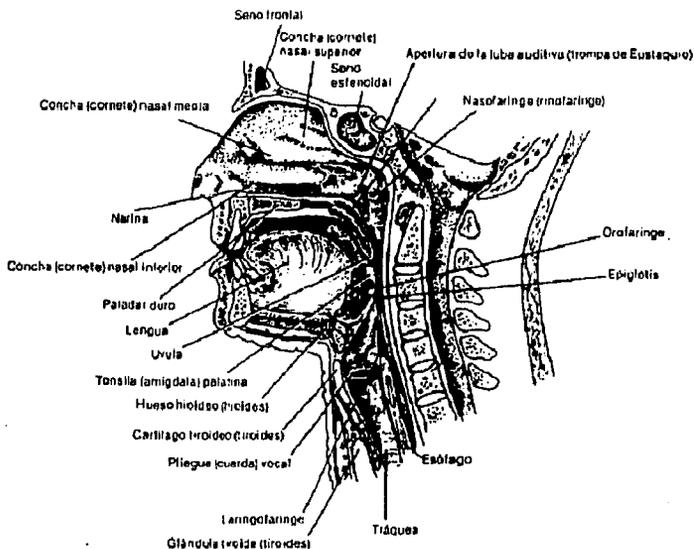
La laringe o caja de la voz, es una pequeña vía que conecta a la faringe con la tráquea. Se encuentra en la línea media del cuello hacia la parte anterior de la cuarta a la séptima vértebra cervical. Sus paredes están constituidas por cartílagos, de los cuales los más grandes son el cartílago tiroideo ("manzana de Adán"), el cartílago cricoides que tiene la forma de un anillo y el cartílago epiglotis que tiene la forma de una hoja y sirve como tapa de la laringe durante la deglución impidiendo que los alimentos pasen a la tráquea. Cuando algo pasa hacia la laringe, con excepción del aire, se origina el reflejo de la tos que intenta expeler el material extraño.

En el interior de la laringe, se distinguen dos pares de pliegues: el superior se llama pliegue vestibular (cuerda vocal falsa) y el inferior forma el pliegue vocal (cuerda vocal verdadera). Entre los pliegues vocales o cuerdas vocales verdaderas, queda un orificio llamado glotis. Los pliegues vocales están unidos por cartílago a unos músculos que los mueven; cuando el aire pasa por la laringe, al vibrar, produce sonidos cuyo tono es regulado por las cuerdas vocales verdaderas. Para producir la voz intervienen también la boca, los labios, los músculos de la cara, la lengua, la faringe, las cavidades o fosas nasales y los senos paranasales.

5.4 TRÁQUEA (6,7)

La tráquea es una vía tubular localizada en el tórax, adelante del esófago, que se comunica hacia arriba con la laringe; en su porción inferior se divide en dos ramas o bronquios. La pared de la tráquea está formada por una capa mucosa, una submucosa, una cartilaginosa y una adventicia (capa externa de tejido conectivo laxo). Sirve para conducir el aire.

FIGURA 4 Corte sagital de la cabeza mostrando el interior de las fosas nasales, Faringe, laringe y tráquea.



5.5 BRONQUIOS Y BRONQUIOLOS (6,7)

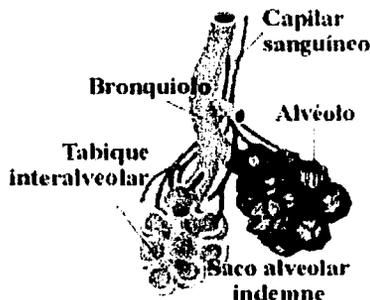
Los bronquios son ramificaciones de la tráquea y se dividen en dos: el bronquio derecho, el cual es más corto y ancho y se dirige verticalmente al pulmón derecho y el bronquio izquierdo el cual se dirige al pulmón izquierdo. Como consecuencia, los cuerpos extraños de las vías aéreas pueden entrar con más facilidad en el bronquio derecho que en el izquierdo y con frecuencia lo obstruyen.

Cuando entran en los pulmones, los bronquios se dividen en ramificaciones o bronquios más pequeños que a su vez se subdividen para formar los bronquiolos, que también se dividen hasta formar los bronquiolos terminales. Esta ramificación continua recuerda a las ramas de un árbol y por ello se le conoce en forma común, como árbol bronquial.

Los bronquios son similares a la tráquea en su constitución, pero con menor cantidad de cartílago. Los bronquiolos, conforme se van ramificando tienen menor cantidad de cartílago y mayor cantidad de músculo liso. En los bronquiolos terminales la túnica mucosa ya no tiene cilios.

La función de los bronquios es conducir el aire a través de los pulmones.

FIGURA 5 Estructura de los Bronquios

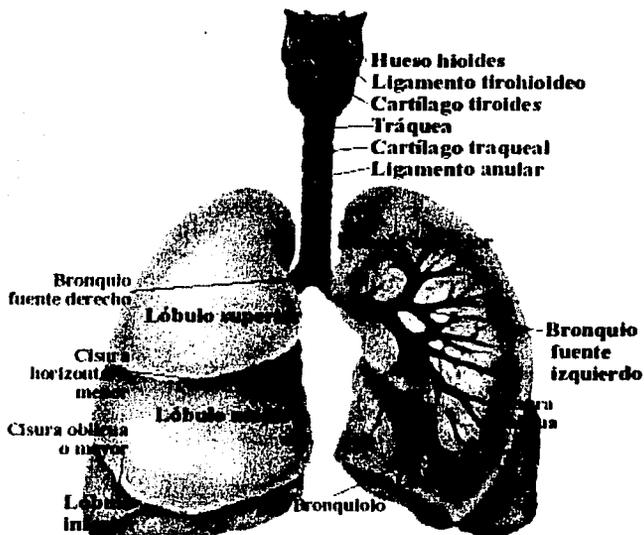


5.6 PULMONES (6,7)

Los pulmones son dos órganos localizados en el tórax que tienen la forma de un cono con su vértice superior truncado. Están separados uno del otro por el corazón y otras estructuras del mediastino. El pulmón derecho es más corto y más ancho que el pulmón izquierdo y se divide en tres lóbulos: superior, medio e inferior; en cambio, el pulmón izquierdo es más largo y angosto y se divide en dos lóbulos: superior e inferior.

Cada lóbulo se divide en lobulillos y cada uno tiene un bronquiolo terminal, un vaso linfático, una vénula y una arteriola. Cada bronquiolo terminal se divide en varios bronquiolos respiratorios, que se dividen a su vez en conductos alveolares que terminan en un conjunto de sacos alveolares rodeados por una red de vasos capilares y finalmente se encuentran los *alvéolos*.

FIGURA 6 Estructura de los Pulmones



Cada pulmón está envuelto por una membrana serosa llamada pleura compuesta por dos hojas: la hoja parietal que está unida a las paredes de la cavidad torácica y la hoja visceral que está adherida a los pulmones. Entre las dos hojas hay una pequeña cantidad de líquido lubricante que evita la fricción cuando se realizan los movimientos respiratorios. En los pulmones se lleva a cabo la respiración externa.

5.7 RESPIRACIÓN (6,7,8)

Comúnmente se considera que la respiración es el conjunto de movimientos mediante los cuales el aire entra y sale del sistema respiratorio, pero en realidad se denomina respiración al intercambio total de gases entre la atmósfera, la sangre y las células.

El propósito principal de la respiración es aportar oxígeno a las células del cuerpo y eliminar el bióxido de carbono que se produce por las actividades celulares.

Los tres procesos básicos de la respiración son: la ventilación pulmonar, la respiración externa y la respiración interna.

La **ventilación pulmonar** es el proceso por medio del cual se intercambian los gases entre la atmósfera y los alvéolos pulmonares. El aire fluye entre la atmósfera y los pulmones porque existe un gradiente de presión. La ventilación pulmonar comprende a la **inspiración** (flujo de aire hacia adentro de los pulmones) y a la **espiración** (flujo de aire hacia afuera de los pulmones) o intercambio del aire entre la atmósfera y los pulmones.

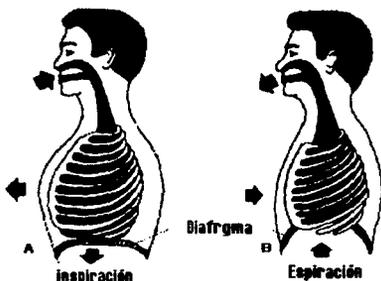
La **inspiración** es un proceso activo que se lleva a cabo por la contracción de los músculos respiratorios; el diafragma desciende y los otros músculos jalan y rotan a las costillas hacia afuera aumentando las dimensiones del tórax; la pleura visceral se adhiere a la pleura parietal y aumenta el volumen de los pulmones para dar cabida al aire.

La **espiración** es un proceso pasivo que se produce cuando los músculos respiratorios se relajan disminuyendo las dimensiones del tórax y el volumen de los pulmones, provocando así la salida del aire.

El número de respiraciones por minuto (frecuencia respiratoria) es de 16 a 20 en el adulto y en los niños es mayor. Una respiración comprende una inspiración y una espiración.

En una respiración completa circulan aproximadamente 500 ml cúbicos de aire, de los cuales 150 ml se quedan en la nariz, la faringe, la laringe, la tráquea y los bronquios; estos órganos constituyen el espacio muerto, llamado así porque esta cantidad de aire no llega a los sacos alveolares.

FIGURA 7 Fases de la Respiración



La **respiración externa** consiste en el intercambio de bióxido de carbono y oxígeno entre los sacos alveolares y la sangre. El aire inspirado contiene aproximadamente un 20% de oxígeno y el aire espirado contiene aproximadamente 16%; nuestro organismo retiene aproximadamente el 4% del aire y elimina bióxido de carbono y vapor de agua a la temperatura del cuerpo que oscila entre 36.5 y 37°C.

La **respiración interna** es el intercambio de gases entre la sangre y las células. Una vez que se ha llevado a cabo la respiración externa, la sangre regresa al corazón por las venas pulmonares que desembocan en la aurícula izquierda, pasa al ventrículo izquierdo y de aquí llega a los tejidos. El oxígeno pasa al líquido tisular y de éste a las células, de la misma manera que el bióxido de carbono pasa de las células al líquido tisular y de éste a la sangre.

Es importante recordar que la sangre no libera todo el oxígeno en los tejidos y tampoco todo el bióxido de carbono en los pulmones, porque éste es tan importante para la vida como el oxígeno, ya que es un componente indispensable del equilibrio ácido-base del plasma.

6. INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO

El Aparato Respiratorio es el sitio más común de infecciones por microorganismos patógenos. Las infecciones respiratorias altas (IRA) son responsables de más consultas médicas que cualquier otro diagnóstico. Debido a que ocurren con gran frecuencia, representan una gran carga social y económica. (9).

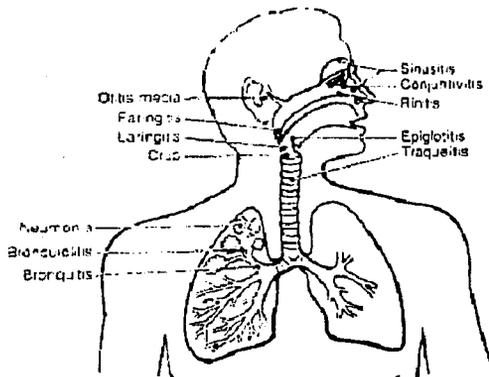
El hecho de que el aparato respiratorio se infecte con frecuencia se debe a que se encuentra en contacto directo con el medio ambiente y continuamente se encuentra expuesto a los microorganismos suspendidos en el aire que respiramos. Algunos gérmenes son altamente virulentos y pueden infectar a las personas normales, incluso en pequeñas cantidades; sin embargo la mayoría no causa infecciones a menos que otros factores interfieran en las defensas del huésped. El medio ambiente húmedo y cálido del aparato respiratorio parece constituir un lugar ideal para el crecimiento de los microorganismos.

Los microorganismos patógenos que existen en las vías respiratorias generalmente se transmiten por vía de secreciones bucales y nasales o exudados de ojos infectados, orejas infectadas o ambos. Las secreciones bucales y nasales inevitablemente contaminan la atmósfera al hablar, reír, estornudar, toser y con actividades similares que producen gotitas. (11).

Es por esto que los patógenos de las vías respiratorias y los transmitidos por el aire en general se hallan entre los más difíciles de controlar.

Las infecciones pueden localizarse en cualquier nivel del Aparato Respiratorio y la localización es una determinante mayor de las manifestaciones clínicas. (Ver figura 8).

FIGURA 8 Sitios anatómicos del Aparato Respiratorio donde se localizan frecuentemente las infecciones



Quedan incluidas también las infecciones de las conjuntivas, el oído medio y los senos paranasales porque éstas áreas se continúan con el Aparato Respiratorio y están revestidas por epitelio respiratorio. (9).

Las manifestaciones clínicas de las infecciones del Aparato Respiratorio también dependen de los agentes causales. Así, los virus son particularmente importantes en la parte superior del Aparato Respiratorio y en la mayor parte de los casos de faringitis. Las bacterias son las causas más importantes de otitis media, sinusitis, faringitis, epiglotitis bronquitis y neumonía. Los hongos y los protozoarios rara vez causan infecciones severas del Aparato Respiratorio en los individuos normales, pero son causas importantes de neumonía en los individuos inmunocomprometidos.

Entre las infecciones del Aparato Respiratorio que se presentan con más frecuencia y las cuales se describirán en el presente trabajo se encuentran: La Faringoamigdalitis, Neumonía y Bronquitis. (13,14,15,16).

ASPECTOS GENERALES DE LOS MICROORGANISMOS CAUSANTES DE INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO

Entre los principales microorganismos causantes de infecciones del Aparato Respiratorio se encuentran las bacterias y específicamente las denominadas "cocos piógenos, siendo el grupo representativo la familia de los estreptococos, por los cuales son los que se describirán en el presente trabajo

Entre las principales especies causantes de infecciones del Aparato Respiratorio, se encuentran las siguientes:

ESTREPTOCOCOS:

Streptococcus hemolyticus y especies relacionadas (llamadas frecuentemente estreptococos hemolíticos: *Streptococcus pyogenes*.

Streptococcus pneumoniae (llamado frecuentemente neumococo; en un tiempo denominado *Diplococcus pneumoniae*.

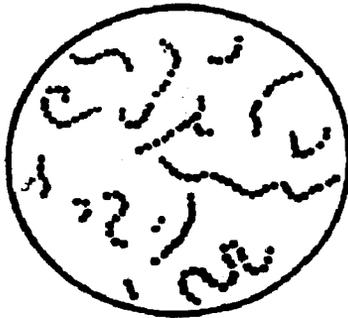
6.1 ESTREPTOCOCOS (10,11,12)

6.1.1 Morfología e identificación

Los estreptococos son microorganismos esféricos ("cocos") u ovoides, grampositivos, que miden de 0.5-1.0 μm . Presentan una disposición característica en forma de cadenas; los cocos se dividen en un plano perpendicular al eje mayor de la cadena.

Los miembros de la cadena a menudo presentan una notable apariencia de diplococos. La longitud de las cadenas varía mucho y está condicionada principalmente por factores ambientales.

FIGURA 9 *Streptococcus* típicos en un frotis



La mayor parte son catalasa negativos, no fermentan la inulina, no reducen los nitratos y no son solubles en sales biliares. Si un carbohidrato es fermentado por estreptococos, se producen grandes cantidades de ácido láctico, sin gas.

Algunos estreptococos elaboran como sustancia capsular un polisacárido comparable al que se encuentra en los neumococos. La mayoría de las cepas de los grupos A, B y C poseen cápsulas compuestas de ácido hialurónico. La pared celular del estreptococo contiene proteínas (antígenos M, T, R), carbohidratos y peptidoglucano.

6.1.2 Características del crecimiento (10,11,12)

La mayoría de los estreptococos crecen en medios sólidos formando colonias discoidales generalmente de 1 a 2 milímetros de diámetro. Las cepas capsuladas del grupo A frecuentemente dan lugar a colonias mucoides.

Los estreptococos patógenos requieren para su desarrollo medios enriquecidos con sangre, suero o líquidos tisulares y temperatura corporal (37°C). Son anaerobios facultativos y no forman esporas.

6.1.3 Resistencia (12)

Todos los estreptococos, excepto *S. faecalis*, son sensibles a 60°C por 30 minutos (pasteurización). Casi todas las especies patógenas son sensibles a un espectro de distintos antibióticos.

Los estreptococos hemolíticos del grupo A son por lo general sensibles a la penicilina y a la eritromicina.

6.1.4 Variabilidad (10,12)

Las variantes de una misma cepa de estreptococo pueden dar lugar a colonias con diferencias morfológicas; esto es particularmente marcado entre las cepas del grupo A, las cuales pueden dar lugar a colonias mate y a colonias lustrosas. Las colonias mate están formadas por microorganismos que elaboran mucha proteína M; tales organismos tienden a ser virulentos y a ser relativamente poco susceptibles a la fagocitosis de los leucocitos humanos. Las colonias lustrosas tienden a producir poca proteína M y a menudo son avirulentas.

6.1.5 Estructuras antigénicas (10,11,12)

Los estreptococos pueden ser clasificados en grupos serológicos (A-O) y algunos grupos pueden aun ser subdivididos en tipos. Se encuentran varias sustancias antigénicas como:

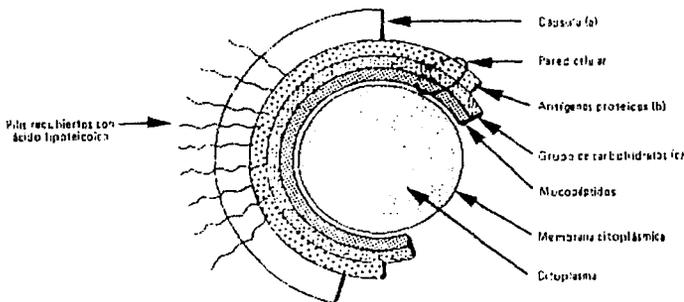
Carbohidrato C: Esta sustancia se encuentra en muchos estreptococos y proporciona la base para el agrupamiento serológico (Lancefield A-O). Los extractos del carbohidrato C con fines de "agrupamiento" de los estreptococos pueden realizarse por extracción de cultivo centrifugado con HCl caliente, ácido nítrico o con formamida o por lisis enzimática de las células del estreptococo.

Proteína M: Esta sustancia está íntimamente relacionada con la virulencia de los estreptococos del grupo A y está presente principalmente en los organismos que producen colonias aplanadas o colonias mucoides.

Sustancia T: Este antígeno no guarda relación con la virulencia de los estreptococos. Se destruye tanto por extracción ácida como por el calor y por tanto, se le puede separar de la proteína M. Se obtiene por digestión proteolítica de los estreptococos y permite la diferenciación de ciertos tipos.

Nucleoproteínas: La extracción de los estreptococos con álcalis diluidos proporciona mezclas de proteínas y algunas otras sustancias de poca especificidad serológica; se les denomina sustancias P y posiblemente formen la mayoría del cuerpo celular del estreptococo.

FIGURA 10 Estructuras antigénicas de la célula estreptocócica.



6.1.6 Toxinas y enzimas (10,11)

Más de 20 productos extracelulares antigénicos son elaborados por el grupo A de estreptococos incluyendo los siguientes:

Estreptocinasa (fibrinolisis): Es producida por muchas cepas de estreptococo β -hemolítico; provoca la transformación del plasminógeno del suero humano en plasmina, enzima proteolítica activa que digiere a la fibrina y a otras proteínas. Este proceso de digestión puede ser interferido por inhibidores no específicos presentes en el suero, así como por un anticuerpo específico, la antiestreptocinasa. La estreptocinasa se ha administrado por vía intravenosa para el tratamiento de embolias pulmonares y de trombosis venosas.

Estreptodornasa (desoxirribonucleasa estreptocócica): Es una enzima que despolimeriza al DNA. La actividad enzimática puede ser determinada midiendo la disminución de la viscosidad de soluciones conocidas de DNA.

Los exudados purulentos deben su viscosidad en gran parte a las desoxirribonucleoproteínas. Se emplean mezclas de estreptodornasa y estreptocinasa en el "desbridamiento enzimático"; dichas enzimas ayudan a fluidificar exudados y facilitan la remoción de pus y de tejido necrótico, con los que los medicamentos antimicrobianos tienen mejor acceso a las lesiones, recuperándose con mayor rapidez las superficies infectadas.

Hialuronidasa: Es una enzima que desdobra al ácido hialurónico, constituyente importante de la sustancia intercelular del tejido conjuntivo; así pues, la hialuronidasa favorece la diseminación de los microorganismos infectantes (factor de diseminación). Las hialuronidasas son antigénicas y específicas para cada bacteria o tejido del cual se obtengan. La hialuronidasa purificada se emplea en el tratamiento médico para facilitar la diseminación y la absorción de líquidos inyectados en los tejidos.

Toxina eritrogénica: Es soluble y es destruida mediante la ebullición durante una hora. Provoca el exantema que se presenta en la escarlatina. Solamente las cepas que elaboran esta toxina son capaces de causar esta enfermedad.

Esta toxina es elaborada solamente por estreptococos lisógenos. Se puede demostrar la naturaleza específica del eritema de la fiebre escarlatina por medio de la prueba de Schultz-Charlton, la cual consiste en inyectar antitoxina específica en una zona de la piel en que el eritema sea bien aparente; si dicho eritema está causado por la toxina eritrogénica de los estreptococos, el enrojecimiento se aclara y desaparece rápidamente en el área inyectada, en la cual la antitoxina ha neutralizado a la toxina.

Difosfopiridin-nucleotidasa: Algunos estreptococos elaboran y liberan al medio esta enzima la cual está relacionada con la capacidad del microorganismo para matar a los leucocitos. Proteinasas y amilasas son producidas por algunas cepas.

Hemolisinas: Muchos estreptococos son capaces de lisar a los eritrocitos in vitro en diverso grado. Característicamente, puede demostrarse la hemólisis como:

- a) Hemólisis completa o β -hemólisis: Se produce el rompimiento completo de los eritrocitos con la liberación de la hemoglobina, lo cual se manifiesta por la aparición de una zona claramente transparente, que usualmente se extiende varias veces el diámetro de la colonia.

Los estreptococos patógenos que presentan este tipo de hemólisis son: *S. pyogenes* (*estreptococos β-hemolíticos* del grupo A), algunos *S. faecalis* y todos los *S. hemolyticus*.

- b) Hemólisis parcial o α-hemólisis: Se produce la lisis incompleta de los eritrocitos, con formación de un pigmento verde, algo viscoso, en una zona estrecha que rodea a la colonia. Los estreptococos que producen este tipo de hemólisis son: *S. viridans* y algunos *S. faecalis*.
- c) Ausencia de hemólisis o comúnmente llamada gama-hemólisis. Esta característica la presentan casi todos los *S. faecalis* y casi todos los estreptococos no patógenos.

Los estreptococos β-hemolíticos del grupo A (*S. pyogenes*) producen dos hemolisinas (estreptolisinas): La estreptolisina O y la estreptolisina S.

La **estreptolisina O** es una proteína con actividad hemolítica solamente cuando está reducida (grupos -SH disponibles) y que se inactiva rápidamente cuando se oxida. Se combina cuantitativamente con la antiestreptolisina O, la cual es un anticuerpo que aparece en el hombre después de una infección por cualquier estreptococo productor de estreptolisina O; dicho anticuerpo bloquea la hemólisis por estreptolisina O y este fenómeno proporciona las bases para la determinación de la cantidad del anticuerpo.

La **estreptolisina S** es el agente responsable de las zonas de hemólisis que se producen alrededor de las colonias de estreptococos en las placas de agar-sangre. No es antigénica; sin embargo, los sueros del hombre y los animales contienen a menudo un inhibitorio específico que es independiente de los contactos que se hayan tenido con estreptococos en el pasado.

6.1.7 Clasificación (10,11,12)

Una clasificación práctica de los estreptococos se basa en los siguientes criterios:

- a) Morfología colonial y hemólisis en las placas de agar-sangre
- b) Pruebas bioquímicas y resistencia a factores físicos y químicos.
- c) Propiedades inmunológicas
- d) Características ecológicas

Las combinaciones de los criterios anteriores permiten la clasificación en dos grandes grupos:

I. Estreptococos beta hemolíticos (10,11)

En general estos estreptococos producen hemolisinas solubles que pueden identificarse rápidamente en el medio de cultivo. Estos estreptococos suelen ser encapsulados, especialmente en material infeccioso como pus, exudado o esputo.

Los estreptococos hemolíticos de tipo beta pueden dividirse por lo menos de 13 a 15 grupos serológicos (llamados frecuentemente grupos de Lancefield, debido a su descubridor), basándose en las sustancias antigénicas *hidratos de carbono* contenidas en sus paredes celulares. De este modo, las paredes celulares de todos los estreptococos del grupo A contienen cierto complejo carbohidrato distintivo de grupo, que es un antígeno común a todos; los estreptococos del grupo B contienen otro antígeno carbohidrato distintivo y así sucesivamente para los demás grupos.

La utilidad que tiene esta forma de diferenciación radica en que los estreptococos del grupo A constituyen el grupo de estreptococos que son más patógenos para el humano. Dentro de la especie representativa de este grupo se encuentra *Streptococcus pyogenes* (Estreptococo beta hemolítico del grupo A)

STREPTOCOCCUS PYOGENES (11)

Esta especie de estreptococo se encuentra entre las especies más patógenas para el humano ya que es la causante de enfermedades agudas como: faringitis y amigdalitis estreptocócica, escarlatina, erisipela, septicemia, infección de heridas, fiebre puerperal, etc.

En cuanto a su diferenciación, el *Streptococcus pyogenes* presenta las siguientes características:

Hemólisis tipo beta (agar-sangre)

Grupo A de lancefield (sustancia antigénica carbohidrato)

Tipo serológico 14 (sustancia antigénica proteína M)

Aglutinación en portaobjetos de tipo antigénicos T y R (no guardan correlación con la virulencia, como los tipos M).

Este grupo de estreptococos son sensibles al antibiótico bacitracina.

Como se mencionó en el apartado anterior cuando se habló en general de los estreptococos, éstos producen diversas toxinas extracelulares y enzimas que explican su capacidad patógena.

En el caso de *Streptococcus pyogenes* se producen la estreptolisina O y la estreptolisina S.

II. Estreptococos no beta hemolíticos (10,11,12)

Por lo general, estos presentan hemólisis alfa o parcial y otros no producen hemólisis (hemólisis gamma) en las placas de agar-sangre. Entre las especies representativas de este grupo, las cuales tienen importancia clínica se encuentran: *Streptococcus pneumoniae* (comúnmente llamados neumococos).

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE (NEUMOCOCOS) (10,11,12)

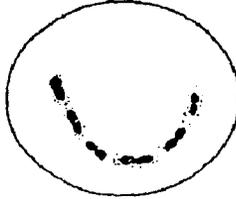
El *Streptococcus pneumoniae* o neumococo, constituye la especie de estreptococo que produce con más frecuencia la neumonía en los humanos. Este microorganismo se había clasificado anteriormente como *Micrococcus pneumoniae* o como *Diplococcus pneumoniae*.

En la actualidad se le ha agrupado en el género de los *Streptococcus* debido a sus semejanzas con dicho grupo. Debido a su importancia médica, a menudo se les trata aparte.

Morfología e identificación (10,11,12)

Los neumococos son cocos grampositivos, encapsulados, que característicamente se agrupan en parejas (diplococos), pero que a menudo pueden formar cadenas.

FIGURA 11. *Neumococos* típicos en un frotis teñido



Poseen una cápsula formada por polisacáridos que permite una fácil tipificación con antisueros específicos. Pueden ser lisados con facilidad por agentes tensoactivos como las sales biliares.

Características del crecimiento (10,11,12)

Los neumococos forman colonias pequeñas y redondas, al principio cupuliformes, que desarrollan más tarde una meseta central con bordes elevados y α -hemólisis en agar-sangre. El crecimiento se intensifica en presencia de dióxido de carbono del 5 al 10%. Son sensibles a los cambios de pH. Para su crecimiento óptimo, el pH debe estar entre 7.6 y 7.8. Se desarrollan en límites de temperatura entre 25 y 41°C, pero la temperatura óptima de crecimiento es de 37°C

La mayor parte de la energía es obtenida por la fermentación de la glucosa, fenómeno que se acompaña de una rápida producción de ácido láctico, lo cual limita el crecimiento; la neutralización intermitente con álcalis da por resultado un crecimiento masivo.

Resistencia (12)

S. pneumoniae ha sido recuperado de esputo seco después de varios meses. En los medios ordinarios de cultivo, pocas veces sobrevive más de unos cuantos días. El calor, 52°C durante 10 minutos y los desinfectantes ordinarios rápidamente lo destruyen. *S. pneumoniae* es sensible a la optoquina (clorhidrato de hidrocupreína etilica al 1:4000) y a las sales biliares (desoxicolato sódico al 2 %).

S. pneumoniae es sensible a muchos antibióticos, especialmente a las penicilinas.

Variabilidad (10)

Cualquier cultivo de neumococos contiene unos cuantos organismos incapaces de producir polisacáridos capsulares, los cuales dan lugar a colonias rugosas, las cuales tienen poco o nula virulencia. Puede lograrse que las formas rugosas predominen, haciendo crecer al cultivo en presencia de suero antipolisacárido específico de tipo.

Estructuras antigénicas (10,11,12)

Todas las cepas de *S. pneumoniae* llevan un antígeno somático específico de grupo, el polisacárido capsular (SES= sustancia específica soluble), el cual es inmunológicamente diferente para cada uno de los 85 o más serotipos existentes.

La clasificación de los 85 serotipos, basándose en los polisacáridos capsulares específicos, puede llevarse a cabo por medio de la llamada "prueba de hinchazón capsular" o "reacción de Quellung".

En esta reacción, se mezclan cierto tipo de *S. pneumoniae* con un antisuero de tipo específico (suero específico antipolisacárido) en un portaobjetos. Los anticuerpos formarán un precipitado en el borde externo de las cápsulas de las células individuales, cuando reaccionen con su correspondiente antígeno sobre la cápsula. La cápsula entonces quedará mejor y más claramente delineada y aparecerá como si se hubiera hinchado notablemente.

Esta reacción es útil para la identificación rápida y la tipificación del microorganismo, ya sea en esputo o en cultivos. Un suero polivalente que contiene anticuerpos a más de 80 tipos de neumococos ("omnisuero"), constituye un método rápido para establecer la presencia de neumococos en el esputo mediante microscopía.

Entre las infecciones del Aparato Respiratorio que se presentan con más frecuencia y que son ocasionadas por bacterias (descritas en los apartados anteriores) se encuentran: La Faringoamigdalitis, Neumonía y Bronquitis. (13,14,15,16).

INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO

6.2 FARINGOAMIGDALITIS (13,14,16)

La Faringoamigdalitis ("dolor de garganta") es una de las patologías más frecuentes de las vías respiratorias, particularmente en niños.

6.2.1 Etiología (13,14)

Se considera que el 90% o más de los casos de faringoamigdalitis es de origen viral y solo el 10% tiene etiología bacteriana primaria. Los agentes virales implicados con mayor frecuencia son rinovirus, adenovirus, virus de Epstein-Barr, Coxsackie A y herpes simple. En términos generales, estos agentes se observan más en niños menores de tres o cuatro años de edad. Por otro lado en niños de cuatro a cinco y hasta 20 años es más frecuente encontrar como agente causal a bacterias como el estreptococo, principalmente al *Streptococcus pyogenes* (*estreptococos β -hemolítico del grupo A*).

El ser humano es el huésped, reservorio, fuente y portador de estas infecciones. El mecanismo de transmisión es fundamentalmente por contacto directo. La infección se difunde generalmente por gotitas de saliva desde las vías aéreas, pero el microorganismo también puede ser transmitido por polvo o fómites o por lesiones de la piel. El periodo de incubación es variable según el agente etiológico, pero habitualmente es de unos 14 días.

6.2.2 Fisiopatología (13,14)

El resultado de la infección estreptocócica depende de la virulencia del microorganismo y de la resistencia del huésped. Los microorganismos con proteína M son más virulentos y casi todas las cepas epidémicas son M-tipificables. En presencia de gran inmunidad antibacteriana, es decir de anticuerpo a la proteína M en cuestión, el estreptococo puede no establecerse o quedar limitado a la superficie de las mucosas y la piel del huésped. Cuando la resistencia bacteriana es baja o el estreptococo es muy virulento, la colonización trae amigdalitis o impétigo y tiene complicaciones supurativas como linfadenitis o septicemia.

Si el microorganismo invasor produce grandes cantidades de toxina eritrogénica y si la inmunidad antitóxica también es baja, el paciente puede tener escarlatina.

En la faringoamigdalitis ocurre edema e hiperemia de la mucosa por implantación directa del agente patógeno; se acompaña de aumento de moco y según el agente, de pus, membranas o úlceras. Se presenta también un infiltrado difuso de neutrófilos el cual es más intenso si la infección es bacteriana.

6.2.3 Cuadro Clínico (13,14,16)

Las manifestaciones clínicas de la faringoamigdalitis estreptocócica están determinadas por la edad del paciente, su estado inmunológico, la virulencia del microorganismo y la presencia de amígdalas.

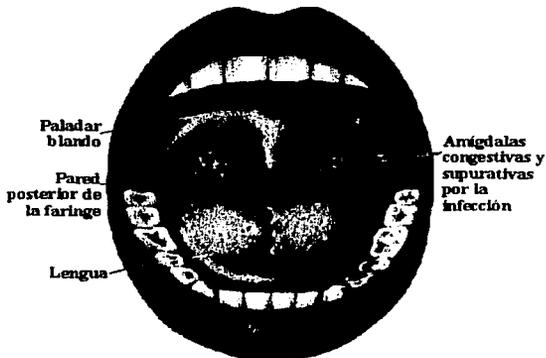
En los lactantes hay generalmente sólo una descarga nasal mucopurulenta y fiebre. Esta enfermedad, que dura más o menos una semana, no se distingue del resfrío común excepto por cultivo.

Los niños mayores, hasta unos 3 años, reaccionan a la infección con síntomas constitucionales leves como anorexia, vómitos, fiebre hasta 30-39.5°C aproximadamente y apatía.

En niños mayores y adultos, las manifestaciones clínicas de la faringoamigdalitis estreptocócica que se presentan son: fiebre elevada de 39.5 a 40°C, dolor de garganta, que se exacerba con la deglución y en ocasiones irradiado al oído, cefalea, ganglios linfáticos cervicales crecidos y dolorosos, dolor abdominal de intensidad variable, vómitos, anorexia, escalofríos, respiración bucal, dolores musculares y articulares y afectación del estado general. Las amígdalas están edematosas y se presenta un color rojo brillante que semeja a la "carne viva" en amígdalas, paladar blando, úvula y pilares amigdalinos. El aliento es fétido o rancio, la lengua blanquecina y la voz puede ser nasal. En casos severos puede observarse la presencia de membranas, indistinguibles de la difteria y adenopatías cervicales dolorosas, generalmente bilaterales.

En la faringoamigdalitis estreptocócica se debe vigilar la aparición de absceso periamigdalino o de cara lateral de cuello, sinusitis, otitis, meningitis, neumonía o sepsis.

FIGURA 12. Faringoamigdalitis



6.2.4 Diagnóstico (13,14,16)

En la faringoamigdalitis estreptocócica se observa leucocitosis, con aumento de los neutrófilos, así como un aumento de la velocidad de sedimentación eritrocítica. La orina a menudo contiene proteínas y unos cuantos eritrocitos. Los cultivos de la faringe dan grandes cantidades de estreptococos beta hemolíticos del grupo A (95 % son inhibidos por un disco con bacitracina).

En 1-3 semanas después de la iniciación de la infección de la infección hay elevación del título de anticuerpos, particularmente a estreptolisina O, hialuronidasa, estreptocinasa, desoxirribonucleasa y a otros antígenos estreptocócicos. El título elevado de anticuerpos puede persistir durante meses después de la infección.

6.2.5 Tratamiento (13,14,16,19)

Entre las medidas generales para aliviar los síntomas se encuentran: reposo, ingestión abundante de líquidos, dieta blanda, gargarismos con solución salina caliente, administración de analgésicos antipiréticos del tipo de la aspirina o acetaminofén en dosis de 50 y 75 mg/Kg, respectivamente.

En cuanto al tratamiento farmacológico de la faringoamigdalitis estreptocócica, el antibiótico de elección es la penicilina G benzatínica, (1.2 millones U.I. en mayores de 12 años y 600,000 U.I. en niños) por vía IM en una sola dosis. También puede utilizarse la penicilina G procainica (400,000 U.I. en niños menores de 6 años o con menos de 25 Kg de peso y 800,000 U.I. en niños mayores), cada 24 horas por vía IM, durante 10 días.

6.3 NEUMONÍA (13,14,15,16)

Se llama Neumonía a la inflamación del parénquima pulmonar, la que ocasiona principalmente exudado alveolar debido a la presencia de bacterias patógenas.

6.3.1 Etiología (13,14,15,16)

Los agentes etiológicos más comunes son los "cocos piógenos" como: *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), *Streptococcus hemolyticus* y *Staphylococcus aureus*. De estos agentes, el neumococo es el más importante, causando el 80% de todas las neumonías bacterianas.

La neumonía puede ser causada por bacterias, virus y Mycoplasma, aunque también puede ser ocasionada por agentes físicos o químicos como las producidas por inhalación de humo o aire caliente o por aspiración de jugo gástrico ácido.

Entre los factores predisponentes de la neumonía se encuentran: enfermedades respiratorias virales, desnutrición, exposición prolongada al frío, intoxicación alcohólica, obstrucción bronquial, tabaquismo y enfermedades que disminuyen la resistencia del individuo.

6.3.2 Fisiopatología (10,13,14)

Los neumococos producen enfermedad por su capacidad de multiplicación en los tejidos; no producen toxinas de significación. La virulencia del microorganismo es función de su cápsula, la cual previene o retarda la ingestión de células encapsuladas por los fagocitos. Un suero que contenga anticuerpos contra el polisacárido específico de tipo (SES) protege contra la infección; si tal suero es absorbido con SES, se pierde su poder protector.

La infección pulmonar se puede presentar en uno o más lóbulos (neumonía lobar) o ser de distribución diseminada. Las lesiones provocadas por la infección neumocócica son principalmente exudado inflamatorio que llena los alveolos, muy cargado de eritrocitos en fases iniciales, después con más leucocitos polimorfonucleares, lo cual da por resultado la consolidación de porciones del pulmón; éste exudado es rico en neumococos. Las paredes alveolares permanecen intactas durante la infección. Más tarde, las células mononucleares fagocitan activamente los desechos y la fase líquida se reabsorbe gradualmente; los neumococos son ingeridos por los fagocitos y digeridos intracelularmente.

6.3.3 Cuadro Clínico (13,14,15,16)

La sintomatología es de inicio brusco, con escalofríos intensos, fiebre elevada, dolor torácico desgarrante, (intensificado por la respiración y algunas veces referido al hombro, al abdomen o al costado), tos dolorosa por irritación pleural, en un principio seca, después con esputo herrumbroso o hemoptoico, que puede evolucionar a mucopurulento.

A la exploración física, se observa un paciente febril, disneico, con taquicardia, sudoroso y con dolor. La respiración es gruñente, con aleteo nasal y usualmente el paciente se tiende en la cama sobre el lado afectado, en un intento de comprimir el tórax. Son muy frecuentes las lesiones faciales de herpes simple asociadas.

Al principio, en el lado afectado, los movimientos respiratorios están disminuidos, los ruidos respiratorios suprimidos y se pueden escuchar estertores finos inspiratorios. Después aparecen los signos clásicos de la consolidación (ausencia de sonidos respiratorios, etc.)

6.3.4 Diagnóstico (13,14,15,16)

Se extrae sangre para cultivo y se obtiene esputo para la demostración de neumococos en frotis y cultivo.

En el 15-25% de los casos iniciales de la enfermedad, los hemocultivos son positivos para neumococo. En sangre periférica hay leucocitosis. El esputo debe ser examinado por tinción de Gram y por cultivo. En los frotis, la presencia de abundantes células epiteliales escamosas sugiere una fuerte contaminación con saliva. El esputo típico de la neumonía neumocócica contiene muchos eritrocitos y leucocitos polimorfonucleares y muchos neumococos.

Se debe hacer también la prueba de hinchazón de cápsula, utilizando esputo fresco emulsionado y mezclado con antisuero, prueba que sirve para la identificación y tipificación de los neumococos.

En un principio pueden no existir datos radiológicos o puede observarse solamente una leve opacidad a través de la zona pulmonar afectada. Posteriormente, se define bien la consolidación, ya sea lobar o diseminada. Durante el periodo de resolución de la consolidación que puede requerir de 8-10 semanas, pueden aparecer zonas radiográfico-transparentes que indican "seudocavitación".

6.3.5 Tratamiento (13,14,15,16)

En todos los casos, el tratamiento debe ir dirigido a cumplir con los siguientes postulados:

- Mantener en buen estado las condiciones generales del paciente.
- Tratar la causa de la neumonía
- Tratar la sintomatología local y general
- Evitar las complicaciones respiratorias y extrarrespiratorias.

El tratamiento de sostén consiste en mantener al paciente en reposo completo, en cama o en un sillón cómodo que favorezca la respiración y en una habitación bien ventilada con temperatura fresca estable.

La hidratación del paciente es fundamental, para asegurar que pueda expectorar fácilmente. La alimentación debe ser sencilla, de fácil digestión, con suficiente aporte calórico y vitamínico.

En cuanto al tratamiento farmacológico, las dosis y vías de administración de los agentes antimicrobianos están determinadas por la gravedad clínica de la enfermedad, la presencia de signos de pronóstico desfavorable y de complicaciones.

La penicilina G acuosa es el medicamento de elección. Generalmente se utiliza la penicilina G procaínica por vía IM, en dosis de 1.2 a 1.6 millones de U.I. en 24 hrs.

Solo hasta haber obtenido una respuesta satisfactoria a la penicilina por vía parenteral, se puede pasar a la vía oral, utilizando penicilina V en dosis de 400,000 U.I. cada 4 a 6 hrs.

6.4 BRONQUITIS (13,15,16,17,18)

La Bronquitis es una de las enfermedades más frecuentes del Aparato Respiratorio. Es una respuesta inflamatoria de la mucosa bronquial a diversos agresores.

De acuerdo a su duración y a la exacerbación de la sintomatología, la bronquitis se clasifica en:

- Bronquitis Aguda
- Bronquitis Crónica

6.4.1 Etiología (13,15,16)

La **Bronquitis Aguda** se presentan como una complicación de una infección viral de las vías aéreas superiores, la mayoría de las cuales son causadas por virus del tipo de adenovirus, influenza, parainfluenza y respiratorio sincitial. La presencia de una infección viral facilita la infección bacteriana.

Entre las bacterias que con mayor frecuencia se aislan se encuentran: *Staphylococcus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*.

Asimismo, la Bronquitis aguda, también puede ser ocasionada por otros factores como: aspiración de secreciones faríngeas o de irritantes como el jugo gástrico, así como la inhalación de polvos o gases.

La **Bronquitis Crónica** constituye una de las formas más comunes de enfermedad pulmonar pulmonar obstructiva crónica.

La Bronquitis Crónica es una enfermedad infecciosa que se caracteriza por la hipersecreción de moco. Se define como la presencia de tos con expectoración la mayoría de los días de por lo menos durante 3 meses al año y por 2 años sucesivos o más, debiendo excluir otros procesos que puedan dar síntomas similares.

El factor etiológico más importante en la bronquitis crónica es el hábito de fumar y la relación de la incidencia de la bronquitis está en relación directa con la duración e intensidad de este hábito. Asimismo, la bronquitis crónica es el resultado de una infección ya sea por virus, bacterias o ambos. Entre las bacterias se encuentran *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*.

Otros factores que pueden causar la bronquitis crónica son: la contaminación ambiental, cambios climatológicos, factores genéticos, presencia de otras enfermedades crónicas previas como: sinusitis, deformidad nasal interna, faringitis crónica.

6.4.2 Fisiopatología (13,15,16)

En la **Bronquitis Aguda** las principales lesiones que se presentan en los bronquios son edema de la mucosa bronquial, hipertrofia e hipersecreción de las glándulas mucosas y lesión del epitelio bronquial. Los cambios histológicos incluyen edema, infiltración por polimorfonucleares, descamación celular y necrosis.

En la **Bronquitis Crónica** las alteraciones patológicas más frecuentes que se presentan son la hiperplasia e hipertrofia de las glándulas de la mucosa bronquial, hiperplasia de células caliciformes, producción excesiva de moco, engrosamiento y distorsión de las vías periféricas y cuando hay infección, infiltración de células inflamatorias, edema y dilatación de capilares.

6.4.3 Cuadro Clínico (13,15,16)

El cuadro clínico que se presenta en la **Bronquitis Aguda**, se asocia frecuentemente con síntomas generales de infección viral como: mialgias, dolor retroocular, cefalea, astenia, adinamia y estornudos. El cuadro bronquial se caracteriza por tos (por accesos o continua), al principio seca y posteriormente con expectoración mucosa, mucopurulenta o francamente purulenta, propia de una infección bacteriana, dolor retrosternal, dificultad respiratoria, que puede acompañarse de sibilancias. En caso de existir una infección bacteriana severa, se presenta fiebre.

A la exploración física, el dato más importante es la presencia de secreciones bronquiales manifestadas por estertores bronquiales que se modifican con la tos.

Las manifestaciones características de la **Bronquitis Crónica**, son tos y producción de esputo crónicas. La enfermedad se observa más comúnmente en hombres entre la quinta y sexta décadas de la vida. El inicio del padecimiento suele ser insidioso y con síntomas leves; la tos y la expectoración son de predominio matutino y conforme avanza la enfermedad se hacen continuas, siendo la expectoración blanca, adherente o de aspecto grisáceo. Las exacerbaciones bronquiales se presentan generalmente en invierno, ya sea por una infección de vías aéreas superiores o por efecto de la contaminación ambiental y los cambios de temperatura o humedad. Gradualmente aumentan la tos y la producción de esputo y se presentan síntomas de disnea al hacer ejercicio.

A medida que progresa la enfermedad, la evolución del paciente suele caracterizarse por crisis recurrentes de insuficiencia respiratoria aguda que resulta de exacerbaciones infecciosas (producidas por bacterias) de la bronquitis. Clínicamente, éstas se manifiestan por aumento de la tos, cambio del esputo de claro y mucoso a purulento, fiebre, disnea y grados variables de sufrimiento respiratorio, pudiendo sobrevenir la insuficiencia respiratoria.

Son frecuentes los signos y síntomas de cor pulmonale y se exagera junto con los episodios de insuficiencia respiratoria aguda, los cuales pueden dar lugar a la intubación del paciente y a la necesidad de que reciba una asistencia ventilatoria casi constante.

Dependiendo de la etapa en la cual se examina al paciente, pueden variar los datos físicos. Durante periodos relativamente tranquilos, el único dato puede ser el aumento del diámetro anteroposterior del tórax, hiperresonancia a la percusión, fase espiratoria prolongada, ronquidos y estertores ásperos a medianos difusos, así como jaeo. Más tarde, el paciente puede tener los síntomas y signos de la hipertensión pulmonar y la insuficiencia ventricular derecha, es decir, aumento de la intensidad del segundo ruido cardíaco, edema, hepatomegalia y ascitis. Estos pacientes comúnmente tienen un aspecto plétórico que se debe a policitemia secundaria.

FIGURA 13 Cuadro Clínico de la Bronquitis Crónica



6.4.4 Diagnóstico (13,15,16)

El esputo debe ser examinado por tinción de Gram y por cultivo con antibiograma. El cultivo de esputo a menudo muestra presencia de *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. La biometría hemática muestra policitemia consecutiva a la hipoxemia. En caso de infección existe leucocitosis con neutrofilia.

En la **Bronquitis Crónica** el análisis de gases en sangre arterial muestran hipoxemia con retención de CO_2 y acidosis respiratoria. Cuando el paciente tiene retención crónica de CO_2 , también estarán elevadas las cifras de bicarbonato sérico y sólo habrá un grado leve de acidemia. Los estudios de funcionamiento pulmonar de manera uniforme demuestran obstrucción al flujo de aire espiratorio. Existe aumento de la distensibilidad y disminución de la elasticidad pulmonar.

El diagnóstico debe completarse con el estudio radiológico con placa simple de tórax posteroanterior y lateral. En la bronquitis crónica el proceso suele ser bilateral y caracterizado por opacidades moteadas micro y macronodulares en las regiones basales, hiliares y parahiliares y dilatación de la rama derecha de la arteria pulmonar debido a hipertensión pulmonar.

6.4.5 Tratamiento (13,15,16,17,18)

En el caso de la **Bronquitis Aguda**, cuando la infección es de tipo viral, el tratamiento incluye reposo, analgésicos y abundantes líquidos. En caso de infección bacteriana agregada se pueden administrar antibióticos como la eritromicina, 2 g diarios; ampicilina, 500 mg a 1 g cada 8 horas o algún otro según el criterio médico o antibiograma. Si existe espasmo bronquial podrá utilizarse un broncodilatador del tipo del salbutamol o la terbutalina por vía bucal.

El tratamiento de la **Bronquitis Crónica** puede dividirse en dos fases:

- a) Tratamiento a largo plazo
- b) Manejo de las exacerbaciones

El tratamiento a largo plazo implica suprimir o disminuir hasta donde sea posible los factores desencadenantes, entre ellos el hábito tabáquico principalmente, así como la exposición a polvos industriales, alérgenos o aire contaminado.

Algunos autores recomiendan el uso de antibióticos en forma profiláctica con objeto de disminuir el número de exacerbaciones, su severidad y duración. Los más utilizados son la ampicilina y la tetraciclina en dosis de 1g diario por una semana al mes durante los meses en los cuales son más frecuentes las exacerbaciones.

Ante la presencia de datos de infección, deberá iniciarse el tratamiento con antimicrobianos, en dosis altas y por tiempo prolongado, hasta lograr el control de la exacerbación. El medicamento de elección es la ampicilina, 250 a 500 mg cada 6 horas o la eritromicina, 500 mg cada 6 horas durante 5-7 días.

Debido a que muchos de estos pacientes muestran grados variables de broncospasmo crónico, puede requerirse de la administración crónica con broncodilatadores. El medicamento de elección es la aminofilina oral en dosisaciones suficientes para alcanzar concentraciones séricas de teofilina de 10-20 µg/ml (dosificación común de 250-500 mg 4 veces al día o 200 mg de preparaciones de acción prolongada 2 veces al día). En el tratamiento crónico de estos pacientes también pueden ser útiles los broncodilatadores inhalados. La dosificación acostumbrada es de 2 a 3 pulverizaciones 4 veces al día. En el tratamiento crónico suelen ser útiles los agentes simpaticomiméticos beta agonistas como la terbutalina, 2.5 a 5 mg 3 veces al día o metaproterenol, 10 a 20 mg 3 veces al día.

El uso de corticosteroides es controvertido debido a sus efectos colaterales ya que al ser inmunosupresores facilitan las infecciones repetidas.

Otro punto importante del tratamiento de los pacientes es la fisioterapia y la rehabilitación. Es necesario establecer un programa de higiene bronquial a base de ejercicios respiratorios, drenaje postural y percusión torácica. La administración de oxígeno con aparatos de presión positiva favorece la movilización de secreciones y es un medio para la aplicación de medicamentos, si embargo no debe utilizarse en forma sistemática en el enfermo no hospitalizado, ya que su empleo debe ser supervisado por el especialista.

Debe ingerirse agua suficiente para ayudar a la expectoración. Entre los expectorantes más utilizados se encuentran el cloruro de amonio, bicarbonatos y el guayacolato de glicerilo. De los mucolíticos el que más se usa actualmente es la bromhexina. No deberán usarse antitusígenos.

7. EPIDEMIOLOGIA DE LAS PRINCIPALES INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO EN MEXICO

Las enfermedades infecciosas son una de las causas más importantes de mortalidad a nivel mundial.

En México, dentro del escenario de la transición epidemiológica, el perfil global de salud no es uniforme a lo largo del país. Se habla de una transición epidemiológica debido a que en la actualidad la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades del metabolismo, es decir, las llamadas crónico-degenerativas, ocupan los primeros lugares como causa de muerte en la población general y coexisten con algunas enfermedades infecciosas, debido a la polarización epidemiológica de la sociedad, en la cual los estratos con mejores condiciones socioeconómicas y culturales presentan una mortalidad mayor por enfermedades crónico-degenerativas y accidentes, mientras que en los grupos más pobres, las principales causas de muerte siguen siendo las enfermedades infecciosas y la desnutrición. (21).

En este contexto, las infecciones respiratorias agudas (IRA) han disminuido su importancia como causa de muerte en la población general, aunque todavía representan un problema importante de salud pública por el impacto que tienen sobre los servicios de salud, las incapacidades, secuelas y muerte que producen sobre todo en los grupos etarios extremos de la vida.

Dentro de esta transición, también se ha originado un incremento en la contaminación ambiental cada vez más alarmante, sobre todo en las grandes urbes. Este problema trae como resultado la exposición de la población a una serie de agentes (químicos, físicos, biológicos).

Diferentes estudios tanto epidemiológicos, como toxicológicos ponen de manifiesto la relación existente entre el grado de contaminación del aire ambiental y las alteraciones a nivel del Sistema Respiratorio. Se ha observado que una exposición a diferentes contaminantes del aire ambiental puede resultar en una disminución de la actividad fagocitaria de los macrófagos alveolares, dejando como consecuencia una mayor susceptibilidad a la infección, sobre todo en los grupos de alto riesgo.

De la misma forma se aprecia que la inflamación del tracto respiratorio favorece el desarrollo de infecciones respiratorias agudas. De ahí que, actualmente, el problema de la contaminación ambiental sea considerado como un problema de salud pública ya que el aire exterior es un recurso comunitario y por lo tanto todos los ciudadanos están potencialmente expuestos.

México, al igual que otros países del continente americano, presenta condiciones favorables para la elevada morbilidad y mortalidad por IRA. Entre ellas se incluyen la elevada proporción de analfabetismo (instrucción sanitaria), el hacinamiento y la vivienda inadecuada particularmente en las zonas suburbanas y rurales. Otros factores muy importantes incluyen la concentración del 65% de los habitantes del país en unas cuantas ciudades, la dispersión de la población rural en más de 150,000 localidades con menos de 500 habitantes, las amplias y constantes variaciones económicas y sociales en el ámbito regional, las elevadas tasas de desempleo y la desnutrición en los menores de cinco años.

Adicionalmente deben considerarse otros factores como la intensa contaminación ambiental por gases, polvo y material de origen biológico generada en las grandes ciudades por desechos industriales y domésticos, la combustión de la gasolina y/o diesel por los vehículos de motor.

Las IRA se presentan en todas las edades, aunque su frecuencia y gravedad es mayor entre los menores de cinco años y los mayores de 65. La relación entre el agente etiológico y el cuadro clínico no es específica; la gravedad depende de la localización del padecimiento, la extensión de las lesiones, la resistencia del individuo y la virulencia del agente.

Los agentes relacionados con las IRA son múltiples, pero se considera que predominan los virus hasta en el 95% de los casos, en particular en los padecimientos que se localizan en las vías respiratorias superiores.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informó que de acuerdo con los resultados sobre la etiología de las neumonías y sobre la prevalencia de portadores de bacterias patógenas en la nasofaringe, en los países subdesarrollados se identifica un mayor peso de las bacterias dentro de la etiología de los cuadros neumónicos agudos.

En México los virus que se han encontrado con mayor frecuencia son: el virus Sincicial respiratorio, Adenovirus, Parainfluenza B y el de la Influenza A y entre las bacterias el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae* no tipificable.

Los factores de riesgo relacionados con las IRA incluyen: edades extremas, bajo peso al nacer, esquema incompleto de inmunizaciones y estados patológicos previos.

Las IRA ocuparon en México el primer lugar dentro de las diez principales causas de morbilidad durante el periodo de 1990-1995, tanto para la población en general como por grupo de edad. (21).

De acuerdo a los resultados en la Encuesta Nacional de Salud (ENS), se estima que en México ocurren aproximadamente 280 millones de episodios de IRA al año, de los cuales se sabe que la incidencia en menores de un año es de cinco episodios de IRA al año; en niños de 1 a 4 años es de siete episodios al año, mientras que en los niños de 5 a 14 años es de cuatro episodios al año. Los individuos de 15 a 64 años presentan tres episodios al año y los de 65 años y más, dos episodios. Estos cálculos se basan en la prevalencia de IRA por grupo de edad informada en la ENS y su corrección por estacionalidad. Asimismo, la tasa de morbilidad por IRA muestra diferencias importantes en los grupos de edad, ya que ésta es cinco veces mayor en comparación con la tasa de la población general en menores de un año y del triple en preescolares. (21, 23)

Por otro lado, se ha observado que las tasas de mortalidad por IRA, incluyendo neumonía e influenza, han disminuido considerablemente. Sin embargo, todavía en 1996, ocuparon el segundo lugar como causa de muerte en los menores de cinco años y fueron responsables del 14% de las defunciones registradas en este grupo de edad. Entre los niños menores de cinco años, los menores de doce meses tienen mayor riesgo de morir por estos padecimientos por lo que este grupo etáreo concentra el 80% de las defunciones. (21,23). (Ver cuadros 2 y 3)

CUADRO 2. Tasas de mortalidad por Infecciones Respiratorias Agudas en menores de cinco años

**MORTALIDAD POR INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS* EN MENORES DE CINCO AÑOS, SEGÚN GRUPO DE EDAD
MÉXICO 1990 - 1996**

AÑO	< 1 AÑO		1 - 4 AÑOS		< 5 AÑOS	
	DEFUNCIONES	TASA ¹	DEFUNCIONES	TASA ¹	DEFUNCIONES	TASA ¹
1990	10,122	370.0	2,785	32.7	12,907	115.7
1991	8,594	311.8	1,651	19.4	10,245	91.8
1992	8,127	290.5	1,470	17.2	9,597	86.0
1993	6,996	246.4	1,614	18.9	8,610	77.2
1994	7,687	264.7	1,669	18.8	9,356	84.0
1995	6,955	252.9	1,694	19.8	8,649	77.8
1996	6,647	245.5	1,498	16.9	8,145	73.4

* Incluye Neumonía e Influenzae

¹ Tasa por 100,000 nacidos vivos registrados

² Tasa por 100,000 habitantes del grupo de edad

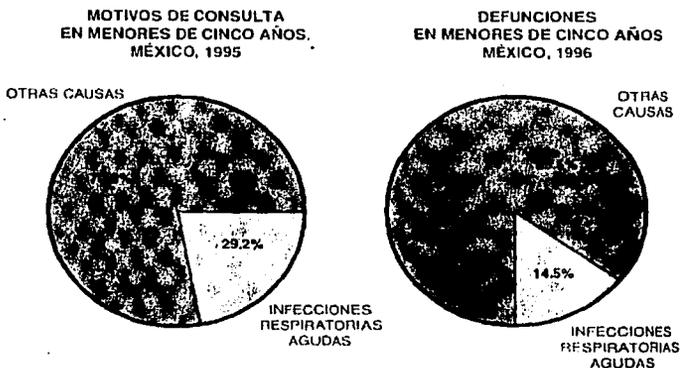
Fuente: Dirección General de Estadística e Informática S.S.A.

CUADRO 3. Defunciones por Infecciones Respiratorias Agudas en menores de cinco años

**DEFUNCIONES POR INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS
EN MENORES DE CINCO AÑOS,
MÉXICO 1996**

CAUSA	GRUPO DE EDAD					
	< 1 AÑO		1 - 4 AÑOS		< 5 AÑOS	
	DEFUNCIONES	%	DEFUNCIONES	%	DEFUNCIONES	%
NEUMONÍA	5,770	87%	1,302	87%	7,072	87%
OTRAS I.R.A.	877	13%	196	13%	1,073	13%
TOTAL	6,647	100%	1,498	100%	8,145	100%

FIGURA 14. Porcentaje de causa de consultas médicas y de defunciones por Infecciones Respiratorias Agudas en menores de cinco años



Fuente: Sistemas Institucionales de Información, IMSS, ISSSTE Y SSA, 1995

Fuente: Dirección General de Estadística e Informática, S.S.A.

En 1990 se registraron 12,907 defunciones por IRA con una tasa de 115.7 X 100,000 menores de cinco años mientras que de acuerdo al informe preliminar PRONACED-IRA, en 1996 ocurrieron 7,616 defunciones con tasa de 68.9 X 100,000 menores de cinco años, lo que representa una reducción del 11.9% en el número de defunciones y de 11.7% en la tasa. (25).

En 1995 la neumonía e influenza representaron la tercera causa de defunción, en menores de un año (tasa de 217.2 X 100,000 nacidos vivos registrados), la segunda causa en niños de 1 a 4 años (tasa de 16.4 X 100,000 habitantes de 1 a 4 años) y la quinta causa en mayores de 65 años (tasa de 224.6 X 100,000 habitantes de 65 años y más). (24).

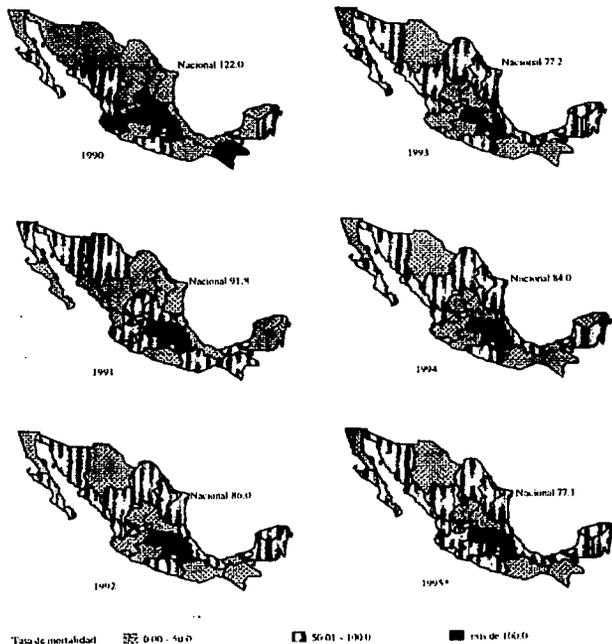
De acuerdo a los datos notificados, la tasa de mortalidad por IRA durante los últimos 10 años en los niños menores de cinco años se redujo prácticamente en un 50%, ya que para 1980 se notificaron 24,994 defunciones con una tasa de 235.6 X 100,000 habitantes.

Para el año de 1990 se notificaron 12,907 defunciones con una tasa de 115.7 X 100,000 habitantes y para 1996 se reportaron 7,616 defunciones por IRA con una tasa del 68.9 X 100,000 habitantes. En los menores de un año la tasa ha descendido de 635.8 X 100,000 nacidos vivos registrados en 1982 a 290.5 X 100,000 nacidos vivos registrados en 1992 y a 245.4 X 100,000 nacidos vivos registrados en 1995. (26)

Como se puede observar, la tasa de defunción por IRA en este grupo de edad disminuyó considerablemente hasta 1992, pero se ha mantenido estable de 1992 a 1996. En cuanto al grupo de 1 a 4 años se observa una tasa de 54.5 X 100,000 habitantes en 1980, la cual disminuye considerablemente a 16.5 X 100,000 habitantes para el año de 1992, pero posteriormente aumenta a 16.9 X 100,000 habitantes para el año de 1996. (26).

Las tasas de mortalidad infantil y preescolar por IRA por entidades federativas muestran una variabilidad importante que, podría ser el reflejo de la pobreza extrema en el área afectada, o de una subnotificación secundaria a las diferencias en la distribución de la cobertura de servicios de salud. De esta forma, durante 1994 y 1995 se registró un incremento en el número de defunciones por IRA en 11 entidades de la República Mexicana. Aguascalientes con tasas de 43.5 vs 52.0 X 100,000 menores de cinco años para 1994 y 1995, respectivamente; Baja California (64.9 vs 70.0); Distrito Federal (16.7 vs 18.6); Guanajuato (112.5 vs 113.9); Guerrero (29.8 vs 31.0); Morelos (40.9 vs 53.0); Nayarit (20.2 vs 23.3); Oaxaca (94.8 vs 97.4); Sinaloa (16.8 vs 32.8); Chiapas (99.3 vs 99.9) y Durango (16.7 vs 18.6). (24,25,26).

FIGURA 15. Tasa de mortalidad por Infecciones Respiratorias Agudas en menores de cinco años, 1990-1995. Tasa X 100,000 habitantes



Información preliminar del PRONACED-IRA, enero-junio.

En México, se han desarrollado varias acciones para disminuir la mortalidad secundaria a las IRA mediante el establecimiento de programas nacionales de prevención y control.

En 1995 se publica la Norma Oficial Mexicana para la Prevención de las IRA. Debido a los logros alcanzados, actualmente la prevención y control de las IRA forma parte del Programa de Atención a la Salud del Niño, coordinado por el Consejo Nacional de Vacunación.

Se han implementado programas de educación para la salud (EPS) como una estrategia conceptual del Programa de Promoción de la Salud donde se fija la meta de "Salud para todos en el año 2000" Dicho programa consiste en "proporcionar a los pueblos los medios necesarios para mejorar su salud y ejercer un mayor control sobre la misma" cuenta con seis componentes y las infecciones respiratorias se encuentran dentro del componente de *Salud Familiar* y, en forma particular en el subcomponente *La salud empieza en casa*, donde se abordan temáticas relacionadas con el crecimiento y desarrollo infantil, vacunación, así como con padecimientos que afectan a los infantes como diarreas e infecciones respiratorias.

Por otra parte, con base en diversos estudios promovidos por la OMS en los que se demostró que, con tratamiento oportuno y una terapéutica antimicrobiana eficaz, es posible reducir hasta un 80% la mortalidad por neumonías en los niños menores de cinco años, las acciones del Estado para la prevención y control de las IRA en los niños se centraron en el diagnóstico temprano de la neumonía y el tratamiento oportuno de la misma con antibióticos, con lo cual se ha contribuido a la disminución de la mortalidad por neumonía.

Asimismo algunas instituciones como el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) y el Centro de Investigaciones Sobre Enfermedades Infecciosas (CISEI) llevan a cabo estudios para contribuir a la atención de prioridades nacionales de salud por medio del desarrollo y realización de estudios integrales sobre enfermedades infecciosas desarrollando nuevos procedimientos de diagnóstico y control de las mismas. Estos estudios incluyen las bases moleculares de la relación hospedero-parásito, estudios clínicos y epidemiológicos de las enfermedades infecciosas prioritarias así como desarrollo y ensayos poblacionales de nuevas tecnologías preventivas, diagnósticas y terapéuticas.

8. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LAS INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO

Debido a que las infecciones del Aparato Respiratorio son causadas en muchas ocasiones por bacterias, los medicamentos empleados en el tratamiento de las mismas son los Antibacterianos.

8.1 ANTIBACTERIANOS (27,29)

Los agentes antibacterianos pueden definirse como sustancias químicas producidas por diferentes especies de microorganismos o en forma sintética, los cuales son capaces de destruir o detener el crecimiento de las bacterias. Un agente antibacteriano ideal debe presentar toxicidad selectiva, es decir que tiene que ser dañino para las bacterias, pero no para el huésped.

8.2 CLASIFICACION (27)

Los agentes antibacterianos pueden ser clasificados en diferentes grupos de acuerdo al criterio de selección como: origen, efecto antimicrobiano, espectro de actividad, mecanismo de acción.

8.2.1 De acuerdo a su origen (27)

De acuerdo a su origen, los agentes antibacterianos se clasifican en:

A) Naturales o Biológicos

Son aquellos antibacterianos que son obtenidos a partir de microorganismos como bacterias (*Bacillus*, *Streptomyces*) u hongos (*Penicillium*, *cefalosporium*). Entre estos agentes se encuentran los β -lactámicos como las Penicilinas y las Cefalosporinas.

B) Sintéticos

Son aquellos antibacterianos que se obtienen totalmente por procesos de síntesis química. Entre estos se encuentran las sulfonamidas.

C) Semisintéticos

En este caso, el núcleo fundamental de un determinado agente antibacteriano producido por un microorganismo se modifica en el laboratorio para conseguir unas propiedades diferentes que mejoren el espectro, las características farmacocinéticas y disminuyen los efectos secundarios. Ej: Ampicilina, Amoxicilina.

8.2.2 De acuerdo a su efecto antibacteriano (27)

De acuerdo a su efecto antibacteriano, estos agentes se clasifican en:

A) Bacteriostáticos

Son aquellos agentes que impiden el desarrollo y multiplicación de las bacterias sin destruirlas y al retirar el fármaco, el microorganismo puede multiplicarse de nuevo. Con este tipo de antibacterianos, es necesario la actuación de los mecanismos de defensa del huésped. Ej: Eritromicina, Tetraciclina.

B) Bactericidas

Son aquellos agentes que producen lisis y por tanto destrucción de las bacterias, con efectos irreversibles. Entre los agentes bactericidas se encuentran los que actúan sobre la pared celular o sobre la membrana citoplásmica de las bacterias como en el caso de los β -lactámicos.

8.2.3 De acuerdo a su espectro de acción (27)

El espectro antibacteriano se refiere al espectro de acción de un agente contra las bacterias sobre las que actúa. De acuerdo a esto, los agentes antibacterianos pueden ser:

A) De amplio espectro

Son aquellos agentes antibacterianos que son activos o pueden afectar a una gran variedad de bacterias, tanto Grampositivas como Gramnegativas, además de que no solamente actúan sobre bacterias, sino además sobre algunos hongos, rickettsias y protozoarios. Ej: Tetraciclina.

B) De espectro intermedio

Son aquellos agentes que ejercen su acción sobre un número limitado de especies bacterianas. Es decir, que actúan solamente contra algunas bacterias Grampositivas y Gramnegativas. Ej: Ampicilina.

C) De espectro reducido

Estos agentes solamente son activos sobre un número reducido de especies bacterianas. Ej: Penicilinas, Polimixina.

8.2.4 De acuerdo a su mecanismo de acción (27)

De acuerdo a su mecanismo de acción los agentes antibacterianos se clasifican en:

A) Inhibidores de la síntesis de la pared celular

Estos agentes inhiben la síntesis o activan las enzimas que rompen las paredes celulares bacterianas causando a menudo lisis celular. Entre estos se encuentran las penicilinas y las cefalosporinas.

C) Agentes que actúan sobre las membranas celulares

Son aquellos agentes que actúan directamente sobre la membrana celular afectando su permeabilidad y produciendo la filtración de compuestos intracelulares. Entre estos se encuentran la Anfotericina B y los Imidazoles.

C) Inhibidores de la síntesis de proteínas

Son aquellos agentes que afectan la función de los ribosomas bacterianos causando inhibición reversible de la síntesis de proteínas, lo que conduce a la muerte celular. Entre estos agentes se encuentran el cloranfenicol, tetraciclinas y los aminoglucósidos.

D) Agentes que ejercen antagonismo competitivo

Algunas bacterias necesitan ácido p-aminobenzoico (PABA) para llevar a cabo la síntesis de precursores del ácido fólico. En este caso, los antibacterianos actúan como antimetabolitos. Entre estos agentes se encuentran las sulfonamidas y el trimetoprim.

8.3 DESCRIPCION FARMACOLOGICA DE LOS PRINCIPALES GRUPOS DE ANTIBACTERIANOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO

Entre los principales agentes antibacterianos que se utilizan en el tratamiento de las infecciones del Aparato Respiratorio se encuentran:

- PENICILINAS
- CEFALOSPORINAS
- MACROLIDOS

8.3.1 PENICILINAS (27,28,29,30,31,32,33)

Las penicilinas constituyen el grupo de antibacterianos más importantes y son los más utilizados en la población. Su descubrimiento constituyó el comienzo de una nueva era en la medicina, la de los antibióticos.

HISTORIA

La Penicilina fue descubierta por Alexander Fleming mientras trabajaba en su laboratorio con cepas de estafilococos, las cuales dejó expuestas sobre la mesa de trabajo y al cabo de un tiempo observó la presencia de un hongo que había crecido en el cultivo, el cual había detenido el crecimiento de las colonias de estafilococos, en especial de aquellas que habían crecido cerca de él.

Aisló el hongo perteneciente al género *Penicillium* y se demostró que los filtrados de cultivos de este hongo poseían una notable actividad antibacteriana y ausencia de toxicidad.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

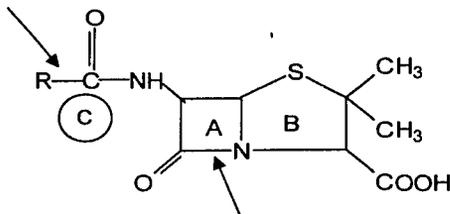
La Penicilina es el nombre que se aplica al grupo de sustancias antibióticas producidas por varias especies de hongos pertenecientes al género *Penicillium*, especialmente el *Penicillium notatum* y el *Penicillium chrysogenum*, sobre todo este último.

QUÍMICA

Las diferentes sustancias del grupo de la penicilina poseen un núcleo químico común, el ácido penicilánico, que tiene un sistema anular formado por la unión de un anillo β -lactámico tetragonal y uno pentagonal de tiazolidina. El primero constituye una estructura única, por lo que se denominan β -lactámicos.

FIGURA 16. Estructura química de la penicilina

Sitio de acción de la amidasa



Sitio de acción de la penicilinasas

Ácido 6-aminopenicilánico

Hay un anillo de tiazolidina (B) enlazado a un anillo β -lactámico (A), que lleva un grupo amigeno libre (C). Se pueden agregar radicales ácidos (R) al grupo amigeno.

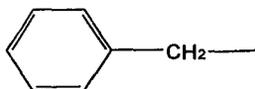
La integridad estructural del núcleo del ácido 6-aminopenicilánico es esencial para la actividad biológica de las moléculas. Si el anillo β -lactámico es desdoblado enzimáticamente por las β -lactamasas bacterianas, el producto resultante, el ácido peniciloico, está desprovisto de actividad antibacteriana.

El enlace con diferentes radicales (R) del grupo amigeno libre del ácido 6-aminopenicilánico determina las propiedades farmacológicas esenciales de las moléculas resultantes (*Figura 17*).

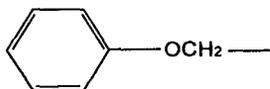
De esta manera se obtienen penicilinas de la más alta actividad contra bacterias Gram positivas (Penicilina G, V), de actividad un poco menor contra bacterias Gram positivas pero resistentes a la penicilinas (Meticilina, Oxacilina y Dicloxacilina) y con actividad de amplio espectro tanto de bacterias Grampositivas y negativas (Ampicilina y Carbenicilina).

FIGURA 17. Diferentes estructuras derivadas de la penicilina

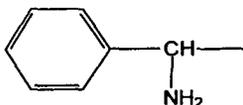
Las siguientes estructuras pueden ser sustituidas cada una en R para producir una nueva penicilina



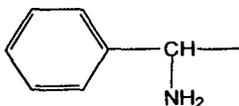
Penicilina G (bencilpenicilina)



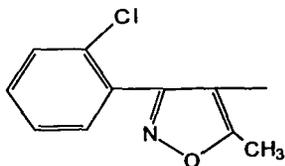
Penicilina V (fenoximetilpenicilina)



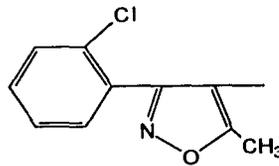
Amoxicilina



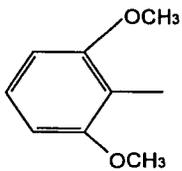
Ampicilina (aminobencilpenicilina)



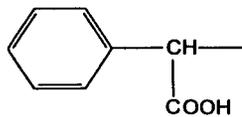
Cloxacilina



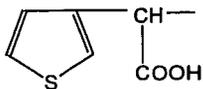
Dicloxacilina



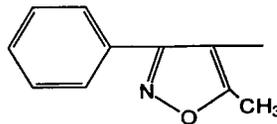
Meticilina



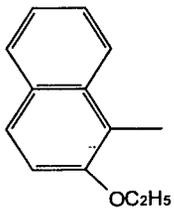
Carbenicilina



Ticarcilina



Oxacilina



Nafcilina

CLASIFICACIÓN

Debido a que es muy extenso el número de compuestos que integran la familia penicilínica, se han propuesto distintas clasificaciones de acuerdo al modo de obtención: naturales, biosintéticas, semisintéticas con diferentes subgrupos, o bien destacando cualidades especiales de la acción antibacteriana.

La clasificación del modo de obtención de las penicilinas se divide en 3 grupos:

I. Penicilinas Naturales:

Se obtienen empleando diversos métodos de cultivo de los hongos productores. Entre estas se encuentran: la penicilina G o Bencilpenicilina.

II. Penicilinas Biosintéticas

Son aquellas penicilinas producidas por microorganismos en un medio nutritivo apropiado, a las cuales se les agregan ciertas sustancias capaces no sólo de mejorar el rendimiento de las penicilinas naturales, sino de dar origen a nuevas penicilinas.

III. Penicilinas Semisintéticas

Se trata de penicilinas que poseen un espectro de acción más amplio que la penicilina G y otras penicilinas, las cuales abarcan más bacterias Gram negativas.

FARMACOCINÉTICA

A) Absorción

Después de la administración parenteral, la absorción de la mayoría de las penicilinas es completa y rápida. A causa de la irritación y del consiguiente dolor local producido por la inyección intramuscular de grandes dosis, a menudo se prefiere la administración por vía intravenosa.

Por vía oral, la absorción de las diferentes penicilinas es muy variable y depende parcialmente de su estabilidad en un medio ácido y de su unión a las proteínas. Para evitar que los alimentos interfieran con su absorción, las penicilinas orales no deben administrarse seguidas por alimentos por lo menos durante 1 hora.

La absorción de penicilina G desde el tracto gastrointestinal es incompleta y variable, además de que se inactiva por el jugo gástrico, de modo que la penicilina V, que es más resistente al ácido es la forma oral preferida frente a microorganismos como el *Streptococcus*.

B) Distribución

La penicilina se une considerablemente a las proteínas plasmáticas y no se distribuye de forma homogénea a la mayoría de las regiones del cuerpo.

Después de su absorción, las penicilinas se distribuyen ampliamente en los líquidos y tejidos corporales. Son insolubles en lípidos y no penetran por la pared de las células vivas.

Con dosis parenterales de 3 a 6 g (5 a 10 millones de unidades) de Penicilina G, aplicada en dosis divididas mediante infusión continua o inyecciones intramusculares, las concentraciones séricas promedio alcanzan 1 a 10 unidades (0.6 a 6 μg de)/mL.

Las penicilinas fuertemente fijadas a las proteínas (oxacilina, dicloxacilina) tienden a producir niveles más bajos de medicamento libre en el suero que aquellas que se fijan menos en las proteínas (penicilina G, ampicilina)

D) Biotransformación

Las penicilinas son parcialmente metabolizadas en el organismo, siendo el hígado el lugar principal de esta inactivación, no conociéndose bien los metabolitos formados. Por otra parte, las penicilinas que no son acidorresistentes se inactivan en el tubo digestivo, transformándose en ácido peniciloico. En los demás casos, la metabolización de las penicilinas no es muy extensa y la mayor parte de la dosis administrada se excreta por el riñón.

D) Excreción

La mayor parte de la penicilina absorbida es rápidamente excretada por los riñones en la orina y pequeñas cantidades son excretadas por otras vías. Cerca del 10% de la excreción renal se lleva a cabo por filtración glomerular y 90% por secreción de los túbulos, hasta un máximo aproximado de 2 g/hora en un adulto.

La penicilina se elimina del organismo principalmente por aclaramiento renal. La vida media normal de la penicilina es de 30 minutos a 1 hora; en el caso de insuficiencia renal puede ser de hasta 10 horas. La ampicilina se secreta de manera más lenta que la penicilina G. 80% de la nafcilina se excreta en las vías biliares y solo 20% por secreción tubular, por tanto, es poco afectada por la insuficiencia renal.

FARMACODINAMIA

El mecanismo de acción antibacteriana de las Penicilinas implica un deterioro de la pared celular bacteriana. Aún no se comprenden del todo estos complejos mecanismos e inclusive, pueden variar de un fármaco a otro.

El paso inicial de la acción penicilínica es la unión del medicamento con los receptores celulares. Por lo menos algunas de estas proteínas receptoras son enzimas del proceso de transpeptidación. Después de la fijación del fármaco, las penicilinas inhiben la actividad de tales enzimas y bloquean las reacciones de transpeptidación. Como consecuencia de lo anterior, la síntesis de los peptidoglucanos de la pared celular es incompleta. El siguiente paso en la acción de estos medicamentos involucra probablemente la eliminación o la inactivación de un inhibidor de las enzimas autolíticas de la pared celular. Esto hace que se activen estas enzimas y se produzca la lisis del microorganismo. Las penicilinas pueden ser bactericidas sólo si se está llevando a cabo la síntesis activa de peptidoglucanos.

REACCIONES ADVERSAS

Las penicilinas poseen menor toxicidad directa que cualquier otro antibiótico. La mayor parte de los efectos colaterales se deben a hipersensibilidad. Los principales efectos o reacciones secundarias que se presentan son:

Alergia

Se considera como principal causante de las alergias, al ácido peniciloico, producto de desintegración del núcleo 6-aminopenicilínico que, unido a la proteína se transforma en antígeno.

Todas las penicilinas sensibilizan y reaccionan cruzadamente. Cualquier preparación que contenga penicilina puede inducir sensibilización, incluyendo los alimentos o cosméticos. En general la sensibilización ocurre en proporción directa a la duración y a la dosis total de penicilina recibida en el pasado.

Las reacciones alérgicas que se presentan son: choque anafiláctico típico y una variedad de erupciones cutáneas, lesiones bucales, fiebre, nefritis intersticial, eosinofilia y anemia hemolítica.

Toxicidad

Puesto que la acción de la penicilina está dirigida contra una estructura bacteriana singular, la pared celular virtualmente no tiene efecto sobre las células animales. Los efectos tóxicos de la penicilina se deben a irritación directa causada por la inyección intramuscular o intravenosa de concentraciones excesivamente altas (por ejemplo 1 g/mL inyectado). Estas concentraciones pueden causar dolor local, induración, tromboflebitis o degeneración de un nervio, inyectado accidentalmente.

La administración oral de altas dosis de penicilinas puede producir malestar gastrointestinal, particularmente náuseas, vómito y diarrea. Esto es más pronunciado con las presentaciones de amplio espectro (ampicilina, amoxicilina) que con las demás penicilinas.

En ocasiones, la meticilina, nafcilina y otras penicilinas han ocasionado granulocitopenia, de modo especial en niños. La meticilina causa nefritis con mayor frecuencia que la nafcilina. La carbenicilina puede causar alcalosis hipopotasémica y elevación de las transaminasas séricas. También puede inducir defectos hemostáticos que originan tendencia a hemorragias. La ampicilina con frecuencia produce exantemas cutáneos, algunos de los cuales no son de naturaleza alérgica.

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Probenecid: Aumenta los niveles sanguíneos de la penicilina G ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina y piperacilina, al reducir la excreción renal de ellas.

Alopurinol: Aumenta la frecuencia de las erupciones cutáneas producidas por la ampicilina.

Neomicina: Por vía bucal disminuye la absorción de la penicilina V, con reducción de los niveles plasmáticos; por su parte, la carbenicilina disminuye la actividad antibacteriana de la gentamicina, sobre todo si se mezclan ambas en infusión intravenosa

Antibióticos de amplio espectro: Debido a que en general los antibióticos de amplio espectro como las tetraciclinas, cloranfenicol y eritromicina tienen una acción predominantemente bacteriostática, pueden interferir con la acción bactericida de las penicilinas, con producción de antagonismo, por lo que no se aconseja la asociación, salvo casos especiales.

INDICACIONES TERAPEUTICAS, DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION

Las Penicilinas son los antibacterianos de mayor eficacia y los más utilizados en el tratamiento de infecciones hospitalarias y ambulatorias. Para muchos agentes infecciosos siguen siendo la medicación de elección, principalmente para Gram positivos. Sin embargo, en las infecciones graves se deben combinar con otros antibióticos ya que su actividad no es universal y puede aparecer resistencia.

A) PENICILINA G

Es el medicamento de elección para las infecciones causadas por neumococos, estreptococos, meningococos, gonococos, estafilococos no productores de β -lactamasa.

1. Intramuscular o Intravenosa

La mayoría de las infecciones mencionadas responden a la penicilina G acuosa en dosis de 0.6-5 millones de unidades (0.36-3 g), administradas en inyecciones intramusculares cada 4 a 6 horas. Las dosis más levadas (6-50 g diarios) se pueden administrar por venoclisis mediante adición intermitente (cada 2-6 horas), en infecciones más graves o complicadas, debidas a estos organismos.

2. Bucal

La penicilina V está indicada sólo en infecciones menores (por ejemplo, del aparato respiratorio o de sus estructuras asociadas), en dosis diarias de 1-4 g (1.6-6.4 millones de unidades). Aproximadamente la quinta parte de la dosis bucal es absorbida, pero la administración bucal está sujeta a tantas variables que no se recomienda su uso en enfermos graves.

B) PENICILINA G BENZATINICA

Es una sal de muy baja solubilidad en el agua. Se inyecta intramuscularmente para establecer un depósito que va a proporcionar cifras bajas pero duraderas del medicamento. Una sola inyección de 1.2 millones de unidades por vía intramuscular es satisfactoria en el tratamiento de la faringitis por estreptococo beta hemolítico. La inyección de 1.2 a 2.4 millones de unidades cada 3 a 4 semanas, proporciona una prevención satisfactoria a los reumáticos contra las reinfecciones de los estreptococos del grupo A.

C) AMPICILINA, AMOXICILINA, CARBENICILINA, TICARCILINA

Estos medicamentos tienen una mayor actividad contra aerobios gramnegativos que la penicilina G pero son inactivados por las penicilinasas (β -lactamasa).

La ampicilina, a dosis de 500 mg cada 6 horas por vía bucal es usada para tratar infecciones comunes del aparato urinario por bacterias coliformes gramnegativas o infecciones secundarias mixtas bacterianas del aparato respiratorio (como sinusitis, bronquitis, otitis).

La ampicilina a las dosis de 300 mg/Kg/día intravenosa, constituye el tratamiento de elección para la meningitis bacteriana en los niños, especialmente si la enfermedad es causada por *Haemophilus influenzae*.

En niños con desnutrición grave que tienen salmonelosis, ha sido eficaz la ampicilina en dosis de 100 mg/Kg. al día por vía intramuscular.

La amoxicilina en dosis de 500 mg por vía oral cada 8 horas, se absorbe mejor que la ampicilina. El espectro de actividad y efectos colaterales de los 2 medicamentos son comparables.

La carbenicilina se parece a la ampicilina pero tiene una actividad más notoria contra *Pseudomonas* y *Proteus*, aunque las bacterias *Klebsiella* son por lo general resistentes.

La ticarcilina se parece a la carbenicilina pero proporciona concentraciones más altas en los tejidos.

D) PENICILINAS RESISTENTES A β -LACTAMASA

La meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina y otras, son relativamente resistentes a la desnutrición por β -lactamasa. La única indicación para el uso de estos medicamentos es la infección por estafilococos productores de β -lactamasa.

2. Bucal

La oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina o nafcilina pueden administrarse en dosis de 0.25 a 0.5 g cada 4 a 6 horas en infecciones estafilocócicas leves o localizadas (en niños 50 a 100 mg/Kg./día). No se deben administrar alimentos antes de transcurrida 1 hora de las dosis bucales, ya que éstos interfieren en la absorción del medicamento.

1. Intravenosa

En infecciones estafilocócicas generales graves, se puede administrar nafcilina 6 a 12 g, por vía intravenosa, generalmente inyectando 1-2 g durante 20-30 minutos cada 2-4 horas en una venoclisis con dextrosa al 5% en agua o solución salina fisiológica. La dosis en niños es nafcilina, 50-100 mg/Kg./día. 80% de la nafcilina es excretada en las vías biliares y solo 20% es depurado por secreción tubular.

8.3.2 CEFALOSPORINAS (27,28,29,30,31,32,33)

HISTORIA

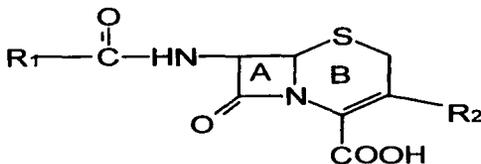
En el año de 1945 BROTZU descubrió en Cerdeña un hongo, el *Cephalosporium acremonium*, el cual fue enviado en 1948 a Oxford donde el grupo de trabajo de Lorey lo siguió investigando entre 1955 y 1962. Se comprobó que filtrados crudos de cultivos de este hongo inhibían el crecimiento in vitro de *Staphylococcus aureus* y curaban infecciones estafilocócicas y fiebre tifoidea en el hombre. Finalmente se logró aislar del metabolismo de este hongo, la Cefalosporina C; esta misma sustancia era la base y principio activo para el ácido 7-amino-céfalosporánico, el elemento estructural de las cefalosporinas. En 1962 apareció en el mercado la primera cefalosporina.

Las cefalosporinas pertenecen junto con las penicilinas y los carbapenems al grupo de los β -lactámicos. En los últimos años, la investigación de las cefalosporinas ha tenido como objetivo el aumento de la intensidad de la acción bactericida y la ampliación del efecto antibacteriano así como modificar las características farmacocinéticas de las mismas.

QUIMICA

Las cefalosporinas derivan de un núcleo común, el ácido 7-amino-cefalosporánico, sistema anular semejante al ácido penicilánico, con su anillo β -lactámico y con la diferencia que en vez del anillo pentagonal de tiazolidina, el ácido cefalosporánico posee uno hexagonal de dihidrotiazina. (Ver figura 18).

Figura 18. Estructura química de la cefalosporina



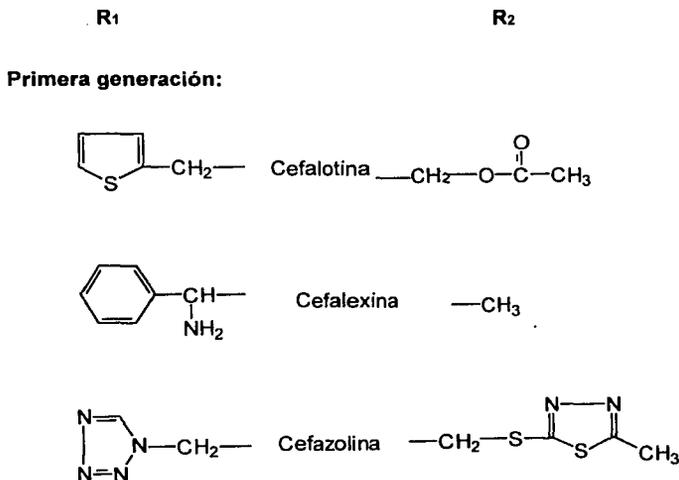
Ácido 7-amino-cefalosporánico

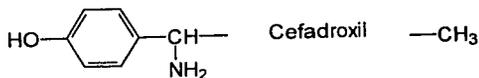
Hay un anillo hexagonal de dihidrotiazina (B) enlazado a un anillo β -lactámico (A). La sustitución en R1 y R2 da lugar a la formación de nuevos productos.

Las cefalosporinas pueden ser parcialmente desactivadas por β -lactamasas y en enorme grado, por las penicilasas de las bacterias a través del anillo β -lactámico. Mediante la introducción de sustitutos adecuados se han logrado desarrollar cefalosporinas de diferentes grados de sensibilidad hasta alcanzar una total resistencia frente a las β -lactamasas.

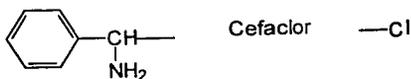
La sustitución de grupos R_1 y R_2 ha proporcionado cefalosporinas de elevada actividad terapéutica y baja toxicidad. La sustitución en la posición R_1 le confiere al producto estabilidad frente a las β -lactamasas y la sustitución en la posición R_2 le da mayor actividad antimicrobiana. Por ejemplo, la inserción del grupo 7-metoxi le da estabilidad frente a penicilinasas e inhiben a la cefalosporinasa. En el caso de que sea un grupo carboxilo el sustituto le confiere ampliación del espectro Gram negativo, actividad contra *Pseudomonas* y estabilidad frente a las β -lactamasas.

Figura 19. Estructuras químicas de algunas Cefalosporinas

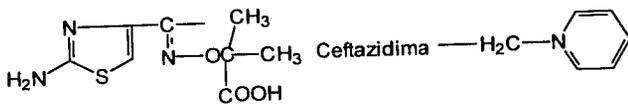




Segunda generación:



Tercera generación:



CLASIFICACIÓN

Las distintas cefalosporinas se distinguen por sus cadenas laterales y por su origen. Asimismo pueden clasificarse de acuerdo a su espectro antibacteriano.

De acuerdo a su origen las cefalosporinas se clasifican en:

I. Cefalosporinas Naturales:

Derivan de cultivos de hongos del género *Cephalosporium*. Entre estas se encuentran las cefalosporinas C, N y P. Ninguna de estas se utiliza en la terapéutica por no tener acción antibacteriana potente.

II. Cefalosporinas Semisintéticas:

Por hidrólisis de la cefalosporina C puede obtenerse la separación de la cadena lateral alifática unida al anillo β -lactámico, dando origen al ácido 7-aminocefalosporánico (análogo al ácido 6-aminopenicilánico), a partir del cual se han obtenido diversas cefalosporinas semisintéticas más potentes que las naturales.

De acuerdo a su espectro antibacteriano, las cefalosporinas se clasifican en:

I. Cefalosporinas de primera generación:

Son cefalosporinas semisintéticas que se obtienen por hidrólisis de la cefalosporina C. Son más potentes que las cefalosporinas naturales. Su espectro antibacteriano es más amplio que el de la penicilina G y es similar al de las penicilinas resistentes a la penicilinasas así como las penicilinas de espectro ampliado como la ampicilina y la amoxicilina.

Actúan sobre cocos grampositivos como el *Streptococcus pneumoniae* o neumococo, *Streptococcus pyogenes* o estreptococo beta hemolítico del grupo A y *Staphylococcus aureus*; cocos gramnegativos como *Neisseria gonorrhoeae* o gonococo, *Neisseria meningitidis* o meningococo; bacilos grampositivos, como los del género *Clostridium*, el *Corynebacterium diphtheriae* o bacilo diftérico; bacilos gramnegativos, como *Escherichia coli*; actinomicetas como el *Actinomyces israelii* y espiroquetas como el *Treponema pallidum*.

Entre este grupo de cefalosporinas se encuentran: cefalotina, cefalexina, cefazolina, cefapirina, cefadroxil, cefradina.

II. Cefalosporinas de segunda generación:

Su espectro antimicrobiano de acción es semejante al de las cefalosporinas del grupo anterior, pero más amplio, incluyendo los cocos grampositivos, cocos gramnegativos, bacilos grampositivos y bacilos gramnegativos, con la particularidad de actuar también sobre el *Enterobacter aerogenes*, el *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae* y algunas bacterias como el *Bacteroides fragilis* y *Bacteroides melanogenicus*.

Entre este grupo de cefalosporinas se encuentran: cefamandol, cefuroxima, cefaclor, cefoxitina.

III. Cefalosporinas de tercera generación:

Su espectro antimicrobiano de acción comprende al de las cefalosporinas del grupo anterior, pero además se caracterizan por su capacidad para llegar al sistema nervioso central.

Además de las bacterias gramnegativas inhibidas por las demás cefalosporinas, las de tercera generación son considerablemente activas contra *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia marcescens* y *Providencia*, así como contra cepas productoras de betalactamasa de *Haemophilus* y especies de *Neisseria*.

Entre este grupo de cefalosporinas se encuentran: cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefixima, moxolactama.

FARMACOCINÉTICA

A) Absorción

Todas las cefalosporinas se absorben bien cuando se inyectan por vía intramuscular y solo algunas de primera generación como la cefalexina se absorben bien por vía bucal.

En el caso de las cefalosporinas de primera generación los niveles plásmáticos máximos se obtienen a los 30 a 75 minutos después de la inyección. En cuanto a las que se administran por vía oral, después de la ingestión, el nivel sanguíneo máximo se produce a la hora.

Las cefalosporinas de segunda generación por vía intramuscular que es la vía de elección, alcanzan los niveles plásmáticos máximos a los 30 minutos de su administración.

En cuanto a las cefalosporinas de tercera generación, algunas como la cefotaxima unicamente pueden emplearse por la vía parenteral e intramuscular alcanzando los niveles máximos a los 30 minutos.

B) Distribución

Las cefalosporinas se combinan con las proteínas plasmáticas, distribuyéndose por todo el organismo. No atraviesan fácilmente al líquido cefalorraquídeo. El grado de unión a las proteínas plasmáticas muestra considerables variaciones; oscila entre el 10% y el 95%. Sin embargo, el grado de unión a las proteínas no tiene efecto clínico alguno.

C) Biotransformación

En cuanto a la biotransformación de todas las cefalosporinas, solamente dos se destacan ya que las demás no se metabolizan. Entre estas se encuentran la cefalotina que sufre una desacetilación para transformarse en desacetilcefalotina, poco activa y esta biotransformación se estima en el 30% de la dosis: Otra es la cefotaxima la cual sufre también una desacetilación y la desacetilcefotaxima se transforma en la lactona correspondiente y luego se produce la apertura del anillo β -lactámico (metabolitos muy poco activos); la biotransformación alcanza el 70% a nivel del hígado y el riñón.

D) Excreción

La mayor parte de las cefalosporinas administradas se excreta en la orina entre el 70 y 90% de la dosis, salvo la cefotaxima, que se excreta en un 60% debido a su extensa biotransformación y en todos los casos las concentraciones obtenidas en la orina son bactericidas para los microorganismos susceptibles. La cefotaxima se excreta en niveles significativos en la bilis.

FARMACODINAMIA

El mecanismo de la acción antibacteriana es el mismo de las penicilinas; las cefalosporinas actúan como bactericidas sobre los microorganismos en crecimiento y desintegran la pared celular, lo que provoca la lisis o la formación de protoplastos o esferoplastos en medios hipertónicos.

Además inhiben la síntesis del mucopéptido mureína o peptidoglucano que forma la pared celular bacteriana, deprimiendo la formación de los enlaces cruzados entre las capas del mismo, lo que efectúa por inhibición de la transpeptidasa (último paso en la síntesis del mucopéptido).

REACCIONES ADVERSAS

Las cefalosporinas son antibióticos poco tóxicos. Entre las reacciones que pueden presentarse se encuentran las siguientes:

Trastornos Gastrointestinales

Algunas cefalosporinas como la cefalexina, cefadroxiilo, cefradina y cefaclor (administrados por vía bucal) pueden provocar náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

Trastornos Renales

La cefaloridina y algunas veces de la cefalotina pueden producir proteinuria, cilindruria pudiendo llegarse a la oliguria y azoemia (insuficiencia renal), siendo la lesión una necrosis tubular.

Alergia

Las cefalosporinas son sensibilizantes y pueden presentar una variedad de reacciones de hipersensibilidad de tipo I a IV entre las que se encuentran: erupciones cutáneas, urticarianas y maculopapulosas, acompañadas de eosinofilia, algunas veces fiebre y en raras ocasiones leucopenia. Excepcionalmente han ocurrido fenómenos anafilácticos. No se ha establecido la frecuencia de alergia cruzada entre las cefalosporinas y las penicilinas (6-18%).

Las personas con hipersensibilidad registrada a la penicilina tienen una probabilidad 4 veces mayor de reaccionar a una cefalosporina que las personas sin tal antecedente; sin embargo, muchas toleran una cefalosporina sin tener reacción.

Toxicidad

Puede aparecer dolor local después de la inyección intramuscular o tromboflebitis después de la inyección intravenosa. Varias cefalosporinas más nuevas pueden producir hipoprotrombinemia que requiere de la administración de vitamina K, así como efectos parecidos a los del disulfiram. La cefalotina es el fármaco más irritante, le siguen la cefaloridina, cefoxitina, cefotaxima, cefazolina, cefamandol y por último la cefuroxima (la que produce menos fenómenos locales).

Superinfección

Muchas cefalosporinas de segunda y particularmente de tercera generación son ineficaces contra los microorganismos grampositivos, en especial estafilococos y enterococos. Durante el tratamiento con estos fármacos los microorganismos resistentes, así como los hongos, con frecuencia proliferan y suelen producir una superinfección. Las reacciones adversas de las cefalosporinas ceden al disminuir la dosis o suprimir el medicamento.

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Probenecid: Al igual que las penicilinas, las cefalosporinas se eliminan por filtración glomerular y secreción tubular y su administración concomitante con el probenecid el cual bloquea la excreción renal de los fármacos, eleva el nivel plasmático de las cefalosporinas.

INDICACIONES TERAPEUTICAS, DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION

Las cefalosporinas poseen un espectro antimicrobiano de acción similar al de las penicilinas de espectro ampliado, sin embargo pueden existir estafilococos resistentes a las cefalosporinas. Asimismo se utilizan en aquellos pacientes alérgicos a las penicilinas o cuando éstas no actúan de forma satisfactoria. Las cefalosporinas se utilizan en el tratamiento de las infecciones como: neumonía estafilocócica, absceso pulmonar, gastroenteritis, septicemias producidas por *Staphylococcus aureus* y *albus*.

También se utilizan en las infecciones producidas por *Streptococcus pyogenes* o estreptococo beta hemolítico como: neumonía, otitis media, infección puerperal, septicemia y faringitis (angina). En las infecciones producidas por el *Streptococcus pneumoniae* o neumococo como: neumonía, bronconeumonía y meningitis, las cefalosporinas se consideran como de tercera elección.

En los casos de bronquitis agudas y crónicas, sobre todo exacerbaciones agudas, bronquiectasias, neumonías y bronconeumonías producidas por el *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* y *mirabilis* se utilizan las cefalosporinas en vez de las penicilinas de "amplio espectro".

También pueden utilizarse para las infecciones producidas por cocos gramnegativos como la gonorrea, bacilos gramnegativos como *Escherichia coli* o colibacilo que producen infecciones urinarias como cistitis, pielonefritis.

Vías de administración

1. Bucal

La cefalexina o cefradina a la dosis de 0.5 g/bucal, 4 veces al día (30 mg/Kg./día) pueden ser usadas en infecciones urinarias o del aparato respiratorio y de algunos tejidos blandos debidas a organismos susceptibles. El cefadroxil a dosis de 1 g cada 12 horas tiene indicaciones similares.

2. Intramuscular

La cefalotina sódica y la cefazolina sódica a dosis de 500 a 1 g cada 4 horas y hasta 2 g en casos graves, proporciona cifras adecuadas para el tratamiento de las infecciones urinarias o del aparato respiratorio y de algunos tejidos blandos debidas a organismos susceptibles.

La cefaloridina se usa en dosis de 250 a 500 mg y aún 1 g por las mismas vías cada 8 horas y aún cada 6 horas en los casos graves.

El cefamandol, cefoxitina sódica y cefotaxima sódica se emplean en dosis de 500 mg a 1 g cada 8 horas y aún cada 4 horas en los casos graves.

3. Intravenosa

Entre las cefalosporinas que se administran por vía intravenosa se encuentran: cefazolina, la cual se administra en dosis de 4 g/día (50 a 100 mg/Kg./día).

La cefalotina en dosis de 6 a 12 g/día (50 a 200 mg/Kg./día) brinda concentraciones séricas adecuadas contra los microorganismos susceptibles.

La cefapirina se utiliza en dosis de 4-10 g/día. El cefamandol se utiliza en dosis de 6 a 12 g/día.

La cefotaxima, ceftizoxima y moxalactama se utiliza en dosis de 4 a 12 g/día (50 a 200 mg/Kg./día). La cefoperazona se utiliza en dosis de 6 a 12 g/día.

8.3.3 MACROLIDOS (27,28,29,30,31,32,33)

HISTORIA

El término macrólido designa una serie de antibióticos que se caracterizan químicamente por poseer un anillo lactónico u ólido sumamente grande, macrocíclico en su estructura (que por lo general contiene 14 o 16 átomos). Comprende varios antibióticos entre los que se encuentran la carbomicina, oleandomicina, espiramicina y muchos otros, siendo el fármaco principal la *eritromicina* la cual se describirá en el presente trabajo.

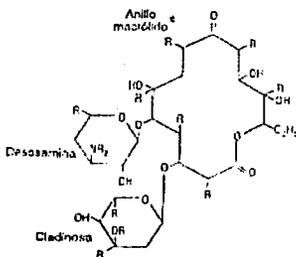
En 1952 McGuire y colaboradores obtuvieron eritromicina a partir de *Streptomyces erythreus*, un actinomiceto hallado en muestras del suelo de las Filipinas.

QUIMICA

Los macrólidos, poseen un amplio anillo lactónico, macrocíclico. Se trata en realidad de glucósidos, en que dicha lactona, la aglucona, está unida a dos azúcares, uno de los cuales por lo menos es un aminoazúcar; el anillo posee además uno o dos grupos cetónicos.

En el caso de la *eritromicina*, la aglucona es el eritronólido, anillo lactónico saturado con 13 átomos de carbono, unido a dos azúcares, la desosamina a nivel del carbono 5 (aminoazúcar) y la cladinosa en el carbono 3. Dichos azúcares son importantes para la actividad antimicrobiana del fármaco, pues si se remueven disminuye ostensiblemente dicha actividad.

FIGURA 20. Estructura química de la eritromicina



La eritromicina base es una sustancia cristalina, de sabor muy amargo y poco hidrosoluble. Es una base débil (con un pKa de 8,8) y es susceptible a la inactivación por ácidos. La actividad *in vitro* del fármaco aumenta en forma progresiva con el pH (de 5,5 a 8,5). Es un compuesto estable en solución salina isotónica y en dextrosa al 5% en agua, con conservación de la actividad durante 21 días a 25°C.

Debido a su sabor amargo, la eritromicina se utiliza generalmente como derivados: a) sales ácidas como el lactobionato de eritromicina (Pantomicina), soluble para administración parenteral y el estearato de eritromicina, siendo prácticamente insípido; b) ésteres del grupo hidroxilo de la desosamina, como el estolato de eritromicina (Ilosone) y el etilsuccinato de eritromicina, insolubles en agua, para administración por vía bucal y el último también utilizado por vía parenteral (disuelto en propilenglicol).

FARMACOCINÉTICA

A) Absorción

La eritromicina base es destruida por los ácidos estomacales y por tanto debe administrarse con cubierta entérica. Los estearatos y ésteres son bastante resistentes al ácido y se absorben relativamente bien. La sal laurilo del éster propionilo de la eritromicina (estolato de eritromicina) se encuentran entre las preparaciones orales que se absorben mejor. Se alcanzan concentraciones plasmáticas aproximadamente 4 horas después de la ingesta de tabletas de disolución entérica. Las dosis bucales de 2 g/día producen cifras sanguíneas de 2 $\mu\text{g/ml}$.

Por vía intramuscular, la eritromicina en forma de etilsuccinato o lactobionato, se absorbe bien pero la inyección es dolorosa, obteniéndose niveles adecuados en el plasma sanguíneo una hora después de su inyección.

Con la vía intravenosa (no es vía de absorción), cuando se emplea la sal soluble lactobionato de eritromicina, dichos niveles son muy altos alcanzándose rápidamente, alrededor de 15 $\mu\text{g/ml}$ con 500 mg, pero caen rápidamente, siendo muy bajos a las e horas.

B) Distribución

Una vez absorbida, la eritromicina se une a las proteínas plasmáticas en una proporción que varía del 40 al 90% para los diferentes preparados. El volumen de distribución es de 0.6 l/Kg.

La eritromicina se distribuye ampliamente en todos los órganos, especialmente hígado, bazo y pulmón. Llega a concentraciones terapéuticas para los microorganismos susceptibles en la mayoría de los sitios corporales, incluyendo al humor acuoso, el líquido ascítico, la bilis, el líquido del oído medio, el líquido pleural, el líquido sinusal y las amígdalas (en todos los casos en presencia de inflamación). Pasa poco al líquido cefalorraquídeo y por eso no se recomienda su uso en las infecciones del SNC

C) Biotransformación

La eritromicina se metaboliza ampliamente en el hígado, en donde sufre reacciones de desmetilación aunque no se conocen con exactitud los metabolitos formados.

D) Excreción

La eritromicina se excreta en gran parte en la bilis, donde las concentraciones pueden ser 50 veces mayores que en la sangre. Una porción del fármaco que se excreta en la bilis se reabsorbe en los intestinos. Solo se excreta el 5% de la dosis administrada en 24 horas en la orina y el resto se metaboliza en el organismo. La excreción renal se realiza por filtración glomerular y reabsorción tubular y como la eritromicina se concentra en la orina, se alcanzan niveles antibacterianos activos, alrededor de 25 µg/ml. La eliminación de la eritromicina es rápida y la vida media es de alrededor de 1.5 horas.

FARMACODINAMIA

El mecanismo de acción de los macrólidos es la inhibición de la síntesis proteica de las bacterias. Dichos antibióticos se unen a la subunidad 50S de los ribosomas e impide el proceso de translocación o sea el movimiento del ribosoma a lo largo del ácido ribonucleico mensajero, necesario para el agregado del aminoácido correcto a la cadena polipeptídica que formará las proteínas; en esta forma, se interrumpe la formación de los polipéptidos o sea las proteínas esenciales para las funciones vitales de las bacterias.

REACCIONES ADVERSAS

Los macrólidos son antibióticos poco tóxicos. Entre las reacciones que pueden presentarse se encuentran las siguientes:

Trastornos Gastrointestinales

La eritromicina administrada por vía bucal puede provocar malestar gastrointestinal que incluye dolor o malestar epigástrico, náuseas, vómitos, anorexia y a veces diarrea, manifestaciones que ceden al disminuir la dosis o suprimir el medicamento.

Alergia

Las manifestaciones alérgicas son poco comunes y consisten en erupciones cutáneas maculopapulosas, fiebre y eosinofilia (alergia tipo IV).

Trastornos locales

Entre los trastornos locales que pueden observarse cuando se utiliza la vía intramuscular se encuentran: dolor, pudiendo acompañarse de induración local. Por otro lado la principal reacción adversa asociada con la administración por vía intravenosa es el dolor en el sitio de infusión asociado con flebitis.

Trastornos hepáticos

Puede presentarse hepatitis colestásica asociada con el empleo del estolato de eritromicina la cual se presenta aproximadamente a los 10 o 20 días del tratamiento y se manifiesta por dolor hepático, fiebre, náuseas, vómitos, ictericia con hiperbilirrubinemia, bilirrubinuria y aumento de las transaminasas sanguíneas y de la fosfatasa alcalina en el suero. Estas manifestaciones ceden al interrumpir la administración del fármaco.

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Estimulantes centrales: La eritromicina es capaz de incrementar los niveles séricos de la teofilina por inhibición de su biotransformación, lo que puede dar lugar a fenómenos tóxicos.

Antibióticos de espectro reducido: Se refieren a las penicilinas, la lincomicina y la clindamicina, con las cuales la eritromicina, antibiótico de amplio espectro, puede dar lugar a fenómenos de antagonismo.

Fármacos administrados por infusión: La eritromicina IV es incompatible con una variedad de otros fármacos que pueden ser administrados a través de la misma infusión. Estos incluyen a las vitaminas B y C, los antibióticos cefalotina, tetraciclina, cloramfenicol y colistina y otros fármacos como la heparina, el metaraminol y la difenilhidantoína.

INDICACIONES TERAPEUTICAS, DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION

Las indicaciones terapéuticas fundamentales de los macrólidos, en especial la eritromicina, son análogas a las de la penicilina G, especialmente en las infecciones por cocos y bacilos grampositivos, en que la eritromicina puede reemplazar a la penicilina sobre todo en los casos de alergia a esta última siendo utilizado como antibiótico de segunda elección.

La eritromicina es eficaz en el tratamiento de infecciones respiratorias como la neumonía, bronconeumonía, producidas por el *Streptococcus pneumoniae*, así como en casos de amigdalitis y faringitis (angina) ocasionadas por el *Streptococcus pyogenes* o estreptococo hemolítico beta grupo A.

Asimismo, la eritromicina, como antibiótico de amplio espectro, actúa sobre microorganismos no susceptibles a la penicilina, como los micoplasmas y clamidias, en que puede reemplazar a las tetraciclinas, como antibiótico de segunda elección.

Como agente profiláctico, la eritromicina representa una alternativa valiosa de la penicilina para la prevención de la fiebre reumática. También puede usarse como agente profiláctico contra la bacteremia en los pacientes que van a ser sometidos a procedimientos dentales y que están en una situación de riesgo de endocarditis.

Vías de administración

1. Bucal

La vía habitualmente utilizada para los macrólidos es la bucal, con la que por lo general se consiguen todos los efectos deseados. Por vía bucal se utiliza el estearato o el etilsuccinato de eritromicina a la dosis de 250 a 500 mg cada 6 horas.

2. Intravenosa

En los casos de infecciones graves como en la meningitis se emplea la eritromicina IV en forma de lactobionato de eritromicina en forma lenta en dosis de 1 a 3 g diarios en fracciones cada 6 horas. En los niños la dosis recomendada es de 40 mg/Kg/día.

8.4 ESQUEMA DE TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LAS INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO

De acuerdo a la información sobre los diferentes grupos de medicamentos antibacterianos utilizados en el tratamiento de las infecciones del Aparato Respiratorio descrita anteriormente se ha determinado que los grupos principales de fármacos antibacterianos que se utilizan para el tratamiento de estas infecciones son en orden de preferencia:

- **PENICILINAS:** penicilina V potásica, penicilina G procaínica, amoxicilina, ampicilina.
- **MACROLIDOS:** eritromicina
- **CEFALOSPORINAS:** cefalexina, cefalotina

El esquema de tratamiento que se plantea está basado en información bibliográfica tomándo como base la efectividad de cada fármaco como agente antibacteriano de acuerdo a su espectro de acción, así como su seguridad, de acuerdo al número y severidad de reacciones adversas que pueden presentar, así como también el número y severidad de interacciones farmacológicas.

Por otro lado no se incluyeron al grupo de las sulfonamidas y el trimetoprim debido a que éstos fármacos se utilizan principalmente en el tratamiento de infecciones urinarias y gastrointestinales y ya no se utilizan mucho además de que, de acuerdo a la información bibliográfica, son más tóxicas en comparación con los demás grupos de antibacterianos seleccionados.

Se eligieron 3 alternativas de antibacterianos para cada infección (*Ver cuadro 4*) para tener así un margen más amplio de selección del medicamento más efectivo y a un menor costo.

CUADRO 4. Esquema de tratamiento farmacológico de las infecciones del Aparato Respiratorio

	FARINGOAMIGDALITIS	NEUMONIA	BRONQUITIS
AGENTE CAUSAL	<i>Streptococcus pyogenes</i> ó Estreptococo β -hemolítico del grupo A.	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ó Neumococo	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
ANTIBACTERIANO DE 1º. ELECCION Grupo Farmacológico, Vía de administración, Dosis y duración del tratamiento	PENICILINA V POTASICA Penicilina de espectro reducido V.O. 400,000 U.I. (250 mg) c/6-8 hrs. durante 7 días	PENICILINA G PROCAINICA Penicilina de espectro reducido I.M. 1,600,000 U.I. en 24 hrs. durante 7-10 días.	AMPICILINA Penicilina de espectro ampliado I.M. 500 mg c/6 hrs. durante 7 días V.O. 500 mg c/6 hrs durante 7 días
ANTIBACTERIANO DE 2º. ELECCION Grupo Farmacológico, Vía de administración, Dosis y duración del tratamiento	PENICILINA G PROCAINICA Penicilina de espectro reducido I.M. 800,000 U.I. c/24 hrs. durante 7 días	AMOXICILINA Penicilina de espectro ampliado I.M. 500 mg c/8 hrs. durante 7-10 días V.O. 500 mg c/8 hrs. durante 7-10 días	ERITROMICINA Macrólido V.O. 250-500 mg c/6 hrs durante 7 días
ANTIBACTERIANO DE 3º. ELECCION Grupo Farmacológico Vía de administración, Dosis y duración del tratamiento	CEFALEXINA Cefalosporina de 1ª. generacion V.O. 500 mg c/12 hrs. durante 7 días	CEFALOTINA SODICA Cefalosporina de 1ª. generación I.M. 1 g c/8 hrs. durante 7-10 días	CEFALOTINA SODICA Cefalosporina de 1ª. generación I.M. 1 g c/8 hrs. durante 7 días

9. MODELO DE ANÁLISIS FARMACOECONOMICO DE MEDICAMENTOS ANTIBACTERIANOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES RESPIRATORIAS MEDIANTE EL METODO COSTO-EFECTIVIDAD

En el presente trabajo se plantea un modelo farmacoeconómico teórico ya que para la realización de este tipo de estudios, se requiere trabajar sobre una determinada población y realizar ensayos clínicos lo cual requiere años de investigación.

9.1 PASOS INVOLUCRADOS EN LA REALIZACION DE UN ANALISIS FARMACOECONOMICO (1,2)

Se siguieron los pasos involucrados en la realización de un estudio o análisis farmacoeconómico descritos en el apartado 4.4:

1. Definir el problema farmacoeconómico:

Determinar cual es el medicamento antibacteriano más costo-efectivo para el tratamiento de las principales infecciones respiratorias que existen en México: Faringoamigdalitis, Neumonía y Bronquitis.

2. Determinar la perspectiva del estudio:

En este caso podemos decir que la perspectiva de la evaluación farmacoeconómica es de tipo social ya que los resultados obtenidos pueden ser importantes desde el punto de vista económico, ya que en México el poder adquisitivo es bajo y por ello es necesario racionalizar los gastos entre los que se encuentran aquellos designados para el cuidado de la salud.

3. Determinar las alternativas y resultados

Se seleccionaron 3 alternativas de tratamiento farmacológico para cada infección del Aparato Respiratorio, tomando como base la información descrita en la bibliografía y la efectividad de cada fármaco se evaluó tomando en cuenta su especificidad y espectro de acción y también se evaluó su seguridad tomando como parámetros las reacciones adversas e interacciones farmacológicas que pueden producir.

4. Seleccionar el método farmacoeconómico apropiado

Se utilizó el método farmacoeconómico de costo-efectividad ya que éste nos permite comparar los costos de diferentes alternativas terapéuticas (en este caso fármacos antibacterianos) que dan resultados terapéuticos similares y de esta manera determinar cual es el tratamiento más efectivo y a un menor costo.

5. Evaluar los métodos posibles y sitios de uso

Como ya se mencionó anteriormente, solo se plantea un modelo teórico basándose en la información bibliográfica y no se utilizan pacientes ni se realiza en alguna institución de salud pública o privada.

6. Diseño del estudio farmacoeconómico

Se trabajó solo con los costos directos los cuales se refieren al costo del tratamiento farmacológico (solo se tomó en cuenta el costo del medicamento antibacteriano), el costo de la consulta médica y el costo de los estudios de laboratorio y gabinete. El costo de los medicamentos se obtuvo de una Farmacia de descuento. El costo de la consulta médica se obtuvo de un consultorio particular y el costo de los estudios de laboratorio y gabinete se obtuvieron de un laboratorio particular.

7. Conducción del estudio farmacoeconómico

Debido a que no se realizan estudios o ensayos clínicos no se considera este paso.

8. Uso de análisis de decisión

Debido a la naturaleza teórica del presente trabajo no se utiliza como herramienta el "árbol de decisión" ya que no se obtuvieron resultados experimentales para poder evaluar cual alternativa fue mejor.

9. Análisis e interpretación de los resultados

Se analizan los resultados tomando como parámetros de evaluación: el costo, efectividad (especificidad del fármaco antibacteriano, espectro de acción) y la seguridad (reacciones adversas e interacciones farmacológicas) de las diferentes alternativas de medicamentos antibacterianos utilizados.

10. Presentación de los resultados

Este paso se refiere a las conclusiones en las cuales se describirá de manera concisa y clara cual fue el medicamento más costo-efectivo en el tratamiento de las principales infecciones del Aparato Respiratorio en México.

9.2 CALCULO DE COSTOS DIRECTOS

Para llevar a cabo el cálculo de los costos directos los cuales se refieren al consumo de recursos monetarios que paga directamente el paciente, se debe tomar en cuenta el costo de todo el tratamiento. Esto incluye: costo del tratamiento farmacológico, costo de la consulta médica y de los estudios de laboratorio y de gabinete indicados de acuerdo a la enfermedad.

9.2.1 Costo del tratamiento farmacológico

Para realizar el cálculo del costo del tratamiento farmacológico se debe tomar en cuenta el costo unitario del medicamento (en pesos) de acuerdo a su presentación y de acuerdo a la dosis y duración del tratamiento para obtener así el costo total.

En el presente estudio, se seleccionaron los 3 principales agentes antibacterianos utilizados en el tratamiento de las infecciones del Aparato Respiratorio de acuerdo a la bibliografía.

Por otro lado se seleccionaron las marcas líderes que existen en el mercado y los precios se obtuvieron de una Farmacia de descuento.

CÁLCULO DEL COSTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO UTILIZADO EN LAS PRINCIPALES INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO

CUADRO 5. Costo del tratamiento farmacológico de la FARINGOAMIGDALITIS

	VIA DE ADMINISTRACION, DOSIS Y DURACION	NOMBRE COMERCIAL Y PRESENTACION	COSTO UNITARIO (CAJA)	COSTO TOTAL
ANTIBACTERIANO DE 1ª. ELECCION: GRUPO FARMACOLOGICO: PENICILINAS (espectro reducido) PENICILINA V POTASICA	V.O. 400,000 U.I. (250 mg) c/ 6-8 hrs. durante 7 días	PEN-VI-K (WYETH) Tabs. 400,000 U.I. (250 mg) caja c/20	\$99.30	Opción 1: (4 tabletas al día por 7 días) \$198.60 (2 cajas)*
				Opción 2: (3 tabletas al día por 7 días) \$99.30 (1 caja)
ANTIBACTERIANO DE 2ª. ELECCION: GRUPO FARMACOLOGICO: PENICILINAS (espectro reducido) PENICILINA G PROCAINICA	I.M. 800,000 U.I. c/ 24 hrs. durante 7 días	PENPROCILINA 800 (LAKESIDE) Fco. ampúla con polvo que contiene 800,000 U.I. y ampolleta c/diluyente de 2 ml. Caja c/1	\$21.80	Opción 3: (1 ampolleta al día por 7 días) \$152.60 (7 ampolletas)
ANTIBACTERIANO DE 3ª. ELECCION: GRUPO FARMACOLOGICO: CEFALOSPORINAS (1ª. Generación) CEFALEXINA	V.O. 500 mg c/12 hrs. durante 7 días	KEFLEX (ELI LILLY) Tabs. 500 mg caja c/12	\$113.50	Opción 4: (2 tabletas al día por 7 días) \$113.50 (1 caja)*
		KEFLEX (ELI LILLY) Tabs. 1 g caja c/12	\$228.00	Opción 5: (1 tableta al día por 7 días) \$228.00 (1 caja)*

CUADRO 6. Costo del tratamiento farmacológico de la NEUMONIA

	VIA DE ADMINISTRACION, DOSIS Y DURACION	NOMBRE COMERCIAL Y PRESENTACION	COSTO UNITARIO (CAJA)	COSTO TOTAL
ANTIBACTERIANO DE 1ª. ELECCION: GRUPO FARMACOLOGICO: PENICILINAS (espectro reducido) PENICILINA G PROCAINICA	I.M. 1,600,000 U.I. en 24 hrs. durante 7-10 días	PENPROCILINA 800 (LAKESIDE) Fco. ampula con polvo que contiene 800,000 U.I. y ampolleta c/diluyente de 2 ml caja c/1	\$21.80	Opción 1: (2 ampolletas al día por 7 días) \$305.20 (14 ampolletas)
				Opción 2: (2 ampolletas al día por 10 días) \$436.00 (20 ampolletas)
ANTIBACTERIANO DE 2ª. ELECCION: GRUPO FARMACOLOGICO: PENICILINAS (espectro ampliado) AMOXICILINA	I.M. 500 mg c/8 hrs. durante 7-10 días	AMOXIL (SANFER) Fco. ampula con polvo que contiene 500 mg y ampolleta c/diluyente de 1.5 ml caja c/1	\$32.00	Opción 3: (3 ampolletas al día por 7 días) \$672.00 (21 ampolletas)
				Opción 4: (3 ampolletas al día por 10 días) \$960.00 (30 ampolletas)
	V.O. 500 mg c/8 hrs. durante 7-10 días	AMOXIL (SANFER) Caps. 500 mg caja c/12	\$48.20	Opción 5: (3 cápsulas al día por 7 días) \$96.40 (2 cajas)*
				Opción 6: (3 cápsulas al día por 10 días) \$144.60 (3 cajas)*
ANTIBACTERIANO DE 3ª. ELECCION: GRUPO FARMACOLOGICO: CEFALOSPORINAS (1ª. Generación) CEFALOTINA SODICA	I.M. 1 g c/8 hrs. durante 7-10 días	KEFLIN (ELI LILLY) Fco. Ampula con 1g de polvo y ampolleta c/diluyente de 5 ml	\$56.10	Opción 7: (3 ampolletas al día por 7 días) \$1,178.10 (21 ampolletas)
				Opción 8: (3 ampolletas al día por 10 días) \$1,683.00 (30 ampolletas)

CUADRO 7. Costo del tratamiento farmacológico de la BRONQUITIS

	VIA DE ADMINISTRACION, DOSIS Y DURACION	NOMBRE COMERCIAL Y PRESENTACION	COSTO UNITARIO (CAJA)	COSTO TOTAL
ANTIBACTERIANO DE 1ª. ELECCION: GRUPO FARMACOLOGICO: PENICILINAS (espectro ampliado) AMPICILINA	I.M. 500 mg c/6 hrs. durante 7 días.	PENTREXYL (BRISTOL-MYERS-SQUIBB) Fco. Ampula con polvo que contiene 500 mg y ampolleta c/diluyente de 2 ml Caja c/3	\$70.80	Opción 1: (4 ampolletas al día por 7 días) \$637.20 (9 cajas con 3 ampolletas c/u)
		PENTREXYL (BRISTOL-MYERS-SQUIBB) Fco. Ampula con polvo que contiene 1 g y ampolleta c/diluyente de 3 ml Caja c/3	\$90.20	Opción 2: (2 ampolletas al día por 7 días) \$451.00 (5 cajas con 3 ampolletas c/u)
	V.O. 500 mg c/6 hrs. durante 7 días	PENTREXYL (BRISTOL-MYERS-SQUIBB) Caps. 500 mg caja c/20	\$88.50	Opción 3: (4 cápsulas al día por 7 días) \$177.00 (2 cajas)*
		PENTREXYL (BRISTOL-MYERS-SQUIBB) Tabs. 1 g caja c/10	\$89.50	Opción 4: (2 tabletas al día por 7 días) \$179.00 (2 cajas)*

CUADRO 7 (Continuación)

<p>ANTIBACTERIANO DE 2ª. ELECCION:</p> <p>GRUPO FARMACOLOGICO: MACROLIDOS</p> <p>ERITROMICINA</p>	<p>V.O. 250-500 mg cada 6 hrs. durante 10 días</p>	<p>ILOSONE (ELI LILLY) Caps. 250 mg caja c/20</p>	<p>\$42.70</p>	<p>Opción 5: (4 cápsulas al día por 10 días) \$85.40 (2 cajas)</p>
		<p>Opción 6: (8 cápsulas al día por 10 días) \$170.80 (4 cajas)</p>		
		<p>ILOSONE (ELI LILLY) Tabs. 500 mg caja c/16</p>	<p>\$98.90</p>	<p>Opción 7: (2 tabletas al día por 10 días) \$197.80 (2 cajas)*</p>
		<p>Opción 8: (4 tabletas al día por 10 días) \$296.70 (3 cajas)*</p>		
<p>ANTIBACTERIANO DE 3ª. ELECCION:</p> <p>GRUPO FARMACOLOGICO: CEFALOSPORINAS (1ª. Generación)</p> <p>CEFALOTINA SODICA</p>	<p>I.M. 1 g c/8 hrs durante 10 días</p>	<p>KEFLIN (ELI LILLY) Fco. ampúla con 1g de polvo y ampolleta c/diluyente de 5 ml</p>	<p>\$56.10</p>	<p>Opción 9: (3 ampolletas al día por 10 días) \$1,683.00 (30 ampolletas)</p>

* Debido a que las tabletas o cápsulas no se venden sueltas se considera el costo de otra caja completa aunque no se utilicen todas.

9.2.2 Costo total del tratamiento de las Infecciones del Aparato Respiratorio

El costo total del tratamiento de las Infecciones del Aparato Respiratorio se calculó tomando en cuenta: el costo de la consulta médica, el costo del tratamiento farmacológico, de los estudios de laboratorio y gabinete y otros costos anexos.

El **costo de la consulta médica** se obtuvo de un consultorio privado (Otorrinolaringólogo). El costo de la consulta inicial es de \$400.00 y el costo de las consultas sucesivas es de \$300.00. En este caso, se requieren 2 consultas como mínimo, una antes de iniciar el tratamiento y la otra al final para ver la evolución del paciente.

En cuanto a los **estudios de Laboratorio y de Gabinete** que se requieren de acuerdo a la enfermedad se consideraron los siguientes y los costos se obtuvieron de la información brindada por un laboratorio clínico particular.

Faringoamigdalitis

- Exudado Faringeo con cultivo y antibiograma: \$246.00
- Cultivo de esputo (expectoración): \$246.00
- Frotis de esputo y tinción de Gram: \$61.00

Costo Total: \$553.00 X 2 = \$1,106.00

Neumonía

- Cultivo de esputo: \$246.00
- Frotis de esputo y tinción de Gram: \$61.00
- Hemocultivo: \$236.00

Costo Total: \$543.00 X 2 = \$1,086.00

Bronquitis

- Cultivo de esputo: \$246.00
- Frotis de esputo y tinción de Gram: \$61.00
- Radiografía de Tórax: \$273.00

Costo Total: \$580.00 X 2 = \$1,160.00

De los estudios mencionados anteriormente es necesario que se realicen antes de iniciar el tratamiento farmacológico y al término del mismo para ver la evolución del paciente y por lo tanto en todos los casos se considerarán los costos al doble.

También se consideraron otros costos anexos como el costo de las jeringas. Se consideró el precio de \$15.00, la caja con 5 jeringas de 5 ml

CÁLCULO DEL COSTO TOTAL DEL TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO

CUADRO 8. *Cálculo del costo total del tratamiento de la FARINGOAMIGDALITIS*

ANTIBACTERIANO	COSTO TRATAMIENTO FARMACOLOGICO	COSTO CONSULTA MEDICA	COSTO ESTUDIOS DE LABORATORIO	OTROS COSTOS	COSTO TOTAL TRATAMIENTO
Antibacteriano de 1ª. elección: PENICILINA V POTASICA (PEN-VI-K Tabs.)	Opción 1: \$198.60 (V.O)	\$700.00	\$1,106.00	-----	\$2,004.60
	Opción 2: \$99.30 (V.O)	\$700.00	\$1,106.00	-----	\$1,905.30
Antibacteriano de 2ª. elección: PENICILINA G PROCAINICA (PENPROCILINA Amp.)	Opción 3 \$152.60 (I.M.)	\$700.00	\$1,106.00	\$30.00	\$1,988.60
Antibacteriano de 3ª. elección: CEFALEXINA (KEFLEX Tabs.)	Opción 4: \$113.50 (V.O.)	\$700.00	\$1,106.00	-----	\$1,919.50
	Opción 5: \$228.00 (V.O)	\$700.00	\$1,106.00	-----	\$2,034.00

CUADRO 9. Cálculo del costo total del tratamiento de la NEUMONIA

ANTIBACTERIANO	COSTO TRATAMIENTO FARMACOLOGICO	COSTO CONSULTA MEDICA	COSTO ESTUDIOS DE LABORATORIO	OTROS COSTOS	COSTO TOTAL TRATAMIENTO
Antibacteriano de 1ª. elección: PENICILINA G PROCAINICA (PENPROCILINA Amp.)	Opción 1: \$305.20 (I.M.)	\$700.00	\$1,086.00	\$45.00	\$2136.20
	Opción 2: \$436.00 (I.M.)	\$700.00	\$1,086.00	\$60.00	\$2,282.00
Antibacteriano de 2ª. elección: AMOXICILINA (AMOXIL Amps. y Caps.)	Opción 3: \$672.00 (I.M.)	\$700.00	\$1,086.00	\$75.00	\$2,533.00
	Opción 4: \$960.00 (I.M.)	\$700.00	\$1,086.00	\$90.00	\$2,836.00
	Opción 5: \$96.40 (V.O.)	\$700.00	\$1,086.00	-----	\$1,882.40
	Opción 6: \$144.60 (V.O.)	\$700.00	\$1,086.00	-----	\$1,930.60
Antibacteriano de 3ª. elección: CEFALOTINA SODICA (KEFLIN Amp)	Opción 7: \$1,178.10 (I.M)	\$700.00	\$1,086.00	\$75.00	\$3,039.10
	Opción 8: \$1,683.00	\$700.00	\$1,086.00	\$90.00	\$3,559.00

CUADRO 10. Cálculo del costo total del tratamiento de la BRONQUITIS

ANTIBACTERIANO	COSTO TRATAMIENTO FARMACOLOGICO	COSTO CONSULTA MEDICA	COSTO ESTUDIOS DE LABORATORIO	OTROS COSTOS	COSTO TOTAL TRATAMIENTO
Antibacteriano de 1ª. elección: AMPICILINA (PENTREXYL Amp. Caps. y Tabs.)	Opción 1: \$637.20 (I.M.)	\$700.00	\$1,160.00	\$90.00	\$2,587.20
	Opción 2: \$451.00 (I.M.)	\$700.00	\$1,160.00	\$45.00	\$2,356.00
	Opción 3: \$177.00 (V.O)	\$700.00	\$1,160.00	-----	\$2,037.00
	Opción 4: \$179.00 (V.O)	\$700.00	\$1,160.00	-----	\$2,039.00
Antibacteriano de 2ª. elección: ERITROMICINA (ILOSONE Caps. y Tabs.)	Opción 5: \$85.40 (V.O)	\$700.00	\$1,160.00	-----	\$1,945.40
	Opción 6: \$170.80 (V.O)	\$700.00	\$1,160.00	-----	\$2,030.80
	Opción 7: \$197.80 (V.O.)	\$700.00	\$1,160.00	-----	\$2,057.80
	Opción 8: \$296.70 (V.O.)	\$700.00	\$1,160.00	-----	\$2,156.70
Antibacteriano de 3ª. elección: CEFALOTINA SODICA (KEFLIN Amp)	Opción 9: \$1,683.00 (I.M)	\$700.00	\$1,160.00	\$90.00	\$3,633.00

9.3 EVALUACION DE LA EFECTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS ANTIBACTERIANOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO

Los parámetros que se utilizaron para evaluar la efectividad de los agentes antibacterianos fueron:

- Especificidad y espectro de acción antibacteriana
- Seguridad (Reacciones Adversas e Interacciones Farmacológicas)

9.3.1 Especificidad y espectro de acción antibacteriana

La especificidad es la propiedad que tienen los agentes antibacterianos de actuar selectivamente sobre determinado microorganismo y sus estructuras respetando al huésped. Por otro lado, el espectro de acción antibacteriana nos indica la variedad de microorganismos que son susceptibles a la acción de los agentes antibacterianos.

Las infecciones del Aparato Respiratorio son causadas principalmente por bacterias Grampositivas como el *Streptococcus pyogenes* o estreptococo β -hemolítico del grupo A y el *Streptococcus pneumoniae* o neumococo y por ello los agentes antibacterianos seleccionados actúan predominantemente sobre estos microorganismos aunque también pueden actuar sobre otros.

Asimismo, se puede evaluar la efectividad de los agentes antibacterianos mediante la realización de los estudios clínicos como: cultivo de esputo (expectoración) y del exudado faríngeo al término del tratamiento farmacológico para corroborar si se erradicó al microorganismo (bacteria) causante de la infección.

En el cuadro 11 se enlistan los diferentes microorganismos que son susceptibles a la acción de los agentes antibacterianos utilizados en el tratamiento de las infecciones del Aparato Respiratorio. Asimismo, también se indica el rango de acción o susceptibilidad del microorganismo ante la acción del fármaco. (muy activo, activo, moderadamente activo, poco activo, etc).

CUADRO 11. Espectro de acción antibacteriana de los diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de las infecciones del Aparato Respiratorio

ANTIBACTERIANO	MICROORGANISMOS SUSCEPTIBLES					
	Bacterias G (+)	Bacterias G (-)	Actinomicetas	Espiroquetas	Rickettsias	Micoplasmas y Clamidias
PENICILINA V POTASICA (Penicilina de espectro reducido)	4	1	1	2	0	0
PENICILINA G PROCAINICA (Penicilina de espectro reducido)	4	1	1	2	0	0
AMOXICILINA (Penicilina de espectro ampliado)	3	3	1	1	0	0
AMPICILINA (Penicilina de espectro ampliado)	3	3	1	1	0	0
ERITROMICINA (Macrólido)	2	1	1	1	1	3
CEFALEXINA (Cefalosporina de primera generación)	3	3	1	1	0	0
CEFALOTINA (Cefalosporina de primera generación)	3	3	1	1	0	0

0 = Sin efectividad
1 = Malo
2 = Regular

3 = Bueno
4 = Excelente

9.3.2 Seguridad

Para evaluar la seguridad de los agentes antibacterianos se tomaron en cuenta los siguientes parámetros:

- Reacciones adversas
- Interacciones Farmacológicas

Reacciones adversas

Las reacciones adversas que pueden presentarse con el uso de los agentes antibacterianos son un indicativo de la seguridad de los mismos y por ésta razón, en el presente trabajo se tomó en cuenta también este punto como parámetro de selección.

De acuerdo con la información bibliográfica descrita en apartados anteriores, las principales reacciones adversas, así como la severidad y frecuencia de las mismas, que pueden presentarse con el uso de los agentes antibacterianos, se resumen a continuación. (*Ver cuadro 12*).

Interacciones Farmacológicas

Las interacciones farmacológicas también pueden utilizarse como indicativo de la seguridad de los agentes antibacterianos, ya que en ocasiones éstos se utilizan en combinación con otros medicamentos y pueden presentarse interacciones farmacológicas que a veces pueden ser benéficas o no.

De acuerdo a la información descrita en los apartados anteriores, en el cuadro 13 siguiente se resumen las interacciones farmacológicas que pueden presentarse cuando se administran los agentes antibacterianos seleccionados para el tratamiento de las infecciones del Aparato Respiratorio junto con otros fármacos.

CUADRO 12 Reacciones adversas de los fármacos antibacterianos utilizados en el tratamiento de las infecciones del Aparato Respiratorio.

REACCIONES ADVERSAS	ANTIBACTERIANOS			
	PENICILINAS DE ESPECTRO REDUCIDO (Penicilina V potásica, penicilina G procaínica)	PENICILINAS DE ESPECTRO AMPLIADO (Amoxicilina, ampicilina)	MACROLIDOS (Eritromicina)	CEFALOSPORINAS (Cefalexina, Cefalotina)
Reacciones de Hipersensibilidad (erupciones cutáneas, urticarianas y maculopapulosas)	4	4	3	4
Trastornos Gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea)	2	3	3	4
Trastornos Hepáticos (hepatitis, ictericia)	1	1	3	1
Trastornos Renales (proteinuria, cilindruria, azoemia e insuficiencia renal)	0	0	1	2
Trastornos Hematológicos (leucopenia, granulocitopenia)	1	1	1	2

0 = Nulas

1 = Escasas

2 = Poco frecuentes

3 = Frecuentes

4 = Muy frecuentes

CUADRO 13 Interacciones farmacológicas de los agentes antibacterianos utilizados en el tratamiento de las infecciones del Aparato Respiratorio.

FARMACOS CON LOS QUE INTERACTUAN	ANTIBACTERIANOS			
	PENICILINAS DE ESPECTRO REDUCIDO (Penicilina V potásica penicilina G procaínica)	PENICILINAS DE ESPECTRO AMPLIADO (Amoxicilina, ampicilina)	MACROLIDOS (Eritromicina)	CEFALOSPORINAS (Cefalexina, Cefalotina)
PROBENECID	Aumenta el nivel sanguíneo de las penicilinas por reducción de su excreción renal	Aumenta el nivel sanguíneo de las penicilinas por reducción de su excreción renal	-----	Aumenta el nivel sanguíneo de las cefalosporinas por reducción de su excreción renal
ALOPURINOL	-----	Aumenta la frecuencia de las erupciones cutáneas producidas por la ampicilina.	-----	-----
NEOMICINA	La Neomicina oral causa mala absorción de la penicilina V	-----	-----	-----
ANTIBIOTICOS DE AMPLIO ESPECTRO	Antagonismo	Sinergismo	Sinergismo	Antagonismo
ANTIBIOTICOS DE ESPECTRO REDUCIDO	Sinergismo	Antagonismo	Antagonismo	Sinergismo
ESTIMULANTES CENTRALES	-----	-----	La eritromicina es capaz de incrementar los niveles séricos de la teofilina por inhibición de su biotransformación, lo que puede dar lugar a fenómenos tóxicos.	-----
FARMACOS ADMINISTRADOS POR INFUSION	-----	-----	Se puede presentar incompatibilidad cuando se administra eritromicina IV junto con otros fármacos como: vitaminas B y C, heparina, difenilhidantoína	Se puede presentar incompatibilidad cuando se administra eritromicina IV junto con otros fármacos como: vitaminas B y C, heparina, difenilhidantoína

----- Sin interacción

10. ANALISIS DE RESULTADOS

10.1 ANALISIS DE COSTOS

El análisis de costos se llevó a cabo agrupando los costos totales de los tratamientos de las infecciones del Aparato Respiratorio (*Ver cuadros 8, 9, 10*), los cuales incluyen: costo del tratamiento farmacológico, costo de la consulta médica, costo de los estudios de laboratorio y gabinete y costos accesorios. Los costos totales obtenidos para cada enfermedad o infección se muestran en el cuadro siguiente:

CUADRO 14 Costos totales del tratamiento de las infecciones del Aparato Respiratorio

INFECCION DEL APARATO RESPIRATORIO	COSTOS TOTALES		
	ANTIBACTERIANO DE 1ª. ELECCION	ANTIBACTERIANO DE 2ª. ELECCION	ANTIBACTERIANO DE 3ª. ELECCION
FARINGOAMIGDALITIS	Opción 1: \$2,004.60	Opción 3: \$1,988.60	Opción 4: \$1,919.50
	Opción 2: \$1,905.30		Opción 5: \$2,034.00
NEUMONIA	Opción 1: \$2,136.20	Opción 3: \$2,533.00	Opción 7: \$3,039.10
	Opción 2: \$2,282.00	Opción 4: \$2,836.00	
		Opción 5: \$1,882.40	Opción 8: \$3,559.00
		Opción 6: \$1,930.60	
BRONQUITIS	Opción 1: \$2,587.20	Opción 5: \$1,945.40	Opción 9: \$3,633.00
	Opción 2: \$2,356.00	Opción 6: \$2,030.80	
	Opción 3: \$2,037.00	Opción 7: \$2,057.80	
	Opción 4: \$2,039.00	Opción 8: \$2,156.70	

10.1.1 Análisis del costo del tratamiento de la Faringoamigdalitis

De acuerdo a los datos mostrados en el cuadro 14, en el caso de la Faringoamigdalitis se observa que el tratamiento más económico es el de la opción 2 el cual tiene un costo total de \$1,905.30.

En este caso se utiliza el antibacteriano de primera elección que es la Penicilina V potásica (Pen.Vi-K tabs. 250 mg), el cual se utiliza en una dosis de 250 mg (1 tableta) c/8 hrs. durante una semana.

10.1.2 Análisis del costo del tratamiento de la Neumonía

De acuerdo a los datos mostrados en el cuadro 14, en el caso de la Neumonía se observa que el tratamiento más económico es el de la opción 5 el cual es de \$1,882.40.

En este caso se utiliza el antibacteriano de segunda elección que es la Amoxicilina (Amoxil caps. 500 mg) en una dosis de 500 mg (1 cápsula) c/8 hrs. durante 7-10 días.

10.1.3 Análisis del costo del tratamiento de la Bronquitis

De acuerdo a los datos mostrados en el cuadro 14, en el caso de la Bronquitis se observa que el tratamiento más económico es el de la opción 5 el cual es de \$1,945.40.

En este caso se utiliza el antibacteriano de segunda elección que es la Eritromicina (Ilosone caps. 250 mg) en una dosis de 250 mg (1 cápsula) c/6 hrs. durante 10 días.

10.2 ANALISIS DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LAS INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO

10.2.1 Análisis de la especificidad y espectro de acción antibacteriana

Las infecciones del Aparato Respiratorio analizadas en el presente trabajo son causadas principalmente por bacterias grampositivas entre las que destacan el *Streptococcus pyogenes* y el *Streptococcus pneumoniae*.

De acuerdo a la información mostrada en el cuadro 11, se observa que los agentes antibacterianos que poseen una acción específica sobre estas bacterias son las penicilinas como: penicilina V potásica y penicilina G procainica.

Por otro lado se observa que las penicilinas de espectro ampliado como son la amoxicilina y la ampicilina, así como las cefalosporinas como la cefalexina y la cefalotina también poseen una alta especificidad de acción sobre las bacterias grampositivas aunque en menor grado.

En cuanto al espectro de acción, se observa que el agente antibacteriano que posee un espectro de acción más amplio, es decir, que actúa sobre diversos microorganismos, es la eritromicina la cual pertenece al grupo de los macrólidos. Sin embargo este agente antibacteriano no posee una acción específica contra las bacterias grampositivas.

10.2.2 Análisis de la Seguridad

Reacciones Adversas

De acuerdo a la información mostrada en el cuadro 12, se observa que los antibacterianos que pueden presentar un mayor número y severidad de reacciones adversas son los macrólidos (eritromicina) y las cefalosporinas (cefalexina, cefalotina).

Por otro lado, los antibacterianos que presentan un menor número y severidad de reacciones adversas son las **penicilinas** sobre todo las de espectro reducido como la penicilina V potásica y la penicilina G procainica. Las principales reacciones adversas que se pueden ocasionar con el uso de estos antibacterianos son fenómenos de hipersensibilidad.

Interacciones Farmacológicas

De acuerdo a la información descrita en el cuadro 13, se observa que las interacciones farmacológicas principales que pueden presentarse con el uso de las penicilinas y cefalosporinas son cuando se asocian con el probenecid, fármaco uricosúrico utilizado en el tratamiento de la artritis gotosa. En ocasiones esta combinación es benéfica para tener concentraciones plasmáticas elevadas de los antibacterianos sobre todo en caso de una infección severa.

Por otro lado, se puede presentar sinergismo cuando se asocian las penicilinas de espectro reducido con otros antibacterianos de espectro similar. Asimismo puede presentarse antagonismo, cuando se asocian las penicilinas de espectro ampliado con antibacterianos de espectro reducido

En general, se observa que las interacciones farmacológicas que se presentan con el uso de las penicilinas no son graves ya que se puede ajustar la dosis para que la acción de un fármaco no afecte la acción del otro.

Los agentes antibacterianos que poseen interacciones farmacológicas más importantes son: los macrólidos (eritromicina) y las cefalosporinas (cefalexina y cefalotina) ya que éstos pueden producir incompatibilidad cuando se asocian con fármacos que se administran por infusión.

De acuerdo a la información descrita anteriormente sobre las reacciones adversas y las interacciones farmacológicas que pueden presentar los agentes antibacterianos utilizados en el tratamiento de las infecciones del Aparato Respiratorio, podemos decir que los fármacos más seguros son las penicilinas (tanto las de espectro reducido como las de espectro ampliado).

10.3 SELECCIÓN DEL MEDICAMENTO ANTIBACTERIANO MAS COSTO-EFECTIVO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS PRINCIPALES INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO

Para poder determinar cual medicamento es más costo-efectivo que otro para el tratamiento de una misma enfermedad se tienen que considerar los aspectos de seguridad, efectividad y costo. La decisión tiene que ir en este orden ya que en términos de ética profesional el principal objetivo que se desea alcanzar es la salud y el bienestar del paciente evitándole complicaciones futuras aunque la opción terapéutica seleccionada no sea la más económica.

Sin embargo, no se debe dejar de lado el aspecto económico ya que en nuestro país no se cuenta con recursos suficientes para satisfacer las necesidades de servicios y tratamientos para el cuidado de la salud de la población.

De acuerdo a lo anterior nos damos cuenta que seleccionar un medicamento que cumpla adecuadamente su función terapéutica y que además no repercuta negativamente sobre la economía de la población, no es tarea fácil. También surgen dificultades cuando no se emplea correctamente el concepto de costo-efectividad.

Algunos investigadores como Lee y Sánchez (39) han realizado revisiones en la literatura farmacéutica con objeto de conocer como era utilizado el concepto de medicamento "costo-efectivo" y han encontrado que en muchos casos no se emplea correctamente y desafortunadamente éste se aplica también en la realidad.

En más de la mitad de los estudios realizados (55%), se observó que el término "costo-efectivo" se empleaba como sinónimo de más barato, independientemente de la eficacia de las opciones comparadas. De acuerdo a este criterio sería posible decir por ejemplo que en el tratamiento de una neumonía neumocócica, la administración de placebo resulta más costo-efectiva que el empleo de penicilina, cosa difícil de creer, a no ser que el 100% de los neumococos se hicieran resistentes a la penicilina, lo cual es improbable.

Por otro lado, un 2% de los estudios evaluados utilizaban el término "costo-efectivo" con el significado de "más eficaz", independientemente de su costo. De ser así, las evaluaciones económicas no serían necesarias, sino que sería suficiente la información obtenida en el ensayo clínico.

En el 37% de los estudios evaluados se utilizaba el término "costo-efectivo" en aquellas situaciones en que, con la misma eficacia, uno de los fármacos suponía un ahorro. Esta consideración es adecuada aunque éstos investigadores consideran que sería más apropiado hablar del término "más costo-efectivo" ya que en algunos casos los beneficios extras de una de las opciones seleccionadas compensan su coste adicional.

El resultado de un análisis costo-efectividad se expresa como un cociente, donde el numerador es el costo y el denominador es la efectividad. Por tanto, al decir que un fármaco es más costo-efectivo que otro, se está afirmando que el valor obtenido de dividir su costo por su efectividad es mayor que el del otro, es decir, que el costo por unidad de efectividad es mayor. Así, estrictamente hablando, un fármaco sería más costo-efectivo que otro si su costo por unidad de efectividad fuese mayor. Es por ello que es preferible decir que "la relación costo-efectividad" de un fármaco es mejor que la de otro.

En cuanto al aspecto clínico muchos médicos piensan que no es ético que los aspectos económicos puedan condicionar la toma de decisiones clínicas y por ello en ocasiones ven con recelo los métodos de evaluación económica de medicamentos ya que sus principios éticos les indican que deben hacer lo mejor que puedan en beneficio de su paciente "cueste lo que cueste".

Por otro lado volviendo al tema de la economía nos damos cuenta que si es necesario racionalizar los recursos que se tienen en materia de salud y aquí es donde cobra una gran importancia la Farmacoeconomía.

De acuerdo a los planteamientos anteriores podemos decir que debe existir un equilibrio entre las posturas clínicas y las económicas para poder tomar la decisión correcta teniendo siempre en cuenta el beneficio de la población.

Tomando en cuenta todas las consideraciones anteriores, en el presente trabajo se tomaron como parámetros de selección del medicamento antibacteriano más costo-efectivo para el tratamiento de las infecciones del Aparato Respiratorio: la seguridad, efectividad (especificidad) y costo total del tratamiento.

10.3.1 Antibacteriano más costo-efectivo para el tratamiento de la Faringoamigdalitis

Las 3 opciones de medicamentos antibacterianos que se consideraron para el tratamiento de la Faringoamigdalitis fueron: penicilina V potásica, penicilina G procaínica y la cefalexina.

En cuanto al parámetro de **seguridad** y tomando como base la información descrita en el apartado 10.2.2 podemos decir que los antibacterianos más seguros son las penicilinas: penicilina V potásica y penicilina G procaínica.

En cuanto a la **efectividad**, tomando como consideración la especificidad de acción sobre las bacterias grampositivas (apartado 10.2.1) podemos decir también que las penicilinas son los antibacterianos más efectivos para el tratamiento de la Faringoamigdalitis.

En lo que respecta al **costo** se consideró el costo total del tratamiento (el cual incluye el costo del tratamiento farmacológico, costo de la consulta médica, estudios de laboratorio y gabinete y anexos). De acuerdo a esto, el tratamiento más económico es el de la opción 2 el cual tiene un costo total de \$1,905.30 (Ver cuadro 8) en el que se emplea como medicamento antibacteriano a la penicilina V potásica (Pen.Vi-K tabs. 250 mg), el cual se utiliza en una dosis de 250 mg (1 tableta) c/8 hrs. durante una semana.

Como se observa, tanto la penicilina V potásica como la penicilina G procaínica tienen la misma seguridad y efectividad pero el tratamiento más económico es aquel en el que se emplea la penicilina V potásica. Sin embargo en aquellos casos en que se requiera utilizar la vía intramuscular debido a la severidad de la infección se puede seleccionar a la penicilina G procaínica, aunque el costo sea un poco mayor (\$1,988.60) (Ver cuadro 8).

De acuerdo a las consideraciones anteriores podemos decir por lo tanto, que el **medicamento antibacteriano más costo-efectivo para el tratamiento de la Faringoamigdalitis es la penicilina V potásica**

10.3.2 Antibacteriano más costo-efectivo para el tratamiento de la Neumonía

Las 3 opciones de medicamentos antibacterianos que se consideraron para el tratamiento de la Neumonía fueron: penicilina G procaínica, amoxicilina y la cefalotina sódica.

En cuanto al parámetro de **seguridad** y tomando como base la información descrita en el apartado 10.2.2 podemos decir que el antibacteriano más seguro es la ampicilina.

En cuanto a la **efectividad**, tomando como consideración la especificidad de acción sobre las bacterias grampositivas (apartado 10.2.1), podemos decir también que las penicilinas (en este caso la penicilina G procaínica) son los antibacterianos más efectivos para el tratamiento de la Neumonía.

En lo que respecta al **costo**, el tratamiento más económico es el de la opción 5 el cual tiene un costo total de \$1,882.40 (*Ver cuadro 9*) en el que se emplea como medicamento antibacteriano a la Amoxicilina (Amoxil caps. 500 mg) el cual se utiliza en una dosis de 500 mg (1 cápsula) c/8 hrs. durante 7-10 días.

De acuerdo a lo anterior, se observa que el medicamento más seguro y efectivo es la penicilina G procaínica aunque el costo del tratamiento en donde se emplea es mayor que el costo del tratamiento donde se emplea la Amoxicilina.

El costo del tratamiento donde se emplea la penicilina G que resulta más económico tiene un valor de \$2,136.20. En este caso, la diferencia entre el costo del tratamiento donde se usa la Amoxicilina y el tratamiento donde se usa la penicilina G sódica es de \$253.800.

Retomando la cuestión ética debemos considerar que para seleccionar el medicamento más costo-efectivo debemos basarnos principalmente en la seguridad y eficacia del fármaco y dejar el costo como último parámetro de selección.

Por lo tanto, tomando en cuenta las consideraciones anteriores podemos decir que el **medicamento antibacteriano más costo-efectivo para el tratamiento de la Neumonía es la penicilina G procaínica.**

10.3.3 Antibacteriano más costo-efectivo para el tratamiento de la Bronquitis

Las 3 opciones de medicamentos antibacterianos que se consideraron para el tratamiento de la Bronquitis fueron: ampicilina, eritromicina y cefalotina sódica.

En cuanto al parámetro de **seguridad** y tomando como base la información descrita en el apartado 10.2.2 podemos decir que el antibacteriano más seguro es la ampicilina.

En cuanto a la **efectividad**, tomando como consideración la especificidad de acción sobre las bacterias grampositivas (apartado 10.2.1), podemos decir también que las penicilinas (en este caso la ampicilina) son los antibacterianos más efectivos para el tratamiento de la Neumonía.

En lo que respecta al **costo**, el tratamiento más económico es el de la opción 5 el cual tiene un costo total de \$1,945.40 (*Ver cuadro 9*) en el que se emplea como medicamento antibacteriano a la Eritromicina (Ilosone caps. 250 mg) en una dosis de 250 mg (1 cápsula) c/6 hrs. durante 10 días.

De acuerdo a lo anterior, se observa que el medicamento más seguro y efectivo es la ampicilina aunque el costo del tratamiento en donde se emplea es mayor que el costo del tratamiento donde se emplea la Eritromicina.

El costo del tratamiento donde se emplea la ampicilina que resulta más económico tiene un valor de \$2,037.00. En este caso, la diferencia entre el costo del tratamiento donde se usa la eritromicina y el tratamiento donde se usa la ampicilina es \$91.60, lo cual indica una diferencia pequeña.

Por lo tanto, tomando en cuenta las consideraciones anteriores podemos decir que el **medicamento antibacteriano más costo-efectivo para el tratamiento de la Bronquitis es la ampicilina.**

10.4 CONSIDERACIONES FINALES

En el presente trabajo se realizó la evaluación farmacoeconómica considerando a los medicamentos de marcas líderes ya que son los que han sido más ampliamente estudiados y respaldados por ensayos clínicos.

Los costos que se obtuvieron pueden variar de acuerdo a la vía de administración y a la dosis empleada, lo cual depende de la severidad de la infección.

En ocasiones se inicia con la vía intramuscular o intravenosa y de acuerdo a la evolución del paciente, se puede cambiar a la vía oral.

En los cuadros 5, 6 y 7, donde se calculó el costo total del tratamiento farmacológico, se observa que en los casos en los que se emplea la vía intramuscular, en algunos casos de acuerdo a la dosis indicada, se requiere el uso de muchas ampollas (20 o 30), lo cual en términos prácticos no se recomienda ya que es un tratamiento muy agresivo para el paciente y se pueden presentar problemas de induración o abscesos en el sitio de aplicación. En este caso, se recomienda iniciar con la vía intramuscular y después cambiar a la vía oral.

En México, en los últimos tiempos se han ido incursionando en el mercado, los medicamentos genéricos intercambiables, los cuales tienen el mismo principio activo que los medicamentos líderes pero son más económicos. De esta forma se podrían considerar también estos medicamentos para un estudio farmacoeconómico.

11. CONCLUSIONES

Se describió lo que es la Farmacoeconomía, los diferentes métodos farmacoeconómicos que existen y la importancia que tiene la realización de este tipo de estudios y su aplicación en los servicios de salud pública y terapias medicamentosas para ayudar a la población que cuenta con escasos recursos económicos como es el caso de la población mexicana.

Se planteó un modelo teórico de Análisis Farmacoeconómico de medicamentos antibacterianos utilizados en el tratamiento de las principales infecciones del Aparato Respiratorio en México utilizando el método costo-efectividad y se llegó a las siguientes conclusiones:

El medicamento antibacteriano más costo-efectivo para el tratamiento de la Faringoamigdalitis es la penicilina V potásica

El medicamento antibacteriano más costo-efectivo para el tratamiento de la Neumonía es la penicilina G procaínica.

El medicamento antibacteriano más costo-efectivo para el tratamiento de la Bronquitis es la ampicilina.

Se resaltó asimismo el papel que tiene el Farmacéutico (Q.F.B.) como miembro del equipo de salud en la realización y evaluación de los estudios farmacoeconómicos y de esta manera optimizar las terapias medicamentosas utilizando los recursos disponibles.

12. GLOSARIO

GLOSARIO DE TERMINOS FARMACOECONOMICOS

ANALISIS COSTO-BENEFICIO: Análisis en el que tanto los costos como los beneficios se expresan en unidades monetarias. El resultado puede expresarse como proporción

ANALISIS COSTO-EFECTIVIDAD: Análisis en el que los costos se expresan en unidades monetarias y los efectos sobre la salud en unidades habitualmente utilizadas en la práctica clínica (p. ej.: reducción de la tensión arterial, años de vida ganados).

ANALISIS COSTO-UTILIDAD: Análisis en el que los costos se expresan en unidades monetarias y los beneficios en AVAC (años de vida ajustados por calidad). El resultado, expresado como cociente costo/AVAC, puede utilizarse para comparar diferentes intervenciones.

ANALISIS DE DECISION: Técnica utilizada para ayudar en la toma de decisiones bajo condiciones de incertidumbre.

ANALISIS DE MINIMIZACION DE COSTOS: Análisis en el que los costos se expresan en unidades monetarias y los efectos sobre la salud son idénticos. Generalmente se utiliza para seleccionar la opción más barata.

ANALISIS DE SENSIBILIDAD: Análisis del impacto que tienen las variaciones en los valores de las variables más relevantes, en el resultado final del estudio.

ANALISIS INCREMENTAL: Costo y efectos sobre la salud adicionales que pueden obtenerse cuando se compara una opción con la siguiente más cara o agresiva.

AÑOS DE VIDA AJUSTADOS POR CALIDAD O AVAC: Índice que combina mortalidad y calidad de vida relacionada con la salud. Así, los efectos de un tratamiento se expresarían como años de vida ganados, ajustados a la calidad de vida durante esos años. Se emplea en el análisis costo-utilidad.

ARBOL DE DECISION: Representación gráfica de las diferentes opciones que se consideran en el análisis de decisión.

BENEFICIO NETO: Resultado de la diferencia entre los beneficios y el costo total, ambos medidos en unidades monetarias. Es la forma más común de expresar los resultados de un análisis costo-beneficio.

CALIDAD DE VIDA: Engloba el conjunto de experiencias, estados, percepciones y esferas de pensamiento relacionados con la vida de un individuo o una comunidad. La calidad de vida puede incluir dimensiones culturales, físicas, psicológicas, interpersonales, espirituales, financieras, políticas, temporales y filosóficas, tanto objetivas como subjetivas. La calidad de vida supone un juicio de valor en las experiencias de comunidades, grupos o individuos.

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD O CVRS: Calidad de vida influenciada por las intervenciones sanitarias.

COSTOS: Se refieren al consumo de recursos monetarios por el uso de un tratamiento o servicio.

COSTO/AVAC GANADO: Unidad de medida expresada en costo monetario por unidad de efecto, que sirve para comparar diferentes programas o intervenciones sanitarias. Se emplea en los estudios costo-utilidad.

COSTO DE LA ENFERMEDAD: Estudio que identifica y evalúa los costos directos y a veces los indirectos de una determinada enfermedad o factor de riesgo.

COSTOS DIRECTOS: Son aquellos costos que salen directamente de alguien que los paga. En estos se incluyen todos los insumos consumidos durante un tratamiento (p. ej.: medicamentos, hospitalización, salario del personal sanitario).

COSTOS FIJOS: Son aquellos costos que no varían en función de la cantidad de unidades producidas.

COSTO INCREMENTAL: Diferencia entre el costo de una intervención, programa o tratamiento y el de otro utilizado como control.

COSTOS INDIRECTOS: Costos derivados de la reducción de capacidad productiva de un individuo como consecuencia de una enfermedad o un tratamiento.

COSTOS INTANGIBLES: Costos derivados del dolor y del sufrimiento, como consecuencia de una enfermedad o un tratamiento.

COSTOS VARIABLES: Son aquellos costos que varían en función de la cantidad de unidades producidas.

EFFECTIVIDAD: Efectos de una intervención en las condiciones habituales de uso. Se diferencia de la eficacia, entre otros factores, en que en ésta los sujetos del estudio están sometidos a un mayor control y los criterios de selección son más restringidos.

EFICACIA: Efectos de una intervención estudiados en condiciones experimentales (p. ej.: ensayos clínicos con fármacos).

EFICIENCIA: Efectos de una intervención en función de los recursos utilizados. Su determinación es el objetivo último de una evaluación económica.

INDICE DE ESTADO DE SALUD: Instrumento de medida del estado de la salud que combina información de varios componentes (p. ej: salud física, mental y social) y se expresa en forma de un valor único.

INSTRUMENTO DE MEDIDA DE LA CALIDAD DE VIDA: Instrumento de evaluación de la calidad de vida, desde el punto de vista del paciente, en relación con su enfermedad.

METODO DEL CAPITAL HUMANO: Método utilizado para calcular los costos indirectos de una enfermedad, basado en el valor económico que tendría para la sociedad la pérdida de las potenciales ganancias económicas de un paciente.

MODELO MARKOV: Representación estadística de acontecimientos recurrentes a lo largo del tiempo, que puede ser incorporado en un análisis de decisión.

MUESTRA: Un grupo seleccionado de entre una población.

PERFIL DE SALUD: Instrumento de medida de la salud que incluye dos o más dimensiones de calidad de vida.

PERSPECTIVA DEL ANALISIS: Punto de vista elegido para realizar el análisis (p. ej.: sociedad, autoridades sanitarias, paciente, hospital).

PRECIO DE REFERENCIA: Tipo de reembolso que recibe un grupo de fármacos equivalentes desde el punto de vista de su actividad farmacológica o terapéutica, tomando como referencia el precio de uno de los fármacos (normalmente el más barato) de su mismo grupo.

PREFERENCIA: Concepto referido a la deseabilidad de un determinado estado de salud. Los términos "utilidad" y "valor" se refieren a casos especiales del término general "preferencia".

QALY: Quality-adjusted life years. Ver: Años de vida ajustados por calidad o AVAC.

RELEVANCIA CLINICA: Relación existente entre los datos obtenidos (o las diferencias alcanzadas) y su transcendencia en la clínica.

TASA DE DESCUENTO: Tasa utilizada para convertir costos y beneficios futuros (horizonte mayor de un año) en su valor presente o actualizado. Los valores utilizados normalmente oscilan entre el 0 y el 10%.

UTILIDAD: Es una medida de las preferencias (o deseabilidad) por un determinado estado de salud, o un efecto específico sobre la salud, medido bajo condiciones de incertidumbre. En una acepción más amplia, el término se emplea (especialmente en economía) de forma intercambiable con el término "preferencia".

VALOR: Es una medida cardinal de las preferencias (o deseabilidad) de un determinado nivel de estado de salud, o un efecto específico sobre la salud, medido bajo condiciones de certidumbre.

VARIABLE PRINCIPAL DE VALORACION: Se refiere a la variable que será considerada como más importante en la evaluación final de los resultados. Debe ser relevante desde el punto de vista clínico y lo más objetiva posible.

GLOSARIO DE TERMINOS MEDICOS

ACIDOSIS: Estado caracterizado por disminución relativa o real de los álcalis en los líquidos corporales en proporción al contenido de ácido.

ADENOPATIA: Tumefacción o tumoración correspondiente a un agrandamiento mórbido de los ganglios linfáticos.

ADINAMIA: Sinónimo de astenia.

ALCALOSIS: Excesiva alcalinidad de los líquidos del organismo. Aumento de la reserva alcalina de la sangre por ingreso exagerado de alcalinos.

ALERGENO: Sustancia de naturaleza tóxica que produce alergia.

ANAFILAXIS: Estado de hipersensibilidad inmediata después de la sensibilización a una proteína extraña, fármaco u otra sustancia, por lo general a través de una ruta parenteral.

ANURIA: Suspensión o disminución de la secreción de orina.

ASCITIS: Acumulación de líquido seroso en la cavidad peritoneal, encontrada más comúnmente en la insuficiencia cardíaca e hipertensión portal.

ASTENIA: Falta o pérdida de fuerza

AZOEMIA: Uremia: exceso de urea y otros desechos nitrogenados en la sangre.

BACTEREMIA: Presencia de bacterias patógenas en la sangre.

BRONCOSPASMO: Espasmo o contracción de los músculos bronquiales o del músculo liso de las paredes de los bronquios y bronquiolos que causa estrechamiento de su luz.

CISTITIS: Inflamación de la vejiga.

CONJUNTIVITIS: Inflamación de la conjuntiva, membrana mucosa que cubre la porción anterior del globo ocular.

CONSOLIDACION: Solidificación en una masa densa y firme. Se aplica a la inducción inflamatoria de un pulmón.

COR PULMONALE: Distensión aguda o hipertrofia crónica del ventrículo derecho con o sin insuficiencia cardíaca.

CRICOIDES: Que es parecido a un anillo. Dícese en especial de uno de los cartílagos de la laringe.

DISNEA: Falta de aliento, dificultad para respirar asociada a enfermedades cardíacas o respiratorias.

DISNEICO: Persona que sufre de disnea.

EDEMA: Acumulación de cantidades excesivas de líquido acuoso en células, tejidos o cavidades serosas.

EPIGLOTIS: Estructura cartilaginosa semejante a una lengüeta, que cubre la entrada a la laringe e impide que los alimentos entren a la laringe y la tráquea al deglutir.

ERISPELA: Infección aguda de la piel y eruptiva causada por un estreptococo hemolítico.

ERITEMA: Enrojecimiento de la piel en manchas o en forma difusa producido por la congestión de los capilares.

ESPUTO: Materia mucopurulenta expectorada en enfermedades de las vías respiratorias.

ESTERTOR: Respiración sonora o roncante que se produce cuando la laringe y las vías respiratorias están parcialmente obstruidas por moco.

ESTOMATITIS: Inflamación de los tejidos blandos de la boca.

EXANTEMA: Erupción, mancha cutánea.

EXUDADO: Material con alto contenido de proteínas y células, que ha pasado a través de las paredes de los vasos hacia tejidos o espacios adyacentes, en especial en caso de inflamación.

FIBRINA: Proteína de la sangre y los líquidos serosos del cuerpo.

FIBRINOLISIS: Disolución de la fibrina por la acción de enzimas.

FIEBRE PUERPERAL: Fiebre acompañada de infección que se presenta después del parto.

FOMITE: Sustancia u objeto cualquiera, no alimenticio que transmite contagios.

GRANULOCITOPENIA: Escasez de granulocitos en la sangre.

HAPTENO: Antígeno incompleto que induce la formación de anticuerpos cuando se combina con otra partícula que actúa como portador dado que por sí misma no es inmunogénica.

HEMOLISIS: Destrucción de los glóbulos rojos o eritrocitos con liberación de la hemoglobina debido a la acción de hemolisinas bacterianas.

HEMOPTOICO: Expectoración de sangre derivada de los pulmones o bronquios.

HEPATITIS COLESTASICA: Hepatitis debida a la obstrucción de los pequeños conductos biliares intrahepáticos por bilis de composición alterada y posiblemente más viscosa.

HEPATOMEGALIA: Agrandamiento del hígado.

HERRUMBROSO: Semejante al orín o herrumbre. Dícese de los esputos característicos de la neumonía fibrinosa.

HILIAR: Relativo al hilio: parte de un órgano donde entran y salen los nervios y vasos.

HIPEREMIA: Presencia de una cantidad aumentada de sangre en una parte o un órgano. Congestión.

HIPERPLASIA: Multiplicación anormal de los elementos de los tejidos.

HIPERTROFIA: Desarrollo exagerado de los elementos anatómicos de una parte u órgano sin alteración de su estructura.

HIPOPOTASEMIA: Disminución de potasio en la sangre.

HIPOPROTROMBINEMIA: Deficiencia de protrombina en la sangre de lo cual resulta una tendencia de hemorragias.

HIPOXEMIA: Oxigenación deficiente de la sangre.

IMPETIGO: Dermatitis caracterizada por la aparición de vesículas que forman costras amarillas.

INULINA: Polímero de la fructofuranosa, produce fructosa bajo hidrólisis y se emplea en una prueba para determinar la función renal.

LEUCOPENIA: Reducción del número de leucocitos en la sangre.

LINFADENITIS: Inflamación de los ganglios linfáticos.

MEDIASTINO: Tabique o separación de medios.

MIALGIA: Dolor muscular.

NEFRITIS INTERSTICIAL: Enfermedad renal caracterizada por la presencia de células inflamatorias entre los espacios de un tejido, así como por destrucción de los túbulos

NEURITIS: Afección inflamatoria y degenerativa de uno o más nervios, caracterizada por dolor y trastornos sensitivos y motores según la clase de nervio afectado.

NODULAR: Relativo o semejante a un nódulo o ganglio pequeño. Agregación pequeña de células.

OLIGURIA: Secreción deficiente de la orina.

PARAHILIAR: Cercano al hilio.

PARIETAL: Perteneciente o relativo a las paredes de una cavidad o situado cerca del hueso parietal.

PIELONEFRITIS: Proceso patológico causado por los efectos inmediatos y tardíos de infecciones bacterianas y otras del parénquima del riñón.

PLASMINA: Enzima proteolítica que actúa sobre la fibrina desdoblándola en diversas fracciones.

PEPTIDOGLUCANO: Polímero formado por unidades de ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamida y cadenas cortas de péptidos que se encuentran en la pared celular.

PLASMINOGENO: Proteína plasmática inactiva que bajo los efectos de activadores se transforma en plasmina.

PLETORICO: Estado caracterizado por un exceso de sangre o de otros humores en el cuerpo.

PLEURA: Membrana serosa que reviste los pulmones y cubre la cavidad torácica.

POLICITEMIA: Aumento del número de glóbulos rojos en la sangre.

PROTEINURIA: Presencia de proteínas en la orina.

PROTOPLASTOS: Término utilizado para referirse a la materia viviente, celular con exclusión de las estructuras no vitales.

SEPTICEMIA: Estado morboso debido a la existencia en la sangre de bacterias patógenas y productos de las mismas.

SEROTIPO: Subdivisión de una especie o subespecie que se distingue de otras cepas por su carácter antigénico.

SINDROME DE STEVENS-JOHNSON: Forma grave de eritema multiforme, caracterizado por síntomas generales y lesión acentuada de las conjuntivas y de la mucosa oral.

SINUSITIS: Inflamación de un seno. Puede afectar a cualquiera de los senos paranasales.

SOMATICO: Relativo al cuerpo, corporal.

TROMBOCITOPENIA: Disminución del número de plaquetas en la sangre.

VIRULENCIA: Facultad de un microorganismo de provocar enfermedad en un huésped determinado.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Palma Aguirre, José Antonio et all. Farmacoeconomía. Su importancia. *Rev. Méd. IMSS*, 1999; 37 (4): 313-323
2. Esperón, María de Lourdes. Farmacoeconomía. Costo-Efectiva para el cuidado de la Salud. *Rev. Méd. IMSS*, 1999; 37 (3): 193-199.
3. Gennaro, Alfonso R. Remington. Farmacia. Tomo II. 19ª. ed. Ed. Médica Panamericana. Arg., 1998.
4. Arredondo, Armando et all. Atención Médica Ambulatoria en México: El Costo para los usuarios. *Salud Pública de México*, 1999; 41 (1):18-25.
5. Secretaría de Salud. Recursos para la salud en unidades de la Secretaría de Salud, 1998. *Salud Pública de México*, 1999; 41 (4):344-352.
6. Tortora, Gerard J. *Principios de Anatomía y Fisiología*. 6a. ed. Ed. Harla. México, 1993.
7. Higashida Hirose, Bertha Y. *Ciencias de la Salud*. 1a. ed. Ed. McGraw-Hill. México, 1983.
8. Guyton, Arthur C. *Fisiología Humana*. 6a. ed. Ed. Interamericana. México, 1987.
9. Schaechter, Moselio et all. *Microbiología. Mecanismos de las Enfermedades Infecciosas*. 1a. ed. Ed. Médica Panamericana. Arg., 1994.
10. Jawetz, Ernest et all. *Microbiología Médica*. 10ª. ed. Ed. El Manual Moderno. México, 1983
11. Fuerst, Robert. *Microbiología de Frobisher y Fuerst*. 14ª. ed. Ed. Interamericana. México, 1981.
12. Delaat, Adrián N.C. *Microbiología*. 2ª. ed. Ed. Interamericana. México, 1985.
13. Rivero Serrano, Octavio. *Manual de Terapéutica Médica*. 1ª. ed. Ed. Trillas. México, 1987
14. Braude, Abraham. *Enfermedades Infecciosas*. 1ª. ed. Ed. Médica Panamericana. Arg., 1988.
15. Alarcón, Donato G. *Enfermedades Respiratorias*. 2a. ed. Ed. Méndez-Cervantes. México, 1990.
16. Lawrence M. Tierney et all. *Diagnóstico Clínico y Tratamiento*. 33ª. ed. Ed. El Manual Moderno. México, 1998.

17. Rico Méndez, Favio G. et al. Manejo médico de la bronquitis crónica exacerbada. Análisis comparativo entre médicos de instituciones gubernamentales y de práctica privada. *Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Méx*, 1998; 11 (2):106-110.
18. Lipsky, Benjamin A, MD; Unowsky, Joel, Ph, et al. Treating Acute Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis in Patients Unresponsive to previous Therapy: Sparfloxacin Versus Clarithromycin. *Clinical Therapeutics*, 1999; 21 (6): 954-965.
19. Nemeth, Mary Anne, MA; McCarty, James, MD, et al. Comparison of Cefdinir and Penicillin for the Treatment of Streptococcal Pharyngitis. *Clinical Therapeutics*, 1999; 21 (11): 1873-1881.
20. Arenas Monreal, Luz. Promoción de la Salud e Infecciones respiratorias agudas en México. *Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Méx*, 1999; 12 (2):129-132.
21. Vaca, Miguel Angel et al. Panorama epidemiológico de las infecciones respiratorias agudas en niños menores de cinco años de los Estados Unidos Mexicanos. Comparación con cinco países del continente americano. *Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Méx* 1999; 12 (2):120-128.
22. Arias, Sergio J. *Infecciones Respiratorias Agudas en las Américas*, 1992. OPS, 73-83.
23. Consejo Nacional de Vacunación. Infecciones Respiratorias Agudas. *Manual de Procedimientos Técnicos*, 1988.
24. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. *Información Epidemiológica de Mortalidad 1995*. México, 1996.
25. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología, Subsecretaría de Prevención y Control de Enfermedades. Coordinación de Vigilancia Epidemiología. *Programa Nacional de Prevención y Control de Enfermedades Diarreicas e Infecciones Respiratorias Agudas 1996*. Impacto Pronaced-IRA. Abril, 1997.
26. Dirección General de Epidemiología. *Tabulaciones de defunciones. INEGI/SPP, Secretaría de Salud*. México, 1994.
27. Litter, Manuel. *Farmacología Experimental y Clínica*. 7ª. ed. Ed. El Ateneo, Arg., 1988.
28. Katzung, Bertram G. *Farmacología Básica y Clínica*. 6ª. ed. Ed. El Manual Moderno. México, 1996.
29. Cedric M. Smith et all. *Farmacología*. 1a. ed. Ed. Médica Panamericana. México, 1993.
30. Goodman and Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9a. ed. Ed. McGraw-Hill. México, 1996.
31. Clark Wesley G. et all. Goth. *Farmacología Clínica*. 12a. ed. Ed. Médica Panamericana. México, 1990.

32. Carsolio Pacheco, Rosario. *Gula Profesional de Medicamentos*. 4ª. ed. Ed. El Manual Moderno. México, 1993.
33. Rosenstein Ster, Emilio. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. 44ª. ed. Ediciones PLM. México, 1998.
34. González Pérez, Carolina et all. Impacto Farmacoeconómico del Farmacéutico Clínico en las Terapias de Pacientes Hospitalizados. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 1998; 29 (3):36-39.
35. Milton C. Weinstein, Ph D, et all. Evaluación Clínica y Económica de Medicamentos. *Farmacoeconomía*. *JAMA*, 1996; 276:1253-1258.
36. Niederman, Michael S. MD; Jeffrey S. McCombs, PhD, et al. Treatment Cost of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Clinical Therapeutics*, 1999; 21 (3):576-591.
37. Basurto Martínez, Rubén. TESIS: "Estudio Farmacoeconómico (Costo-Efectividad) sobre Ranitidina y Omeprazol en Esofagitis por reflujo en México. Cuautitlán Izcalli, Edo. De Méx., 1998.
38. Sánchez, Lisa A. Applied pharmacoeconomics: Modeling data from internal and external sources. *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 2000; 57:146-158.
39. Sacristán del Castillo, José Antonio. Farmacoeconomía y evaluación económica de medicamentos: Introducción. *Farmacoeconomía-concepto-htm*. 2000, 1-7.
40. Elizabeth Phillips, et al. Cost-effectiveness analysis of six strategies for cardiovascular surgery prophylaxis in patients labeled penicillin allergic. *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 2000; 57:339-345.
41. Marian S. McDonagh, et al. Costs and savings of investigational drug services. *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 2000; 57:40-43.
42. C. Rubio Terrés. Análisis coste-efectividad del tratamiento de las infecciones intraabdominales con piperacilina/toxabactam, en comparación con imipenem/cilastina. *Revista Española de Farmacoeconomía*, 1998; 1:35-42.
43. J. Soto Alvarez. Farmacoeconomía como instrumento de ayuda en la toma de decisión: presente y futuro en nuestro país. *Revista Española de Farmacoeconomía*, 1998; 2:75-83.

