



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**“REVISIÓN Y ESTUDIO DE LA UTILIZACIÓN
DE MEDICAMENTOS ANTIBACTERIANOS EN
UN HOSPITAL PRIVADO”.**

TESIS REALIZADA POR:
BRUNO AARON GAMA RIVERA
Cuenta número: 099126562

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

CO- ASESOR:
M en F.C. RICARDO OROPEZA CORNEJO



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.

“ Si la sintomatología de un paciente mejora tras la administración de un medicamento determinado, en la mayoría de la situaciones es razonable dudar de la causa real de la mejoría, de la eficacia y la seguridad del fármaco a mediano y largo plazo así, como las potenciales complicaciones psicológicas, sociales y económicas derivadas de la administración de un tratamiento farmacológico”

J. R. Laporte

REVISION Y ESTUDIO DE LA UTILIZACION DE MEDICAMENTOS
ANTIBACTERIANOS EN UN HOSPITAL PRIVADO

Índice

1. *Introducción*
2. *Objetivo*
3. *Generalidades*
 - 3.1. *Estudio de la utilización de los medicamentos*
 - 3.1.1. *Antecedentes*
 - 3.1.2. *Definición de unidad técnica*
 - 3.1.3. *Metodología*
 - 3.2. *Revisión de la Utilización de los Medicamentos (REUM)*
 - Antecedentes*
 - Definición*
 - Metodología*
 - Importancia clínica*
 - 3.2.1. *Condiciones y acciones de uso*
 - 3.3. *Uso racional de los medicamentos*
 - Definición*
 - Características*
 - Importancia clínica*
 - 3.4. *.Errores de medicación*
 - Definición*
 - 3.4.1. *Tipos de errores*
 - Clasificación*
 - Impacto clínico*
 - 3.5. *Problemas relacionados con los medicamentos*
 - Definición*
 - Clasificación*
 - Importancia*

3.6. Antibacterianos

3.6.1. Definición de antibacterianos

3.6.2. Clasificación de los antibacterianos

3.6.3. Farmacocinética

3.6.4. Farmacodinamia

3.7. Uso de diferentes antibacterianos

3.7.1. Actividad antiinfecciosa

Indicaciones y contraindicaciones

Riesgos (reacciones adversas)

3.8. Selección depende de...

3.8.1 terapia de antibióticos

3.9. Monografías de medicamentos

4. Farmacoepidemia

5. Formas de estudio

6. Seguimiento Farmacoterapéutico

7. Importancia de EUM

8. Metodología

9. Resultados

10. Análisis de Resultados

11. Conclusiones

12. Recomendaciones

13. Bibliografía

14. Anexos

1. Introducción

La revisión de la utilización de los medicamentos es un proceso que realiza el QFB para determinar el adecuado o inadecuado uso de los medicamentos en una terapia considerando las características del paciente, la enfermedad y disposición de los medicamentos para ellas.

El uso inadecuado de los antibacterianos, principalmente en pacientes hospitalizados, favorece complicaciones que pueden llevar a la muerte del paciente, principalmente por razones de resistencia bacteriana por lo tanto es fundamental llevar a cabo un análisis experimental que nos indique los factores a considerar para que el uso de los antibacterianos dé como resultado la respuesta esperada en el paciente.

2. Objetivo

Llevar a cabo la revisión de la utilización de antibacterianos, mediante el análisis de historias clínicas y de hojas de prescripción de pacientes con terapia antibacteriana para determinar su uso, abuso o prescripción inadecuada en la terapia de los pacientes.

3. GENERALIDADES

3.1 ESTUDIOS DE LA UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS. (EUM)

No existen criterios definitivos para concluir si el consumo de medicamentos en una comunidad es o no el adecuado, pero puedo conseguirse una aproximación mediante el análisis cuantitativo y cualitativo del consumo.

Es de gran importancia hacer notar, que a pesar de que es una definición amplia, habitualmente no se incluyen en los estudios de utilización de medicamentos, los trabajos centrados específicamente en los efectos indeseables, ni los estudios controlados sobre su eficacia.

La historia de los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) se remonta a varias décadas atrás, tanto en la formulación metodológica, como en su adopción por la OMS. El Drug Utilization Research Group (DURG) nació en 1969 y se vinculó formalmente a la OMS diez años mas tarde, con el objetivo prioritario de estandarizar la metodología de los EUM.

En los últimos años estamos asistiendo a un salto cualitativo, gracias a la sofisticación de la metodología estadístico-econométrica y a la disponibilidad de sistemas de información con bases de datos poblacionales.

Los EUM estudian la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, y las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes. Abarcan la prescripción, dispensación e ingesta de medicamentos, y son la principal herramienta para detectar la mala utilización, identificar los factores responsables, diseñar intervenciones efectivas de mejora, y evaluar los logros de esas intervenciones. Tienen carácter interdisciplinario, con tareas específicas para médicos, farmacéuticos, economistas, informáticos y otros profesionales. Representan un avance en el conocimiento de la calidad y eficiencia de la atención sanitaria, pero tienen algunas limitaciones, la más seria, es la falta de validez externa. Al ser estudios empíricos de la utilización de medicamentos en un referente temporal y espacial definido, ni resultados ni recomendaciones pueden ser generalmente extrapoladas a otros entornos, ni generalizados como leyes empíricas universales.

Los EUM incluyen los estudios de consumo y los de calidad de la prescripción: estudios indicación-prescripción y estudios de prescripción indicación. Sus requerimientos de información son bien distintos, y el salto de los estudios de consumo a los de calidad depende en gran medida del desarrollo de sistemas computarizados de información y registros clínicos. A lo largo de los últimos años se ha ido desplazando el interés desde la sintomatología del consumo hacia la etiología de la calidad de la prescripción y sus determinantes.

También el interés se está desplazando desde la cantidad hacia la calidad. Los EUM han de servir para mejorar la gestión y la calidad médica, evitando interacciones dañinas entre fármacos, y minimizando efectos adversos. Sin embargo, el avance de los EUM requiere la mejora de los Sistemas de Información.¹³

3.1.1. ANTECEDENTES

La terapéutica farmacológica actual emplea productos y tecnologías de introducción relativamente reciente. A principios del S. XIX y aún a principios del S. XX la mayoría de los medicamentos eran remedios de origen natural, de estructura química y naturaleza desconocida. El desarrollo de las ciencias químicas y de la fisiología en el siglo XIX no vino acompañada inmediatamente de avances en la terapéutica; durante el primer tercio del siglo XIX se introdujeron en terapéutica los primeros barbitúricos, los arsenicales y la insulina, pero no fue sino hasta los años cuarenta cuando dio inicio la introducción masiva de nuevos medicamentos que aportaban posibilidades de curación en ese momento inimaginables, sobre todo en el área de enfermedades infecciosas; al mismo tiempo se abrieron nuevas posibilidades para el tratamiento sintomático de cuadro agudo y de enfermedades crónicas. Algunos ejemplos como la introducción de sulfamidas en 1936, la fenitoína en 1938, petidina en 1939, penicilina en 1941, los primeros derivados de la 4-aminoquinolina en 1943;

Hace 40 años las especialidades farmacéuticas no representaban ni el 25% de las ventas de medicamentos, mientras que en la actualidad constituyen

la mayor parte de las ventas de productos farmacéuticos en las oficinas de farmacia, en detrimento de las formulas magistrales.

La rápida introducción de miles de moléculas nuevas en terapéutica coincidió con otra explosión, la de la demanda creciente de servicios sanitarios, manifestada de diversas formas según los países. Este incremento del consumo ha sido consecuencia del desarrollo económico, la puesta en funcionamiento de sistemas de seguridad social y la presión de los fabricantes, sin embargo no ha sido uniforme en todo el mundo.¹³

3.1.2. DEFINICIÓN DE UNIDAD TÉCNICA

El estudio de utilización de medicamentos es una herramienta que me va a permitir medir el consumo de un medicamento y la dosis diaria definida se utiliza para la revisión de la utilización, esta determina cuanto medicamento se utiliza en un determinado tiempo, es sencillo y fácil de emplear.

Corresponde a la dosis promedio diaria de un medicamento, empleado en su indicación principal, en una determinada forma farmacéutica, y en el adulto. Permite estandarizar la medicación por dosis diaria definida; facilita la comprensión de los resultados.

3.1.3. METODOLOGÍA

Un comité de expertos de la OMS afirma que para la mayoría de las técnicas sanitarias, la conexión entre intervención y efecto es hipotética y que por este motivo se debe intentar determinar desde un punto de vista epidemiológico el grado de eficacia en diversas técnicas utilizadas para la promoción de la salud, la prevención de la enfermedad, la terapéutica y la rehabilitación.

Los medicamentos constituyen un elemento con características especiales en el concepto global de la medicina: en primer lugar, en su papel como parte de la asistencia médica, y en segundo lugar, por el valor que tiene conocer el modo como son utilizados.

El estudio de la manera cómo los medicamentos son pensados, desarrollados, promocionados y después utilizados puede ayudar a caracterizar el mismo sistema sanitario. El objeto básico de como usar los medicamentos es conocer su interacción con el proceso global de la atención a la salud, en el que las enfermedades son diagnosticadas, seleccionadas para ser tratadas y modificadas en su curso natural.

Los medicamentos forman parte del modo cómo culturalmente, la salud es asumida en una sociedad. En consecuencia, los fármacos no solo deben ser definidos como herramientas terapéuticas, sino como puntos de encuentro en los que coinciden los diversos factores y actores que conducen al uso o a la evitación. De ahí que los medicamentos constituyan señales o indicadores de la prevalencia de problemas médicos y de la manera cómo la comunidad científica y médica interactúa con los usuarios en la selección de soluciones a través de la intervención farmacológica.

En el estudio de la utilización de medicamentos debemos fijar nuestro punto de observación en la prescripción; las principales características que hay que medir son la pertinencia, la cuantía, la variabilidad y los costos, a partir de los cuales se pueden extrapolar las consecuencias médicas y sociales.

Es importante hacer notar que tanto el estudio de la utilización de medicamentos como la farmacovigilancia van casi de la mano y es por eso que dentro de este trabajo se haga mención de la identificación y la valoración de los efectos del uso, agudo y crónico, de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos; ya que ambas facetas complementarias persiguen el mismo objetivo de darle seguimiento a la vida de los medicamentos en la comunidad.

Tabla 1. Cuadro general de estrategias y métodos empleados en estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia

	Objetivo	Fuentes	Principal información obtenida
Estudios de Utilización de medicamentos	Oferta de medicamentos	Registros nacionales Catálogos nacionales oficiales	Calidad de la oferta Calidad de la información ofrecida.
	Estudios cuantitativos de consumo	Cifras de ventas obtenidas por empresas privadas especializadas Cifras de adquisición realizadas por monopolios de distribución o de consumo, elaborados por organismos oficiales Muestra de prescripciones (hospitalarias y extrahospitalarias)	Tendencias comparadas de consumo de diversos medicamentos Motivaciones de los médicos para la prescripción comparación de l uso de una región a otra o de un periodo a otra
	Estudios sobre la calidad del consumo	Muestras de los medicamentos más vendidos, más recetados o adquiridos sin receta con mayor frecuencia	Calidad farmacéutica, farmacológica, y terapéutica de los medicamentos más utilizados Caracterización de la utilidad potencial de los medicamentos en el sistema sanitario
	Estudios de hábitos de prescripción médica	Muestras de prescripciones en hospitales y en atención primaria Historias clínicas, hojas de medicación, hojas de enfermería	Prevalencia de la prescripción médica Relación entre indicación y prescripción

	Estudios de cumplimiento de la prescripción	Técnicas indirectas (curso clínico, detección de marcadores fisiológicos, impresión del médico, entrevistas estructuradas, supervisión de la repetición de prescripciones, recuento de comprimidos, registro electrónico en el envase, supervisión de la medicación) y técnicas directas (determinación del fármaco, un metabolito o un marcador en líquidos orgánicos)	Prescripción comparada con uso real por el usuario Factores correctores y de confusión en el tratamiento de relaciones beneficio/riesgo Grado de información del paciente sobre su enfermedad y sobre los efectos de la medicación; en general, indicadores de la calidad de la relación médico/paciente
	Vigilancia orientada a problemas	Historias clínicas Subgrupos de alto riesgo Tratamientos de alto riesgo	Descripción detallada de criterios de utilización de fármacos y de técnicas y protocolos terapéuticos

Tabla 1.2 Cuadro general de estrategias y métodos empleados en estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia

	Objetivo	Fuentes	Principal información obtenida
Farmacovigilancia	Estudios para valorar y cuantificar la eficacia y la eficiencia	Ensayos clínicos multicéntricos de orientación pragmática, sobre el tratamiento o sobre la prevención de ciertas patologías	Impacto del uso de un tratamiento sobre la curación o la prevención de una enfermedad
	Análisis de estadísticas vitales	Registros de mortalidad y morbilidad	Efectos indeseables, agudos y subagudos relacionados de manera bastante específica con la administración de un medicamento
	Supervisión intensiva de pacientes hospitalizados	Historias clínicas Entrevistas estructuradas con el paciente y con el médico	Efectos indeseables agudos y subagudos (nuevos datos; comprobación de datos descritos)
	Notificación voluntaria	Tarjetas especialmente diseñadas, rellenas por médicos prescriptores, en las que se solicita y se consigna información básica y simplificada	Generación de hipótesis de relaciones de causalidad. Es el método más adecuado para la identificación de las reacciones raras y

			de incidencia muy baja
	Estudios de cohortes	Identificación de poblaciones de usuarios de un fármaco o grupo de fármacos y de poblaciones de no usuarios	Patologías sufridas por los expuestos y por los no expuestos
	Estudios de casos y controles	Identificación de pacientes con una enfermedad determinada y de una población sin la enfermedad	Exposición previa a fármacos entre los casos y entre los controles. Útil sobre todo para la cuantificación de reacciones adversas raras.

La metodología para emplear puede ser desarrollada por el país, región o institución, sin embargo, existen dos métodos que se han aplicado en forma más amplia; tales métodos son:

Dosis diaria definida (DDD)
Revisión de utilización (DUR)

DOSIS DIARIA DEFINIDA (DDD)

Fue desarrollada por los países Nórdicos y corresponde al sugerido por la Organización Mundial de la Salud, es empleado para determinar, la cantidad de medicamento utilizado en un periodo de tiempo específico y en una población determinada.

Para determinar este método debe definirse una fuente confiable de información, establecer el periodo de tiempo en el que los datos serán recopilados, determinar el volumen de uso de los medicamentos y este debe ser transformado a DDD; estas son unidades técnicas de comparación, y cada una de ellas será establecida por un grupo de expertos para posteriormente ser comparadas con las DDD obtenidas.

Las DDD corresponde a la dosis promedio diaria de un medicamento, empleado en su medicación especial en una determinada forma farmacéutica; las DDD establecidas se encuentran agrupadas según su clasificación especial ATC (Anatomo-Terapéutica-Química).

Una vez identificada la fuente confiable es establecida la cuenta de uso, hay que convertir a DDD, aplicando la fórmula siguiente:

$$\text{N}^\circ \text{DDD} = \frac{(\text{N}^\circ \text{Uve}) (\text{N}^\circ \text{FF}) (\text{Cpa FF})}{(\text{DDD})}$$

Donde:

Nº DDD: Numero de Dosis Diaria Definida

Nº UVe: Número de Unidades Vendidas o Dispensadas

Nº FF: Número de Formas Farmacéuticas contenidas en cada envase

Cpa FF: Cantidad de principio activo en cada forma farmacéutica

DDD: Dosis Diaria Definida establecida

Si el estudio es realizado en un hospital, una vez calculado el número de DDD se procede a determinar las DDD/100 camas/ día, para lo cual se hace lo siguiente:

$$\text{DDD}/100 \text{ camas/ día} = \frac{(\text{N}^\circ \text{DDD}) (100)}{(\text{O}) (\text{N}) (\text{T})}$$

Donde:

Nº DDD: Numero de Dosis Diaria Definida

O: Índice de ocupación de camas por servicio u hospital

N: Número de camas disponibles

T: Periodo de tiempo en días

REVISIÓN DE LA UTILIZACIÓN (DUR)

El objetivo fundamental del servicio de farmacia es conseguir un uso racional de los medicamentos en atención especializada, entendiéndose por ello la consecución de un estado en el que los pacientes reciben los fármacos indicados para su situación clínica en las dosis que satisfagan las necesidades individuales durante un tiempo adecuado, al menor costo posible para ellos, para el hospital y con el mínimo riesgo de efectos adversos.

Los programas de revisión de la utilización de medicamentos constituyen una de las herramientas utilizadas en la garantía de calidad del tratamiento farmacológico y van a constituir una estrategia de contención de costos. Este control de calidad se fundamenta en la comparación del uso real de los medicamentos con respecto a unos criterios de utilización previamente fijados por consenso en función de los conocimientos existentes sobre los mismos. Sin embargo, algunos medicamentos no son objeto de estudio por los grupos de expertos de la Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital y en este caso el desarrollo de criterios puede iniciarse con citas bibliográficas actuales que reflejan los ideales de la práctica médica, la experiencia profesional y el juicio de expertos.

Fue el desarrollo de una técnica que se aplica frecuentemente en hospitales y nos permite establecer como se utilizan los medicamentos; según la sociedad estadounidense de hospitales es “un sistema autorizado y estructurado, que se realiza para mejorar la calidad de uso de los medicamentos en una institución asistencial”.¹⁴

3.2. REVISIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS (REUM).

METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN DE LA UTILIZACIÓN

Para poder establecer una metodología para la revisión de la utilización de los medicamentos es necesario considerar ciertos aspectos que nos permitirán conocer datos relacionados al paciente, el tratamiento y las cantidades de medicamento que se le están administrando al paciente. Esos aspectos son los siguientes:

Establecer criterios de utilización

Dosis

Duración del tratamiento

Ajustes posológicos

Exámenes de laboratorio que deben realizarse

Comprobación con la utilización real, la cual era establecida por el propio hospital.

Para poder ver como es que se emplea la metodología de la revisión, vamos a citar un estudio realizado en el año de 1996, en el Servicio de Farmacia Hospital Princesa de España por el Servicio de Farmacia. En el Hospital General de Especialidades Ciudad de Jaén; en donde; El estudio el cual se realizó en un hospital general con 205 camas, sin servicios de ginecología y obstetricia, la evaluación fue retrospectiva e incluyó al 100% de los pacientes que iniciaron tratamiento con IMP/CS I.V. (imipenem/cilastatina intravenoso) durante el tercer trimestre de 1995.

Los criterios de evaluación de la calidad de utilización de IMP/CS I.V. fueron establecidos tras revisión bibliográfica y se resumen en las Tablas 1 y 2 y recogen brevemente indicaciones clínicas justificadas, pautas posológicas correctas, monitorización de la función renal antes del inicio de la terapia y dosis según función renal. Para estimar la depuración de creatinina (Clcr) a partir de la concentración de creatinina sérica (mg/dl), el peso y la edad, se ha utilizado la fórmula recomendada por el American Hospital Formulary Service y el Clcr se expresa en ml/min. Por 1,73m². Además hemos recogido datos acerca de los siguientes aspectos de interés: características de los pacientes estudiados y diagnósticos, duración del tratamiento, coste, presencia de efectos adversos, solicitud de cultivo y antibiograma antes de la administración y asociaciones a otros antibióticos incluidos en la guía farmacológica del centro.

Mediante un sistema informatizado de dispensación en dosis unitarias fue posible identificar todos los pacientes tratados con IMP/CS I.V. y posteriormente se hizo un seguimiento diario.

Indicaciones

- Tratamiento de infecciones graves causadas por microorganismos susceptibles, confirmadas mediante cultivo y antibiograma, en tracto respiratorio inferior, piel y tejidos blandos, huesos, infecciones abdominales, ginecológicas, tracto urinario, endocarditis, meningitis y septicemias. Siempre que IMP/CS sea la única alternativa o sea la más coste efectiva.

- Infecciones mono o poli microbianas que no responden al tratamiento instaurado por presencia de microorganismos resistentes.

- Tratamiento empírico:
 - Infecciones nosocomiales graves.
 - Infecciones graves mono o poli microbianas en pacientes de UCI.
 - Cuadros febriles en pacientes inmunodeprimidos, cancerosos, neutropénicos y trasplantados de médula ósea.

- Tratamiento de peritonitis asociadas a diálisis peritoneal ambulatoria.
- Profilaxis:
 - Complicaciones sépticas después de cirugía colorrectal.
 - Complicaciones sépticas en pancreatitis aguda necrotizante.
 - Tratamiento adyuvante de infecciones abdominales graves tras cirugía en pacientes de más de setenta años.

Tabla 1. Criterios de evaluación del uso de imipenem/cilastatina intravenoso.

Posología

Dosificación en adultos:

- Infecciones leves o no complicadas causadas por microorganismos susceptibles: 250 mg I.V. cada 6 horas (1 g al día).
- Infecciones moderadas o graves causadas por microorganismos moderadamente susceptibles: 500 mg I.V. cada 6 u 8 horas. (1,5 a 2 g al día).
- Infecciones graves con compromiso vital: 1.000 mg I.V. cada seis 6 u 8 horas. (3 a 4 g al día).

Situaciones especiales:

- En insuficiencia renal reducir la dosis cuando la depuración de creatinina (Clcr) sea menor a 70 ml/min./1,73 m²:

Clcr Dosis

31-70 ml/min. 500 mg cada 6 u 8 horas.

21-31 ml/min. 500 mg cada 8 o 12 horas.

6-20 ml/min. 125-250 mg cada 12 horas.

Hemodiálisis.

- En ancianos: 500 a 1.000 mg I.V. cada 8 horas.
 - En insuficiencia hepática no es necesario corregir la dosis.
- No se recomienda superar dosis mayores de 50 mg/kg o 4 g al día. Excepcionalmente en caso de infección grave por *P. aeruginosa* pueden administrarse dosis de hasta 54 mg/kg o 6 g al día.

Tabla 2. Criterios de utilización del uso de imipenem/cilastatina intravenoso.

En donde obtuvieron los siguientes datos como resultados; se han revisado un total de 23 tratamientos, correspondientes a 12 hombres y 11 mujeres de edades comprendidas entre los 24 y 89 años ($64 \pm 20,3$ años). La distribución por servicios clínicos de los pacientes incluidos en este estudio se recoge en la figura 1 y las características de los pacientes en tratamiento con IMP/CS I.V. en la Tabla 3.

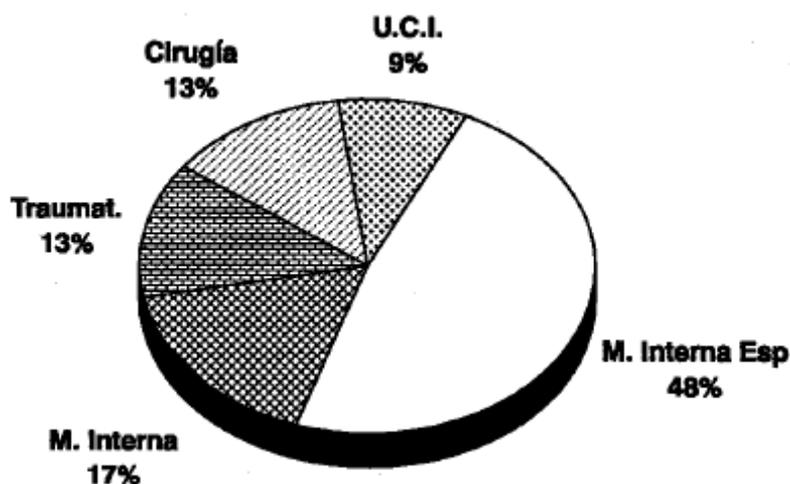


Figura 1.—Porcentaje de pacientes por servicios clínicos

Se solicitó cultivo en las 48 horas precedentes al inicio de la terapia sólo en el 47,8% de los tratamientos (11 casos). Los microorganismos aislados han sido los siguientes: un aislamiento en esputo correspondiente al

microorganismo *P. aeruginosa* que resulta ser sensible a otras alternativas más coste efectivas; en otro el germen responsable es *Acinetobacter calcoaceticus*. También se aíslan los microorganismos *Aeromonas caviae* más *Enterococcus faecalis* en una infección pulmonar y *Staphylococcus aureus* más *Bacteroides fragilis* en una infección de piel. En los siete cultivos restantes el resultado es negativo.

La indicación clínica que justificó la utilización fue correcta únicamente en 15 casos (65,2%). Se observó que IMP/CS ha sido utilizado principalmente en infecciones pulmonares (10 casos), de las cuales ocho han sido neumonías nosocomiales. En un caso se administró para el tratamiento de una meningitis, una infección de piel, una sepsis, una infección abdominal y una infección urinaria. En tres casos es pauta para tratar una infección de origen mixto abdominal/pulmonar y en otros cuatro pulmonar/renal. Por último, una infección resulta ser de origen desconocido. No aparecen casos de utilización de IMP/CS en tratamiento de infecciones obstétricas y ginecológicas, ni de huesos ni articulaciones y tampoco aparecen casos de utilización pediátrica. Se monitorizó la función renal mediante la determinación de la creatinina sérica en el 100% de los tratamientos y la dosificación fue correcta en el 95,7% de los casos. La posología más prescrita fue 500 mg cada 8 horas y la duración media de tratamiento $11,1 \pm 5,4$ días (Tabla 4). En un 57% de los tratamientos se administró IMP/CS junto con otro antibiótico, siendo los aminoglucósidos (tobramicina, amikacina) los más frecuentemente asociados.

Tabla 3. Características de los pacientes en tratamiento con imipenem/cilastatina intravenoso

Edad (años)	Sexo (V/M)	Cr sérica (mg/dl)	Diagnóstico ingreso
74	V	0,80	EPOC reagudizado.
67	V	0,50	Guillain Barré.
28	V	1,20	Gangrena fourmier.
80	M	0,50	Neumonía.
82	M	1,77	Deshidratación comatosa.
84	M	0,98	Fractura cadera derecha.
73	M	4,05	Emergencia hipertensiva.
67	M	0,90	Parkinson.
45	V	0,60	Neumonía.
67	V	1,10	Intervención cataratas.
70	V	6,45	IRA por sepsis.
29	M	1,20	Infección VIH.
74	V	1,10	Edema pulmonar.
26	V	0,77	Meningitis bacteriana.
86	M	1,10	Neoplasia biliar.
79	V	1,48	Neumonía.
24	V	0,53	Infección VIH.
66	V	1,10	Fractura cadera derecha.
80	M	0,31	Neumonía.
89	M	1,33	Encefalopatía hepática.
53	M	3,02	Neumonía.
62	M	0,90	Fractura cadera izquierda.

Cr sérica: Creatinina sérica. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana adquirida. IRA: Insuficiencia renal aguda.

Tabla 4.

Dosis inicial	Dosis mantenimiento	Días	Total viales
500 mg/8 h	500 mg/8 h	17	51
500 mg/8 h	500 mg/8 h	6	18
1.000 mg/8 h	1.000 mg/8 h	10	60
500 mg/8 h	500 mg/8 h	13	39
500 mg/8 h	500 mg/8 h	9	36
500 mg/6 h	500 mg/6 h	16	64
1.000 mg/8 h	1.000 mg/8 h	3	18
500 mg/6 h	500 mg/6 h	18	72
500 mg/8 h	500 mg/8 h	8	24
1.000 mg/6 h	1.000 mg/6 h	9	72
500 mg/12 h	500 mg/24 h	5	6
500 mg/8 h	500 mg/8 h	15	45
500 mg/8 h	500 mg/8 h	9	27
500 mg/8 h	500 mg/8 h	3	9
1.000 mg/6 h	1.000 mg/6 h	15	120
500 mg/8 h	500 mg/8 h	8	24
500 mg/8 h	500 mg/8 h	22	66
1.000 mg/6 h	1.000 mg/6 h	17	136
500 mg/8 h	500 mg/8 h	17	51
500 mg/8 h	500 mg/8 h	16	48
500 mg/8 h	500 mg/8 h	8	24
500 mg/8 h	500 mg/8 h	9	27
500 mg/8 h	500 mg/8 h	3	9

Tabla 5. Distribución de pacientes según el tratamiento antibiótico asociado a imipenem/cilastatina intravenoso

Tratamiento antibiótico	n = 23 (%)
Imipenem/cilastina	44
Imipenem/cilastatina + aminoglucósido.....	30
Imipenem/cilastatina + cefotaxima.....	9
Imipenem/cilastatina + eritromicina.....	17

Las distintas indicaciones del uso empírico del IMP/CS podrían originar una sobre utilización de este antibiótico en el medio hospitalario. En nuestro estudio se aprecia cómo de los 23 tratamientos prescritos cuatro derivan del resultado del antibiograma, 14 fueron de origen empírico y en cinco se pautó IMP/CS por resistencias a la terapia antibiótica anterior. A pesar de ello la indicación clínica que justificó la utilización de este antibiótico fue correcta en un 65,2% de los tratamientos (15 casos) en base a los criterios bibliográficos establecidos (Tabla 1). Nuestros resultados se sitúan en línea con los porcentajes de uso indicado y no indicado obtenidos por otros autores en estudios similares anteriormente publicados, donde se obtiene porcentajes de uso correcto del 76,8% y del 64,6%.

Las indicaciones no justificadas (34,8%) incluyen existencia de alternativas más coste efectivas (un caso), uso no indicado en una infección urinaria no complicada (un caso), terapia combinada considerada irracional con otros antibióticos de la guía farmacoterapéutica (seis casos). Respecto a las pautas posológicas, se consideran correctas en el 95,7% de los tratamientos y en todos los casos se determinó la creatinina sérica dentro de las cuarenta y ocho horas anteriores al inicio de la terapia. Se han descrito numerosos casos de convulsiones asociadas al uso de IMP/CS, en especial si se administran dosis altas y/o existe insuficiencia renal o enfermedades del sistema nervioso central.

Ningún tratamiento superó la dosis máxima establecida, aunque algunos autores recomiendan aumentar la dosis de IMP/CS hasta 2 g cada ocho horas (6 g/día o 54 mg/kg/día) en caso de infecciones graves por *P. aeruginosa*. No se observaron efectos secundarios significativos tras la administración de IMP/CS.

El amplio espectro de actividad y la alta potencia que presenta IMP/CS generalmente excluye la necesidad de usar terapia combinada, pero existen algunas excepciones. Se recomienda la asociación a un antibiótico aminoglucósido en infecciones severas del tracto respiratorio inferior causadas por *P. aeruginosa* para reducir el desarrollo de cepas resistentes y también en la terapia dirigida a pacientes inmunodeprimidos neutropénicos. Algún estudio demuestra sinergismo en la asociación de IMP/CS con ciprofloxacino u otras fluorquinolonas frente a especies de *Enterobacter* o *P. aeruginosa*, aunque otro estudio muestra resultados variables. Se ha documentado que IMP/CS antagoniza «in vitro» la actividad antibacteriana de otros antibióticos betalactámicos (incluyendo aztreonam, la mayoría de cefalosporinas y penicilinas de amplio espectro) frente a cepas de numerosos microorganismos (*P. aeruginosa*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, etc.). Este antagonismo se debe a que IMP/CS es un inductor potente de la síntesis de betalactamasas.

IMP/CS se pauta como terapia única en el 43% de los tratamientos, mientras que el 57% corresponde a prescripciones concomitantes con otros antibióticos de la guía farmacoterapéutica del hospital.

Aunque la asociación farmacológica más frecuente es con antibióticos aminoglucósidos (30%), consideramos como uso irracional en base a la bibliografía consultada, seis tratamientos por asociarse IMP/CS a antibióticos, tales como eritromicina vía I.V. (17%) y cefotaxima (9%). El coste total de los 23 tratamientos fue de 2.139.070 pesetas, del cual sólo el 65,2% del gasto se consideró justificado según la indicación clínica. Del uso hecho de este antibiótico en sus indicaciones, así como en su combinación irracional, destacamos la necesidad por parte de la comisión de infecciones del hospital de elaborar protocolos de utilización que se ajusten a las indicaciones adecuadas, así como la puesta en marcha de mecanismos que controlen el buen uso del mismo.

3.2.1. CONDICIONES Y ACCIONES DE USO

- A) Autorización de la Institución
- B) Disposición de acceso en fichas clínicas de pacientes
- C) Desarrollar criterios y estándares de comparación
- D) Hacer auditoria (retrospectiva y prospectiva) de los tratamientos realmente administrados y confrontarlos con los criterios y estándares

La revisión de la utilización de los medicamentos, proporciona datos valiosos para la institución donde se realiza y específicamente para el servicio de farmacia, sin embargo, es difícil, su aplicación, es en la mayoría de los casos es costosa y requiere condiciones que no son fácilmente cubiertas, con respecto al método de DDD.

3.3. USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS

El Uso racional de Medicamentos implica obtener el mejor efecto, con el menor número de fármacos, durante el período de tiempo más corto posible y con un costo razonable.

El Uso racional del Medicamento, contribuye significativamente al bienestar del individuo y por ende al de la sociedad. Sin embargo, no es esta una situación fácil de lograr y mantener.

Abundan estudios y testimonios que confirman el frecuente uso inapropiado de este insumo crítico, lo que repercute negativamente en las condiciones de salud de la población así como en los presupuestos familiares e institucionales.

La Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud han intensificado sus esfuerzos por promover el uso racional de los medicamentos y ha reconocido la necesidad de establecer una política Nacional de Medicamentos y la importancia de una estrategia asociada de investigación que incluya estudios de utilización de Medicamentos

Para el logro de esta racionalidad, los países requieren contar con profesionales de la salud que conozcan y apliquen los principios básicos de la farmacología. La permanente capacitación e información acerca de las temáticas relacionadas al medicamento son fundamentales a la hora de preparar listados de medicamentos en los distintos niveles de atención, como al tener que tomar decisiones farmacoterapéuticas.

Reconociendo la vasta cantidad de medicamentos que han saturado el mercado y las nuevas drogas que permanentemente están surgiendo, hace cada vez más necesario que los distintos servicios de salud y los profesionales que en ellos realicen sus funciones puedan tener información confiable acerca de las diferentes situaciones que se plantean frente a los medicamentos en general.

La selección y el uso de los medicamentos se deben hacer de acuerdo con la información científica disponible acerca de la farmacología clínica de los medicamentos en consideración y después de la evaluación de la relación entre los efectos terapéuticos y tóxicos de tal medicamento. Sin embargo, la prescripción inadecuada de medicamentos ocurre muy a menudo.

Existen diversas situaciones en la que pueden generar la prescripción irracional como por ejemplo:

- I. Formación inadecuada en farmacología clínica y en los principios básicos fundamentales necesarios para entender la prescripción racional de medicamentos.
- II. Falta de una revisión crítica de la forma de prescribir medicamentos. De esta manera los efectos adversos de un medicamento nuevo ó sus interacciones indeseables con otros medicamentos ó nutrientes pueden no ser conocidas por el médico tratante ó pueden merecer su atención, solamente después de un tiempo considerable.

- III. Las actividades promocionales de las compañías farmacéuticas pueden promover la prescripción irracional. Estas situaciones se agravan porque algunas revistas médicas dependen de ciertas promociones de laboratorios farmacéuticos. Por lo tanto es factible que cierta información que reciban los profesionales carezca de objetividad.
- IV. Cuando el número de pacientes es excesivo, la prescripción de medicamentos suele usarse como medida para terminar la visita del paciente y se prescriben altas cantidades para evitar la necesidad de retornos demasiado frecuentes.
- V. Los pacientes también ejercen presión sobre el profesional para recibir la prescripción
- VI. En casos en que exista cierta incertidumbre en el diagnóstico, se suele prescribir el antibiótico de amplio espectro ó preparaciones que contienen varios medicamentos.

Es de entender que las consecuencias de todas estas situaciones son importantes tanto en países desarrollados como en los en vías de desarrollo.

La mayoría de los medicamentos nuevos se originan en los países desarrollados y se adoptan por los servicios de salud de otros países de acuerdo con las necesidades y demandas terapéuticas, de acuerdo a los niveles de competencia profesional y en función de la situación económica.

El último aspecto mencionado puede ser de importancia particular en países en desarrollo con recursos limitados, debido a que aproximadamente 40 % del presupuesto de salud se gasta en medicamentos.

Dentro de otros problemas asociados con un aspecto cultural y una problemática socio-económica se encuentra la automedicación por parte de la población que se va intensificando notablemente. Los riesgos que esto implica para la salud de todos los sectores deben ser evaluados permanentemente, lo cual permitirá generar políticas tendientes a educar y concientizar que el uso de medicamentos debe ser realizado en forma responsable y bajo prescripciones de profesionales.

3.4. ERRORES DE MEDICACIÓN

Un error de medicación (EM) es cualquier incidente prevenible que pueda causar daño al paciente o dé lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, mientras la mediación está bajo control del personal sanitario, paciente o consumidor

Para evitar errores de medicación es necesario adquirir responsabilidad y conocimientos que aumentarán la eficacia de la enfermera en su trabajo. Para cubrir estas áreas es preciso conocer:

- Errores que se presentan con mayor asiduidad
- Contexto en el que se suelen dar dichos errores
- Factores que disminuyen los errores de medicación

3.4.1. TIPOS DE ERRORES QUE SE DAN CON MAYOR FRECUENCIA

Errores en la hora de administración: Se administra el medicamento demasiado pronto o demasiado tarde. Se permite un máximo de treinta minutos antes o después de la hora establecida y no en todos los medicamentos.

Error en la vía de administración: Usar una vía diferente a la prescrita

Omisión: No administrar la dosis del fármaco prescrito

Dosis errónea: Se administra al paciente una dosis al menos un 5% superior o inferior a la prescrita

Dosis extra: Se administra al paciente un número superior de dosis de las prescritas por el médico

Error en la presentación: Administrar al paciente una presentación del fármaco en lugar de otra: por ejemplo, comprimidos por suspensión.

Fármaco no prescrito: Se administra al paciente un medicamento no prescrito por el médico

La mayoría de estos errores se suelen dar por una práctica incorrecta y por omisión de los controles exigibles

SITUACIONES QUE FAVORECEN LOS ERRORES DE MEDICACIÓN

Es imprescindible el análisis detallado de las circunstancias que rodean a los errores de medicación, ya que ello puede ayudar a evitar similares problemas en un futuro.

Es cierto que en situaciones de urgencia o en momentos de escasez de personal las posibilidades de error aumentan, no por ello dicho evento está justificado

A través de estos análisis se puede detectar la necesidad de formación por parte del personal de enfermería o de aumentar la plantilla e incluso de establecer programas dentro de los comités de farmacia que trabajen sobre protocolos de administración de los medicamentos.

FACTORES QUE DISMINUYEN LOS ERRORES DE MEDICACIÓN

Sistemas de distribución a través de dosis unitarias

Gracias a este sistema todos los medicamentos prescritos son preparados en la farmacia principal a través de un sistema protocolizado

La dosis única contiene la dosis prescrita y preparada para su administración; además el preparado debe de ir rotulado con el nombre, dosis, instrucciones de preparado, número de lote y fecha de caducidad

Trabajar en equipo

Se debe de mejorar la comunicación entre el personal de Enfermería y Farmacia, ya que ello puede disminuir los errores

Informática en el registro de la administración de medicamentos

Con ello se reducen los errores ortográficos y de transcripción. Dichos registros los informatizan la enfermera y el farmacéutico con lo cual existe doble comprobación del mismo.

Barras de codificación

En algunos hospitales se comienza a utilizar barras de codificación para identificar los medicamentos.

Este sistema de código de barras presenta como ventaja, además de disminución de errores de codificación, el ahorro de tiempo para Enfermería.

Colaboración por parte de los fabricantes

Otra medida para reducir los errores de medicación vendría dada por la concienciación de los fabricantes, los cuales podrían reducir los errores de medicación al presentar los medicamentos de forma bien diferenciada. Al usar colores, nombre y formas diversas se reduce el peligro de confusión

Otra medida a tomar por los fabricantes podría ser la información de sencillas normas sobre los fármacos a través de las revistas de enfermería, medicina y farmacéuticas, normas tales como:

Expresar adecuadamente la potencia de acción

Utilizar abreviaturas adecuadas y explicar detalladamente el término unidad

Proporcionar información explícita a cerca de la dosis y manera de administración

Por parte de Enfermería, se deben cumplir una serie de normas destinadas a evitar los errores en la administración de medicamentos. Estas son:

Administrar el medicamento correcto

Esto se logra comprobando el nombre de cada medicamento al menos dos veces antes de la administración. De igual manera se deben de aclarar todas las posibles dudas que aparezcan en relación con el medicamento administrado

Administrar el medicamento al paciente correcto

Siempre antes de administrar el medicamento debemos comprobar la identificación del paciente, evitando posibles confusiones con otros pacientes de similares características.

Administrar la dosis correcta

Comprobar dos veces la dosis farmacológica que se está a punto de administrar.

Administrar el medicamento por la vía correcta

Toda prescripción debe de especificar la vía de administración, si no es así, se debe contactar inmediatamente con el médico para pedirle una aclaración.

Administrar el medicamento a la hora correcta

Las concentraciones de fármaco en sangre depende de la constancia y regularidad de los tiempos de administración. Nunca se debe de administrar un medicamento ni más de media hora después ni antes de la indicada sin consultarlo previamente con el médico o farmacéutica

Educar al paciente sobre el medicamento que se ele administra

El tiempo que se invierte en educar al paciente puede proporcionar beneficios al aumentar la seguridad y participación de éste.

Un modo de garantizar el seguimiento en casa es dar instrucciones escritas al paciente

Obtener una historia farmacológica completa del paciente

Es indispensable conocer hábitos, proceso actual del paciente, tratamiento farmacológico de base y características propias del paciente, ya que ello puede modificar e incluso contraindicar la administración de los fármacos preparados para administrar al paciente

Conocer alergias medicamentosas del paciente

Es recomendable que el paciente posea algún dispositivo de identificación de alergias.

Anotar cada medicamento que se administre

Es siempre obligatorio registrar la administración del medicamento inmediatamente una vez realizada ésta.

En el registro debe constar tanto la administración como la supresión del medicamento, y de igual manera, las posibles observaciones.

3.5. PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS (PRM)

Como consecuencia de la prevalencia de los problemas derivados del uso de medicamentos, en 1990 se estableció el concepto de Problema Relacionado con Medicamentos (PRM). En España en 1998 se realizó un primer Consenso de Granada sobre PRM, en el que se definió este término y se estableció una clasificación en 6 categorías. Tras la experiencia con esta definición y con esta clasificación, se actualizó en el Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos, publicado en 2002.

En este tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM), se asume la entidad de los PRM como elementos de proceso y como

causas de RNM. Se definen a los PRM y RNM, se propone un listado de PRM y una clasificación de RNM. Finalmente se adapta la definición de Seguimiento Farmacoterapéutico del Consenso sobre Atención Farmacéutica del Ministerio de Sanidad y Consumo de España, publicado en 2001, utilizando los nuevos conceptos de PRM y RNM.

La esperanza de vida y la calidad de la misma se han visto incrementadas de forma espectacular en los últimos años, y estos logros se deben a varios factores, entre los que sobresale la existencia de miles de medicamentos disponibles para ser utilizados por los pacientes. Esta utilización de medicamentos ha conseguido evitar la mayoría de las causas de las muertes prematuras, además de poder controlar enfermedades y aliviar sus síntomas.

Sin embargo con el uso de medicamentos no siempre se consiguen resultados positivos en la salud de los pacientes, sino que en ocasiones la farmacoterapia falla. Falla cuando provoca daños adicionales y también falla cuando no se consiguen los objetivos terapéuticos buscados. Estos fallos de la farmacoterapia tienen un costo en la salud de los pacientes y un costo en recursos sanitarios y sociales, lo que los convierten en un auténtico problema de salud pública. 24

PRM se define como; a aquella experiencia indeseable del paciente que involucra a la terapia farmacológica y que interfiere real o potencialmente con los resultados deseados del paciente y se especifica que, para que un suceso sea calificado de PRM deben de existir al menos dos condiciones: 1) el paciente debe estar experimentando o debe ser posible que experimente una enfermedad o sintomatología, y 2) esta patología debe tener una relación identificable o sospechada con la terapia farmacológica.

Además de esta definición se presentó una clasificación de los PRM en 8 categorías, sin criterio de agrupación entre ellas, la cual se modificó en 1998 suprimiendo a las interacciones, por considerar que eran una causa de PRM más que un PRM en sí mismo. Como consecuencia de este cambio y en base a sus propios resultados el autor Álvarez Toledo y col. propusieron una nueva modificación a esta segunda clasificación, donde se suprime al incumplimiento, por considerar que al igual que la interacción se trata de una causa de PRM.

Con el objetivo de consensuar una definición y una clasificación de PRM, que permitieran poder comparar los resultados que mayoritariamente en aquel momento se estaban obteniendo en España en este campo de la práctica farmacéutica, en 1998 se celebró una reunión convocada por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada, en la que se alcanzó un acuerdo que se publicó bajo la denominación de Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. (Tabla 1).

TABLA 1. Definición y clasificación de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM).

<p><u>Definición:</u> <i>Un PRM es un Problema de Salud vinculado con la farmacoterapia y que interfiere o puede interferir con los resultados de salud esperados en el paciente. “entendiendo por Problema de Salud, todo aquello que requiere, o puede requerir una acción por parte del agente de salud (incluido el paciente).”</i></p>
<p><u>Clasificación</u> <u>INDICACIÓN</u> PRM 1: El paciente no usa los medicamentos que necesita. PRM 2: El paciente usa medicamentos que no necesita.</p>
<p><u>EFFECTIVIDAD</u> PRM 3: El paciente usa un medicamento que está mal seleccionado. PRM 4: El paciente usa una dosis, pauta y/o duración inferior a la que necesita.</p>
<p><u>SEGURIDAD</u> PRM 5: El paciente usa una dosis, pauta y/o duración superior a la que necesita. PRM 6: El paciente usa un medicamento que le provoca una Reacción Adversa a Medicamentos.</p>

Sin embargo en el uso posterior de la definición y de la clasificación, comenzaron a surgir diferentes interpretaciones del texto original; estas interpretaciones tenían su origen en la incoherencia entre el enunciado de las 6 categorías de PRM, siempre referidas al proceso de uso, y la definición previa de PRM como problema de salud vinculado al resultado-no-esperado de la farmacoterapia en uso. Por otra parte se realizaron varias aclaraciones que mejoraron dicho texto y junto con necesidades de claridad didáctica, se juzgó necesaria por una parte importante de los firmantes del primer Consenso la revisión del mismo, y así en el año 2002 se publicó el Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (tabla 2), donde se ratificó de forma explícita que los PRM eran problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, y se clasificaron cumpliendo con todos los requisitos necesarios que se exigen a una clasificación (que sea exhaustiva y excluyente), además de aportar una ordenación lógica.

TABLA 2. Definición y clasificación de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM). Segundo Consenso de Granada 2002.

<p><u>Definición:</u> <i>Los PRM son problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados.</i></p>
<p><u>Clasificación</u> <u>NECESIDAD</u> PRM 1: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir una medicación que necesita. PRM 2: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita.</p>
<p><u>EFFECTIVIDAD</u> PRM 3: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad no cuantitativa de la medicación. PRM 4: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una</p>

inefectividad cuantitativa de la medicación.

SEGURIDAD

PRM 5: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

PRM 6: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

A partir de ese momento los trabajos publicados y los resultados obtenidos en la práctica clínica utilizando este Consenso, fueron mucho más precisos y homogéneos, si bien recibió críticas al considerar que no quedaba lo suficientemente explicada la existencia de PRM potenciales. Sin embargo, para entender ciertos detalles de la definición es preciso entender algunos conceptos:

La WONCA (La Organización Mundial de Médicos Familiares), define al resultado como un “cambio del estado de salud atribuible al antecedente de la intervención sanitaria”. Otros autores, definen resultado, de forma similar a la anterior, estableciéndolo como el “efecto atribuible a una intervención, o a su ausencia, sobre un estado de salud previo”.

El modelo SPO (estructura-proceso-resultado¹⁵), se diseñó para el análisis de la actividad de la atención médica y posteriormente se adaptó al nuevo papel del farmacéutico¹⁶. Este modelo diferencia la estructura (los recursos de que se dispone), el proceso (lo que se hace) y el resultado (cambio en el estado de salud). Por tanto, si los PRM son “...resultados..., derivados de la farmacoterapia...”, se entiende que son la consecuencia de usar (o no) los medicamentos (intervención sanitaria).

Los PRM son “...resultados clínicos negativos...”. En 1993, en el llamado ECHO model, se analizaron los distintos tipos de resultados que cabe esperar de cualquier actividad sanitaria y los clasifican en: humanísticos (hacen referencia, fundamentalmente, a la calidad de vida), económicos (hacen referencia a los costes) y clínicos. Si la definición de PRM aceptada es la que se refiere a “resultado en la salud del paciente”, no habrá duda de que los PRM pertenecen a este último grupo: los resultados clínicos. Además la palabra “...negativos...” indica que este estado de salud del paciente es percibido como algo no deseado, como una desviación de la normalidad.

Por todo lo anterior, uno de los puntos clave a considerar de la definición de PRM dada por el Segundo Consenso de Granada, es entender a los PRM como resultados (clínicos negativos), y por tanto, no deberán confundirse con los fallos que tengan que ver con el propio proceso de uso de los medicamentos (causas).

Fernández-Llimós y col.⁴ han publicado un artículo en el que se realiza una revisión del concepto problemas relacionados con los medicamentos y sus relaciones con otros conceptos. Para ello se revisaron artículos primarios publicados entre 1966 y 2005, localizados en MEDLINE, así como otro material adicional proporcionado por las referencias de estos artículos. En esta publicación, se explica que el término PRM ha sido ampliamente utilizado en la literatura, pero no siempre representando al mismo concepto. Bajo las diversas definiciones y clasificaciones de PRM se han mezclado proceso (causas) y resultados.

Toda esta confusión que genera el término PRM hace cada vez más necesaria la utilización de términos biomédicos, que siendo comúnmente aceptados, gocen de una mayor especificidad y no se presten a debate. En este sentido, Fernández-Llimós y Col.²⁵ a través de un grupo de expertos, proponen el uso del nombre de resultados clínicos negativos asociados al uso de medicamentos, que de forma abreviada se denominaron resultados negativos asociados a la medicación (RNM).

En el 2004 el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, convocó un Foro sobre Atención Farmacéutica, donde están representadas todas aquellas instituciones implicadas en el desarrollo de la misma, con el objetivo fundamental de desarrollar el Documento de Consenso sobre Atención Farmacéutica.

FORO ha hecho una Declaración Institucional²⁹, donde entre otros aspectos de la Atención Farmacéutica, se adquiere un compromiso en: *favorecer la aplicación sistemática y universal de la Atención Farmacéutica, desarrollarla para que el paciente obtenga el máximo beneficio de los medicamentos y para limitar los riesgos que conllevan, utilizando procedimientos normalizados y empleando la evidencia científica disponible como base para la aplicación de la práctica de esta Atención Farmacéutica.*

En el trabajo de revisión de conceptos y definiciones, los integrantes de FORO consideraron necesario separar de forma nítida:

- a) los problemas relacionados con el proceso de uso de medicamentos.
- b) los problemas ocasionados en la salud de los pacientes cuando el uso ha conducido a un resultado no esperado o no deseado.

Sin duda, ambos tipos de problemas son el objeto de estudio, análisis y evaluación del farmacéutico que sigue procedimientos de Atención Farmacéutica, pero parece necesario resaltar que unos tienen lugar antes de producirse el resultado terapéutico y los otros son consecuencia del uso de la farmacoterapia; FORO consideró que esta separación ayudaría a mejorar la identificación de los problemas y sistematizar las intervenciones necesarias tras su evaluación.

FORO en base a este análisis acaba de consensuar y publicar un Documento sobre PRM y RNM: conceptos y definiciones. En este Documento se define a los PRM, como *aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación (RNM)*. Los PRM son elementos de proceso (entendiendo como tal todo lo que acontece antes del resultado), que suponen para el usuario de medicamentos un mayor riesgo de sufrir RNM. Y a los RNM, como *los resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso de medicamentos*.

Se define como “sospecha de RNM” *la situación en la cual el paciente está en riesgo de sufrir un problema de salud asociado al uso de medicamentos, generalmente por la existencia de uno o más PRM, a los que podemos considerar como factores de riesgo de este RNM.*

El documento asume la definición de resultado en salud como *el cambio en el estado actual y futuro de la salud del paciente, que puede ser atribuido al antecedente de la atención médica.*

Por todos estos hechos, se hace totalmente necesaria realizar una revisión del segundo Consenso de Granada sobre PRM, donde se engloben todos estos acuerdos, y otros aspectos que desde el 2002 han evolucionado, para presentar a los profesionales farmacéuticos y médicos y a la comunidad científica, conceptos inequívocos y actuales, además de herramientas útiles para realizar seguimiento farmacoterapéutico, así como investigación en Atención Farmacéutica.

El Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM), asume la entidad de los PRM, entendidos como causas de RNM, y se aceptan las definiciones propuestas por FORO para ambos conceptos (tabla 3).

TABLA 3. Definiciones de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM).

Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM): aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación

Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM): resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos.

Los PRM son elementos de proceso (entendiendo como tal todo lo que acontece antes del resultado), que suponen para el usuario de medicamentos un mayor riesgo de sufrir RNM.

Se define como “sospecha de RNM” *la situación en que el paciente está en riesgo de sufrir un problema de salud asociado al uso de medicamentos, generalmente por la existencia de uno o más PRM, a los que podemos considerar como factores de riesgo de este RNM.*

Se admite que las causas pueden ser múltiples, aceptando por tanto la existencia de un listado de PRM que no será exhaustivo ni excluyente. (Tabla 4), y que por tanto podrá ser modificado con su utilización en la práctica clínica.

TABLA 4. Listado de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM).

- **Administración errónea del medicamento**
- **Características personales**
- **Conservación inadecuada**
- **Contraindicación**
- **Dosis, pauta y/o duración no adecuada**
- **Duplicidad**
- **Errores en la dispensación**
- **Errores en la prescripción**
- **Incumplimiento**
- **Interacciones**
- **Otros problemas de salud que afectan al tratamiento**

- **Probabilidad de efectos adversos**
- **Problema de salud insuficientemente tratado**
- **Otros**

Se propone una clasificación para los RNM en función de los requisitos que todo medicamento debe tener para ser utilizado: que sea necesario, efectivo y seguro (tabla 5).

TABLA 5. Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). Tercer Consenso de Granada. 2007

<p>NECESIDAD</p> <p><u>Problema de Salud no tratado.</u> El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.</p> <p><u>Efecto de medicamento innecesario.</u> El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.</p>
<p>EFFECTIVIDAD</p> <p><u>Inefectividad no cuantitativa.</u> El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.</p> <p><u>Inefectividad cuantitativa.</u> El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.</p>
<p>SEGURIDAD</p> <p><u>Inseguridad no cuantitativa.</u> El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.</p> <p><u>Inseguridad cuantitativa.</u> El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.</p>

En esta clasificación y en base a la experiencia acumulada con la utilización de la sistemática surgida del Segundo Consenso de Granada sobre PRM; se abandona la expresión numérica para los distintos RNM, recomendando su referencia con una breve definición, tal y como se muestra subrayado en la tabla 5.

3.6. ANTIBACTERIANOS

El uso racional de los antibióticos no puede ser abordado efectivamente de manera aislada, ya que es resultado de numerosos factores que afectan la comercialización, prescripción y dispensación de los medicamentos en general.

3.6.1 DEFINICIÓN

BACTERIA: Grupo de plantas microscópicas, procariotas, unicelulares, a veces agregadas en filamentos, que se encuentran en el suelo, agua, o como parásitos o saprofitos en animales y plantas, tiene pared celular, se reproducen por fisión, producen esporas asexuales y también presentan procesos sexuales.

ANTIBACTERIANO: Prevención del desarrollo bacteriano o destrucción de bacterias por agentes físicos y químicos; agente que previene o impide el crecimiento de bacterias.

ANTIBIOSIS: Asociación entre organismos de diferentes especies peligrosa para cuando menos una de ellas; específicamente, asociación entre organismos de especies ecológicamente competitivas, en la cual una parte lesiona o inhibe a la otra, mas típicamente por la producción de una sustancia química, como en el caso de diversos microorganismos.

ANTIBIÓTICO: Sustancia producida por un microorganismo que inhibe el crecimiento de organismos invasores.

Es un término propuesto por Waskman, descubridor de la estreptomina, para definir sustancias dotadas de actividad antimicrobiana y extraída de estructuras orgánicas vivientes. El término antibiótico, expresa hoy, simplemente, tanto para el médico como para el profano, medicamentos destinados al tratamiento de diversas infecciones, sin ahondar sobre su naturaleza exacta.

La terminología adecuada aún no está firme, como sucede con toda actividad en plena expansión que agrega cada año hechos novedosos, complicando el significado primitivo. Así ahora se describen antibióticos con actividad sobre tumores, contra los cuales existen numerosos quimioterapéuticos.

Los hechos precedentes demuestran las dificultades para definir el término antibiótico con toda propiedad. Por lo tanto más que una definición existe un concepto que asigna a esta palabra el valor de una sustancia dotada de actividad antibacteriana, originada de seres vivos, aunque posteriormente se haya obtenido sintéticamente.

3. 6. 2. CLASIFICACIÓN

Las infecciones pueden definirse como la multiplicación de microorganismos (bacterias, virus, hongos, protozoarios o parásitos multicelulares) en los tejidos de un huésped, el cual puede presentar síntomas o no, así como la multiplicación que se produce en una superficie o luz del huésped y origina signos y síntomas de afección o enfermedad.

Las enfermedades infecciosas han influido en forma determinante en la evolución de la historia del hombre y son, actualmente, la principal causa de mortalidad y morbilidad en el mundo, a pesar del descubrimiento, sobre todo a partir de la Segunda Guerra Mundial, de cientos de agentes antimicrobianos, cada día más potentes, seguros y efectivos, no sólo contra las bacterias, sino también contra los virus, hongos y parásitos. En la actualidad se estima que el 50 % de los pacientes ingresados recibe tratamiento con 1 ó más antibióticos.

Aunque los antibióticos están constituidos por clases muy diversas de compuestos, a menudo se clasifican en diferentes grupos. Las múltiples clasificaciones existentes presentan diferentes características y han sido realizadas basándose en disímiles criterios, por tal motivo es difícil determinar cuál es la ideal. De ellas las más utilizadas son las que se mencionan a continuación.^{8,11}

I) Clasificación según la tinción de gram de las bacterias

Según la actividad que tienen los antibióticos frente a las bacterias Gram positivas y Gram negativas, éstos pueden clasificarse en:

Antibióticos contra Gram +:	penicilinas, glicopéptidos, lincosamida, rifampicinas
Antibióticos contra Gram - :	aminoglucósidos, monobactámicos, aminociclitolos, polipéptidos
Antibióticos de amplio espectro:	Cefalosporinas, carbapenémicos, amfenicoles, macrólidos, Quinolonas, tetraciclinas.

II) Clasificación según el efecto de su acción

Según el efecto de su acción sobre las bacterias, los antibióticos se clasifican en bacteriostáticos y bactericidas, y depende de si la acción consiste en inhibir el crecimiento o lizar la bacteria, respectivamente. Esta clasificación es bastante inexacta, pues estos términos varían en dependencia del tipo de germen y de la concentración del antibiótico, como es por ejemplo, el caso del cloramfenicol que se comporta como bacteriostático frente a la *E. coli* y otros microorganismos y como bactericida frente a algunas cepas de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*. Similar es el caso de la penicilina, la cual es bactericida frente a los cocos Gram. positivos, con excepción de los enterococos frente a los cuales se comporta como bacteriostático debido a que, a pesar de inhibir la formación de la pared bacteriana, no activa las enzimas autolíticas intrabacterianas; así como frente al *S. pneumoniae*, por un fenómeno de tolerancia, cuando la sepsis es respiratoria, se comporta como bactericida y, sin embargo, cuando es en el sistema nervioso central actúa como bacteriostático, debido a que no se puede lograr a ese nivel una concentración bactericida superior a la concentración inhibitoria mínima.

Se debe conocer la acción de cada familia de antibióticos, pues la asociación de un bacteriostático con un bactericida retrasa la acción de este último al actuar, básicamente, sobre los gérmenes en crecimiento, además, existen afecciones donde los bactericidas tienen indicaciones precisas como son la endocarditis bacteriana, la meningoencefalitis bacteriana, las neutropenias con fiebre y los estados sépticos graves en general. .^{8,11}

Distribución de algunos antibióticos según su acción sobre las bacterias

Bactericidas	Bacteriostáticos
Betalactámicos	Amfenicoles
Aminoglucósidos	Lincosamidas
Glicopéptidos	Macrólidos
Quinolonas	Sulfamidas
Rifampicinas	Tetraciclinas

III) Clasificación según su mecanismo de acción

En dependencia de la vía que utilizan para actuar sobre los microorganismos, los antibióticos se clasifican en:

1. Agentes que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana, y afectan la formación del polímero peptidoglicano que conforma la estructura de la pared bacteriana (penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos, y agentes disímiles, como vancomicina, bacitracina, cicloserina, inhibidores de betalactamasa y los antimicóticos imidazólicos, miconazol, ketoconazol y clotrimazol).
2. Agentes que afectan la síntesis de proteínas a nivel ribosomal entre los cuales se encuentran los que actúan sobre la subunidad 30s (aminoglucósidos, aminociclitolos y tetraciclinas) y los que actúan sobre la subunidad 50s (macrólidos, lincosamidas y amfenicoles). Los antibióticos que actúan en el mismo nivel no deben asociarse, pues compiten por el sitio de unión y se antagonizan.
3. Agentes que afectan el metabolismo de los ácidos nucleicos (quinolonas, rifamicinas y antivirales).
4. Agentes antimetabolitos que antagonizan los pasos metabólicos en la síntesis de ácido fólico (sulfonamidas y trimetoprima).
5. Agentes que actúan en forma directa sobre la membrana celular del microorganismo (polimixina B, colistina, colistimetato, detergentes y antimicóticos poliénicos, como nistatina y anfotericina B, que se unen a los esteroides de la pared celular).

Es probable que surjan categorías adicionales a medida que se dilucidan mecanismos más complejos, pues en la actualidad se desconoce el mecanismo de acción preciso de algunos antimicrobianos. .^{8,11}

IV) Clasificación según sus estructuras químicas

Esta clasificación es la más utilizada en la literatura científica. Se fundamenta en la similitud química de algunos antibióticos, según los núcleos base de sus estructuras, los cuales les confieren cierta semejanza en sus propiedades físico-químicas y farmacológicas, en dependencia también de las adiciones de grupos químicos que posean en dichos núcleos base.

Antibióticos Betalactámicos

Penicilinas

1. Naturales.

Después de ser descubiertas en 1929, las penicilinas fueron los primeros antibióticos de origen microbiológico usados en la terapéutica, a partir de 1941. Originalmente se obtuvieron de una mezcla de penicilinas conocidas como F, G, K y X de cultivos de *Penicillium notatum*, aunque los mejores resultados se lograron con *P. chrysogenum*, del cual se pudo aislar la penicilina G selectivamente, adicionando al medio ácido fenilacético como precursor de la fermentación. Las primeras penicilinas, llamadas «naturales» fueron obtenidas adicionando diferentes precursores al medio de fermentación de *Penicillium*. En la actualidad, el término penicilina se usa para denominar a un grupo de antibióticos de origen natural y semisintético, que tienen un núcleo base común que es el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA). Las penicilinas son bactericidas

debido a su capacidad de inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana y de activar enzimas que destruyen dicha pared. Su principal inconveniente son las reacciones alérgicas que originan, las cuales se producen entre el 5 % y el 10 % de las personas, y que van desde una erupción leve hasta una anafilaxia que puede causar la muerte. No obstante, éstas se encuentran entre los antibióticos más útiles y que con más frecuencia se prescriben. 7,11

Bencilpenicilinas.

La bencilpenicilina o penicilina G, madre de la mayoría del resto de las penicilinas, tiene un grupo fenilacetamido enlazado al 6-APA. Es activa contra bacterias gram positivas y *Neisseria* spp. Es muy eficaz en infecciones por *Streptococcus* A, B, C, viridans, neumococos y enterococos, *Pasteurella multocida*, actinomicosis, sífilis, gonorrea causada por gonococos susceptibles, en infecciones por meningococos, neumococos y anaerobios, así como en la mayoría de los casos de endocarditis bacteriana subaguda (EBS), en las infecciones fuso-espiroquetales, el carbunco, la estreptobacilosis y en la enfermedad de Lyme. La mayoría de las infecciones causadas por estafilococos, sean estas adquiridas en la comunidad o nosocomiales, son resistentes a ella. Se utiliza para tratar y prevenir la faringitis y faringoamigdalitis estreptocócica, la fiebre reumática recurrente y la EBS (antes y después de procesos quirúrgicos). Se administra por vía parenteral debido a su inestabilidad con los ácidos gástricos. Además, se inactiva por las enzimas penicilinasas que producen algunas bacterias. La penicilina procaínica y la penicilina benzatínica son derivados que se liberan más lentamente después de inyectarse, por lo que se consideran de acción prolongada.^{7, 11}

b) Fenoxipenicilinas.

La fenoximetilpenicilina o penicilina V se introdujo en 1954 y es una penicilina semisintética, aunque se considera natural. Tiene un grupo fenoxiacetamido unido al 6-APA y es estable en medio ácido, por lo que se administra por vía oral. Se usa en infecciones moderadas por bacterias gram positivas sensibles, pero no debe utilizarse para tratar infecciones por *Neisseria* o *Haemophilus* por su baja actividad frente a estos microorganismos y, al igual que la bencilpenicilina, se inactiva también por las penicilinasas. Se han obtenido otras fenoxipenicilinas, como son la feneticilina (α -fenoxipropionamido) y la propicilina (α -fenoxibutiramido) pero éstas no han ofrecido ventajas por encima de la fenoximetilpenicilina.^{7, 11}

2. Sintéticas.

Amidinopenicilinas.

El mecilnam, que tiene un grupo amidino en la posición 6, es activo contra muchas bacterias gramnegativas, aunque *P. aeruginosa* y *Bacteroides* spp. son resistentes. Es sensible a las penicilinasas y es sinérgico con otros antibióticos betalactámicos. Se administra por vía parenteral, pero su derivado pivmecilnam puede administrarse oralmente y se hidroliza a mecilnam después de absorberse.

b) Aminoipenicilinas.

La ampicilina, la cual tiene un grupo D(-)-a-aminofenilacetamido fue descubierta en 1961 y fue la primera aminopenicilina. Su espectro de acción es mayor que el de la bencilpenicilina, aunque también es sensible a las penicilinasas. Es menos activa contra bacterias gram positivas, pero es activa contra algunas gramnegativas, como *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* y *Salmonella* spp., aunque se han reportado incrementos en su resistencia. La ampicilina está indicada, fundamentalmente, en infecciones por algunas bacterias gramnegativas y enterococos, pero es ineficaz frente a *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Pseudomonas* spp. Es eficaz en las infecciones debidas a estreptococos y estafilococos sensibles, así como en las infecciones urinarias (IU) causadas por *E. coli*, *P. mirabilis* y Enterococos, en las meningitis por *H. influenzae*, neumococos y meningococos sensibles y en las infecciones por *Listeria*, incluyendo meningitis. La ampicilina es mejor que las tetraciclinas para el tratamiento de las exacerbaciones de la bronquitis causada por *H. influenzae* y pueden obtenerse buenos resultados en el tratamiento de la colangitis y colecistitis provocadas por microorganismos sensibles, dado que los niveles del fármaco en la bilis son altos. Es eficaz en la fiebre tifoidea, combinada con probenecid, y en algunos portadores crónicos de *Salmonella typhi*. Es estable a los ácidos, por lo que puede administrarse por vía oral, pero es inactivada por la penicilinasas.

La amoxicilina se obtuvo en 1970 y solamente difiere de la ampicilina por la adición de un grupo hidroxilo. Se absorbe mejor en el tracto gastrointestinal, pero es menos activa frente a la *Shigella*. Se utiliza en el tratamiento de la otitis media (es el antibiótico de elección en niños), sinusitis, bronquitis aguda, IU por *E. coli*, *Proteus* y enterococos susceptibles y en la profilaxis de la endocarditis bacteriana en procesos respiratorios, orales y dentales. Otras aminopenicilinas son: bacampicilina, ciclacilina, epicilina, hetacilina, metampicilina, pivampicilina y talampicilina, las cuales se absorben mejor y se hidrolizan a ampicilina in vivo.

La amoxicilina con ácido clavulánico y la ampicilina con sulbactam son equivalentes en cuanto a actividad a la amoxicilina y la ampicilina solas, pero son, además, activas frente a cepas de estafilococos, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *M. catarrhalis*, *Bacteroides* y *Klebsiella* spp. productoras de betalactamasas. La amoxicilina con ácido clavulánico se utiliza en infecciones respiratorias por microorganismos productores de betalactamasas o por anaerobios, recomendándose en estados agudos de bronquitis, sinusitis u otitis media, así como en neumonía intra y extrahospitalaria en niños y en neumonía de adultos adquirida en la comunidad con criterio de ingreso. La ampicilina con sulbactam se recomienda en infecciones combinadas de microorganismos gram positivos y anaerobios adquiridos en la comunidad, como pueden ser neumonía por broncoaspiración, infecciones por decubitus, del pie diabético e intraabdominales leves o moderadas, así como también en el tratamiento empírico de mordeduras de animales. No obstante la gran actividad de los preparados de aminopenicilinas con inhibidores de betalactamasa, estos encarecen bastante los tratamientos, lo cual es un aspecto a tener en cuenta para que su uso no sea indiscriminado. 7,11

c) Carboxipenicilinas.

La carbenicilina, la cual tiene un grupo carboxifenilacetamido se introdujo en el mercado en 1969 y fue la primera penicilina antiestafilocócica. Posee una actividad similar a la de la ampicilina (la mayoría de los cocos grampositivos, excepto los estafilococos resistentes a la ben-cilpenicilina, *E. coli* y *P. mirabilis*) y es también sensible a las penicilinasas. Además, es activa frente a la mayoría de las cepas de *Bacteroides fragilis* y *P. aeruginosa* (se utiliza en combinación con un aminoglucósido), *Enterobacter sp.* y *Proteus indol-positivos*. Se administra en forma inyectable y es menos potente que la ampicilina, por lo que requiere de dosis elevadas. La carfenicilina y carindacilina son los ésteres fenilo e indanilo de la carbenicilina, respectivamente, estos se administran por vía oral y se hidrolizan in vivo a carbenicilina. Se utilizan en el tratamiento de IU y prostatitis bacteriana crónica.

La sulbenicilina, con un grupo a-fenilsulfoacetamido, y la ticarcilina, con un a-carboxitienilacetamido, poseen una acción similar a la de la carbenicilina, pero la ticarcilina es más activa contra *P. aeruginosa*. La ticarcilina con ácido clavulánico tiene un espectro de actividad más amplio que la ticarcilina sola, que incluye a *N. gonorrhoeae*, estafilococos y *H. influenzae* productores de betalactamasas, así como *Serratia* y *Bacteroides spp.*, estafilococos, estreptococos, anaerobios y gramnegativos en combinación con aminoglucósidos. Su actividad contra *E. coli* y *Klebsiella* puede ser variable y no tiene mayor actividad frente a *P. aeruginosa* que la ticarcilina sola. La temocilina, un ametoilo derivado de la ticarcilina, es resistente a muchas betalactamasas y es activa contra la mayoría de las bacterias aerobias, pero no contra la *P. aeruginosa*. Tanto ella como la sulbenicilina se administran por vía parenteral y se deben reservar para las infecciones graves. 7,11

d) Isoxazolilpenicilinas.

Las isoxazolilpenicilinas, entre las que se hallan la cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina y oxacilina son resistentes a las penicilinasas y a los ácidos gástricos. Sus estructuras son similares y difieren, fundamentalmente, en su absorción. La nafcilina es también resistente a las penicilinasas, pero se absorbe irregularmente en el tracto gastrointestinal. Las isoxazolilpenicilinas constituyen un tratamiento adecuado en las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos del grupo A y *Staphylococcus epidermidis* sensibles; sin embargo, son ineficaces frente a enterococos, gonococos y bacilos gramnegativos. La nafcilina es el antibiótico de elección en las infecciones por *Staphylococcus aureus* penicilino-resistente, pero sensibles a la meticilina y es también activa contra neumococos y *Streptococcus pyogenes*. 7,11

e) Ureidopenicilinas.

La azlocilina y la mezlocilina y las muy semejantes piperacilina y apalcilina, son más activas que la carbenicilina contra *P. aeruginosa* y tienen un espectro de acción más amplio contra las bacterias gramnegativas, aunque son también sensibles a las penicilinasas. La mezlocilina tiene un espectro similar al de la ticarcilina, pero también es activa frente a muchas cepas de *Klebsiella* y *Serratia*. La azlocilina y la piperacilina tienen espectros similares al de la

mezlocilina, pero su actividad frente a *Pseudomonas* es de 4 a 8 veces mayores. Las ureidopenicilinas, en general, son más activas frente a los enterococos que las carboxipenicilinas y, al igual que éstas, se deben reservar para las infecciones graves. La piperacilina es el antibiótico de elección en infecciones por *P. aeruginosa* en combinación con un aminoglicósido, por lo que se recomienda en el tratamiento de neumonías graves adquiridas en la comunidad, en pacientes adultos con criterio de ingreso. También se usa en infecciones por estreptococos y enterococos, y tiene actividad variable frente a *E. coli* y *Klebsiella*. La asociación de piperacilina con tazobactam no ha demostrado ser más eficaz que la piperacilina sola, pero sí permite reducir las dosis a utilizar de antibiótico, por ejemplo, en el tratamiento de las infecciones graves por *P. aeruginosa* de 18g/día a 12g/día. En general las ureidopenicilinas son caras, el tratamiento con piperacilina sobrepasa los \$40/día. 7,11

f) Otras penicilinas semisintéticas.

La más importante es la metilina, que tiene un grupo 2,6-dimetoxibenzamido, y se introdujo en el mercado en 1959. Fue la primera penicilina resistente a la destrucción por la penicilinasasa estafilocócica, pero no es estable en medio ácido y se debe administrar en forma inyectable. Se indica, fundamentalmente, en las infecciones por estafilococos coagulasa-positivos productores de penicilinas. Existen también azidocilina, benetamina y penicilina clemizol, la primera, de administración oral y, las otras, parenterales de acción prolongada. 7,11

Cefalosporinas

La cefalosporina primero fue aislada de cepas de *acremonium* de *Cephalosporium* de una alcantarilla en Cerdeña en 1948 por el científico italiano Giuseppe Brotzu. Él notó que estas cepas produjeron una sustancia la cual era eficaz contra las salmonelas, la causa de fiebre tifoidea. Las cefalosporinas fueron desarrolladas como fármacos por la Escuela de Patología de la Universidad de Oxford "Sir William Dunn", y difundidas por Eli Lilly en la década de 1960.

Las cefalosporinas son químicamente similares a las penicilinas, son más estables que las penicilinas a muchas betalactamasas bacterianas, no son activas contra enterococos y *listeria monocytogenes*.

La cefalosporina C esta compuesto de un anillo betalactamico que se encuentra fusionado con un anillo dihidrotiazina de seis elementos; de la hidrólisis acida de la cefalosporina C resulto un ácido 7-aminocefalosporinico la cual produjo la estructura básica para el desarrollo de las diferentes cefalosporinas; la molécula básica de las cefalosporinas se enumeran empezando en el anillo dihidrotiazina con el residuo azufre en la posición 1. Las modificaciones se dan por sustituciones en la posición 1, por el agregado de sustituyentes en la posición 3 o 7 o por la agregación de varias cadenas laterales acilo a partir de la posición 7; todo esto ha dado lugar a todas las familias de cefalosporinas. Cuando se hacen modificaciones en la posición 7 se altera la actividad antimicrobiana; pero cuando se altera la posición 3 se afecta los parámetros metabólicos y farmacocinéticos. El ácido 7-aminocefalosporinico tiene un parecido muy estrecho al ácido 6-aminopenicilánico.

Clasificación de las Cefalosporinas

Se han propuesto varias clasificaciones; pero actualmente se clasifican en generaciones sobre la base de su espectro de actividad microbiana: las cefalosporinas de primera generación tienen un espectro relativamente estrecho de actividad enfocado principalmente en los cocos gram positivos; las cefalosporinas de segunda generación tienen actividad variada contra cocos gram positivos pero tienen mayor actividad contra bacterias gram negativas; las cefalosporinas de tercera generación tienen actividad contra bacterias gram negativas, algunos de estos compuestos tienen actividad contra cocos gram positivos en particular *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina; por último las cefalosporinas de cuarta generación tienen actividad contra cocos gram positivos y un amplio grupo de bacterias gram negativas aerobias que incluyen la *Pseudomonas aeruginosa* y muchas de las *Enterobacteriaceae* con betalactamasas cromosómicas inducibles.^{7, 18, 21}

Aminoglucosidos

La historia de los aminoglucósidos comienza en 1944 con la estreptomina. La aparición posterior de kanamicina en 1957 y, más tarde, de gentamicina y tobramicina constituyeron verdaderos avances en el tratamiento de las infecciones causadas por bacilos gramnegativos, de manera que dichos antimicrobianos se convirtieron en el tratamiento habitual de estas infecciones. En la década de 1970, los aminoglucósidos semisintéticos, dibekacina, amikacina y netilmicina demostraron la posibilidad de conseguir compuestos que fueran activos contra cepas bacterianas que habían desarrollado mecanismos de resistencia frente a los aminoglucósidos iniciales y mostrar un perfil toxicológico distinto. El uso amplio de aminoglucósidos puso de manifiesto problemas como toxicidad, resistencia bacteriana y sobreinfección y se comprobó que la molécula de aminoglucósido no podía ser modificada para menguar su toxicidad sin reducir al mismo tiempo su actividad antimicrobiana.

Clasificación de aminoglucósidos

Su estructura química se compone de aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un alcohol cíclico hexagonal con grupos amino (aminociclitol). Por tanto, su denominación correcta sería "aminoglucósidos aminociclitales". No obstante, en la práctica se utiliza sólo el primer nombre para designar a este grupo de antibióticos. Según que el componente aminociclitol sea la estreptidina o la desoxiestreptamina, se clasifican en dos grandes grupos.

El primero está compuesto sólo por la estreptomina. El segundo es más amplio e incluye a la mayoría de los compuestos utilizados en la práctica clínica actual. Un compuesto peculiar es la espectinomicina, cuya estructura está compuesta solamente por aminociclitol sin componente aminoglucósido.

TABLA 2. Clasificación de los aminoglucósidos

Aminoglucósido con aminociclitol	Disustituidos 4,6
Aminociclitol estreptidina	Familia Kanamicina
Estreptomina	Kanamicina
Aminociclitol desoxiestreptamina	Amikacina
Disustituidos 4,5	Tobramicina

Neomicina	Dibekacina
Paromomicina	Familia Gentamicina
Aminociclitol si	Gentamicina
	Sisomicina
	Netilmicina
	Isepamicina

Son sustancias de carácter básico, con peso molecular entre 445 y 600 Da. Su actividad antimicrobiana es inhibida por un pH ácido y por cationes divalentes, de manera que no actúan bien en las secreciones bronquiales, abscesos, necrosis tisular y grandes cantidades de detritos orgánicos. Los aminoglucósidos son inactivados químicamente por los betalactámicos. La inactivación afecta más a gentamicina y tobramicina que a netilmicina, amikacina o isepamicina y parece más intensa con las penicilinas anti-Pseudomonas. Como la inactivación requiere varias horas in vitro, parece que la relevancia clínica de este fenómeno es limitada.

No obstante, se recomienda que en la práctica clínica no se mezclen aminoglucósidos y betalactámicos en el mismo frasco de infusión ni se administren dosis sincrónicas.^{7,9}

Quinolonas

Las quinolonas integran una familia de antibióticos conocida desde la década del 60, a partir de la investigación de antimaláricos. La primera quinolona usada en clínica fue el ácido nalidíxico, introducido en 1962. Junto con el ácido pipemídico, obtenido en 1973, integran la primera generación de quinolonas. El segundo tiene un espectro de acción más amplio y mejores propiedades farmacocinéticas. Ambos fueron considerados antisépticos urinarios.

Desde entonces se han sintetizado e investigado gran número de quinolonas, buscando incrementar su actividad y espectro de acción y reducir sus efectos adversos.

Las quinolonas de segunda generación son derivados fluorados o fluoroquinolonas (FQ). Existe una tercera generación integrada por derivados bi y trifluorados y actualmente están en desarrollo las de cuarta generación. La primera FQ en aparecer fue norfloxacin (1978), lo que significó un importante adelanto por su mayor potencia y espectro antibacteriano. Con posterioridad surgieron: ciprofloxacina (1987), ofloxacina (1991), enoxacina, lomefloxacina y temafloxacina (1992), levofloxacina y sparfloxacina (1997), trovafloxacina y grepafloxacina (1998), gatifloxacina y moxifloxacina (1999). Gemifloxacina está en investigación. Algunas de ellas fueron retiradas del mercado, después de aprobada su comercialización o se ha restringido su uso, por sus efectos tóxicos (sparfloxacina, trovafloxacina, grepafloxacina).

Aunque las primeras quinolonas tenían actividad sólo contra bacterias aerobias gram negativas y eran eficaces para tratar infecciones gastrointestinales y urinarias, las nuevas quinolonas se han convertido en un armamento muy importante contra mayor número de infecciones. Ello deriva del mayor espectro de actividad, su buena biodisponibilidad y penetración tisular.

Como consecuencia de su uso extensivo en los últimos años, se ha observado un incremento progresivo de cepas resistentes.^{7,10}

Monobactámicos

Los Monobactámicos, desarrollados en los inicios de los años ochenta, son antibióticos, estructuralmente relacionados con los β -lactámicos pero con configuración monocíclica, obtenidos de bacterias, como *Chromobacterium violaceum*, *Acetobacter oxidans*, *Gluconobacter oxidans*, *Agrobacterium*, *Radiobacter*, *Flexibacter* spp. y diversas especies de *Pseudomonas* en vez de actinomicetos, y que carecen en su molécula de un segundo o tercer anillo adicional, como veremos más adelante:

(MONOCyclic BACTERially produced (blacTAM)).

El primer monobactámico, denominado SQ 26180, se obtuvo a partir de una cepa de *C. violaceum*, en 1978, en una muestra de tierra procedente de New Jersey. Su estructura es β -lactámica sencilla, se trata del ácido 3-aminomonobactámico (3-AMA), con un grupo metoxi en posición 3, sin el segundo anillo que tienen los demás antibióticos del grupo. El nitrógeno amídico del anillo β -lactámico está unido a un radical sulfónico que activa el núcleo.

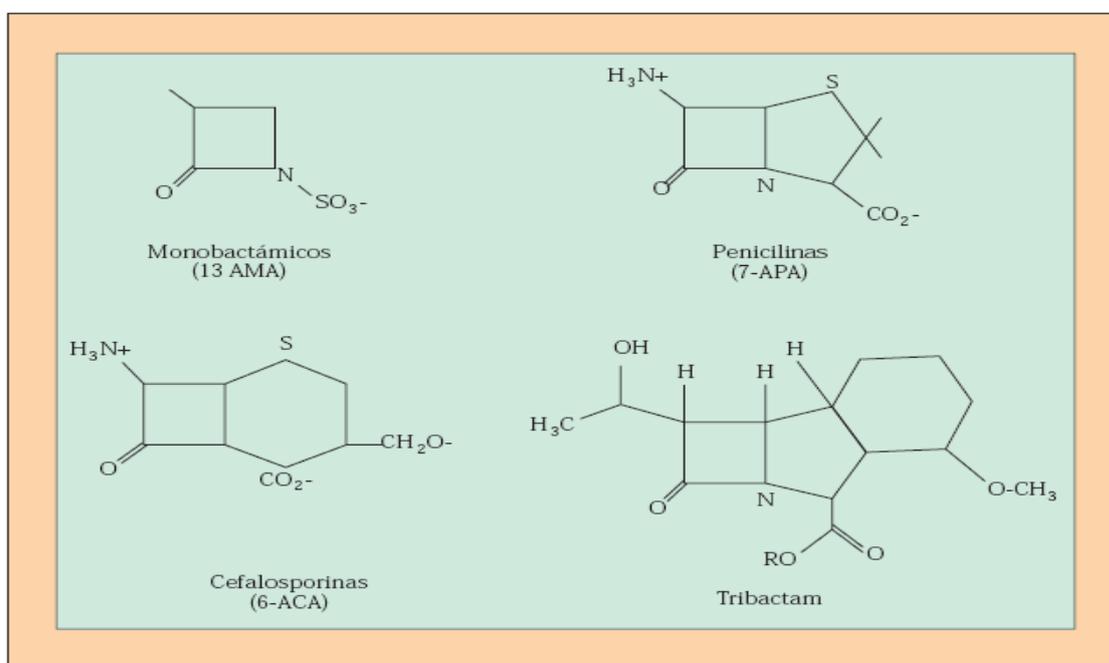


Figura 1.1 estructura básica comparada de antibióticos con núcleo β -lactámico

De la estructura base, que se puede obtener por síntesis, se han podido estudiar más de 1.000 derivados, pero sólo algunos han llegado a la fase de desarrollo clínico. El aztreonam, el único monobactámico comercializado en España, se obtuvo por síntesis mediante la fusión del ácido sulfónico con el aminoácido treonina; incorpora un radical metilo en la posición 4 del anillo β -lactámico que aumenta la estabilidad a las β -lactamasas bacterianas, y una cadena lateral aminotiazol-carboxipropiloximino, en la posición 3, a la que debe su actividad frente a las bacterias gramnegativas, incluyendo *Pseudomonas*. Otros monobactámicos son el carumonán y el tigemonán, éste último formulado en forma de éster se absorbe por vía oral.^{7,15,16}

Mezcla de Trimetoprim y Sulfonamidas

Sulfonamidas

Las sulfonamidas fueron los primeros fármacos eficaces empleados para el tratamiento sistémico de infecciones bacterianas en el ser humano. Les caracteriza compartir una estructura química similar al ácido para-amino-benzoico (PABA).

La evolución en la investigación, con la aparición de nuevos agentes, limitó su uso.

Actualmente el cotrimoxazol aumenta su interés clínico. Este es una combinación a dosis fijas de sulfametoxazol (SMX) con trimetoprim (TMP). Inicialmente aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en: infección urinaria crónica, neumonía por *Pneumocystis carinii*, shigelosis y otitis media, posteriormente se le asignó otros usos.

El compuesto base de las sulfonamidas es la sulfanilamida, cuya estructura es similar al PABA, factor requerido por las bacterias para la síntesis del ácido fólico. Importa el grupo amino libre en posición 4 pues se relaciona con su actividad. Las sustituciones a nivel del radical sulfonilo modifican las características farmacocinéticas, pero no la actividad antibacteriana. Las sustituciones en el grupo amino en posición 4 dan compuestos de menor absorción intestinal.

Trimetoprim

No es posible referirse de sulfamidas sin hacerlo al trimetoprim, ya que las primeras tienen actualmente escasas indicaciones clínicas, siendo mucho más usado el cotrimoxazol. Fue obtenido por síntesis, tratándose de una pirimidina. En nuestro medio no se encuentra sola sino en combinación con SMX.

Es activa contra muchos cocos grampositivos y la mayoría de bacilos gramnegativos. *P. aeruginosa*, *Bacteroides* spp, *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, *Mycoplasma* spp. y la mayoría de anaerobios son resistentes.

La potenciación de la combinación TMP/SMX es máximamente obtenida contra: *S.aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Shigella* spp, *Salmonella* spp., *Yersinia* spp, *N.gonorrhoeae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *L.monocytogenes*, *P.carinii*, *N.asteroides*. Aunque in vitro *S.aureus* meticilino-resistente (SAMAR) pueda ser sensible a cotrimoxazol, el resultado clínico es variable. Es poco activo contra *Enterococcus* spp. y *Campylobacter* suele ser resistente. Muchas cepas de *N.gonorrhoeae* también lo son.^{7, 17}

3.6.3. FARMACODINÁMIA

Penicilina

La penicilina, como el resto de los betalactámicos, ejerce una acción bactericida por alterar la pared celular bacteriana, estructura que no existe en las células humanas. La pared bacteriana se encuentra por fuera de la membrana citoplasmática y confiere a las bacterias la resistencia necesaria

para soportar, sin romperse, la elevada presión osmótica que existe en su interior. Además la pared bacteriana es indispensable para:

La división celular bacteriana.

Los procesos de transporte de sustancias a los que limita por sus características de permeabilidad.

Capacidad patógena y antigénica de las bacterias, ya que contienen endotoxinas bacterianas.

Hay importantes diferencias en la estructura de la pared entre las bacterias grampositivas y gram negativas, de las que cabe destacar la mayor complejidad y contenido en lípidos en las gram negativas. La acción de la penicilina y en general de los betalactámicos se desarrolla fundamentalmente en la última fase de la síntesis de peptidoglucano de la pared celular, en la que se producen una serie de enlaces cruzados entre las cadenas de péptidos. La formación de estos enlaces o puentes es la que confiere, precisamente, la mayor rigidez a la pared bacteriana. Por lo tanto, los betalactámicos y por extensión la penicilina inhiben la síntesis de peptidoglucano indispensable en la formación de la pared celular bacteriana. Las bacterias sin su pared celular, estallan o son más fácilmente fagocitadas por los granulocitos.^{7,11}

Cefalosporinas

Las Cefalosporinas se unen de manera covalente con PBP (proteínas fijadoras de penicilinas) en la membrana citoplasmática que sirven para la última fase de síntesis de proteoglicanos que forman la pared celular.

Estos antibacterianos inhiben la transpeptidación, también se ve inhibida la síntesis de péptidoglucano y la célula muere; las Autolisinas, son enzimas bacterianas que remodelan y rompen la pared celular.^{7, 18, 21}

Aminoglucósidos

Pasaje de la membrana externa:

Transporte concentrativo (contra gradiente) hacia el interior de la bacteria, por un mecanismo no aclarado. No se ha observado resistencia.

Efectos sobre la función ribosomal y resistencia por mutaciones en la subunidad 30S:

Los aminoglucósidos se unen a la subunidad ribosomal 30S en los sitios S12, S3 y S5, estas constituyen el sitio de unión del ARNt al ribosoma donde el aminoglucósido provoca una alteración en la unión codón-anticodón lectura errónea del código genético.

En las bacterias sensibles:

- Ampliación del error.
- Retroalimentación positiva del error.
- Velocidad de producción de proteínas anómalas (termolabilidad y rápida destrucción).
- Incorporación de aminoácidos ® posible explicación del efecto bactericida de los aminoglucósidos.

En las bacterias resistentes:

Supresión fenotípica (inducida por el aminoglucósido) de una mutación desfavorable para la bacteria Hormesis y dependencia.

Se postula además de la lectura errónea del código genético, la posibilidad de que los aminoglucósidos intervengan en la inhibición de procesos de iniciación y elongación de la síntesis de proteínas.

- La inhibición del mecanismo de iniciación estaría dada por la unión del aminoglucósido al ribosoma 70S impidiendo su separación en las subunidades 30S y 50S, necesarias para formar el complejo de iniciación.
- La elongación estaría afectada por drogas que impiden la unión del aminoacil-ARNt al ribosoma.

• La sustitución de algunos aminoácidos (1 o 2) de la proteína S12 puede tornar a una cepa bacteriana muy resistente a altas concentraciones de aminoglucósidos.^{7,9}

Quinolonas

Las quinolonas actúan en el interior de la bacteria, penetrando a través del canal acuoso de las porinas. Son los únicos agentes antibacterianos que ejercen su actividad bactericida uniéndose a topoisomerasas bacterianas e inhibiéndolas; aunque éste no sería el único mecanismo de acción.

Las topoisomerasas son enzimas que controlan el superenrollamiento y desenrollamiento del ADN bacteriano. El superenrollamiento permite a la larga molécula de ADN empaquetarse dentro de célula bacteriana. Esta estructura debe ser desenrollada para permitir diferentes funciones como replicación, transcripción y reparación del ADN. La inhibición de la actividad de estas enzimas impide a la célula bacteriana producir las proteínas necesarias para su reparación, crecimiento y reproducción. Una inhibición prolongada conduciría así a la muerte de la célula.

Existen 4 tipos de topoisomerasas. Las quinolonas actuarían a nivel de ADN-girasa (también llamada topoisomerasa tipo II) y de la topoisomerasa tipo IV. No actúan a nivel de las topoisomerasas I y III.

La compleja interacción de las quinolonas con las topoisomerasas es la base del diferente espectro antibacteriano de las quinolonas y también de la selección de cepas resistentes. La actividad de las quinolonas contra las bacterias grampositivas se debe a su acción "blanco" en las topoisomerasas IV, en cambio la actividad contra las bacterias gramnegativas es por su acción "blanco" en las topoisomerasa II o ADN-girasa.^{7,10}

Monobactamicos

Es bactericida y su mecanismo de acción es similar al de las penicilinas y cefalosporinas.

El aztreonam tiene una actividad comparable a los aminoglucósidos y cefalosporinas de 3ª generación contra bacterias gramnegativas. In vitro es muy activo frente a *E. coli*, *Proteus spp.*, *Serratia marcescens*, *Salmonella spp.*,

Shigella, Providencia spp., H. influenzae y Neisseria spp., B. catarrhalis, independientemente de la producción o no de betalactamasas; pero la eficacia en el tratamiento de infecciones causadas por algunos de estos gérmenes no ha sido documentada. Es activo frente a P. aeruginosa. Su actividad es limitada contra cepas de Acinetobacter, Alcaligenes, S. maltophilia, Flavobacterium, P. fluorescens. Algunas cepas de P. aeruginosa y de Enterobacter spp. pueden ser tolerantes. C. freundii, E. aerogenes y E. cloacae son a veces resistentes, como lo son a cefotaxime y a ceftazidime. Especies de Chlamydia y Legionella son uniformemente resistentes.

Se demostró sinergismo con aminoglucósidos, pero no con otros betalactámicos. Cefoxitin antagoniza la actividad de aztreonam, probablemente porque induce la producción de betalactamasas.

Como no tiene afinidad por las PFP de las bacterias grampositivas y anaeróbicas, carece de actividad contra ellas.^{7, 15, 16}

Sulfonamidas

Las sulfonamidas son análogos estructurales y antagonistas del PABA (ácido para amino benzoico) e impiden la utilización de este compuesto para la síntesis de ácido fólico. Este a su vez actúa en la síntesis de timina y purina. Esta acción se ejerce compitiendo por la acción de una enzima bacteriana responsable de la incorporación de PABA al ácido dihidropterico, precursor del ácido fólico.

Las células de los mamíferos requieren ácido fólico preformado ya que no pueden sintetizarlo y por lo tanto no son atacadas.

El efecto sinérgico de las sulfonamidas asociadas a trimetoprim se debe a la inhibición secuencial de esta vía metabólica.^{7, 17}

Trimetoprim

Es un poderoso inhibidor de la dihidrofolato reductasa bacteriana, enzima que actúa en la síntesis del ácido fólico. Como SMX y TMP ejercen un bloqueo secuencial en la biosíntesis del ácido fólico, su combinación tiene acción sinérgica.^{7, 17}

3.6.4. FARMACOCINÉTICA

Penicilinas

La penicilina G es inestable en medio ácido. Las penicilinas que no son destruidas en el estómago, se absorben a nivel del duodeno. Los alimentos pueden reducir la absorción y retardar los niveles del pico sérico.

Las penicilinas se unen a las proteínas séricas en un rango variable, de 15% para las aminopenicilinas a 97% para la dicloxacilina. Sólo el compuesto libre ejerce acción antibacteriana. Como la unión a las proteínas es un fenómeno reversible, es posible que al liberarse en la sangre o los tejidos ejerza su actividad.

La vida media en suero es corta: 30 minutos para la penicilina G acuosa, 60 minutos para las penicilinas de espectro ampliado.

Son poco o nada metabolizadas en el organismo y especialmente eliminadas por el riñón a través de excreción tubular y filtración glomerular. El probenecid bloquea la excreción y en consecuencia aumenta los niveles séricos

de penicilina. Las dosis diarias deben ajustarse en casos con insuficiencia renal severa, para evitar niveles excesivos y efectos tóxicos.

Aunque la excreción biliar es mínima para la mayoría de las penicilinas, es importante para nafcilina, oxacilina y ureidopenicilinas. Para estas penicilinas no se necesita ajuste en caso de fallo renal, o el ajuste es menor para las ureidopenicilinas.

Salvo las penicilinas penicilinas-resistentes, las otras son removidas por hemodiálisis y diálisis peritoneal.

Todas las penicilinas tienen buena penetración en los tejidos, excepto próstata, ojo y meninges no inflamada. La mayoría de las penicilinas son insolubles en lípidos por lo que no penetran en las células.

La variación en la distribución de las diferentes penicilinas en el organismo depende de su configuración molecular y unión a las proteínas.^{7,11}

Cefalosporinas

En cuanto a las vías de administración, la absorción por vía digestiva, la vida media y pasaje por la barrera meníngea, hay grandes diferencias entre las distintas cefalosporinas. Las de administración oral son rápidamente absorbidas en el tracto gastrointestinal. Esta absorción puede estar afectada por la coadministración de alimentos o antiácidos. Mientras que algunas son mejor absorbidas con el estómago vacío (cefaclor, cefadroxil, cefalexín y cefradine), la biodisponibilidad de cefuroxime-axetil y cefpodoxime proxetil aumenta cuando se toman junto con las comidas. Los antiácidos pueden disminuir la absorción de cefpodoxime proxetil, pero no de otras cefalosporinas. La absorción variable de cefuroxime-axetil es posible que sea la causa de sus frecuentes efectos secundarios gastrointestinales.

Difunden y penetran bien en los tejidos y fluidos corporales, aunque ninguna de las cefalosporinas de 1ª generación o de uso oral alcanzan niveles terapéuticos en LCR. De las de 2ª generación sólo cefuroxime llega a esos niveles, aunque es menos eficaz que ceftriaxona o cefotaxime para el tratamiento de meningitis. Ceftriaxona, cefotaxime, ceftazidima y ceftizoxima penetran bien las meninges inflamadas, alcanzando niveles terapéuticos.

La mayoría de cefalosporinas tienen una corta vida media por lo que deben ser administradas cada 6 u 8 horas. Cefazolin tiene una vida media mayor. Ceftriaxona es la cefalosporina de mayor vida media por lo que puede ser administrada en dosis diaria única.

La mayoría de las cefalosporinas se excretan incambiadas por vía urinaria, aunque 15 a 20% lo hacen bajo forma metabolizada e inactiva. No así cefixime, cefoperazona, ceftriaxona y cefotaxime. Ceftriaxona tiene una doble vía de eliminación: 60% renal y 40% hepática. Cefoperazona es eliminada primariamente por vía biliar. Cefotaxime y cefapirin, a diferencia de otras cefalosporinas, son metabolizadas por desacetilación hepática dando origen a metabolitos activos e inactivos. Como los metabolitos activos de cefotaxime tienen una vida media alargada, este antibiótico puede administrarse con menor frecuencia que lo sugerido en relación a su vida media (dos veces diarias en infecciones mediana o moderadamente severas).

Las dosis de ceftazidima, cefotaxima y ceftizoxima deben ser ajustadas en casos de insuficiencia renal moderada o severa. En cambio ceftriaxona y cefoperazona requieren modificaciones de las dosis en casos de falla renal y hepática asociadas.^{7, 18, 21}

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos son drogas extremadamente polares por ese motivo poseen biodisponibilidad oral excesivamente baja y errática. Por vía IM se absorben completa y rápidamente.

- La unión a proteínas de la estreptomina es de 20-45% mientras que la del resto casi nula.
- No atraviesan BHE.
- Atraviesan placenta y presentan embriotoxicidad.
- Pasan a la endolinfa.
- Penetran en células del túbulo proximal renal.
- Se eliminan por filtración glomerular de la droga activa. Vida $\frac{1}{2}$ 1.5-3 horas. Una parte se une fuertemente a las membranas celulares dando una cinética de eliminación trifásica con una vida $\frac{1}{2}$ 20-50 horas; se pueden detectar aminoglucósidos en orina a los 7-14 días de suspendida la medicación.^{7,9}

Quinolonas

Las Quinolonas se absorben bien del tracto gastrointestinal superior después de su administración oral. Las FQ tienen una biodisponibilidad que supera el 50% en todos los compuestos y se aproxima a 100 % en algunos. Así norfloxacin sólo se absorbe 50%, ciprofloxacina 70%, el resto de FQ presentan una absorción casi completa entre 97 y 100%.

Esta alta biodisponibilidad permite el tratamiento por vía oral o el rápido pasaje de vía parenteral a oral cuando las condiciones del paciente lo permiten.

Por lo general se alcanzan concentraciones séricas pico dentro de 1 a 3 horas de administrada una dosis. Los alimentos no reducen de manera sustancial la absorción de las Quinolonas, pero pueden prolongar el tiempo en que se alcanza la concentración sérica máxima.

Algunos medicamentos como las sales de aluminio, de magnesio o de hierro impiden su absorción, por lo que es necesario separar su administración al menos en 2 horas.

Las FQ se difunden ampliamente debido a su baja unión a las proteínas plasmáticas, a su solubilidad y al grado de ionización.

Alcanzan concentraciones elevadas en tejidos y a nivel intracelular, atraviesan barreras, sobre todo si están inflamadas (meninges, placenta, próstata) y penetran bien en el interior de las células, sobre todo en los macrófagos y polimorfonucleares, por lo que son antibióticos adecuados para tratar infecciones producidas por gérmenes intracelulares. Las concentraciones en orina, tejido renal, prostático, materia fecal, bilis, pulmón, macrófagos y neutrófilos suelen superar las concentraciones séricas. Por lo general las concentraciones de las Quinolonas en saliva, líquido prostático, hueso y líquido céfalo raquídeo son más bajas que en el suero. Se ha observado penetración de pefloxacina (72% de la concentración sérica) y de ofloxacina (120%) en el líquido de ascitis.

Estos antibióticos atraviesan la barrera placentaria y se acumulan en el líquido amniótico, se excretan por la leche materna alcanzando un 75% de las concentraciones plasmáticas.

Los niveles séricos pueden ser mayores en el anciano, porque la absorción es mayor y el aclaramiento renal menor. Como norfloxacin no alcanza concentraciones séricas suficientes para algunas bacterias, raramente se indica para infecciones fuera del tracto gastrointestinal o genitourinario.

Las principales vías de eliminación difieren entre las Quinolonas. La eliminación se produce principalmente por vía renal, como fármaco inalterado, en el caso de ofloxacin y lomefloxacin. La eliminación biliar es predominante en el caso de pefloxacin.

Algunos de los metabolitos pueden sufrir circulación entero-hepática. Ciprofloxacina, enoxacin, fleroxacin y norfloxacina presentan una eliminación mixta, renal y biliar. Como consecuencia todas las Quinolonas excepto pefloxacin, alcanzan altos niveles urinarios.

La vida media de los fármacos que se excretan por vía renal (ofloxacin), aumenta cuando hay insuficiencia renal severa. Por eso hay que adaptar las dosis con relación a la vía de eliminación del fármaco administrado y al aclaramiento de creatinina: cuando es menor de 50 ml/min. Para ofloxacin, e inferior a 30 ml/min. Para norfloxacina, ciprofloxacina, lomefloxacin y enoxacin. No está indicado disminuir la dosis de ácido nalidíxico ni de pefloxacin.

Si el paciente padece disfunción hepática habrá que reducir la posología de pefloxacin y únicamente habrá que ajustar la dosis del resto de Quinolonas cuando se asocien disfunción de ambos órganos o cuando alguna de ellas sea grave.^{7, 10}

Monobactámicos

El aztreonam, por vía oral, se absorbe menos del 1%, por lo que no es la vía indicada para su administración²⁶. Después de dosis intravenosas oscilantes entre 125 y 4.000 mg, puede observarse que los valores en sangre siguen una cinética lineal, con concentraciones proporcionales a las dosis administradas, encontrándose en orina, a las 24 horas, cantidades medibles del producto. Por vía intravenosa, 500 mg, 1 g y 2 g proporcionan picos de 65,5mg/l, 164 mg/l y 255 mg/l, respectivamente. Para estas tres dosis indicadas, los niveles plasmáticos se mantienen en 1,75, 3 y 8,5 mg/l a las 8 horas, estando muy por encima de la CMI del antibiótico para la mayoría de los patógenos que caen dentro de su espectro de acción. Las concentraciones que se obtienen en orina, a las 12 horas de la administración de 500mg, 1g y 2 g, son superiores a 25, 50 y 110 mg/l respectivamente, y a las 24 horas son de 1,9 y 5 mg/l, para 500 mg y 1 g (tabla 2). Los niveles de aztreonam en la próstata inflamada son altos, hasta 8,3 mg/l en tejido y 4,0 en líquido prostático, por encima de las CMI de la mayoría de las bacterias que infectan este órgano, lo que lleva a considerar su indicación para el tratamiento de prostatitis.^{7, 15, 16}

Sulfonamidas

Absorción: existen sulfonamidas que se absorben por vía digestiva y otras que no. Las que se absorban por v.o. lo hacen con rapidez, a nivel del estómago e intestino delgado y en alta proporción (70 a 90%).

La distribución es amplia en los diferentes territorios orgánicos, alcanzando concentraciones terapéuticas en plasma, líquido cefalorraquídeo, sinovial y peritoneal. Ello está en relación con la fijación a las proteínas

plasmáticas y su liposolubilidad. Atraviesan la barrera placentaria y se observan en la sangre fetal y líquido amniótico, pudiendo producir efectos tóxicos. Atraviesan bien la barrera hematoencefálica.

Las sulfonamidas tópicas pueden ser absorbidas y alcanzar niveles sanguíneos detectables. Se metabolizan parcialmente a nivel hepático por acetilación y glucuronidación. Los metabolitos no tienen actividad antibacteriana. En una alta proporción se eliminan por la orina (principalmente por filtración glomerular), en parte como droga libre y otra parte metabolizada. La alcalinización de la orina favorece la eliminación. Su acidificación puede causar precipitados con depósito y eventual obstrucción de la vía urinaria.

Cantidades poco significativas pueden eliminarse por la leche, saliva, bilis, secreción prostática.

En caso de disfunción renal la dosis y la frecuencia de las tomas deben adaptarse al grado de la misma.

Sus características farmacocinéticas permiten clasificarlas en:

- a) Absorbibles de acción corta o intermedia: sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfisoxazol, sulfametizol.
- b) Absorbibles de acción prolongada. De larga vida media. Su uso fue limitado por el potencial riesgo de producir reacciones de hipersensibilidad. Como ejemplo se menciona la sulfametoxipiridazina.
- c) No absorbibles. Tienen acción tópica a nivel de la luz intestinal o cutánea. Son:
 - Sulfadiazina argéntica, de uso dermatológico, con capacidad de penetrar a través de úlceras y quemaduras infectadas incluso profundas. Actúa principalmente como vehículo para la liberación de iones de plata con efecto antibacteriano. Activa frente a gérmenes grampositivos y gramnegativos, así como a *Candida albicans*.
 - Ftalilsulfatiazol, antiséptico intestinal, para el preoperatorio de cirugía de colon, encefalopatía hepática y diarrea infecciosa.
 - Sulfasalazina, con acción antiinflamatoria e inmunosupresora. De uso en colopatías inflamatorias (CUC y enfermedad de Crohn) y artritis reumatoidea. Pueden detectarse niveles significativos de este agente en la sangre.

Trimetoprim

Tiene buena absorción por vía digestiva, se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos orgánicos, incluso líquido prostático. Alcanza altos niveles particularmente en hígado y riñón. También en secreciones vaginales, próstata, esputo y saliva. Las concentraciones en LCR son 25% a 40% de las séricas. La

eliminación renal, en forma incambiada, alcanza a 60% - 80%. En menos proporción se elimina por la bilis. El resto se elimina bajo forma de metabolitos inactivos, también por vía renal. La vida media es de 10 horas en personas sanas y mayor si hay disfunción renal. Su concentración urinaria supera la CIM de la mayoría de patógenos urinarios. Igual que SMX es removida por hemodiálisis.^{7, 17}

3.7. USOS DE DIFERENTES ANTIBACTERIANOS

Las combinaciones de antibacterianos óticos y corticoesteroides se usan en el oído para tratar infecciones del canal del oído y para ayudar a aliviar el enrojecimiento, la irritación y la molestia de ciertos problemas del oído.

A menudo los agentes antibacterianos se usan sin una indicación adecuada o en forma incorrecta (dosis incorrecta, ritmo horario inadecuado) con el consiguiente fracaso de la terapia y además con el riesgo de generar en el paciente una resistencia al fármaco antibacteriano al usarse nuevamente. En nuestro país cada día es más frecuente el uso incorrecto de los antibacterianos, lo que ha generado una preocupación a diferentes niveles, de las autoridades médicas privadas y estatales generando debates al respecto y de como evitar que este uso indiscriminado prosiga pero hasta el día de hoy no contamos con una estricta normativa que rijas su uso impidiendo así el abuso y sobre consumo por parte de la población humana de estos medicamentos, también los animales domésticos se ven afectados por esta irresponsable conducta humana ya que no nos basta con la automedicación sino que hasta las mascotas se ven enfrentadas a la falta de criterio de sus amos. Es por esto que el papel que juega el profesional que como farmacéutico en la farmacia privada es insustituible y muy importante.

Utilizaciones incorrectas o errores más frecuentes:

- el tratamiento en forma primaria de cuadros febriles con antibacterianos, ya que no siempre se debe a una infección bacteriana;
- elección de un antibiótico inadecuado para la infección presente;
- dosis del antibacteriano inferior a la requerida para controlar el cuadro infeccioso.
- ritmo horario de administración del antibiótico errores al considerar su vida media en circulación
- vía de administración incorrecta
- uso del antibiótico incorrecto al no considerar el coeficiente de distribución, penetración en el tejido afectado
- continuación de su uso tras el desarrollo de cepas resistentes;

- continuación de su empleo en presencia de una reacción alérgica grave
- interrupción prematura de un tratamiento eficaz

3.7.1. ACTIVIDAD ANTIINFECCIOSA

Bactericidas:

- b-lactámicos → penicilinas-cefalosporina.
- Aminoglucósidos → tienen dos mecanismos de acción. El más conocido es porque inhiben la síntesis proteica. También tienen actividad significativa bactericida. Todos deben pasar la membrana citoplasmática y pared bacteriana y entrar dentro de la bacteria. Les cuesta pasar la membrana, porque son polares. Pasan por transporte activo por transportadores con gasto de energía. Además, usan oxígeno para hacer este transporte. No entra en anaerobiosis. Son fármacos no activos frente anaerobiosis. Cuando pasan esta membrana, provocan distorsiones en la membrana citoplasmática y hace que explote la membrana. La bactericida o bacteriostática del producto es según la dosis del producto. Siempre se oye que es mejor dar de golpe el fármaco al día porque se desestabiliza más.

Bactericidas:	Bacteriostáticos:
<ul style="list-style-type: none"> • Rifampicina. • Vancomicina. • Quinolonas. • Nitrofuranos. • Polimixinas 	<ul style="list-style-type: none"> • Cloramfenicol. • Sulfamidas. • Macrólidos. • Tetraciclinas. • Lincosaminas. • Trimetoprim.

Existen asociaciones:

- Sinergias → adición y potenciación.
- Antagonismo.

Los bactericidas son siempre los fármacos de elección. La muerte siempre es exponencial. La fase final de la infección la resuelve la inmunidad del individuo.

Si es un bacteriostático, la bacteria sólo se elimina por el recambio biológico de la bacteria y por la inmunidad del individuo.

Lo ideal es siempre tratar con bactericida. En los animales inmunodeprimidos, nunca se debe dar un bacteriostático. Tampoco en animales con tratamientos inmunosupresores: antitumorales, glucocorticoides...

Cuando hay infecciones significativas (muy afectado y mucho número) se debe hacer una eliminación rápida de bacterias. Se usa un bactericida que permite hacer la descarga. Puede provocar reacciones alérgicas, restos de bacterias... estos grupos de antibióticos son productos muy polares. Tienen un espectro reducido. Son moléculas polares que son difíciles de que lleguen a

tejido periférico. Son bastante específicas. Tienen un espectro reducido. Se exceptúa las fluoroquinolonas, que hoy lo curan casi todo, pero es el grupo que selecciona más rápidamente resistencias cromosómicas. Después se pasa a un bacteriostático para continuar el tratamiento.

LOCALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN

Los antibacterianos deben llegar al lugar de acción. Hace falta en el sitio donde está la bacteria se superen las CMI. Hay que tener en cuenta las características de la infección y a que puede haber cambios fisiológicos en el sitio de acción que disminuyan la acción del fármaco.

ESTADO GENERAL DEL PACIENTE

Hay que saber si el paciente presenta insuficiencia hepática, renal, inmunosupresión, etc. El tipo de terapia concomitante se aplica al paciente (corticosteroides, antineoplásicos, barbitúricos, etc.). Las características individuales del paciente: edad, sexo, especie animal, gestación, lactación...

ASOCIACIONES

Las Quinolonas se usan después del antibiograma. Se puede aceptar, aunque puede dar problemas de control. Se hace porque hay polio infección de diferentes géneros o frente a un germen desconocido:

- Ampliar el espectro antibacteriano → penicilina (gram positivo), aminoglicanos (gram negativos).
- Intensificar las actividades quimioterápicas.
- Tratar infecciones mixtas, para germen desconocido.
- Retardar la aparición de resistencias bacterianas. Se da un antibiótico y con el tiempo, las bacterias crean los mecanismos de resistencia.
- Disminución de la toxicidad → cuando el riesgo de la infección comporta dar dosis tóxicas.

El mecanismo de acción dice si dos fármacos son antagónicos o sinérgicos. Se deben seleccionar por diferentes sistemas o forma de actuar. Hay una sinergia de potencia. El tratamiento bactericida dura 3-4 días. Los bacteriostáticos duran varias semanas.

Ej: tetraciclina + penicilina → no tiene sentido porque la tetraciclina evita la formación de proteínas y no forma los enzimas transpeptidasas que no dan efecto a la penicilina.

Se pueden asociar aminoglicósidos + cefalosporina porque los dos pueden dar nefrotoxicidad que se aumenta cuando se asocian. Hay dos bacteriostáticos

también se pueden asociar tranquilamente. Es un efecto sumatorio de los efectos.

Los macrólidos + cloramfenicol se unen al mismo sitio y pueden compartir. Se deben vigilar muchos bactericidas + bacteriostáticos que mayoritariamente son antagonicos, pero no siempre.

Ej: polimixina + penicilina.

TERÁPIA ANTIBACTERIANA

El antibiótico en el organismo por vía oral o parenteral o directamente aplicado en la superficie cutánea mucosas despliega una actividad contra las bacterias o microorganismos sensibles, cuyo efecto se expresa en dos alternativas: destruye el microbio o lo inhibe en su crecimiento y reproducción. En el primer caso la lisis o muerte se denomina efecto bacteriolítico o bactericida, mientras que la inmovilización vital se designa efecto bacteriostático.

Ambas consecuencias de la acción antibiótica, son útiles al organismo para el tratamiento de enfermedades infecciosas, pero existen diferencias, a veces sutiles, cuyo conocimiento es de mucha importancia.

CRITERIOS PARA ESTABLECER UNA TERAPIA CON ANTIBACTERIANOS

El problema más grave son las resistencias, por ejemplo: en medicina humana casi no se usa la penicilina G. Sólo se deben usar cuando hay la certeza de que hay una bacteria y comporta un riesgo.

DIAGNÓSTICO DE CERTEZA

- Localizar donde se encuentra la infección.
- Caracterización de la bacteria infectante.
- Evaluación del antibiograma.
- Evaluar las posibles resistencias.

3.8. LA SELECCIÓN DE UN ANTIBIÓTICO DEPENDE...

Sensibilidad de la bacteria patógena, diagnóstico de certeza. El mecanismo de acción, espectro y resistencias. Permite seleccionar el antibiótico más adecuado.

Conocimiento de los factores que influyen la concentración de los fármacos en el foco de infección sobre todo absorción y distribución hasta donde y en CIM (concentración inhibitoria mínima para funcionar). Los antibióticos bactericidas se distribuyen poco y mal absorbidos.

Se debe conocer la toxicidad del fármaco a utilizar y los factores que la aumentan, sobre todo importante en los aminoglucósidos porque dan

problemas renales y ototóxicos. El costo del tratamiento, sobre todo usar genéricos.

UN TRATAMIENTO EFICAZ DEPENDE DE...

- Sensibilidad del microorganismo.
- Propiedades cinéticas del fármaco.
- Estado de las defensas del hospedador.

Siempre se dan antibióticos cuando hay sospechas fundadas de microorganismos.

4. FARMACOEPIDEMIOLOGÍA

Se define al fármaco epidemiología como la ciencia que estudia el impacto de los medicamentos en poblaciones humanas utilizando para ello el método epidemiológico, este último permite conocer que ocurre con los medicamentos cuando son utilizados por grandes poblaciones.

También se define como la aplicación del conocimiento, métodos y razonamiento epidemiológicos al estudio de los efectos (beneficiosos y adversos) y usos de los fármacos en poblaciones humanas.

5. TIPOS DE ESTUDIO

Los tipos de estudio más representativos de la farmacoepidemiología son los llamados estudios observacionales. En estos estudios el investigador aparentemente no introduce ninguna modificación en la población estudiada y por tanto las condiciones de estudio son las mismas que las condiciones reales en que se desenvuelve el uso de los medicamentos, en contra parte los estudios experimentales, representados por el ensayo clínico, manipulan la realidad a fin de crear las mismas condiciones basales en los grupos que se pretende comparar.

6. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO PERSONALIZADO

El Seguimiento Farmacoterapéutico personalizado (SFT), es la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos. Esto se realiza mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación (PRM). Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continua, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.

7. IMPORTANCIA DE LOS EUM

La realización de estas investigaciones generan nuevos conocimientos clínicos, detectando principalmente problemas de salud asociados con el uso indiscriminado de medicamentos; por otro lado, estos estudios son capaces de evaluar los efectos potenciales de las intervenciones reguladoras y educativas que se originan a partir de la investigación. Además de que son de gran importancia en investigación clínica y de trascendencia inmediata o en el mediano plazo a la medicina asistencial.

8. METODOLOGÍA

Los antibacterianos son un grupo de medicamentos de alta variabilidad, además presentan efectos secundarios indeseables (resistencias antibacterianas). Constituyen, pues, un excelente foco para los estudios de utilización.

Con datos de consumo, se pueden abordar estudios para presupuestar o monitorizar el gasto farmacéutico de los médicos y con fines de inspección y control.

Para el estudio que se realizó en el hospital privado se hizo un análisis retrospectivo del año 2008 y el prospectivo del año 2009, de Enero a Diciembre de ambos años, la población sobre la cual se dio un seguimiento, fue sobre todos aquellos pacientes internados en el área de Cirugía y Hospitalización de todas las edades y con una gran variabilidad de diagnósticos que incluían desde cirugías plásticas y maxilofaciales, hasta cirugías oncológicas y pediátricas, por tanto fue necesario, hacer una revisión de perfiles farmacoterapéuticos y de las historias clínicas, buscando en cada uno de ellos los medicamentos antibacterianos, como el ciprofloxacino, el meropenem, el levofloxacino y la ceftriaxona, la razón primordial de darle un seguimiento a estos medicamentos, fue porque se emplearon más comúnmente en la terapia de los pacientes, además de ser medicamentos de amplio espectro, que actúan contra diversas bacterias gram positivas y gram negativas.

Finalmente, se tuvo que hacer un análisis de correlación directa, con los diagnósticos de cada uno de los pacientes, para poder determinar si el medicamento empleado en la terapia era el adecuado.

9. RESULTADOS

Para nuestro estudio la DDD se obtuvo de la siguiente forma:

Datos

MES	PORCENTAJE DE OCUPACIÓN	TOTAL DE CAMAS	DESCRIPCION DEL MEDICAMENTO	TOTAL DE PIEZAS	TOTAL EN GRAMOS	VIA DE ADMON.	TOTAL MENSUAL (PZAS)
ENERO	118.58	44	CIPROFLOX CAP. 500 MG	8	0.8	O	201
ENERO	118.58	44	CIPROFLOX FRASCO AMPULA 200 MG	1	0.2	P	
ENERO	118.58	44	CIPROXINA FRASCO AMPULA 200 MG/100 ML	7	1.4	P	
ENERO	118.58	44	CIPROXINA FRASCO AMPULA 400 MG/200 ML	161	64.4	P	
ENERO	118.58	44	CIPROXINA TABLETAS 250 MG	4	1	O	
ENERO	118.58	44	CIPROXINA TABLETAS 500 MG	20	10	P	

Para el ciprofloxacino existen varias formas farmacéuticas que tiene diferente contenido de principio activo:

Tabletas y Capsulas de 250mg y 500mg
Solución Inyectable de 200mg y 400mg

CALCULOS

$$\text{N}^{\circ} \text{ DDD} = \frac{(8) (1) (0.5)}{(1)} = 4$$

Nota: el valor que se utiliza para este calculo de la DDD para ciprofloxacino via oral es ede 1 que sugiere la OMS.

$$\text{DDD}/100 \text{ camas}/ \text{ día} = \frac{(4) (100)}{(118.58) (44) (30)} = 0.002555$$

Nota: es preciso señalar que el valor obtenido es el valor experimental sobre una sola forma farmaceutica.

Es necesario explicar lo siguiente, debido a que existen diversas formas de administración del medicamento, la via oral o enteral y la parenteral, la Organización Mundial de la Salud establecio valores de referencia para la DDD asi pues que la via enteral tenga un valor de referencia para la DDD asi como un valor similar la via parenteral, lo cual esta estrechamente ligado a todo el proceso farmacocinético y farmacodinámico del medicamento.

Para poder obtener el valor final de la DDD que se utilizó, se tuvo que hacer una analisis estadistico y asi construir la media de todos los valores que se obtuvieron para cada medicamento y cada mes en ambos años de estudio.

TABLA 1. VALORES DE DOSIS DIARIA DEFINIDA (DDD) 2008

DDD ENE-DIC 2008						
MES	ROCEPHIN (P)	MERREM(P)	ELEQUINE (P)	ELEQUINE (E)	CIPROFLOXACINO (P)	CIPROFLOXACINO (E)
(1) ENERO	0.069343738	0.067185738	0.069343738	0.016688534	0.112331101	0.005754667
(2) FEBRERO	0.089462127	0.072165171	0.079112309	0.016446286	0.103214625	0.01190938
(3) MARZO	0.080162141	0.061968344	0.113266643	0.026811911	0.100243715	0.012038001
(4) ABRIL	0.097380211	0.107554263	0.120344499	0.027324596	0.090926955	0.006395118
(5) MAYO	0.060088932	0.083890392	0.108472227	0.037718161	0.124652017	0.013786638
(6) JUNIO	0.073412522	0.07069354	0.101206564	0.015105457	0.138970207	0.008459056
(7) JULIO	0.098894906	0.067289317	0.152114638	0.026100099	0.133110504	0.008156281
(8) AGOSTO	0.075003384	0.045002031	0.078296216	0.013171326	0.09541894	0.008415014
(9) SEPTIEMBRE	0.069857561	0.05390025	0.074822058	0.02411327	0.097587822	0.010992814
(10) OCTUBRE	0.073963791	0.049706849	0.112933961	0.01908743	0.148245706	0.007157786
(11) NOVIEMBRE	0.103446876	0.030444808	0.110976237	0.018987085	0.088519099	0.010475633
(12) DICIEMBRE	0.088644174	0.059942206	0.099578257	0.025773196	0.097781943	0.007419556

TABLA 2. VALORES DE DOSIS DIARIA DEFINIDA (DDD) 2009

DDD ENE-DIC 2009						
MES	CIPROFLOXACINO (p)	CIPROFLOXACINO (o)	ELEQUINE (p)	ELEQUINE (o)	MERREM (p)	ROCEPHIN (p)
(1) ENERO	0.0417	0.0032	0.0503	0.0056	0.0412	0.0316
(2) FEBRERO	0.0287	0.0008	0.0288	0.0080	0.0141	0.0219
(3) MARZO	0.0290	0.0020	0.0697	0.0078	0.0270	0.0294
(4) ABRIL	0.0234	0.0055	0.0573	0.0087	0.0319	0.0294
(5) MAYO	0.0353	0.0027	0.0590	0.0056	0.0184	0.0352
(6) JUNIO	0.0425	0.0006	0.0449	0.0121	0.0235	0.0227
(7) JULIO	0.0478	0.0020	0.0676	0.0136	0.0301	0.0227
(8) AGOSTO	0.0488	0.0021	0.0563	0.0100	0.0312	0.0320
(9) SEPTIEMBRE	0.0313	0.0028	0.0747	0.0152	0.0352	0.0313
(10) OCTUBRE	0.0487	0.0017	0.0522	0.0107	0.0212	0.0275
(11) NOVIEMBRE	0.0328	0.0017	0.0520	0.0074	0.0461	0.0308
(12) DICIEMBRE	0.0595	0.0022	0.0617	0.0130	0.0556	0.0211

En las dos tablas anteriores se muestra todos los resultados obtenidos de todos los cálculos para la Dosis Diaria Definida (DDD).

En las siguientes tablas mostramos la incidencia de casos en los cuales se emplearon los medicamentos antibacterianos (ciprofloxacino, levofloxacino, meropenem, ceftriaxona), como terapia en los dos años en los cuales fue realizado el estudio

TABLA 3. TOTAL DE CASOS POR AÑO

TIPO DE CIRUGIA	CASOS 2008	CASOS 2009
ONCOLOGICA	31	45
PLASTICA	93	99
MAXILOFACIAL	0	2
GENERAL	1716	1693
VASCULAR	2	5
CARDIOTORACICA	19	15
PEDIATRICA	101	57
TOTALES	1962	1916

TABLA 3.1. CASOS EN C.O.

CIRUGIA ONCOLOGICA		
medicamento	2008	2009
ciprofloxacino	9	12
levofloxacino	6	7
meropenem	4	2
ceftriaxona	12	24

TABLA 3.2. CASOS EN C.P.

CIRUGIA PLASTICA		
medicamento	2008	2009
ciprofloxacino	14	11
levofloxacino	53	58
meropenem	2	2
ceftriaxona	24	28

TABLA 3.3. CASOS EN C.M.

CIRUGIA MAXILOFACIAL		
medicamento	2008	2009
ciprofloxacino	0	0
levofloxacino	0	0
meropenem	0	0
ceftriaxona	0	2

TABLA 3.4. CASOS EN C.V.

CIRUGIA VASCULAR		
medicamento	2008	2009
ciprofloxacino	1	1
levofloxacino	1	1
meropenem	0	0
ceftriaxona	0	3

TABLA 3.5. CASOS EN C.C.

CIRUGIA CARDIOTORACICA		
medicamento	2008	2009
ciprofloxacino	4	1
levofloxacino	1	1
meropenem	4	3
ceftriaxona	10	10

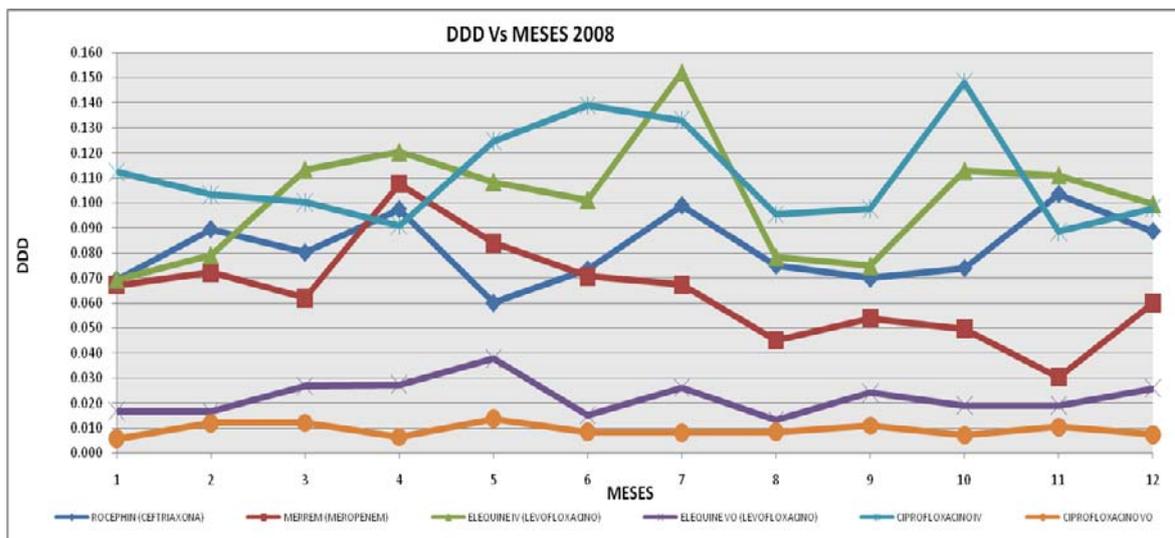
TABLA 3.6. CASOS EN C. Ped.

CIRUGIA PEDIATRICA		
medicamento	2008	2009
ciprofloxacino	0	3
levofloxacino	0	0
meropenem	1	2
ceftriaxona	100	52

TABLA 3.7. CASOS EN C.G.

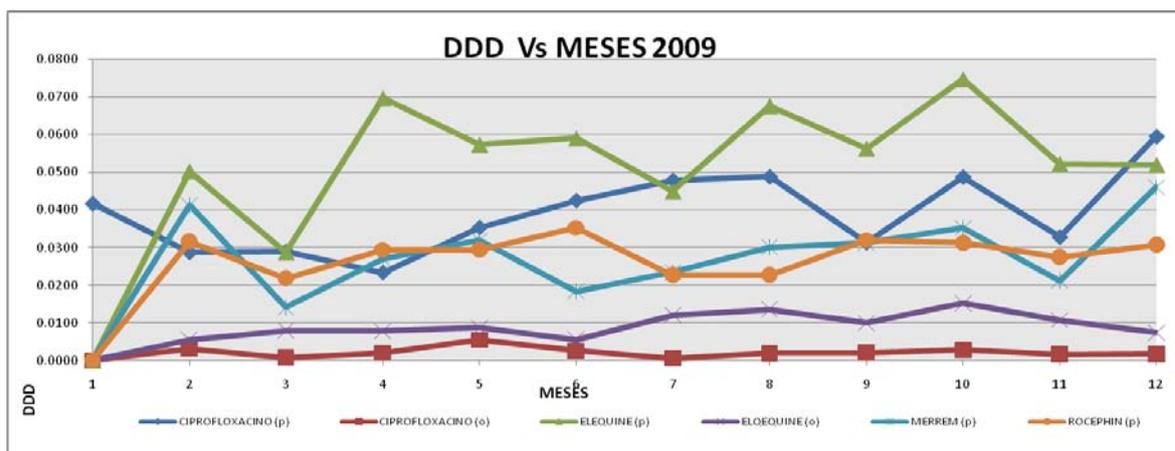
CIRUGIA GENERAL		
medicamento	2008	2009
ciprofloxacino	641	476
levofloxacino	489	527
meropenem	62	78
ceftriaxona	524	612

En todo tipo de cirugía hay contaminación bacteriana (exposición de tejido estéril a ambiente no estéril). Durante el proceso del cierre quirúrgico de la herida, este ambiente queda sellado, pero durante el acto previo se produce una inevitable entrada a la herida de bacterias procedentes de la piel o del medio ambiente (flora hospitalaria).



GRAFICA 1. COMPARACION DDD DE ENERO A DICIEMBRE 2008

En esta grafica se muestra el comportamiento que tuvo la DDD en el 2008, cabe señalar que la DDD solo es un parámetro que nos permite tener una visión de que tanto se emplea un medicamento, ya que este no considera patología y forma de uso, si es que se usa de manera profiláctica o no. Es decir que la DDD es meramente cualitativa referente a una población específica, que no puede ser comparada con otra población debido a la variabilidad que se puede causar.



GRAFICA 2. COMPARACION DDD DE ENERO A DICIEMBRE 2009

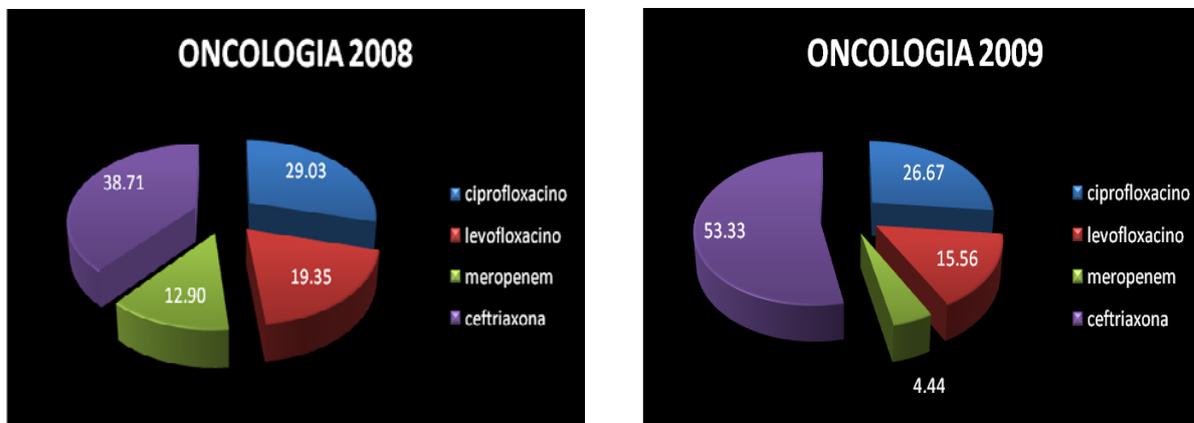
Comparando la grafica obtenida para el 2009, se puede percibir que hay una disminución en cuanto a la DDD del 2008, es difícil precisar si en verdad disminuyo el consumo de los medicamentos en estudio, por lo cual es necesario en segundo análisis involucrando el total de casos en los cuales se emplearon los antibióticos en estudio, es necesario mencionar que para ambos años la DDD se mantuvo por debajo de la que establece la OMS (Organización Mundial de la Salud), la razón de este comportamiento pudiera ser explicado por el hecho de que dentro de un Hospital se siguen protocolos en el tratamiento y se da un seguimiento de la evolución del paciente con pruebas de laboratorio.

Para tener una mejor visión de cómo es que se utilizan los antibacterianos en un hospital es necesario buscar una correlación entre diagnostico y tratamiento, es decir que, debemos de fijar nuestra atención en qué tipo de antibacteriano se utiliza para determinado diagnostico, en nuestro caso como el estudio se realizo en el área de Cirugía, debemos estudiar las subdivisiones que tiene esta área, como lo son, cirugía pediátrica, cirugía

oncológica, cirugía maxilofacial, cirugía cardiotorácica, cirugía plástica, cirugía vascular y cirugía general.

A continuación se muestran los gráficos obtenidos:

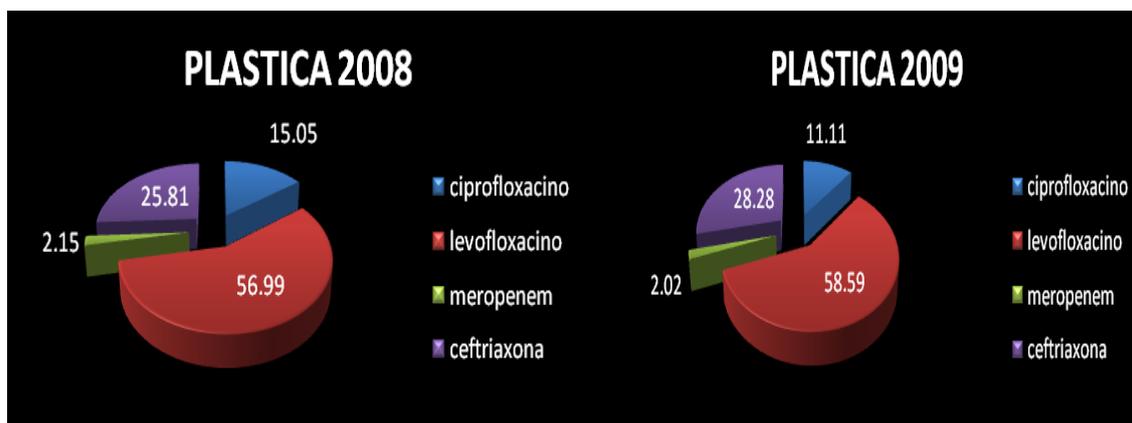
CIRUGÍA ONCOLOGICA.



GRAFICA 2. COMPARATIVA, PORCENTAJE DE UTILIZACION EN CASOS DE CIRUGÍA ONCOLOGICA 2008-2009.

Para la cirugía oncológica tenemos que hay un consumo similar en cuanto a los antibacterianos, y como es que se están empleando los medicamentos aquí; es sencillo, todos los casos que se encuentran en oncología, son pacientes que han recibido tratamiento para el cáncer los cuales disminuyen las funciones del sistema inmune por tanto hay una gran probabilidad de que los pacientes posterior a la cirugía que se les realizo vean minada su salud por infecciones, es por ello que de manera general los antibióticos se emplean como parte de la terapia para mejorar la calidad de vida del paciente en cuanto a salud se refiere.

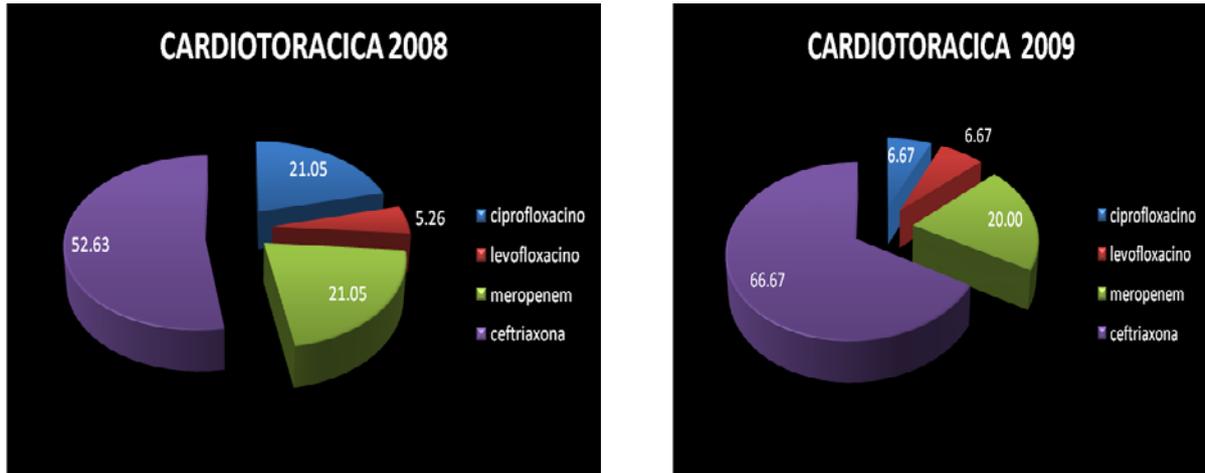
CIRUGÍA PLÁSTICA.



GRAFICA 3. COMPARATIVA, PORCENTAJE DE UTILIZACION EN CASOS DE CIRUGÍA PLASTICA 2008-2009.

En el caso de la cirugía plástica, es para la profilaxis, es decir para prevenir algún tipo de infección dado el proceso invasivo que se realizara, en más del 50% de los casos se emplearon quinolonas que son antibacterianos que actúan contra bacterias gran positivas y gran negativas, también el empleo de los medicamentos esta estrechamente ligado con el sitio en donde se realizara la cirugía, y existen guías que recomiendan que tipo de medicamentos se puede emplear.

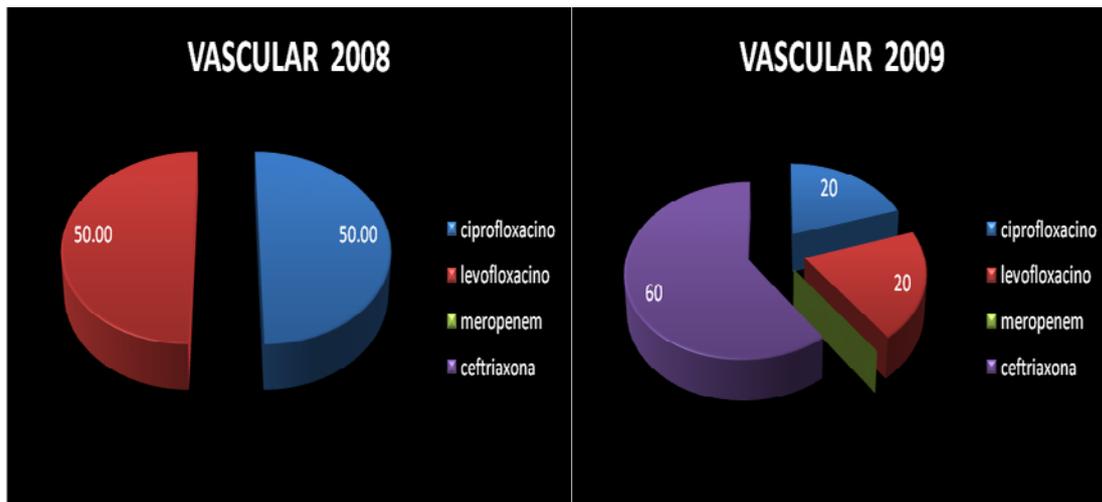
CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA.



GRAFICA 4. COMPARATIVA, PORCENTAJE DE UTILIZACION EN CASOS DE CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA 2008-2009.

En cirugía cardiotorácica encontramos que sin lugar a dudas en la mayoría de los casos se utiliza ceftriaxona, el motivo de empleo de este medicamento es para evitar la implantación de estafilococos, ya que presenta gran actividad en contra de estos microorganismos

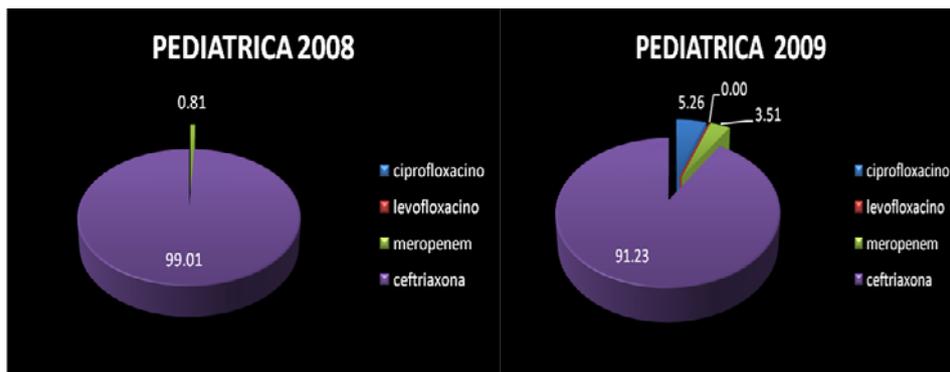
CIRUGÍA VASCULAR.



GRAFICA 5. COMPARATIVA, PORCENTAJE DE UTILIZACION EN CASOS DE CIRUGÍA VASCULAR 2008-2009.

Para la cirugía vascular que fueron pocos los pacientes que fueron sometidos en el 2008 hubo una predilección por Quinolonas y para 2009 se empleo en mayor cantidad una cefalosporina de tercera generación este comportamiento puede ser debido a que este grupo de antibacterianos no presentan efectos secundarios post-operatorios como los pueden ser el rash, flebitis entre otros además pueden existir una resistencia antibacteriana.

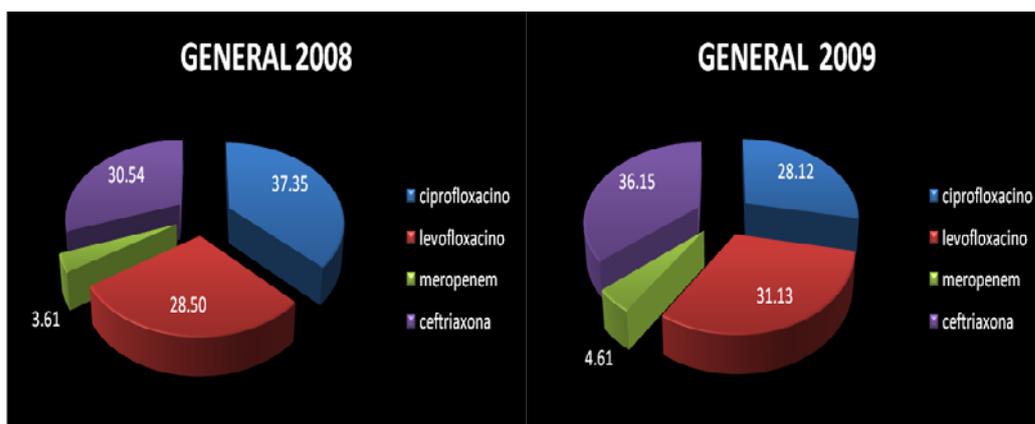
CIRUGÍA PEDIATRICA.



GRAFICA 6. COMPARATIVA, PORCENTAJE DE UTILIZACION EN CASOS DE CIRUGÍA PEDIATRICA 2008-2009.

Para la cirugía pediátrica la ceftriaxona es el medicamento por elección, la elección de este medicamento radica en que alcanza concentraciones efectivas en sangre y el lugar probable de la infección, también es el que impacta menos en la flora bacteriana y su nivel de toxicidad es bajo, también la duración del tratamiento es corta, de 48 a 72 horas.

CIRUGÍA GENERAL.



GRAFICA 7. COMPARATIVA, PORCENTAJE DE UTILIZACION EN CASOS DE CIRUGÍA GENERAL 2008-2009.

Finalmente hemos llegado a nuestra ballena blanca metafóricamente hablando; en el caso de la cirugía general hablamos de una variedad compleja. El uso de los antibacterianos en cirugía general mayoritariamente es como profilaxis, en menor proporción son empleados para tratar infecciones graves y/o agudas, eso dependerá de si existe resistencia o no por parte del microorganismo que está generando la infección.

Existen una serie de factores que aumentan la predisposición del paciente a desarrollar infección Postoperatoria, y que deben ser considerados:

- Minimización de la estadía preoperatoria.
- Optimización del estado nutricional.
- Manejo adecuado de cualquier enfermedad de base, especialmente Diabetes Mellitus.
- Tratamientos de infecciones preexistentes (infección urinaria).
- Baño del paciente con solución antiséptica previo a la cirugía.
- Rasurado preoperatorio adecuado.
- Técnica estéril.

Finalmente, debe señalarse categóricamente que "el factor más importante del riesgo de desarrollar una infección postoperatoria es la habilidad del cirujano operador".

Para poder elegir el antibacteriano correcto se deben seguir las siguientes recomendaciones:

1.- *INDICACIÓN APROPIADA:*

Sólo indicada en situaciones en que se pretenda una reducción significativa del riesgo de infección.

2.- *DETERMINACIÓN DE LA FLORA POTENCIALMENTE CONTAMINANTE:*

Considerar flora endógena-exógena. Un Comité de vigilancia y Control de infecciones debe mantener información actualizada sobre la sensibilidad antibiótica de las bacterias más prevalentes en infecciones quirúrgicas del Hospital correspondiente.

3.- *ELECCIÓN DE MEDICAMENTO EFECTIVA:*

Deben usarse regímenes probados y adecuados para los patógenos potenciales.

4.- *ELECCIÓN DEL MEDICAMENTO MENOS TOXICO Y COSTOSO:*

A igual eficacia.

5.- *DOSIS ADECUADA EN EL MOMENTO ADECUADO:*

En general, betalactámicos, 20 a 30 minutos PRE-inducción anestésica (máximo 2 horas preoperatorio).

6.- *PERÍODO CORTO:*

Casi siempre debe usarse una dosis preoperatoria, repitiéndose cada 4 horas en Cirugía prolongada de acuerdo a la vida media del fármaco utilizado. La administración post-operatoria NO es recomendable, salvo situaciones especiales.

Si se coloca una prótesis y/o se ubica un drenaje cerca de la herida o hay compromiso inmunológico, deben utilizarse antibióticos hasta extraer el drenaje o en las primeras 48 horas del post-operatorio. Debe considerarse el riesgo ecológico el tratamiento.

7.- *FALLAS DE LA PROFILAXIS:*

Si se desarrolla infección, debe utilizarse un antibiótico de alternativa, nunca el usado previamente en profilaxis.

8.- *EVITAR EL USO DE ANTIBIÓTICOS ÚTILES EN INFECCIONES GRAVES (SEPSIS NOSOCOMIAL):*

Siempre debe evitarse el uso en profilaxis de los antibióticos que son esenciales para el tratamiento de las complicaciones infecciosas del hospitalizado (Cefalosporinas de 2ª y 3ª generación).

Idealmente deben usarse las de 1ª generación. Últimamente se ha extendido el error conceptual de usar las drogas señaladas en Profilaxis (Ceftriaxona-Cefotaxima-Cefuroxima) en circunstancias en que no cubren el espectro adecuado, son más costosas, favorecen un significativo mayor daño ecológico hospitalario, y son necesarias para el tratamiento de infecciones nosocomiales graves.

10. ANALISIS RESULTADOS

Al realizar el estudio de utilización de medicamentos antibacterianos dentro de la institución que nos brindó la oportunidad de hacerlo, hemos encontrado un sin número de situaciones que deben tener un seguimiento a profundidad, en cuanto a si el uso de los antibacterianos es o no adecuado, debemos considerar lo siguiente; en la población existe una gran variabilidad de padecimientos dentro de los cuales podemos mencionar casos como diabetes, problemas gastrointestinales, problemas cardiacos, casos de cáncer, etc., la falta de una cultura para mantener un buen estado de salud es uno de los principales factores que originan complicaciones, esto deja en claro que las enfermedades tienden a complicarse, de la misma forma que los tratamientos para recuperar la buena salud de los pacientes, esto obliga a los médicos a probar y modificar las terapias.

El objeto de nuestro estudio es determinar de qué manera se emplean medicamentos antibacterianos y determinar si la farmacoterapia es adecuada, después de revisar casos clínicos en el periodo que comprende del mes de Enero a Diciembre en el año 2008 y también en el mismo periodo pero del año 2009, hemos encontrando que existe una tendencia de la utilización, el grupo en estudio fue delimitado al área de Cirugía, (Pediátrica, Cardiotorácica, Oncológica, Vascular, General y Plástica).

Al realizar el cálculo de la Dosis Diaria Definida (DDD), que es un parámetro sugerido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para determinar la cantidad de medicamento utilizado en un periodo de tiempo establecido y en una población específica; los resultados que se obtuvieron se mantiene por debajo de lo que sugiere la OMS, esto no es significativo dado que lo único que nos permite evidenciar es que tanto medicamento se está consumiendo el hospital para el área de cirugía, obviamente esto nos permite tener una visión superficial del consumo.

Para poder determinar cómo es que se usan los antibacterianos, debemos de hacer un análisis de las historias clínicas de los pacientes, y buscar si existe una correlación entre el diagnóstico de ingreso y el esquema terapéutico empleado.

En el estudio se revisaron todas y cada una de las historias clínicas de los pacientes que ingresaron en el periodo de tiempo establecido, debido a que fueron muchos casos, tuvimos que fraccionar el análisis, esto origino que se revisaran por especialidad, en la mayoría de los casos que se presentaron la forma de empleo del medicamento fue como profilaxis y en menor medida para tratar infecciones graves y/o agudas, cabe señalar que los resultados fueron delimitados por el tiempo de estancia de los pacientes que en promedio fue de 3 a 4 días de hospitalización.

Una de las situaciones que llama la atención es que el 2% de los casos que se presentaron en el periodo de tiempo, se encontró que los diagnósticos no tenían una correlación con el tratamiento empleado, esto puede ser por un error por parte del médico. Pero en contra parte en el resto de los casos si existe esa correlación, en la que el tratamiento empleado es el adecuado para el padecimiento del paciente, también podemos decir que para el empleo de estos medicamentos como profilaxis. PRE-operatoria y post-operatoria también son adecuados, y de igual forma para los casos que tuvieron complicaciones o presentaron infecciones nosocomiales.

11. CONCLUSIONES.

Después de haber realizado el análisis de todos los resultados obtenidos podemos concluir que:

a) Al revisar las historias clínicas de los pacientes encontramos que los medicamentos que se emplean comúnmente son; ceftriaxona, meropenem, levofloxacino y ciprofloxacino.

b) El uso de estos medicamentos es adecuado no existe una mala utilización.

c) Las dosis empleadas están dentro del margen terapéutico y no se encontraron casos que demostraran lo contrario.

d) La prescripción en su mayoría tuvo correlación con el diagnóstico de los pacientes, pero hubo algunos casos, los menos, en los cuales la terapia empleada no tenía una correlación directa con el diagnóstico.

En conclusión en el hospital se tiene un uso correcto, terapéutico y una prescripción adecuada, pero la prescripción puede ser mejorada apoyándose con estudios de laboratorio; con la finalidad de establecer una terapia adecuada al organismo que este causando el decremento de la salud del paciente.

12. RECOMENDACIONES.

a) Realizar con mayor frecuencia Estudios de Utilización de Medicamentos.

b) Darle una mayor relevancia al trabajo realizado por el Q.F.B. dentro del equipo de salud.

c) Realizar jornadas de retroalimentación entre Farmacéuticos y Médicos que fomenten una sinergia en beneficio del paciente.

13. BIBLIOGRAFIA.

1. Laporte J. R. (1993), *Principios de la Epidemiología del Medicamento (2ª edición)*, Barcelona España: Ediciones Científicas y Técnicas.
2. Santos Ramos y Guerrero Aznar, (1994), *Administración de Medicamentos, Teoría y Práctica*, Madrid España. Ediciones Díaz de Santos.
3. Velazco Martín (2004), *Farmacología Clínica y Terapéutica*, Madrid España, Mc Graw-Hill Interamericana.
4. Brock (2003), *Biología de los Microorganismos*, España, Pearson Prentice Hall.
5. Patrick Murria (2004), *Microbiología Médica*, Barcelona, 4ª edición
6. KATZUNG BERTARM, MD (2007). *Farmacología Básica y Clínica*. 10ª Edición, México; Editorial Manual Moderno.
7. Dalhoff, Axel (1998). *Pharmacokinetics of selected antibacterial agents*. . Suiza: KARGER. Vol. 49.
8. Goodman & Gilman (1986). *Las bases farmacológicas de la terapéutica (7ª edición)*. Buenos Aires: Panamericana.
9. Vacareza, Mariela.(2000). *Quinolonas*, disponible en : <http://www.infecto.edu.uy/terapeutica/atbfa/quino/quinolonas.htm>
10. González B, López A., Cabeza A., (2005) *Estudios de Utilización de Medicamentos y registro de datos en atención primaria*. Disponible en: www.econ.upf.edu/docs/papers/downloads/809.pdf
11. Moreno G., Nacle L, (1996) *Revisión de la Utilización de Medicamentos: imipenem/cilastatina en un Hospital General Básico*. Disponible en: www.sefh.es/revistas/vol20/n5/302_307.PDF
12. Braselli A., (2000) *Monobactámicos. Aztreonam*. Disponible en: <http://www.infecto.edu.uy/terapeutica/atbfa/monobact/MONOBACT%C1MICOS.htm>
13. Lima E., (2000) *Sulfonamidas y Trimetoprim*. Disponible en: <http://www.infecto.edu.uy/terapeutica/atbfa/sulfo/sulfonamidas.htm>
14. Rodríguez G., Fundora S., (2001) *Cefalosporinas*. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152001000300011&script=sci_arttext&lng=es
15. Salvatierra-Glz, Roxane. (2000) *Resistencia antimicrobiana en las Américas: magnitud del problema y su contención*. Washington DC. Organización Panamericana de la salud.
16. Carvajal A., García – Pando. (1993) *Farmacoepidemiología*. España. Universidad de Valladolid.
17. Nuñez B., (2005). *Uso Racional de Antibióticos: Cefalosporinas*. Disponible en: <http://virtual.unipar.br/courses/CL/document/cefalosporinas.pdf?cidReq=CL>
18. Döls, Humberto.(2004). *Vigilancia De La Resistencia A Antibacterianos*. Disponible en: <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2006/fch519v/doc/fch519v.pdf>
23. Vázquez Vela V, Rojas Corrales MO, López Palomino J, Márquez Ferrando M, Ramos Guerrero RM; (2009). *Uso racional de antibióticos en Atención Primaria: Impacto de la introducción de indicadores de calidad de prescripción*; Disponible en: <http://www.revistadelaofil.org/Articulo.asp?Id=134>
19. M.ª Jesús Gómez González; Mercedes González Moreno; Eva M.ª Ibáñez Valcárcel; Elvira Lorenzo Moratalla; Purificación Mansilla Graells; M.ª José Martínez Tomás; M.ª Gracia Ruiz Palomo; (1991); *Evolución De La Prescripción De Antibióticos Restringidos En El Hospital General De Albacete Durante Los Años 1989, 1990, 1991*; Disponible en: <http://ruidera.uclm.es:8080/jspui/bitstream/10578/261/1/1994-1.pdf>
20. Anahí Dreser, MD, MSc, Veronika J Wirtz, PhD, Kitty K Corbett, PhD, MPH, Gabriela Echániz, PhD. (2008). *Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas*: Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v50s4/09.pdf>

21. José Julián López Gutiérrez, Mario Mena Bejarano², Elías Mora; (Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm. Vol. 37 (2), 224-240, 2008). *Estudio de utilización de antibióticos en el servicio de consulta externa de un hospital de tercer nivel de la ciudad de Bogotá*. Disponible en: <http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/data-file/farmacia/revista/V37N2-10.pdf>
22. Siles Gutiérrez, Miguel; Ávila Muñoz, Luisa; (2002). *Sistema de codificación de principios activos y Dosis Diarias Definidas del INSALUD 2.ª edición Actualizada y revisada*. Disponible en: <http://www.ingesa.msc.es/estadEstudios/documPublica/pdf/codificacion.pdf>
23. Francisco Caamaño-Isorna ; Rosa Álvarez-Gil (Gac Sanit. 2008;22(5):498-9). *Indicadores de calidad de la prescripción en dosis diarias definidas. ¿Lo estamos haciendo bien?* Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/gsv22n5/nota2.pdf>
24. Bavestrello F, Luis; Cabello M, Ángela y Casanova Z, Dunny. (Rev. méd. Chile [online]. 2002, vol.130) *Impacto de medidas regulatorias en la tendencia de consumo comunitario de antibióticos en Chile*. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872002001100009&script=sci_arttext
25. Management Sciences for Health (MSH), *International drug price indicator guide*, publicación anual de MSH en colaboración con la OMS, 165 Allandale Road, Boston, MA 02130-3400, Estados Unidos; Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/8.6.html>
26. Moreno-Díaz R*, Eiros-Bouza JM; (2006). *Estudio de utilización de antimicrobianos en un hospital de tercer nivel*. Disponible en: <http://www.revistadelaofil.org/Articulo.asp?Id=80>
27. Dres. Gustavo Giachetto, Claudia Álvarez, Hilda Arnaud, Patricia Bruno, Esteban Da Silva², Hilda De Salterain, Gustavo Tamosiunas, Técnico Ana Greczanik. (2001). *Uso de antibióticos en servicios de internación pediátrica*. Disponible en: <http://www.smu.org.uy/publicaciones/rmu/2001v1/art8.pdf>
28. Dres. J.M. Arnau, A. Vallano. (1997). *Estudios De Utilización De Medicamentos*. Disponible en: <http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/medicamentosysalud/mysv3n27277.pdf>
29. Jorge Alberto Cortes, Carlos Hernando Gómez, Carlos Arturo Alvarez, Patricia Reyes, Sandra Valderrama. (2010). *Guía de uso prudente de antibióticos en Instituciones Prestadoras de servicios de salud; Revisión y Actualización*. Disponible en : <http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/SiteCollectionDocuments/Actualizaci%C3%B3n%20y%20revisi%C3%B3n%20gu%C3%ADa%20uso%20prudente%20anti%C3%B3ticos.pdf>
30. Garnica Velandia, Santiago, León Guzmán, Erika, Manrique Torres, Giovanna Andrea (2008). *Estudio de utilización de antibióticos en los servicios de hospitalización pediátrica de una clínica de alto nivel de complejidad*. Disponible en: <http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/1293>
31. Francisca ALVAREZ LUNA. (2004). *Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte 2: Revisión de trabajos publicados en España*; Disponible en: <http://www.cipf-es.org/sft/vol-02/209-216.pdf>
32. Mariana López Nuche, Enrique Juan Díaz Greene, Ignacio de Jesús Monteón Batalla; (2009). *Uso de antibióticos profilácticos en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal hospitalizados en la unidad de terapia intermedia del Hospital Ángeles del Pedregal. Revisión de dos años*. Disponible en: <http://www.nietoeditores.com.mx/download/med%20interna/septiembre-octubre2009/MI%205.3%20ANTIBIOTICOS.pdf>
33. Benavides-Placencia L., Aldama-Ojeda A. L., *Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México*. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/spm/v47n3/a05v47n3.pdf>
34. M.E. Vázquez Fernández, M. R. Bachiller Luque (2007). *Actualización en Antibioterapia*. Disponible en: http://www.sccalp.org/boletin/201/BolPediatr2007_47_219-227.pdf
35. R. Villegas Silva, D. M. Nieto Dominguez, J. V. Estrada Flores, O. Madrigal Muñoz; (2008). *Prevalencia del uso de antibióticos y sus indicaciones en unidades de cuidados intensivos neonatales*. Disponible en: http://www.amimc.org.mx/revista/2008/28_2/prevalencia.pdf

14. ANEXO 1

MONOGRAFÍAS DE LOS MEDICAMENTOS EN ESTUDIO

ROCEPHIN I.M. / ROCEPHIN I.V

Solución inyectable

CEFTRIAXONA

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada frasco ampula contiene:

Ceftriaxona disódica equivalente a 500 mg ó 1 g de ceftriaxona

Cada ampolleta con diluyente contiene:

Agua inyectable, c.b.p. 5 ml o 10 ml.

ROCEPHIN® I.V. contiene aproximadamente 83 mg (3.6 mEq) de sodio por gramo de ceftriaxona.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Infecciones causadas por patógenos sensibles a ROCEPHIN® I.V., por ejemplo:

- Infecciones del tracto respiratorio, especialmente neumonía e infecciones de oído, nariz y garganta.
- Sepsis.
- Meningitis.
- Borreliosis de Lyme diseminada (fase precoz y tardía de la enfermedad).
- Infecciones abdominales (peritonitis, infecciones gastrointestinales o de las vías biliares).
- Infecciones de los huesos, las articulaciones los tejidos blandos, la piel o de heridas.
- Infecciones en pacientes con disminución de los mecanismos de defensa.
- Infecciones del tracto urinario y renal.
- Infecciones genitales, incluida la gonorrea.
- Cuidado perioperatorio profiláctico de las infecciones.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacodinámicas: La actividad bactericida de ceftriaxona resulta de la inhibición de la síntesis de la pared celular bacterial. La ceftriaxona ejerce actividad in vitro contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos. La ceftriaxona es altamente estable a la mayoría de las β -lactamasas, ambas penicilinas y cefalosporinas, de bacterias grampositivas y gramnegativas. La ceftriaxona es usualmente activa contra los siguientes microorganismos in vitro y en infecciones clínicas.

Aerobios grampositivos: *Staphylococcus aureus* (sensible a meticilina), estafilococos coagulasa negativos, *Streptococcus pyogenes* (β -hemolítico, grupo A), *Streptococcus agalactiae* β -hemolítico, grupo B), estreptococos β -hemolíticos (ningún grupo A o B), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

Nota: Los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a las cefalosporinas, incluida la ceftriaxona. Por lo general, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* y *Listeria monocytogenes* son resistentes.

Aerobios gramnegativos: *Acinetobacter iwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (sobre todo *A. baumannii*)*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, bacterias del tipo *Alcaligenes*, *Borrelia burgdorferi*, especies del género *Capnocytophaga*, *Citrobacter diversus* (incluido *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii**, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes**, *Enterobacter cloacae**, otras especies del género *Enterobacter**, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*** , *Moraxella catarrhalis* (antiguamente *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, otras especies del género *Moraxella*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri**, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas fluorescens**, otras especies del género *Pseudomonas*, *Providencia rettgeri*, otras especies del género *Providencia*, *Salmonella typhi*, especies no tifoideas del género *Salmonella*, *Serratia marcescens*, otras especies del género *Serratia*, género *Shigella*, género *Vibrio*, *Yersinia enterocolitica*, otras especies del género *Yersinia*.

* Algunas cepas de estas especies son resistentes a la ceftriaxona, debido fundamentalmente a la producción de una β -lactamasa codificada cromosómicamente.

** Algunas cepas de estas especies son resistentes a la ceftriaxona, debido a la producción de una β -lactamasa de amplio espectro mediada por plásmidos.

Nota: Muchas de las cepas de los microorganismos mencionados, que son multirresistentes a otros antibióticos (por ejemplo, aminopenicilinas, ureidopenicilinas, cefalosporinas clásicas y aminoglucósidos), son sensibles a la ceftriaxona. *Treponema pallidum* es sensible *in vitro* y en los experimentos con animales. Las investigaciones clínicas indican que la sífilis primaria y secundaria responde bien al tratamiento con ceftriaxona.

Con unas pocas excepciones, los aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* son resistentes a la ceftriaxona.

Organismos anaeróbicos: Género *Bacteroides* (especies sensibles a la bilis)*, género *Clostridium* (excepto *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, otras especies del género *Fusobacterium*, *Gaffkya* anaeróbica (antiguamente *Peptococcus*), género *Peptostreptococcus*.

* Algunas cepas de estas especies son resistentes a la ceftriaxona, debido a la producción de β -lactamasa

Nota: Muchas cepas de *Bacteroides* productores de β -lactamasas (sobre todo *B. fragilis*) son resistentes. *Clostridium difficile* es resistente.

La sensibilidad a la ceftriaxona puede determinarse mediante la prueba de difusión en disco o pruebas de dilución en agar o en caldo, con técnicas estandarizadas de determinación de la sensibilidad, como las recomendadas por el *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS).

El NCCLS ha publicado los siguientes valores límite para la ceftriaxona.

Prueba	Moderadamente
de dilución	Sensible sensible Resistente

Concentraciones		
inhibitorias en mg/l	< 8	16-32 > 64

Prueba de difusión
(disco con 30 mcg
de ceftriaxona)
diámetro > 21 20-14 < 13
de la zona de
inhibición en mm

En todos los microorganismos debe ensayarse el disco con ceftriaxona, ya que las pruebas *in vitro* han demostrado que puede ser activo frente a algunas cepas resistentes a discos con otras cefalosporinas. En los laboratorios que no utilicen habitualmente las recomendaciones del NCCLS, pueden seguirse otras normas alternativas de valoración de la sensibilidad bien estandarizadas como las publicadas por DIN, ICS y otras que pueden sustituirse.

Propiedades farmacocinéticas: La farmacocinética de ceftriaxona no es lineal y todos los parámetros farmacocinéticos básicos, excepto la vida media de eliminación, son dosis dependientes si se basan en las concentraciones totales del fármaco.

Absorción: La concentración plasmática máxima tras una única dosis I.M. de 1.0 g es de unos 81 mg/l y se alcanza al cabo de 2-3 horas de la administración. Tras la administración I.M. el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo es equivalente al obtenido tras la administración I.V. de una dosis equivalente, lo cual indica una biodisponibilidad del 100% para la ceftriaxona por vía I.M.

Distribución: El volumen de distribución de la ceftriaxona es de 7-12 litros. La ceftriaxona ha demostrado una excelente penetración en los tejidos y en los líquidos corporales con dosis de 1-2 g. En más de 60 tejidos o líquidos corporales, incluyendo pulmón, corazón, hígado y vías biliares, amígdalas, oído medio y mucosa nasal, huesos, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, secreción prostática y líquido sinovial, se detectan durante más de 24 horas concentraciones muy superiores a las concentraciones mínimas inhibitorias para la mayoría de los gérmenes patógenos responsables de la infección.

Administrada por vía I.V. la ceftriaxona se difunde rápidamente por el líquido intersticial, donde alcanza concentraciones bactericidas frente a las bacterias sensibles durante 24 horas.

Fijación a proteínas: La ceftriaxona se une a la albúmina de forma reversible y disminuye la fijación con el incremento de la concentración, por ejemplo, pasa de una fijación de 95% con concentraciones plasmáticas < de 100 mg/l a una fijación de 85% con concentraciones de 300 mg/l. Debido a su menor contenido en albúmina, la proporción de ceftriaxona libre es mayor en el líquido intersticial que en el plasma.

Penetración en tejidos especiales: La ceftriaxona atraviesa las meninges inflamadas de los recién nacidos, los lactantes y los niños: se obtienen concentraciones superiores a 1.4 mg/l en el LCR a las 24 horas de una inyección I.V. de ROCEPHIN® I.V. en dosis de 50 mg/kg (recién nacidos) y 100 mg/kg (lactantes). La concentración máxima en el LCR se alcanza al cabo de 4 horas de la inyección I.V. con un valor medio de 18 mg/l. La concentración media en el LCR es de 17% de la concentración plasmática en los pacientes con meningitis bacteriana, y de 4% en los pacientes con meningitis aséptica.

En los pacientes adultos con meningitis, la administración de 50 mg/kg da lugar, al cabo de 2 a 24 horas, a concentraciones en el LCR varias veces superiores a

la concentración mínima inhibitoria para las bacterias que con mayor frecuencia producen meningitis.

La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades.

Metabolismo: La ceftriaxona no se metaboliza sistémicamente; únicamente la flora intestinal transforma este fármaco en metabolitos inactivos.

Eliminación: La depuración plasmática total es de 10-22 ml/min. La depuración renal es de 5-12 ml/min. La ceftriaxona se excreta de forma inalterada, en 50-60% por la orina mientras que 40-50% se excreta sin cambio por la bilis..

La vida media de eliminación es en los adultos de unas 8 horas.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales:

Pacientes con insuficiencia hepática o renal: En los pacientes con insuficiencia hepática o renal, la farmacocinética de la ceftriaxona apenas se altera, y la vida media de eliminación aumenta muy poco. Si solamente está afectada la función renal, la eliminación biliar de la ceftriaxona aumenta; si solamente está afectada la función hepática, la eliminación renal aumenta.

Ancianos: En ancianos de más de 75 años, la vida media promedio de eliminación suele ser unas dos veces mayor que en los adultos jóvenes.

Niños: En los recién nacidos se recoge en la orina aproximadamente 70% de la dosis. En los lactantes de menos de 8 días el promedio de vida media de eliminación suele ser 2 a 3 veces mayor que en los adultos jóvenes.

CONTRAINDICACIONES

ROCEPHIN® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos cefalosporínicos. Conviene tener presente la posibilidad de reacciones alérgicas cruzadas en pacientes alérgicos a la penicilina.

Recién nacidos hiperbilirrubinémicos y prematuros no deben tratarse con ceftriaxona. Estudios *in vitro* han mostrado que la ceftriaxona puede desplazar la bilirrubina de su sitio de unión a la albúmina sérica y posiblemente puede desarrollar encefalopatía por bilirrubina en estos pacientes.

ROCEPHIN® no debe administrarse conjuntamente con tratamiento con calcio en recién nacidos, porque existe el riesgo de precipitación de la sal ceftriaxona-calcio.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Con ROCEPHIN® se han observado los siguientes efectos secundarios, que fueron reversibles de forma espontánea o tras retirar el fármaco:

Efectos secundarios generales: Molestias digestivas (aproximadamente 2% de los casos): heces sueltas o diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, glositis.

Alteraciones hematológicas (aproximadamente 2%): eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia. Se han descrito casos aislados de agranulocitosis (< 500/mm³), la mayoría de ellos tras 10 días de tratamiento y la administración de dosis totales de 20 g o superiores.

Reacciones cutáneas (aproximadamente 1%): exantema, dermatitis alérgica, prurito, urticaria, edema. Han sido reportados casos aislados de reacciones adversas cutáneas severas (eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson o síndrome Lyell's/necrólisis tóxica epidermal.

Otros efectos secundarios raros: cefalea y vértigo, precipitación sintomática de sales cálcicas de ceftriaxona en la vesícula biliar, aumento de las enzimas

hepáticas, oliguria, aumento de la creatinina sérica, micosis genitales, fiebre, escalofríos y reacciones anafilácticas o anafilactoides.

La ceftriaxona no debe mezclarse o administrarse simultáneamente con soluciones o productos que contengan calcio, aun por diferentes líneas de infusión.

Se han descrito casos de reacciones fatales con precipitaciones de calcio y ceftriaxona en pulmón y riñón en recién nacidos y prematuros. En algunos casos las líneas de infusión y tiempos de administración de ceftriaxona y soluciones de calcio fueron diferentes.

La enterocolitis pseudomembranosa y trastornos de la coagulación han sido reportados como efectos secundarios muy raros.

Se han reportado algunos casos aislados de precipitación renal, la mayoría en niños de más de 3 años que habían recibido tratamiento con dosis elevadas (por ejemplo, dosis diaria > 80 mg/kg o dosis total > 10 g) y presentaban otros factores de riesgo (por ejemplo, restricción de líquidos, encamamiento, etcétera).

Este efecto secundario, sintomático o no, puede provocar insuficiencia renal, reversible tras la suspensión del tratamiento con ROCEPHIN®.

Efectos secundarios locales: De forma infrecuente, reacciones flebíticas tras la administración I.V. Pueden prevenirse mediante la inyección lenta (2-4 minutos) del medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Hasta la fecha no se ha descrito empeoramiento de la función renal tras la administración simultánea de dosis elevadas de ROCEPHIN® y diuréticos potentes (por ejemplo, furosemida). Tampoco hay datos de que ROCEPHIN® potencie la toxicidad renal de los aminoglucósidos. No se ha descrito ningún efecto parecido al del disulfiram con la ingestión de alcohol tras la administración de ROCEPHIN®.

La ceftriaxona carece de un grupo N-metiltiotetrazólico, que se ha asociado con una posible intolerancia al etanol y los problemas de sangrado de algunas cefalosporinas. La probenecida no altera la eliminación de ROCEPHIN®.

En un estudio *in vitro* se han observado efectos antagónicos con la asociación de cloramfenicol y ceftriaxona.

ROCEPHIN® no debe agregarse a soluciones que contienen calcio con la solución de Hartmann y Ringer.

Basado en los reportes de la literatura, la ceftriaxona es incompatible con amsacrina, vancomicina, fluconazol y aminoglucósidos.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis estándar:

Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis usual es 1-2 g de ROCEPHIN® una vez al día (cada 24 horas). En casos severos o en infecciones causadas por organismos moderadamente sensibles, la dosis puede aumentar a 4 g, una vez al día.

Duración de la terapia: La duración de la terapia varía de acuerdo con el curso de la enfermedad. Como en general es con la terapia con antibióticos, la administración de ROCEPHIN® se debe continuar mínimo por 48-72 horas después de que el paciente esté sin fiebre o que se haya obtenido evidencia de la erradicación bacterial.

Terapia combinada: Se ha demostrado sinergia entre ROCEPHIN® y los aminoglucósidos con muchas bacterias gramnegativas bajo condiciones experimentales. Aunque la actividad importante de este tipo de combinaciones no es siempre fiable, se deben considerar infecciones peligrosas para la vida debido a microorganismos como las *Pseudomonas aeruginosa*. Debido a la incompatibilidad física, ambos fármacos deben ser administrados separadamente a las dosis recomendadas.

Método de administración: Como regla general, las soluciones deben ser usadas inmediatamente después de la preparación.

Las soluciones reconstituidas mantienen su estabilidad física y química por 6 horas a temperatura ambiente (ó 24 horas en refrigeración de 2-8° C). El rango de color de las soluciones de amarillo claro a ámbar depende de la concentración y longitud de almacenamiento. La coloración de las soluciones no es significativa para la eficacia o tolerancia del fármaco.

Inyección intravenosa: Para la inyección I.V., ROCEPHIN® 250 mg ó 500 mg se disuelve en 5 ml, y ROCEPHIN® 1 g en 10 ml de agua para inyectables esterilizada. La administración intravenosa debe aplicarse de 2 a 4 minutos.

Infusión intravenosa: La infusión debe administrarse al menos en 30 minutos. Para la infusión intravenosa, 2 g de ROCEPHIN® se disuelve en 40 ml de la siguiente solución de infusión libre de calcio: cloruro de sodio al 0.9%, cloruro de sodio al 0.45% + dextrosa al 5%, dextrosa al 10%, dextran al 6% en dextrosa al 5%, hidroxietil de almidón al 6-10%, agua para inyectables. Las soluciones de ROCEPHIN® no deben mezclarse o adicionarse a soluciones que contienen otro medicamento antimicrobial o en otras soluciones que estén en la lista, debido a posibles incompatibilidades.

Instrucciones para dosis especiales:

Pacientes con daño hepático: En pacientes con hígado dañado, no es necesario reducir la dosis, dando por hecho que la función renal está intacta.

Pacientes con daño renal: En pacientes con función renal dañada, no es necesario reducir la dosis de ROCEPHIN®, dando por hecho que la función hepática está intacta.. Solamente en casos de daño renal preterminal (depuración de creatinina < 10ml/min) la dosis de ROCEPHIN® no debe exceder de 2 g por día. En pacientes con ambas disfunciones severas, renal y hepática, la concentración plasmática de ceftriaxona debe ser determinada en intervalos regulares y ajustar la dosis, si es necesario.

En pacientes que están bajo diálisis no se requiere dosis suplementaria adicional después de ésta. Las concentraciones plasmáticas deben, sin embargo, ser monitoreadas, para determinar si los ajustes de dosis son necesarios, desde la tasa de eliminación en pacientes posiblemente alterados.

Ancianos: La dosis recomendada en adultos no requiere ser modificada en pacientes ancianos.

Niños:

Recién nacidos, lactantes y niños mayores de 12 años: Los siguientes esquemas de dosificación son recomendables para una administración de una vez al día:

Recién nacidos (más de 14 días): 20-50 mg/kg una vez al día. La dosis diaria no debe exceder de 50 mg/kg. No es necesario diferenciar entre lactantes prematuros y de término.

Lactantes y niños: 20-80 mg/kg una vez al día.

Para niños con 50 kg o más, se debe administrar la dosis usual para adulto.

Dosis intravenosas de > 50 mg/kg deben administrarse por infusión durante al menos 30 minutos.

Meningitis: En lactantes y niños con meningitis, el tratamiento comienza con dosis de 100 mg/kg (máximo 4 g) una vez al día. Tan pronto como el organismo causante ha sido identificado y determinado su sensibilidad, por consiguiente la dosis puede reducirse.

La siguiente duración de tratamiento ha mostrado ser efectiva:

<i>Neisseria meningitidis</i>	4 días
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 días
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 días

Borreliosis de Lyme: En niños y adultos, 50 mg/kg, máximo 2 g una vez al día durante 14 días.

Profilaxis perioperativa: Una dosis simple de 1-2 g, dependiendo del riesgo de la infección, de 30-90 minutos antes de la cirugía.

En cirugía colorectal ha sido probada la efectividad de la administración de ROCEPHIN® con o sin 5-nitromidazol, por ejemplo omidazol (administración separada).

CIPROXINA

Comprimidos

Solución para infusión intravenosa

Suspensión

CIPROFLOXACINO

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

CIPROXINA® COMPRIMIDOS:

Cada COMPRIMIDO contiene:

Clorhidrato de ciprofloxacino monohidrato equivalente a 250 y 500 mg de ciprofloxacino

Excipiente, c.b.p. 1 comprimido.

CIPROXINA® INYECTABLE:

Cada frasco con SOLUCIÓN contiene:

	100 ml	200 ml
De solución para infusión contiene	254.4 mg	508.8 mg
Lactato de ciprofloxacino equivalente a de ciprofloxacino	200.0 mg	400.0 mg

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Adultos:

Infecciones complicadas y no complicadas causadas por patógenos sensibles al ciprofloxacino:

De los riñones y/o de las vías urinarias.

De los órganos genitales, como gonorrea, anexitis y prostatitis.

De la cavidad abdominal (por ejemplo, infecciones bacterianas del tubo gastrointestinal, de las vías biliares, peritonitis).

De la piel y tejidos blandos.

De huesos y articulaciones.

De los ojos.

Septicemia.

De las vías respiratorias, causadas por *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Legionella*, *Staphylococcus*. Sin embargo, en neumonía neumocócica de tratamiento ambulatorio CIPROXINA® no debe utilizarse como agente de primera elección.

Del oído medio (otitis media) y de los senos paranasales (sinusitis), especialmente cuando son causadas por gérmenes gramnegativos incluida *Pseudomonas spp* o por *Staphylococcus spp*.

Profilaxis o riesgo inminente de infección en la instrumentación de las vías urinarias, en pacientes con capacidad defensiva corporal disminuida (por ejemplo, durante el tratamiento con inmunosupresores o en pacientes con neutropenia).

Descontaminación intestinal selectiva en pacientes tratados con inmunosupresores.

Son habitualmente resistentes: *Enterococcus faecium*, *Ureaplasma urealyticum* y *Nocardia asteroides*.

CIPROXINA[®] ha mostrado actividad contra *Bacillus anthracis* tanto *in vitro* como en niveles séricos a través de un marcador subrogado.

Con algunas excepciones, los anaerobios son desde moderadamente sensibles (por ejemplo, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) hasta resistentes (por ejemplo, *Bacteroides*).

CIPROXINA[®] no es activo contra *Treponema pallidum*.

Niños:

CIPROXINA[®] puede ser usada como 2a. y/o 3a. línea de tratamiento de infecciones complicadas en las vías urinarias y pielonefritis asociada a *Escherichia coli* (rango de edad: 1-17 años). Asimismo, CIPROXINA[®] puede ser empleada en el tratamiento de la exacerbación pulmonar de fibrosis quística asociada con infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes de 5 a 17 años.

El tratamiento deberá iniciarse después de la cuidadosa evaluación riesgo-beneficio debido a posibles efectos adversos relacionados con las articulaciones y/o tejidos circundantes. Ántrax por inhalación (postexposición) en adultos y niños: para reducir la incidencia o progresión de enfermedades tras la exposición al *Bacillus anthracis* aerosolizado.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

La biodisponibilidad absoluta de CIPROXINA[®] es de 70-80%, encontrándose concentraciones máximas en suero después de 60 minutos de su administración oral, correspondientes a 1.3 y 2.5 mg/l para las dosificaciones de 250 y 500 mg, respectivamente.

Después de 60 minutos de la infusión intravenosa, se alcanzan concentraciones máximas en plasma de 1.0 y 3.9 mg/l para las dosificaciones de 200 y 400 mg, respectivamente.

CIPROXINA[®] se encuentra en altas concentraciones en los sitios de infección, así como en líquidos y tejidos corporales. Son suficientes dos tomas al día para mantener niveles terapéuticos adecuados.

Después de la infusión intravenosa, 61.5% como ciprofloxacino y 9.5% como metabolitos de la dosis administrada, se eliminan por orina y 15.2% como ciprofloxacino y 26% como metabolitos, por heces.

Más de 90% de la sustancia activa se elimina durante las primeras 24 horas. Los datos clínicos y farmacocinéticos corroboran el uso de CIPROXINA[®] en pacientes pediátricos con fibrosis quística (de 5-17 años) con exacerbación pulmonar asociada con infección por *Pseudomonas aeruginosa*, a dosis de 10 mg/kg (dosis máxima: 1,200 mg/día), tres veces al día, por vía intravenosa, y a dosis de 20 mg/kg (dosis máxima: 1,500 mg/día) dos veces al día por vía oral.

CONTRAINDICACIONES

CIPROXINA[®] está contraindicada en casos de hipersensibilidad conocida o sospechada al ciprofloxacino o a otros quimioterápicos de tipo quinolónico. El ciprofloxacino no debe prescribirse en otras indicaciones distintas de tratamiento en niños o adolescentes, ya que no se dispone de experiencia suficiente sobre la seguridad del fármaco en estos grupos de pacientes y, de

acuerdo con algunos estudios en animales, no es posible descartar la posibilidad de que el fármaco cause lesiones en el cartílago articular en organismos inmaduros. La administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina está contraindicada debido a que puede ocurrir un incremento no deseable en las concentraciones plasmáticas de tizanidina asociado a un incremento clínicamente relevante de las reacciones adversas inducidas por esta misma (hipotensión, somnolencia e insomnio).

PRECAUCIONES GENERALES

Uso pediátrico: El análisis de los datos de seguridad disponibles sobre el uso de CIPROXINA[®] en pacientes menores de 18 años, la mayoría de los cuales tenía fibrosis quística, no ha revelado evidencia alguna de lesión articular o cartilaginosa relacionada con el fármaco, a pesar de que, como otros fármacos de este tipo, se ha demostrado que CIPROXINA[®] causa artropatía en las articulaciones que cargan peso en algunas especies de animales inmaduros. No se recomienda el uso de CIPROXINA[®] en otras indicaciones distintas al tratamiento de fibrosis quística con exacerbación pulmonar asociada con infección or *Pseudomonas aeruginosa* (niños de 5-17 años), infecciones de las vías urinarias complicadas y pielonefritis asociada con *Escherichia coli* (niños de 1-17 años) y ántrax por inhalación (post-exposición). Sin embargo, si el médico lo considera necesario, debe evaluarse cuidadosamente el beneficio y los riesgos potenciales, de acuerdo a la gravedad del cuadro clínico.

Citocromo P-450: Ciprofloxacino es un inhibidor moderado de las enzimas del citocromo CYP 450 1A2. Se deberá tener especial cuidado cuando se administren otros medicamentos concomitantes que sean metabolizados por la misma vía enzimática (por ejemplo, teofilina, metilxantina, cafeína) pudiéndose observar incremento en las concentraciones plasmáticas y efectos secundarios específicos debido a la inhibición de su depuración metabólica por ciprofloxacino.

Sistema gastrointestinal: En el caso de diarrea grave y persistente, durante o después del tratamiento, debe tenerse en cuenta que este síntoma puede enmascarar una enfermedad intestinal grave (colitis pseudomembranosa con riesgo de posible desenlace fatal) que requiere tratamiento urgente. En tal caso, se debe interrumpir el tratamiento con CIPROXINA[®] e iniciar terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina, por vía oral, 4 x 250 mg/día). Están contraindicados los fármacos antiperistálticos.

Sistema nervioso: Debido a la posible aparición de efectos secundarios relacionados con el sistema nervioso central en pacientes con antecedentes de crisis convulsivas o con antecedente de trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, bajo umbral convulsivo, riesgo sanguíneo cerebral reducido, alteración orgánica cerebral o evento vascular cerebral, trauma craneoencefálico grave reciente), CIPROXINA[®] sólo debe utilizarse cuando los beneficios del tratamiento se consideran superiores a los riesgos. En determinadas ocasiones, las reacciones del sistema nervioso central se producen desde la primera administración de CIPROXINA[®]. El paciente depresivo o psicótico puede excepcionalmente llegar incluso a autolesionarse. En estos casos, debe interrumpirse el tratamiento con CIPROXINA[®].

Hipersensibilidad: En aquellos casos en que se produzca hipersensibilidad y reacciones alérgicas desde la primera administración, debe suspenderse inmediatamente el fármaco.

Las reacciones anafilácticas/anafilactoides pueden evolucionar excepcionalmente, a veces desde la primera administración, a shock con riesgo para la vida del paciente. En estos casos, debe interrumpirse el tratamiento con CIPROXINA[®] e instalarse tratamiento médico.

Reacción en el lugar de inyección: Se han observado reacciones locales en el lugar de administración I. V. de CIPROXINA[®]. Estas reacciones ocurren con mayor frecuencia si el periodo de infusión es menor o igual a 30 minutos. Estas pueden manifestarse en forma de reacciones dérmicas locales que desaparecen rápidamente al terminar la infusión. Posteriores administraciones I. V. no se contraindican, excepto si la reacción empeora o es recurrente.

Sistema músculo-esquelético: Ante cualquier síntoma de tendinitis (por ejemplo, tumefacción dolorosa), debe suspenderse la administración de CIPROXINA[®] y evitar el ejercicio físico.

Se ha observado ruptura tendinosa (en su mayoría del tendón de Aquiles) principalmente en adultos mayores tratados previamente con glucocorticoides.

Piel y tejidos blandos: Los pacientes en tratamiento con CIPROXINA[®] deben evitar la exposición directa y prolongada al sol o a la luz ultravioleta, ya que se ha demostrado en muy raros casos que CIPROXINA[®] produce reacciones de fotosensibilidad.

Si se produce fotosensibilización (por ejemplo, reacciones cutáneas similares a quemaduras solares) debe interrumpirse la terapia.

Capacidad para conducir y utilizar maquinaria: La administración de CIPROXINA[®], incluso exactamente a la dosis prescrita, puede afectar la velocidad de reacción, llegando a alterar la capacidad de conducir vehículos o manejar máquinas.

Esta alteración se incrementa con la ingesta simultánea de alcohol.

Carga de sodio de la solución intravenosa de CIPROXINA[®]: En pacientes para los que la ingesta o la administración de sodio pueda resultar problemática por motivos médicos (pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, fallo renal, síndrome nefrótico, etc.), deberá tenerse en cuenta la carga adicional de sodio. El contenido de cloruro de sodio es de 900 mg (15.5 mmol) para la presentación de 100 ml y de 1,800 mg (31 mmol) para la presentación de 200 ml.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Se han observado los siguientes eventos adversos:

Frecuencia 1% y < 10%:

- Sistema digestivo: náusea, diarrea.
- Piel y tejidos blandos: erupciones cutáneas (rash).

Frecuencia 0.1% y < 1%:• Cuerpo en general: dolor abdominal, moniliasis y astenia (sensación general de debilidad, cansancio). Reacción local en el lugar de la inyección (edema, hipersensibilidad e inflamación) en el tratamiento con CIPROXINA[®] intravenoso.

- Aparato cardiovascular: tromboflebitis en el lugar de la inyección en el tratamiento con CIPROXINA[®] intravenosa.
- Aparato digestivo: vómito, dispepsia, trastornos hepáticos, anorexia y flatulencia.
- Sistema hemático: eosinofilia y leucopenia.
- Sistema musculoesquelético: artralgias.
- Sistema nervioso: cefalea, vértigo, insomnio, agitación psicomotriz y confusión.
- Piel y tejidos blandos: prurito, erupción maculopapular y urticaria.
- Órganos de los sentidos: alteración del gusto.

Frecuencia 0.01% y < 0.1%:

- Cuerpo en general: dolor en las extremidades y dorsal.
- Cardiovascular: taquicardia, migraña, síncope, vasodilatación e hipotensión.
- Digestivo: moniliasis, ictericia y colitis pseudomembranosa.
- Hematopoyético: anemia, leucopenia y trombocitopenia.
- Hipersensibilidad: reacción alérgica y reacción anafilactoide.
- Sistema musculoesquelético: mialgia, alteraciones articulares y tendinopatías.
- Sistema nervioso: alucinaciones, sudoración, parestesia, ansiedad, pesadillas, depresión, temblor, disminuye el umbral convulsivo e hipestesia.
- Sistema respiratorio: disnea y edema laríngeo.
- Piel y anexos: eritema polimorfo menor/mayor.
- Órganos de los sentidos: *tinnitus*, sordera transitoria, visión anormal, diplopía y alteración del gusto. Reacciones de fotosensibilidad.
- Falla renal o hepática aguda.

Frecuencia > 0.01%:

- Estado de choque anafiláctico con amenaza para la vida. En estudios post-comercialización se ha reportado necrosis hepática/renal, pancitopenia, tendinitis, ruptura del tendón de Aquiles, psicosis, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica (síndrome de Lyells).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

La administración simultánea de CIPROXINA[®] oral y hierro, sucralfato, antiácidos o complementos alimenticios, multivitamínicos y medicamentos altamente amortiguadores (por ejemplo, antirretrovirales) que contienen Mg²⁺, Al²⁺ o Ca²⁺, reducen la absorción de CIPROXINA[®]: por tanto, CIPROXINA[®] debe administrarse 1-2 horas antes o cuando menos 4 horas después de estos fármacos.

Esto no es aplicable a los bloqueadores de los receptores H₂ de la histamina. La administración concomitante de CIPROXINA[®] y productos lácteos o bebidas reforzadas con minerales (como leche, yogurt o jugo de naranja adicionado con calcio) debe evitarse, ya que puede reducir la absorción de ciprofloxacino, sin embargo, el calcio de la dieta normal no afecta la absorción del ciprofloxacino. La administración concomitantemente de ciprofloxacino y omeprazol conlleva una ligera reducción de la C_{máx} y la AUC de CIPROXINA[®]. La metoclopramida acelera la absorción de CIPROXINA[®], resultando en una T_{máx} reducida sin afectar su biodisponibilidad.

La administración simultánea de CIPROXINA[®] al igual que algunas otras quinolonas y teofilina puede llevar a un aumento indeseable en las concentraciones séricas de teofilina, potencializando las reacciones secundarias a ésta, en casos muy raros estos efectos pueden comprometer la vida o aun ser fatal. Si el uso de ambos productos es inevitable será necesario ajustar la dosis de la teofilina.

Experimentos en animales han indicado que la combinación de muy altas dosis de quinolonas con ciertos medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (excepto ácido acetilsalicílico) puede conducir a crisis convulsivas. Se observó un aumento transitorio en la concentración sérica de creatinina cuando se administraron CIPROXINA[®] y ciclosporina simultáneamente, por lo que se sugiere un control frecuente de los niveles de creatinina sérica (dos veces por semana) en estos pacientes.

La administración simultánea de warfarina y CIPROXINA[®] puede potencializar la acción del anticoagulante.

En casos aislados, si se utiliza CIPROXINA[®] simultáneamente con glibenclamida, la acción de esta última puede potencializarse (hipoglucemia). La coadministración del probenecid con CIPROXINA[®], al igual que algunas otras quinolonas, puede aumentar las concentraciones séricas de ésta, por interferencia con la secreción renal de la quinolona.

El transporte tubular renal del metotrexato puede inhibirse por la administración concomitante de CIPROXINA[®] pudiendo aumentar los niveles plasmáticos del metotrexato, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones tóxicas debidas a éste.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

	Suspensión	Comprimidos	Intravenosa
Infecciones de las vías respiratorias (según la gravedad del microorganismo)	5 a 10 ml q12h	250-500 mg q12h	200-400 mg q12h
Infecciones de las vías urinarias			
a) Agudas no complicadas	2.5 ml a 5 ml q12h	250 mg q12h	100 mg q12h
b) Cistitis en mujeres embarazadas	5 ml q12h	250 mg dosis única	100 mg dosis única
c) Complicadas	5 a 10 ml q12h	250-500 mg q12h	200 mg q12h
Diarrea	10 ml q12h	500 mg q12h	200 mg q12h
Gonorrea aguda no complicada	5 ml dosis única	250 mg dosis única	100 mg dosis única
Gonorrea extragenital	---	125 mg q12h	100 mg q12h
Otras infecciones (véase indicaciones)	10 ml q12h	500 mg q12h	200-400 mg q12h
Graves o que amenazan la vida*	15 ml q12h	750 mg q12h	400 mg q8h
Ántrax por inhalación (post-exposición)	10 ml q12h	500 mg q12h	400 mg q12h

q12h-cada 12 horas.

q24h-cada 24 horas.

q8h-cada 8 horas.

+(infecciones especialmente graves con riesgo para la vida, por ejemplo: infecciones recurrentes en fibrosis quística, infecciones óseas o articulares, septicemia, peritonitis y neumonía estreptocócica, en particular causadas por *Pseudomonas*, *Staphylococcus* o *Streptococcus*).

Dosis en adultos mayores: Estos pacientes deben recibir la dosis más baja, esto dependerá de la severidad de la enfermedad y de la depuración de creatinina.

Dosis en niños:

Exacerbación pulmonar de fibrosis quística asociada con infección por *Pseudomonas aeruginosa*: En pacientes de 5 a 17 años de edad, la dosis recomendada es: 10 mg/kg/dosis, cada 8 horas, por vía intravenosa (dosis máxima 1,200 mg) y 20 mg/kg/dosis cada 12 horas, por vía oral (dosis máxima 1,500 mg).

Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis: En pacientes de 1-17 años, la dosis recomendada es de 6 a 10 mg/kg cada 8 horas por vía intravenosa sin exceder 400 mg por dosis; o 10-20 mg/kg por vía oral cada 12 horas sin exceder un máximo de 750 mg por dosis.

Ántrax por inhalación (post-exposición):

Administración	Adultos	Niños
Oral	500 mg cada 12 horas	15 mg/kg/dosis, cada 12 horas sin exceder un máximo de 500 mg por dosis (dosis máxima diaria 1,000 mg)
Intravenosa	400 mg cada 12 horas	10 mg/kg/dosis, cada 12 horas sin exceder un máximo de 400 mg por dosis (dosis máxima 800 mg)

La administración del medicamento debe comenzar lo más rápido posible tras la sospecha o confirmación de la exposición.

Dosificación en caso de alteración de la función renal y/o hepática:

Adultos:

1. Función renal alterada.
 - 1.1 En pacientes con depuración de creatinina 31-60 ml/min/1.73 m² o creatinina sérica 1.4 a 1.9 mg/100 ml. La dosis máxima por día debe ser 800 mg IV.
 - 1.2 Depuración de creatinina 30 ml/min/1.73 m² o creatinina sérica 2 mg/100 ml. La dosis máxima por día debe ser 400 mg IV.
2. Alteración de la función renal + hemodiálisis. Dosificar como en 1.2; en los días de diálisis y después del proceso dialítico.
3. Alteración de la función renal + DPCA. Agregar la solución de CIPROXINA[®] al dializado (intraperitoneal): 50 mg/litro de dializado, 4 veces al día (cada 6 horas).
4. Insuficiencia hepática. No se requiere ajuste de dosis.
5. Insuficiencia de las funciones renal y hepática. Ajustar la dosis de acuerdo a los puntos 1.1 ó 1.2

Administración

oral:

Suspensión: Para la suspensión debe usarse siempre el vaso dosificador para administrar la dosis exacta, no deben masticarse los gránulos, simplemente deglutirse; se puede ingerir un poco de agua después. No debe adicionarse nada a la suspensión: una vez que ésta ha sido preparada de acuerdo al instructivo que se incluye, en la caja. En caso de que el paciente fuera incapaz de ingerir la suspensión, se recomienda iniciar el tratamiento con la formulación intravenosa de CIPROXINA[®].

Comprimidos: Los comprimidos deben ingerirse enteros, con un vaso con agua (240 ml). Pueden ingerirse sin relación con los alimentos (con el estómago vacío el principio activo, se absorbe con mayor rapidez). En este caso, los comprimidos o la suspensión no deben ingerirse simultáneamente con productos lácteos o con bebidas reforzadas con minerales (leche, yoghurt, jugo de naranja adicionado con calcio, etc.) Si el paciente no puede deglutir los comprimidos por cualquier motivo, se recomienda iniciar la terapia con la forma intravenosa.

La administración intravenosa puede continuarse con la vía oral (terapia secuencial) si las condiciones del paciente lo permiten.

Administración intravenosa: CIPROXINA[®] se administra mediante infusión continua durante un periodo de 60 minutos. La infusión lenta en una vena de mediano calibre evita molestias al paciente y reduce el riesgo de flebitis. No se sugieren las venas pequeñas de las manos para su infusión. La solución de CIPROXINA[®] es compatible con solución fisiológica, solución de Ringer y Ringer lactato, soluciones glucosadas al 5 y al 10%, fructosa al 10%, glucosada al 5% con cloruro de sodio al 0.225% ó 0.45%. A menos que la com-

patibilidad con otras soluciones/medicamentos se haya comprobado, CIPROXINA® debe administrarse por separado.

Los signos visuales de incompatibilidad son, entre otros, precipitación, turbidez y decoloración. El riesgo es mayor con soluciones/medicamentos con pH alcalino (el pH de CIPROXINA® es de 3.9 a 4.5).

Duración promedio del tratamiento: Depende de la gravedad, de la respuesta clínica y de los hallazgos bacteriológicos. Resulta esencial continuar el tratamiento por lo menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o los síntomas clínicos. Duración promedio del tratamiento:

- Un día para gonorrea y cistitis agudas no complicadas.
- Hasta 7 días en infecciones renales, de las vías urinarias y de la cavidad abdominal.
- Todo el tiempo de la fase neutropénica, en pacientes con defensas disminuidas.
- Dos meses máximos en osteomielitis.
- 7 a 14 días en todas las demás infecciones.

En infecciones estreptocócicas y por *Chlamydia* el tiempo de tratamiento debe ser por lo menos de 10 días.

Niños:

- Para la exacerbación pulmonar de fibrosis quística asociada con infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes pediátricos (de 5-17 años), la duración del tratamiento es de 10-14 días.
- Para el tratamiento de las infecciones complicadas de las vías urinarias causada por *Escherichia coli*, la duración del tratamiento es de 10-21 días.

Ántrax por inhalación (post-exposición):

- La duración total del tratamiento con CIPROXINA® (IV y/o oral) es de 60 días.

ELEQUINE

Tabletas y Solución inyectable

LEVOFLOXACINO

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

ELEQUINE® Tabletas ELEQUINE I.V. Solución inyectable

Elequine IV.® solución Iny.

Cada 100 ml de solución contiene:

Levofloxacin hemihidrato equivalente a 500 mg de levofloxacin.

Cada 150 ml de solución contiene:

Levofloxacin hemihidrato equivalente a 750 mg de levofloxacin.

Elequine® (F.F. Tabletas)

Cada tableta contiene:

Levofloxacin hemihidrato equivalente a 500 mg de levofloxacin; Excipiente, c.b.p. 1 tableta

Levofloxacin hemihidrato equivalente a 750 mg de levofloxacin; Excipiente, c.b.p. 1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Antimicrobiano (quinolona) para infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles.

Infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, incluyendo sinusitis, exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad (incluyendo cepas de *Streptococcus pneumoniae* multirresistente [SPMR*]) y neumonía nosocomial.

Infecciones de la piel y sus estructuras como: impétigo, abscesos, furunculosis, celulitis y erisipela, así como en infecciones complicadas de la piel y sus estructuras.

Infecciones del tracto urinario incluyendo pielonefritis aguda, prostatitis crónica bacteriana y osteomielitis.

ELEQUINE® está indicado en infecciones de las siguientes bacterias en las cuales la eficacia clínica ha sido demostrada.

Bacterias aerobias gram

positivas:

Enterococcus (Streptococcus) faecalis.

Staphylococcus aureus (sensible a meticilina).

Staphylococcus epidermidis (sensible a meticilina).

Staphylococcus saprophyticus.

Streptococcus agalactiae.

Staphylococcus mitis.

Streptococcus pneumoniae (incluye cepas de *S. pneumoniae* multirresistentes*).

Streptococcus pyogenes.

Bacterias aerobias

gramnegativas:

Citrobacter freundii.

Enterobacter cloacae.

Escherichia coli.

Haemophilus influenzae.

Haemophilus parainfluenzae.

Klebsiella oxytoca.

Klebsiella pneumoniae.

Legionella pneumophila.

Moraxella (Branhamella) catarrhalis.

Proteus mirabilis.

Pseudomonas aeruginosa.

Serratia marcescens.

Otros microorganismos:

Chlamydia pneumoniae.

Mycoplasma pneumoniae.

- SPMR (Cepas de: *S. pneumoniae* multirresistente) cepas resistentes a dos o más de los siguientes antibióticos: penicilina (CMI = 2 µg/ml),

cefalosporinas de 2a. generación, por ejemplo, cefuroxima, macrólidos, tetraciclinas y trimetoprim/sulfametoxazol.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

ELEQUINE[®] es un antibacteriano sintético de amplio espectro de administración por vía oral o intravenosa. Levofloxacinó es una giro carboxiquinolona fluorinada, es el (-)-(s) enantiómero puro de la mezcla racémica de ofloxacinó. El nombre químico es ácido (s)-9- fluoro-2, 3- dihidro-3- metil-10 (4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H-pirido (1,2,3-de)-1,4-benzoxacinó-6- carboxílico hemihidrato.

Farmacocinética:

Absorción: Levofloxacinó se absorbe rápida y completamente después de la toma oral. Las concentraciones plasmáticas máximas (aproximadamente 5.1 µg/ml) se alcanzan usualmente de 1 a 2 horas después de la administración. La biodisponibilidad absoluta de una dosis oral de 500 mg y de una de 750 mg de ELEQUINE[®] es en ambos casos de aproximadamente el 99%. No existe efecto clínico significativo de los alimentos sobre el grado de absorción de levofloxacinó. La administración con alimentos prolonga ligeramente el tiempo de la concentración máxima en aproximadamente 1 hora y la decrece ligeramente en aproximadamente el 14%. Por lo tanto, puede administrarse ELEQUINE[®] sin importar los alimentos. Después de una dosis intravenosa de ELEQUINE[®] de 500 mg durante 60 minutos en voluntarios sanos, se alcanzó una concentración plasmática promedio máxima de 6.2 µg/ml y una de 11.3 µg/ml, con una dosis intravenosa de 750 mg durante 90 minutos.

El perfil de concentración plasmática de ELEQUINE[®] después de la administración intravenosa es similar y comparable al área bajo la curva (ABC) de las tabletas, cuando se administra en dosis iguales (mg/mg), por lo que, las vías de administración oral e intravenosa pueden considerarse intercambiables. La farmacocinética de levofloxacinó con esquemas de dosificaciones únicas y múltiples, es lineal y predecible. Las concentraciones plasmáticas se incrementan proporcionalmente con dosis orales de 250 a 1,000 mg de ELEQUINE[®], tal como se muestra en la siguiente tabla:

Dosis oral (mg)	Concentración plasmática máxima (AUC _{0-60r} µg·h/ml)	Área bajo la curva (ABC) (µg/ml)
250	2.8	27.2
500	5.1	47.9
750	7.1	82.2
1,000	8.9	111.0

Con dosis de 500 mg una y dos veces por día por vía oral, el estado estable se alcanzó a las 48 horas. La concentración plasmática máxima y estable con dosis de 500 mg/día por varios días, fueron de 5.7 y 0.5 µg/ml, respectivamente; y con un esquema de dos veces/día fueron de aproximadamente 7.8 y 3.0 µg/ml, respectivamente. Después de múltiples administraciones de una dosis/día por vía intravenosa, dichas concentraciones estuvieron en aproximadamente 6.4 y 0.6 µg/ml, respectivamente y después de múltiples administraciones de una dosis de 2/día, los valores fueron de aproximadamente 7.9 y 2.3 µg/ml, respectivamente.

Distribución: El volumen de distribución medio de ELEQUINE® después de una dosis simple o múltiple de 500 ó 750 mg varía generalmente de 74 a 112 litros, lo que indica su amplia distribución a los tejidos del cuerpo. La distribución de ELEQUINE® en la piel es rápida y extensa. La relación entre el ABC en plasma y en biopsia de piel es de aproximadamente 2. La penetración de ELEQUINE® en el líquido de ampollas es rápida y extensa. La relación del líquido de ampollas con la de ABC es aproximadamente de 1. ELEQUINE® también penetra rápidamente en el tejido óseo cortical y esponjoso, tanto de cabeza femoral como de fémur distal. Las concentraciones máximas de ELEQUINE® en estos tejidos varían de 2.4 a 15 µg/g y se alcanzaron por lo general de 2 a 3 horas después de la administración oral.

In vitro, el levofloxacino se enlaza a las proteínas plasmáticas aproximadamente de 24 a 38% en todas las especies estudiadas, por encima del rango clínico relevante (1 a 10 µg/ml). Principalmente a la albúmina plasmática humana. Su enlace a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración del fármaco.

Metabolismo y excreción: El levofloxacino es estereoquímicamente estable en plasma y orina, y no se invierte metabólicamente a su enantiómero, la D-ofloxacina. En humanos, su metabolismo es limitado y se excreta principalmente sin alteración en la orina.

Después de la administración oral, se recuperó en orina aproximadamente el 87% de la dosis sin cambio a las 48 horas, mientras que menos del 4% se recobró en las heces a las 72 horas. Menos del 5% de la dosis se recobró en orina en forma de sus metabolitos desmetil y N-óxido (los únicos metabolitos identificados en humanos). Estos metabolitos tienen poca relevancia en la actividad farmacológica.

El promedio de la vida media de eliminación plasmática terminal, después de la administración de una o varias dosis de ELEQUINE® está en un rango que va de 6 a 8 horas aproximadamente. El promedio aparente de la depuración corporal total y el rango de la depuración renal está en un rango que va de 144 a 226 ml/min y de 96 a 142 ml/min, respectivamente.

Un índice de depuración renal que excede el índice de filtración glomerular sugiere que la secreción tubular de levofloxacino ocurre en adición a su filtración glomerular. La administración concomitante de cimetidina o probenecid reducen la depuración renal de levofloxacino en aproximadamente 24 y 36%, indicando que su secreción ocurre en el túbulo renal proximal. No se encontraron cristales de levofloxacino en ninguna de las muestras de orina fresca de individuos que recibieron levofloxacino.

Farmacodinamia:

Mecanismo de acción: Levofloxacinó es el l-isómero del racemato de ofloxacinó, una quinolóna con acción antibacteriana, que reside primariamente en el l-isómero. El mecanismo de acción de levofloxacinó y de otras fluoroquinolónas antibacterianas involucra la inhibición de las enzimas requeridas para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del DNA bacteriano, las enzimas topoisomerasa IV y la DNA-girasa (ambas topoisomerasas tipo II). El l-isómero produce más enlaces hidrógeno y por consecuencia complejos más estables con DNA-girasa que los formados con el d-isómero. Microbiológicamente, esto se traduce en un 25 a 40 veces más actividad antibacteriana para el l-isómero que para el d-isómero. Las quinolónas inhiben la síntesis del DNA bacteriano rápida y específicamente.

Microbiología: ELEQUINE[®] actúa contra un amplio espectro de bacterias anaerobias y aerobias, grampositivas y gramnegativas. La actividad bactericida de ELEQUINE[®] es rápida y generalmente ocurre en o cerca a la concentración mínima inhibitoria (CMI). ELEQUINE[®] ha mostrado actividad *in vitro* contra la mayoría de los siguientes microorganismos, sin embargo, su seguridad y efectividad en el tratamiento de infecciones clínicas aún no se ha establecido con estudios adecuados y bien controlados.

Bacterias aerobias

grampositivas:

Enterococcus avium
Enterococcus faecium
Staphylococcus aureus (MRSA)
Staphylococcus epidermidis (MRSE)
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus constellatus
Streptococcus (Group C/F)
Streptococcus (Group D)
Streptococcus (Group G)
Streptococcus milleri
Streptococcus sanguis
Streptococcus (Viridans group)

Bacterias anaerobias

grampositivas:

Clostridium perfringens
Clostridium spp
Peptostreptococcus anaerobius
Peptostreptococcus magnus
Propionibacterium acnes

Bacterias aerobias

gramnegativas:

Acinetobacter baumannii
Acinetobacter iwoffii
Aeromonas hydrophila
Bordetella pertussis
Campylobacter jejuni
Citrobacter (diversus) koseri
Pantoea (enterobacter) aerogenes

Enterobacter agglomerans

Enterobacter sakazakii

Flavobacterium meningosepticum

Legionella spp

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

N. gonorrhoeae (penicillinase producing)

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia spp

Providencia stuartii

Pseudomonas fluorescens

Pseudomonas putida

Salmonella enteritidis

Salmonella spp

Serratia liquefaciens

Serratia spp

Shigella spp

Stenotrophomonas maltophilia

Vibrio cholerae

Vibrio parahaemolyticus

Yersinia enterocolitica

Bacterias anaerobias

gramnegativas:

Bacteroides distasonis

Bacteroides fragilis

Bacteroides intermedius

Veillonella parvula

Otros microorganismos: *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma fermentans*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*.

ELEQUINE[®] actúa contra la mayoría de las bacterias mencionadas productoras de beta-lactamasa.

No tiene acción contra *Treponema pallidum*. La resistencia a ELEQUINE[®] debida a la mutación espontánea *in vitro* es rara (límites: de 10⁻⁹ a 10⁻¹⁰).

Aun cuando se ha observado resistencia cruzada entre la levofloxacina y otras fluoroquinolonas, algunos organismos resistentes a otras quinolonas, incluyendo ofloxacina, pueden ser susceptibles a ELEQUINE[®].

Si la prueba de susceptibilidad a levofloxacina no es factible, la susceptibilidad de ofloxacina puede utilizarse para predecir la susceptibilidad a levofloxacina. Sin embargo, mientras que los microorganismos susceptibles a ofloxacina pueden considerarse susceptibles a levofloxacina, la conversión no es siempre cierta.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en pacientes que participaron en estudios clínicos con levofloxacina y ocurrieron con frecuencias 1% a pesar de la relación con el fármaco y son consideradas debidas a levofloxacina.

Sistema	Frecuencia ≥ 1% y < 3%	Frecuencia ≥ 3%
Gastrointestinal	Dolor abdominal (2.6) Dispepsia (2.3) Vómito (2.3) Flatulencia (1.4)	Náusea (7.0) Diarrea (5.7) Constipación (3.3)
Sistema nervioso central y periférico, sentidos	Mareo (2.5)	Dolor de cabeza (6.1)
Psiquiátricos		Insomnio (4.3)
Malestar en general	Fatiga (1.3) Dolor (1.4) Dolor de espalda y pecho (1.1) Sinusitis (1.3)	
Piel y anexos	Prurito (1.3) Rash (1.4)	
Aparato reproductivo	Vaginitis (1.8)	
Respiratorio	Rinitis (1.1)	

Se han reportado experiencias adversas post-comercialización, las cuales fueron clasificadas de acuerdo a su frecuencia:

Muy frecuentes (> 1/10).

Frecuentes (> 1/100, < 1/10).

Infrecuentes (> 1/1,000, < 1/100).

Poco frecuentes (> 1/10,000, < 1/1,000).

Muy poco frecuentes (< 1/10,000), incluyen reportes aislados.

Los datos de frecuencia son un reflejo de los índices de reporte de las reacciones adversas espontáneas y no representan la verdadera incidencia o frecuencia como se ha visto en estudios clínicos o epidemiológicos.

Piel y anexos: Muy poco frecuentes: exantema cutáneo, angioedema, reacción de fotosensibilidad, erupciones bulosas incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell) y eritema multiforme.

Sistema musculoesquelético: Muy poco frecuentes: alteraciones en tendones, incluyendo ruptura de tendón, tendinitis, artralgia, mialgia, incremento de enzimas musculares (CPK) y rabdomiólisis.

Vasculares: Muy poco frecuentes: vasodilatación, vasculitis alérgica.

Sistema nervioso central y periférico: Muy poco frecuentes: convulsiones, parestesia, temblor y casos aislados de disfonía, encefalopatía y EEG anormal.

Visión, oído, vestíbulo y otros sentidos especiales: Muy poco frecuentes: visión anormal (visión borrosa, diplopía, amaurosis, escotomas), *tinnitus*, hipoacusia, ageusia y parosmia.

Psiquiátricas: Muy poco frecuentes: confusión, ansiedad, alucinaciones, agitación, depresión, psicosis, pesadillas, paranoia y casos aislados de intentos o ideas suicidas.

Gastrointestinal: Muy poco frecuentes: colitis pseudomembranosa (*Clostridium difficile*).

Biliar y hepático: Muy poco frecuentes: alteración de la función hepática, hepatitis, ictericia y daño hepático.

Metabólicos y nutricionales: Muy poco frecuentes: hipoglucemia, hiperglucemia.

Frecuencia y ritmo cardíaco: Muy poco frecuentes: taquicardia, palpitaciones y reportes aislados de prolongación del intervalo QT, *Torsades de pointes* y taquicardia ventricular.

Respiratorio: Casos aislados de neumonitis alérgica.

Glóbulos rojos y blancos, sangrado y plaquetas: Muy poco frecuentes: incremento en el tiempo de protrombina, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, granulocitopenia, anemia, agranulocitosis, eosinofilia y reportes aislados de pancitopenia y anemia aplásica.

Urinario: Muy poco frecuente: insuficiencia renal aguda y nefritis intersticial.

Estado general: Muy poco frecuente: reacción anafiláctica, alergia, choque anafiláctico y reportes aislados de falla multisistémica y enfermedad del suero.

Sitio de aplicación: Muy poco frecuente: reacciones en el sitio de aplicación (únicamente con formulación intravenosa).

Se han reportado reacciones serias y algunas fatales debidas a mecanismos inmunológicos desconocidos, en pacientes que reciben terapia con quinolonas, incluyendo en raras ocasiones a levofloxacino. Esas reacciones pueden ser severas y generalmente ocurren después de la administración de dosis múltiples. Las manifestaciones clínicas pueden incluir uno o más de los siguientes síntomas: fiebre, erupción cutánea o reacciones dermatológicas severas, vasculitis, artralgia, mialgia, neumonitis alérgica, nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda, hepatitis, ictericia, necrosis hepática aguda o insuficiencia hepática, anemia, incluyendo hemolítica y aplásica, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia y/o otras anormalidades hematológicas. Debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento después de la primera aparición en la piel de erupción o cualquier otro signo de hipersensibilidad y comenzar con medidas de soporte.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Vía oral: Mientras que la quelación por cationes divalentes es menos marcada que en otras quinolonas, la administración concurrente de tabletas de ELEQUINE® con antiácidos que contienen calcio, magnesio o aluminio, así como también sucralfato,

cationes metálicos como hierro y preparaciones de multivitaminas con zinc pueden interferir con la absorción gastrointestinal de ELEQUINE[®] obteniendo niveles séricos y en orina más bajos que los deseados. Estos antiácidos pueden tomarse por lo menos dos horas antes o dos horas después de la administración de levofloxacino.

Vía intravenosa: No hay datos respecto a la interacción entre las quinolonas administradas por vía intravenosa y los antiácidos orales, sucralfato, multivitaminas o cationes metálicos. Sin embargo, no deben coadministrarse (a través de la misma línea intravenosa) con ninguna solución que contenga cationes multivalentes, por ejemplo, magnesio.

Al igual que otras quinolonas, la administración concomitante de levofloxacino puede prolongar la vida media de la teofilina, elevar los niveles plasmáticos e incrementar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ella. Por lo tanto, deben vigilarse estrechamente los niveles de teofilina y de ser apropiado, puede ajustarse la dosis cuando se coadministre con ELEQUINE[®]. Las reacciones adversas, incluyendo convulsiones, pueden ocurrir con o sin elevación de los niveles plasmáticos de teofilina. No se detectó algún efecto significativo de levofloxacina en las concentraciones en plasma, ABC y disposición de otros parámetros por teofilina en un estudio clínico que involucró 14 voluntarios sanos. De manera similar, no se observaron efectos aparentes de teofilina en la absorción y disposición de levofloxacino.

La administración concomitante de ELEQUINE[®] con digoxina y ciclosporina no requiere ajustar la dosis de uno u otro. Sin embargo, los niveles de digoxina pueden vigilarse estrechamente.

Ciertas quinolonas incluyendo levofloxacino pueden aumentar los efectos anticoagulantes de la warfarina oral o sus derivados.

El tiempo de protrombina u otras pruebas de coagulación deben vigilarse estrechamente cuando estos productos se administran concomitantemente, especialmente en pacientes ancianos.

ELEQUINE[®] puede administrarse sin ningún daño en pacientes que reciben terapia concomitantemente con probenecid o cimetidina, siempre que se ajuste apropiadamente la dosis de ELEQUINE[®] basada en la función renal del paciente, ya que ambos disminuyen la depuración y prolongan la vida media de levofloxacino.

La administración concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroideos con una quinolona, incluyendo levofloxacino, puede incrementar el riesgo de estimulación del SNC y crisis convulsivas.

Debido a reportes de alteraciones en la glucosa, se recomienda el monitoreo cuidadoso de la glucosa sanguínea, cuando se administra concomitantemente con hipoglucemiantes orales.

La absorción de levofloxacino y disposición en sujetos HIV-infectados con o sin tratamiento concomitante con zidovudina fueron similares.

Por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis de ELEQUINE[®] cuando se coadministra con zidovudina. El efecto de levofloxacino en la farmacocinética de zidovudina no se ha estudiado.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral: La dosis convencional de ELEQUINE® Tabletas en pacientes con función renal normal, es de 750 ó 500 mg cada 24 horas. (Véase Tabla de dosificación).

Vía intravenosa: La infusión intravenosa de ELEQUINE® debe administrarse lentamente en un periodo no menor a 60 minutos para 250 ó 500 mg y de 90 minutos para 750 mg.

La dosis convencional de ELEQUINE® para adultos es de 250, 500 ó 750 mg cada 4 horas por infusión lenta y de acuerdo a la tabla de dosificación.

Tabla de dosificación
Pacientes con función renal normal (ejemplo, $D_{CR} > 50$ ml/min)

Infección*	Dosis	Frecuencia	Duración
Exacerbación de bronquitis crónica	500 mg	c/24 horas	5 - 7 días
	750 mg	c/24 horas	3 - 5 días
Neumonía adquirida en la comunidad	500 mg	c/24 horas	7 - 14 días
	750 mg**	c/24 horas	5 días
Sinusitis	500 mg	c/24 horas	10 - 14 días
Infecciones de piel y tejidos blandos	500 mg	c/24 horas	7 - 10 días
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos	750 mg	c/24 horas	7 - 14 días
Neumonía nosocomial	750 mg	c/24 horas	7 - 14 días
Prostatitis crónica bacteriana	500 mg	c/24 horas	28 días
Pielonefritis aguda e ITU complicada	250 mg	c/24 horas	10 días
ITU no complicada	250 mg	c/24 horas	3 días
Osteomielitis	500 mg	c/24 horas	6 - 12 semanas

* Debido a los patógenos mencionados.

** Eficacia de este esquema alternativo ha demostrado ser efectivo contra infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* (excluyendo SPMR), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*.

Pacientes con insuficiencia renal (ejemplo, $D_{CR} \leq 50$ ml/min)

Status renal	Dosis inicial	Dosis subsecuente
Infecciones respiratorias agudas/infecciones de piel y tejidos blandos/osteomielitis/ infecciones complicadas de piel y tejidos blandos/prostatitis crónica bacteriana		
D_{CR} de 50 a 80 ml/min	No requiere ajuste de dosis	
D_{CR} de 20 a 49 ml/min	500 mg	250 mg c/24 horas
D_{CR} de 10 a 19 ml/min	500 mg	250 mg c/48 horas
Hemodiálisis	500 mg	250 mg c/48 horas
DPCA	500 mg	250 mg c/48 horas
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos/neumonía nosocomial/ neumonía adquirida en la comunidad/exacerbación de bronquitis crónica		
D_{CR} de 20 a 49 ml/min	750 mg	750 mg c/48 horas
D_{CR} de 10 a 19 ml/min	750 mg	500 mg c/48 horas
Hemodiálisis	750 mg	500 mg c/48 horas
DPCA	750 mg	500 mg c/48 horas
Pielonefritis aguda/infección del tracto urinario (ITU) complicada		
$D_{CR} \geq 20$ ml/min	No requiere ajuste de dosis	
D_{CR} de 10 a 19 ml/min	250 mg	250 mg c/48 horas
ITU no complicada	No requiere ajuste de dosis	

D_{CR} = Depuración de creatinina.

DPCA = Diálisis peritoneal crónica ambulatoria.

Cuando se conoce sólo el valor de la creatinina sérica, puede utilizarse la siguiente fórmula para calcular la depuración de creatinina hasta contar con el valor actual:

Hombres:

$$D_{CR} \text{ (ml/min)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

$$72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}$$

Mujeres: 0.85 x el valor calculado para los hombres.

ELEQUINE[®] I.V. Minibag se provee en contenedores flexibles que contienen una premezcla de solución de levofloxacino en solución de dextrosa al 5% para uso único y lista para usarse. El volumen de llenado es de 50 ó 100 ml. No es necesaria una dilución adicional para esta preparación. Cada premezcla en contenedor flexible contiene solución diluida con un equivalente a 500 ó 750 mg de levofloxacino (5 mg/ml) en solución glucosada al 5%.

Debe inspeccionarse visualmente el producto antes de su administración parenteral. Las soluciones que contengan partículas visibles, deben ser desechadas. Debido a que los contenedores flexibles son para dosis única, se debe desechar cualquier porción remanente en el contenedor.

Existe información limitada disponible sobre la compatibilidad de levofloxacino intravenoso con otros medicamentos de administración intravenosa, no se deben adicionar aditivos u otros medicamentos a ELEQUINE[®] I.V. Minibag en contenedores flexibles o administrarse simultáneamente en la misma línea intravenosa. Si se emplea la misma línea para infusión secuencial de diferentes fármacos, la línea debe drenarse antes y después de la infusión de ELEQUINE[®] I.V. con una solución compatible con ELEQUINE[®] y con los fármacos administrados en la misma línea.

Instrucciones para ELEQUINE[®] I.V. Minibag:

Para abrir:

1. Quite la envoltura exterior hasta la muesca y remueva el contenedor de la solución.
2. Cheque si el contenedor tiene fuga apretando la bolsa firmemente. Si encuentra una fuga o si el sello no está intacto, descarte la solución, ya que puede perderse la esterilidad.
3. No use si la solución es turbia o si existe algún precipitado.
4. Use equipo estéril.
5. Precaución: no use contenedores flexibles en conexiones en serie. Podría resultar un embolismo debido al aire residual absorbido del contenedor primario antes de que se complete la administración del fluido del contenedor secundario.

Preparación para la administración:

1. Cierre la llave controladora de flujo del equipo de administración.
2. Remueva la cubierta desde el inicio hasta el último punto del contenedor.
3. Inserte la aguja del equipo de administración en el puerto, enroscando hasta que la aguja quede firmemente asentada.
4. Coloque el contenedor en el soporte.
5. Oprima y deje caer gotas, para establecer un apropiado nivel de fluido en la cámara durante la infusión de ELEQUINE[®] I.V. Minibag
6. Abra la llave controladora de flujo para eliminar el aire del equipo. Cierre la llave.
7. Regule la velocidad de administración con la llave controladora de flujo.

Vía de administración: Oral (tabletas) e intravenosa (solución inyectable).

MERREM I.V

Solución inyectable

MEROPENEM

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada frasco ampula con polvo contiene:

Meropenem trihidratado

equivalente a 500 mg

de meropenem

Carbonato de sodio anhidro

(para ajustar pH) 104 mg

Meropenem trihidratado equivalente a 1 g

de meropenem

Carbonato de sodio anhidro

(para ajustar pH) 208 mg

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

MERREM® I.V. está indicado para el tratamiento en adultos y niños de las siguientes infecciones causadas por una o varias bacterias sensibles a meropenem:

- Infecciones de vías respiratorias inferiores y neumonía nosocomial.
- Infecciones de las vías urinarias, incluyendo infecciones complicadas.
- Infecciones intraabdominales.
- Infecciones ginecológicas, incluyendo endometritis, enfermedad inflamatoria pélvica e infecciones postparto.
- Infecciones de la piel y de los tejidos blandos.
- Meningitis.
- Septicemia.
- Tratamiento empírico cuando se sospecha de infecciones en pacientes adultos y niños con neutropenia febril, ya sea en monoterapia o combinado con agentes antivirales o antimicóticos.

Se ha demostrado que MERREM® I.V. es eficaz en el tratamiento de las infecciones polimicrobianas debido a su amplio espectro de actividad bactericida contra bacterias grampositivas, gramnegativas, aerobias y anaerobias.

Meropenem intravenoso ha sido utilizado efectivamente en pacientes con fibrosis quística e infecciones crónicas del tracto respiratorio inferior, ya sea como monoterapia o en combinación con otros agentes antibacterianos.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacodinámicas: Meropenem es un antibiótico de la familia de carbapenems para uso parenteral, estable a deshidropeptidasa-I humana (DHP-I). Es estructuralmente similar a imipenem.

Meropenem ejerce su acción bactericida interfiriendo con la síntesis vital de la pared celular bacteriana. La facilidad con la que penetra las paredes de la célula bacteriana, su alto grado de estabilidad a la mayoría de betalactamasas y su marcada afinidad por las proteínas que se unen a la penicilina (PUP), explican la potente acción bactericida de meropenem contra un amplio espectro de bacterias aerobias y anaerobias. Las concentraciones bactericidas comúnmente están dentro de la doble dilución de la concentración inhibitoria mínima (CIM).

Meropenem es estable en las pruebas de sensibilidad, las cuales pueden llevarse a cabo con métodos rutinarios normales. Las pruebas in vitro demuestran que meropenem ejerce una acción sinérgica con diversos antibióticos. Se ha

demostrado, tanto in vitro como in vivo, que meropenem tiene un efecto postantibiótico en contra de organismos grampositivos como en gram-negativos.

Algunos criterios de susceptibilidad a meropenem son recomendados con base a su correlación farmacocinética de las características clínicas y microbiológicas con el diámetro de la zona de inhibición y las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de los organismos infectantes.

El espectro antibacteriano in vitro de meropenem incluye la mayoría de las cepas clínicamente importantes de bacterias aerobias y anaerobias tanto grampositivas como gramnegativas, como se ilustra a continuación:

Bacterias aerobias grampositivas: *Bacillus* spp., *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus liquefaciens*, *Enterococcus avium*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus* sp., *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus* (cepas productoras y no productoras de penicilinas), *Staphylococci* (coagulasa-negativo), incluyendo *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus xylosum*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus lugdenensis*, *Streptococcus pneumoniae* (sensibles y resistentes a penicilina), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus morbillorum*, *Streptococcus cremoris*, *Streptococcus* del grupo G, *Streptococcus* del grupo F, *Rhodococcus equi*.

Bacterias aerobias gramnegativas: *Achromobacter xylosoxidans*, *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas sobria*, *Aeromonas caviae*, *Alcaligenes faecalis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter koseri*, *Citrobacter amalonaticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter (Pantoea) agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Escherichia hermannii*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas productoras de betalactamasas y resistentes a ampicilina), *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* (incluyendo cepas productoras de betalactamasas, resistentes a penicilina y a espectinomicina), *Hafnia alvei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Providencia alcalifaciens*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas pickettii*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Pseudomonas acidovorans*, *Salmonella* spp., incluyendo *salmonella enteritidis/typhi*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia rubidaea*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica*.

Bacterias anaerobias: *Actinomyces odontolyticus*, *Actinomyces meyeri*, *Actinomyces israelii*, *Bacteroides-Prevotella-Porphyrromonas* sp., *Bacteroides*

fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides variabilis, Bacteroides pneumosintes, Bacteroides coagulans, Bacteroides uniformis, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides eggerthii, Bacteroides capsillois, Bacteroides gracilis, Bacteroides levii, Bacteroides caccae, Bacteroides ureolyticus, Prevotella buccalis, Prevotella melaninogenica, Prevotella intermedia, Prevotella bivia, Prevotella corporis, Prevotella splanchnicus, Prevotella oralis, Prevotella disiens, Prevotella rumenicola, Prevotella oris, Prevotella buccae, Prevotella denticola, Porphyromonas asaccharolyticus, Porphyromonas gingivalis, Bifidobacterium sp., Bilophila wadsworthia, Clostridium perfringens, Clostridium bifermentans, Clostridium ramosum, Clostridium sporogenes, Clostridium cadaveris, Clostridium difficile, Clostridium sordellii, Clostridium butyricum, Clostridium clostridiiformis, Clostridium innocuum, Clostridium subterminale, Clostridium tertium, Eubacterium lentum, Eubacterium aerofaciens, Fusobacterium mortiferum, Fusobacterium necrophorum, Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium varium, Mobiluncus curtisii, Mobiluncus mulieris, Peptostreptococcus anaerobios, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus saccharolyticus, Peptococcus saccharolyticus, Peptostreptococcus asaccharolyticus, Peptostreptococcus magnus, Peptostreptococcus prevotii, Propionibacterium acnes, Propionibacterium avidium, Propionibacterium granulosum, Veillonella parvula, Wolinella recta.

Meropenem e imipenem tienen un perfil similar de utilidad clínica y actividad contra bacterias multirresistentes. Sin embargo, meropenem es intrínsecamente más potente contra Pseudomonas aeruginosa y puede ser activo in vitro contra cepas resistentes a imipenem.

Meropenem es activo in vitro contra muchas cepas resistentes a otros antibióticos betalactámicos. Esto se explica en parte por la mejor estabilidad a betalactamasas. La actividad in vitro contra cepas resistentes a clases de antibióticos no relacionados como aminoglucósidos o quinolonas es común.

Se ha determinado que Enterococcus faecium y Stenotrophomonas (xanthomonas) maltophilia y estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a meropenem.

Propiedades farmacocinéticas: En voluntarios sanos, una infusión intravenosa de 30 minutos de una dosis única de MERREM® I.V., resulta en niveles plasmáticos máximos de aproximadamente 11 µg/ml con la dosis de 250 mg, 23 µg/ml con la dosis de 500 mg y 49 µg/ml con la dosis de 1 g, y 115 µg/ml después de la dosis de 2 g.

En voluntarios sanos, la inyección intravenosa de un bolo de MERREM® I.V. de cinco minutos produce niveles plasmáticos máximos de aproximadamente 52 µg/ml con la dosis de 500 mg y de 112 µg/ml con la dosis de 1 g.

Las infusiones intravenosas de 1 g por un periodo de dos, tres y cinco minutos fueron comparadas en un estudio cruzado.

Estos tiempos de infusión resultaron en niveles plasmáticos de 110, 91 y 94 µg/ml, respectivamente.

Después de una dosis intravenosa de 500 mg, los niveles plasmáticos de meropenem disminuyen a 1 µg/ml o menos, seis horas después de la administración.

Cuando se administran varias dosis cada ocho horas a sujetos con una función renal normal, no se observa acumulación de meropenem.

En sujetos con una función renal normal, la vida media de eliminación de meropenem es de aproximadamente una hora.

Meropenem se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en 2%.

Alrededor de 70% de la dosis administrada por vía intravenosa se recupera en 12 horas en forma de meropenem intacto en la orina; después de este tiempo se detecta muy poca excreción urinaria adicional. Se mantienen concentraciones urinarias de meropenem superiores a 10 µg/ml hasta por cinco horas con la dosis de 500 mg.

En voluntarios con una función renal normal, no se observó acumulación de meropenem en el plasma ni en la orina con dosis de 500 mg cada ocho horas o de 1 g cada seis horas.

El único metabolito de meropenem no tiene actividad microbiológica.

Meropenem penetra bien en la mayoría de los líquidos y tejidos corporales, incluyendo el líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis bacteriana, y alcanza concentraciones superiores a las que se requieren para inhibir a la mayoría de las bacterias.

Los estudios realizados en niños han demostrado que la farmacocinética de MERREM® i.v. en niños es básicamente similar a la observada en adultos. La vida media de eliminación de meropenem fue de aproximadamente 1.75 horas en infantes de tres a cinco meses. Las concentraciones de meropenem se incrementan con una dosis superior a la dosis en el rango de 10 a 40 mg/kg.

Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con insuficiencia renal han demostrado que la depuración plasmática de meropenem se relaciona con la epuración de creatinina. Es necesario ajustar la dosis en sujetos con insuficiencia renal.

En los estudios farmacocinéticos realizados en individuos de edad avanzada, se encontró una correlación entre la reducción de la depuración plasmática de meropenem y la disminución de la depuración de creatinina asociada con la edad.

Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con enfermedad hepática han demostrado que dicha enfermedad no tiene efecto sobre la farmacocinética de meropenem.

PRECAUCIONES GENERALES

Existe alguna evidencia clínica y de laboratorio de una alergenidad parcial cruzada entre otros antibióticos del tipo carbapenem y betalactámicos, penicilinas y cefalosporinas. Como con otros antibióticos betalactámicos, en raras ocasiones se han reportado reacciones de hipersensibilidad.

En pacientes con enfermedad hepática deben vigilarse cuidadosamente los niveles de transaminasas y bilirrubina durante el tratamiento con MERREM® I.V.

Al igual que con otros antibióticos, puede ocurrir un crecimiento exagerado de microorganismos no sensibles, por lo que es necesario observar continuamente a cada paciente.

Así como con todos los antibióticos, rara vez se ha reportado colitis pseudomembranosa con la administración de MERREM® I.V.; por lo tanto, los antibióticos deben prescribirse con cuidado a personas con antecedentes de trastornos gastrointestinales, particularmente colitis.

Es importante considerar el diagnóstico de colitis pseudomembranosa en pacientes que desarrollan diarrea durante el tratamiento con un antibiótico.

Uso pediátrico: No se ha establecido la eficacia ni la tolerabilidad en bebés menores de tres meses, por lo tanto, no se recomienda emplear MERREM® I.V. en pacientes de esta edad. No existe experiencia en niños con insuficiencia hepática o renal.

Efectos en la habilidad para conducir u operar maquinaria: No existe información al respecto, pero no se considera que MERREM® I.V. pueda afectar la capacidad para conducir un vehículo u operar maquinaria.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

MERREM® I.V. es generalmente bien tolerado.

Los eventos adversos raramente requieren la suspensión del tratamiento. Las reacciones adversas serias son raras.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Probenecid compite con meropenem por la secreción tubular activa, y por tanto, inhibe la excreción renal, prolongando la vida media de eliminación y aumentando la concentración plasmática de meropenem.

Debido a que la potencia y la duración de acción de MERREM® I.V. son adecuadas cuando éste se administra sin probenecid, no se recomienda la administración concomitante de probenecid y MERREM® I.V.

No se ha estudiado el efecto potencial de MERREM® I.V. sobre la unión a las proteínas de otros medicamentos o sobre su metabolismo; sin embargo, su unión a las proteínas es tan baja que no se anticipan interacciones con otros compuestos. MERREM® I.V. se ha administrado de manera concomitante con muchos otros medicamentos sin que se observe ninguna interacción farmacológica adversa aparente.

MERREM® I.V. puede reducir los niveles séricos de ácido valproico. En algunos pacientes se pueden alcanzar niveles subterapéuticos; sin embargo, no se cuenta con estudios de interacción específica además del efectuado con probenecid sobre interacciones medicamentosas potenciales.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos: La dosis y la duración del tratamiento deben establecerse con base en el tipo y la gravedad de la infección, así como el estado del paciente.

El rango de dosis es usualmente de 1.5 a 6 g diariamente, dividido en tres dosis.

La dosis diaria recomendada es de 500 mg a 1 g por vía intravenosa cada ocho horas dependiendo del tipo y severidad de la infección, la susceptibilidad conocida o esperada del patógeno, y la condición del paciente.

Excepciones:

- 1 g por vía intravenosa cada ocho horas para episodios febriles en pacientes neutropénicos.
- En la meningitis y en la fibrosis quística, la dosis recomendada es de 2 g cada ocho horas.

Al igual que con otros antibióticos, se debe tener cuidado al usar meropenem como monoterapia en pacientes en estado crítico con una infección confirmada o sospechada de las vías respiratorias inferiores por *Pseudomonas aeruginosa*.

Se recomienda efectuar regularmente pruebas de sensibilidad al tratar una infección por *Pseudomonas aeruginosa*. MERREM® I.V. debe ser administrado en forma de un bolo intravenoso en un periodo aproximado de cinco minutos o por infusión intravenosa por un periodo aproximado de 15 a 30 minutos.

MERREM® I.V. es hemodializable. Si el tratamiento continuo es necesario, se recomienda que la unidad de dosificación (basada en el tipo y severidad de la infección) sea administrada como un complemento del procedimiento de

hemodiálisis y restaurar las concentraciones plasmáticas terapéuticamente efectivas.

No existe experiencia con el uso de MERREM® I.V. en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada: No se requiere ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada con una función renal normal o con una depuración de creatinina mayor de 50 ml/min.

Niños: Entre los tres meses y 12 años se recomiendan de 10 a 40 mg/kg por vía intravenosa cada ocho horas según el tipo y la gravedad de la infección, la sensibilidad de los patógenos y el estado del paciente. En niños de más de 50 kg de peso corporal, debe utilizarse la dosis para adultos.

Excepciones:

– Episodios febriles en pacientes neutropénicos, la dosis debe ser 20 mg/kg cada ocho horas.

– En la meningitis y en la fibrosis quística, la dosis recomendada es de 40 mg/kg cada ocho horas.

No existe experiencia en niños con insuficiencia renal.

Administración: MERREM® I.V. debe administrarse como un bolo intravenoso en aproximadamente cinco minutos o por infusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos utilizando las presentaciones disponibles.

Cuando se utiliza MERREM® I.V. para inyección intravenosa en bolo, debe reconstituirse con agua inyectable estéril (10 ml por 500 mg). Esto resulta en una concentración de aproximadamente 50 mg/ml. Las soluciones reconstituidas son claras, incoloras o amarillo pálido.

Cuando se utiliza MERREM® I.V. para infusión intravenosa puede reconstituirse directamente con agua inyectable estéril o con una solución para infusión compatible y luego diluirse con la misma solución para infusión compatible.

MERREM® I.V. no debe mezclarse con soluciones que contengan otros medicamentos.

Se recomienda utilizar soluciones recién preparadas de MERREM® I.V. para la inyección o infusión intravenosas; sin embargo, las soluciones reconstituidas de MERREM® I.V. conservan una potencia satisfactoria a temperatura ambiente (hasta 30°C) o en refrigeración (4°C), i no se administra todo el producto deséchese el sobrante. Con aguja y jeringa esterilizadas introduzca el diluyente en el frasco ampula, agítelo y está listo para su aplicación, en bolo o para dilución para infusión.

No se administre si la solución no es transparente si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

Todos los frascos ampula son para una sola administración.

Para la reconstitución y administración, debe emplearse una técnica aséptica convencional.

Las soluciones de meropenem no deben ser congeladas.

14.1. ANEXO 2 ACUERDO DE LA COFEPRIS

SECRETARIA DE SALUD

ACUERDO por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.

JOSE ANGEL CORDOVA VILLALOBOS, Secretario de Salud, con fundamento en lo dispuesto por los artículos 73, fracción XVI, base 2a. de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 3, fracción XVII, 13, inciso A, fracción X, 134 fracción II, 139 fracción VIII, 147, 181, 226 y 227 de la Ley General de Salud; 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 28, 29 y 30 del Reglamento de Insumos para la Salud; 6 y 7 fracción XVI del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; y

CONSIDERANDO

Que el Estado tiene la obligación de dictar las medidas de carácter general tendientes a garantizar el derecho a la protección de la salud, dentro de las que se encuentran, aquéllas orientadas a evitar la exposición de la población a riesgos sanitarios;

Que la epidemia de influenza A(H1N1), ha resaltado la gravedad de las consecuencias de la autoprescripción con antibióticos en nuestro país;

Que en muchos de los casos de influenza se complicaron debido a un diagnóstico médico tardío, causado en parte porque una gran proporción de los pacientes acudieron primeramente a las farmacias buscando resolver sus síntomas y allí recibieron antibióticos sin receta médica, los cuales son inútiles para infecciones virales como la influenza;

Que los antibióticos son considerados como un bien público global. Consecuentemente, la Organización Mundial de la Salud ha instado a cada uno de los países miembros a emprender una estrategia nacional para mejorar el uso de antibióticos y contener la resistencia bacteriana, sugiriendo diversas acciones educativas, regulatorias y de gestión;

Que en México, los antibióticos se encuentran entre los medicamentos que más se consumen, representando el segundo lugar en ventas de farmacias a nivel nacional. Algunos de los problemas que se relacionan con este alto consumo son: la autoprescripción de antibióticos y su dispensación inapropiada en farmacias;

Que entre un 70% y 80% de las recomendaciones que los empleados de farmacias dan a sus clientes con cuadros de infecciones respiratorias y diarreas agudas, incluyen antibióticos prescritos de forma inadecuada en tipo, dosis y tiempo de prescripción y sin tomar en consideración la naturaleza del padecimiento;

Que para destacar las consecuencias de este elevado consumo de antibióticos en el país, es importante mencionar que el mayor número de reportes de reacciones adversas a medicamentos, 40% en la población mexicana, se atribuyen al consumo de antibióticos;

Que de igual forma la creciente resistencia bacteriana en patógenos causantes de infecciones comunitarias e intra-hospitalarias, se ha documentado ampliamente en la literatura científica en México, por ejemplo: redes regionales de vigilancia epidemiológica estiman que, la tasa nacional de resistencia a penicilina del streptococcus pneumoniae, bacteria causante de infecciones comunitarias graves como neumonía y meningitis, es de alrededor de 55%, cifra superior a otros países de Latinoamérica como: Argentina y Brasil. Muchos gérmenes intrahospitalarios son multiresistentes a antibióticos poniendo en peligro la vida de pacientes internados que ingresan por cualquier causa y que son infectados por dichos gérmenes;

Que diversas investigaciones concluyen que entre el 40 y el 60% de los antibióticos se venden sin receta médica;

Que es importante que los antibióticos se suministren sólo bajo prescripción médica, a fin de evitar la autoprescripción y la generación de cepas bacterianas resistentes a la efectividad de los medicamentos;

Que partiendo de la base de que, la protección de la salud es un derecho humano garantizado por la Constitución, en donde la sociedad y el Estado tienen la obligación de velar por la protección de dicho derecho, tomando en consideración que la autoprescripción de antibióticos constituye un problema de salud pública;

Que en este orden de ideas y, a efecto de implementar las medidas de protección y control del brote de influenza A (H1N1) y otras reacciones adversas que genera la auto prescripción de antibióticos en nuestro país, es necesario se emita un acuerdo que permita implementar lo dispuesto por ley para que únicamente se administren antibióticos cuando éstos sean prescritos mediante receta emitida por los profesionales de la salud autorizados por ley, a fin de controlar su uso y abuso y limitar las consecuencias negativas de una prescripción inadecuada y contribuir a preservar la salud de los mexicanos, he tenido a bien expedir el siguiente:

**ACUERDO POR EL QUE SE DETERMINAN LOS LINEAMIENTOS A LOS QUE
ESTARA SUJETA LA VENTA Y DISPENSACION DE ANTIBIOTICOS**

PRIMERO.- Para efectos de lo dispuesto en los artículos 226 fracción IV y último párrafo y, 227 de la Ley General de Salud, la venta y dispensación de antibióticos deberá llevarse a cabo única y exclusivamente contra la exhibición de la receta médica correspondiente, la cual deberá elaborarse de conformidad con lo dispuesto en los artículos 31 y 32 del Reglamento de Insumos para la Salud, conforme a lo siguiente:

I.- Cuando se trate de medicamentos genéricos deberá anotar la denominación genérica y, si lo desea, podrá indicar la denominación distintiva de su preferencia;

II.- En los demás casos podrá expresar la denominación distintiva o conjuntamente las denominaciones genérica y distintiva, y

III.- La prescripción en las instituciones públicas se ajustará a lo que en cada una de ella se señale debiéndose utilizar en todos los casos únicamente las denominaciones genéricas de los antibióticos incluidos en el cuadro básico de insumos para el primer nivel de atención o en el catálogo de insumos para el segundo y tercer nivel. Por excepción, y con la autorización que corresponda, podrán prescribirse otros antibióticos.

Lo anterior con independencia de que se deberán observar las demás disposiciones aplicables.

SEGUNDO.- A efecto de garantizar lo dispuesto en el párrafo anterior, todo establecimiento que venda o dispense antibióticos al menudeo a usuarios y al público en general, deberá:

- I. Llevar un registro en el que se asienten todos y cada uno de los siguientes datos:
 - a. la fecha de adquisición
 - b. la fecha de venta, dispensación o desechamiento del antibiótico
 - c. la denominación distintiva del antibiótico del que se trate y/o denominación genérica en caso necesario
 - d. la presentación del antibiótico
 - e. la cantidad adquirida, vendida, dispensada o desechada
 - f. nombre del que prescribe la receta, número de cédula profesional y domicilio, esto aplicará cuando no sea retenida la receta, en caso de retención de la misma, puede prescindirse de estos tres datos pero deberá hacerse referencia a la receta retenida, mediante un número consecutivo que correlacione el registro y la receta respectiva.
- II. Toda receta retenida y su registro correspondiente deberán conservarse por un periodo de 365 días naturales.
- III. Cada vez que se surta el antibiótico, deberá sellarse la receta indicando en ella la cantidad vendida y la fecha de la venta. Al momento de agotarse la cantidad de antibiótico prescrita, deberá retenerse la receta por el establecimiento, y
- IV. La receta deberá surtirse únicamente dentro del tiempo de duración del tratamiento indicado como lo ordena el artículo 30 del Reglamento de Insumos para la Salud.

TERCERO.- La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, publicará y mantendrá actualizada la lista de antibióticos por denominación genérica, o distintiva y genérica correspondiente, que estarán sujetos a este control, para consulta pública en su portal electrónico de Internet.

CUARTO.- Se instruye a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, para que en coordinación con las autoridades sanitarias de las entidades federativas y en el ámbito de sus respectivas competencias, lleven a cabo la vigilancia de las disposiciones previstas en el presente Acuerdo.

TRANSITORIO

UNICO. El presente Acuerdo entrará en vigor 90 días después de su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

En México, Distrito Federal, a los diecisiete días del mes de mayo de dos mil diez.- El Secretario de Salud,
José Angel Córdova Villalobos.- Rúbrica.