



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

***"INFECCIONES NO COMPLICADAS DE PIEL Y TEJIDOS  
BLANDOS, ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD,  
TRATAMIENTO COMPARATIVO ENTRE DOS FORMAS  
FARMACÉUTICAS DE DICLOXACILINA ORAL. REPORTE  
PRELIMINAR"***

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

PRESENTA:

**DRA. DAYANA ELENA COBOS LLADÓ**

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARÍA IVONNE ARELLANO MENDOZA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DRA. MARÍA IVONNE ARELLANO MENDOZA



CD. DE MÉXICO, JULIO 2016.



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.

## TÍTULO

***“INFECCIONES NO COMPLICADAS DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS,  
ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD, TRATAMIENTO COMPARATIVO ENTRE  
DOS FORMAS FARMACÉUTICAS DE DICLOXACILINA ORAL. REPORTE  
PRELIMINAR”***

---

Dr. Lino Eduardo Cardiel Marmolejo  
Director de Educación y Capacitación en Salud  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

---

Dra. María Ivonne Arellano Mendoza  
Profesor Titular y Jefa del Servicio de Dermatología  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

---

Dra. Rosa María Ponce Olivera  
Coordinadora de Enseñanza del Servicio de Dermatología  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

**AUTOR DE TESIS**

**DRA. DAYANA ELENA COBOS LLADÓ**

**TUTOR DE TESIS**

**DRA. MARÍA IVONNE ARELLANO MENDOZA**

Profesor Titular y Jefa del Servicio de Dermatología  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

**COTUTOR DE TESIS**

**DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA**

Coordinadora de Enseñanza del Servicio de Dermatología  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

## DEDICATORIA

A David

A mis padres

A mis hermanas y hermano

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Ivonne Arellano por la ayuda y el apoyo incondicional que me brindó para la realización de este proyecto, así como la influencia positiva que ejerció para mi desarrollo académico y profesional como dermatóloga.

A la Dra. Rosa María Ponce por contribuir en mi formación como subespecialista.

A todos mis maestros por sus valiosas enseñanzas, incluyendo al Dr. Enrique Peyro, al Dr. Jorge Cazarín, al Dr. Antonio Sanabria, a la Dra. Griselda Montes de Oca, a la Dra. Susana Canalizo, a la Dra. Amelia Peniche, al Dr. Leonel Fierro, al Dr. Andrés Tirado y a la Dra. Paula Torres.

A la Dra. Patricia Mercadillo y al Dr. Luis Miguel Moreno, quienes contribuyeron a mi formación en dermatopatología.

Al Maestro Alejandro Bonifaz por sus entretenidas cátedras de micología, por sembrar en mí las bases para desarrollar publicaciones y motivarme a escribir.

A mis invaluable amigos con los que compartí esta etapa de mi vida:

Myri, Adri, Charlie, Pili y Majo.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN ESTRUCTURADO</b> .....	10
-----------------------------------	----

### **PARTE I. MARCO TEÓRICO**

1. Generalidades.....	13
2. Etiología.....	14
3. Factores de riesgo.....	15
4. Patogenia.....	16
5. Clasificación.....	17
6. Entidades clínicas.....	18
7. Diagnóstico.....	18
8. Tratamiento.....	19
9. Farmacología del compuesto.....	20
9.1 Farmacocinética.....	21
9.2 Parámetros farmacocinéticos de dicloxacilina cápsulas de liberación inmediata y tabletas de liberación modificada.....	22
9.3 Farmacodinamia.....	25
9.4 Indicaciones.....	27
9.5 Contraindicaciones.....	27
9.6 Eventos adversos medicamentosos.....	27
9.7 Interacciones medicamentosas.....	27
9.8 Contraindicaciones.....	28
9.9 Precauciones generales.....	28
9.10 Restricciones de uso durante el embarazo y lactancia.....	28
9.11 Reacciones secundarias y adversas.....	29
9.12 Interacciones medicamentosas y de otro género.....	29
9.13 Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad.....	29
9.14 Dosis y vías de administración.....	29
9.15 Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental.....	30
9.16 Recomendaciones sobre almacenamiento.....	30

## **PARTE II. MATERIAL Y MÉTODO**

1. Planteamiento del problema.....	31
2. Justificación.....	31
3. Objetivos.....	32
3.1 Objetivo General.....	32
3.2 Objetivos Secundarios.....	32
4. Hipótesis.....	32
4.1 Hipótesis de nulidad.....	32
4.2 Hipótesis alterna.....	32
5. Metodología.....	33
5.1 Tipo de diseño del estudio.....	33
5.2 Población y tamaño de la muestra.....	33
5.3 Criterios de selección, de inclusión, de no inclusión y de retiro.....	34
5.4 Definición operativa de las variables y unidades de medición.....	37
5.5 Procedimiento.....	38
6. Análisis estadístico.....	41
7. Aspectos éticos.....	42
8. Relevancia y expectativas.....	42
9. Recursos disponibles.....	42
10. Conflicto de intereses.....	43
11. Resultados.....	43
12. Discusión.....	47
13. Conclusión.....	47

## **PARTE III. REFERENCIAS.....49**

## **PARTE IV. ANEXOS**

Anexo 1. Criterios de selección.....	52
Anexo 2. Criterios de inclusión.....	52
Anexo 3. Criterios de no inclusión.....	53
Anexo 4. Criterios de retiro del estudio.....	53
Anexo 5. Carta de consentimiento informado.....	54



Anexo 6. Formato de reporte de caso.....	59
Anexo 7. Oficio de aprobación del protocolo por la Dirección de Investigación....	62
Anexo 8. Oficio de aprobación del protocolo por la Comisión de Ética.....	63
Anexo 9. Oficio de aprobación del consentimiento informado por la Comisión de Investigación.....	64

## ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos.....	22
Tabla 2. Diagnósticos iniciales y finales.....	44
Tabla 3. Factores predisponentes.....	45
Tabla 4. Manifestaciones clínicas.....	45
Gráfico 1. Farmacocinética comparada entre dicloxacilina LI Vs LM.....	24
Gráfico 2. Actividades a realizar durante el procedimiento.....	40
Gráfico 3. Diagrama de flujo de la evaluación de la eficacia y seguridad.....	41
Gráfico 4. Glucemia al inicio y al final del tratamiento.....	46

## **RESUMEN ESTRUCTURADO**

### **ANTECEDENTES**

Las infecciones de la piel y tejidos blandos comprenden un grupo diverso de infecciones anatómica y etiológicamente distintas; sin embargo, la mayoría son causadas por *S.aureus* y *S.pyogenes*, manifestándose clínicamente con la presencia de eritema, edema, hipertermia y dolor. Se estima que del 70 al 75% de los casos son candidatos a tratamiento ambulatorio, siendo el de primera elección la dicloxacilina.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Para los pacientes es difícil llevar el tratamiento tal como se les prescribió, sobre todo cuando la medicación es por vía oral y de dosis repetidas en el curso del día con intervalos de 6 horas entre cada toma. Generalmente los pacientes cambian el esquema de administración y la toma del medicamento lo asocian con los periodos de ingesta alimentaria, resultando en solamente 3 tomas al día en lugar de las cuatro prescritas. Estas acciones traen como consecuencia la falla terapéutica por antibiótico insuficiente, recidiva del padecimiento y la resistencia bacteriana a los antimicrobianos, ya que aunado, está la práctica de abandonar el antibiótico justo al momento de comenzar con la mejoría clínica, con lo que se reduce el número de días de tratamiento.

### **JUSTIFICACIÓN**

En la actualidad no existen estudios comparativos entre dos formas farmacéuticas de dicloxacilina (cápsulas de 500 mg de liberación inmediata y tabletas de 1 g de

liberación modificada), lo cual sería útil para valorar si existen o no diferencias en cuanto a la eficacia y seguridad entre ambos tratamientos.

## **HIPÓTESIS**

No existirán diferencias entre dos formas farmacéuticas de dicloxacilina, en cuanto a la eficacia clínica, bacteriológica y de tolerabilidad, en pacientes con infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos adquiridas en la comunidad.

## **OBJETIVO**

Comparar la eficacia terapéutica entre dos formas farmacéuticas de dicloxacilina, en cápsulas de 500 mg Posipen® de liberación inmediata y en tabletas de 1 g de liberación modificada (prolongada o controlada), en el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos no complicadas adquiridas en la comunidad.

## **METODOLOGÍA**

Es un estudio clínico fase III, prospectivo, longitudinal, simple ciego, aleatorizado, secuencial, comparativo de eficacia y seguridad entre dos formas farmacéuticas de dicloxacilina. Al final del estudio se pretende incluir a un total de 80 pacientes adultos, que presenten lesiones cutáneas con sospecha de infección de piel y/o tejidos blandos, no complicada, adquirida en la comunidad y probablemente de origen bacteriano. Mediante tabla de aleatorización, los pacientes seleccionados y que cumplieron con los criterios de inclusión, fueron asignados a uno u otro grupo de tratamiento, dividiéndose de la siguiente manera: el Grupo A recibió dicloxacilina cápsulas de 500 mg de liberación inmediata, 1 cápsula cada 6 horas durante 10 días. Mientras que el Grupo B recibió dicloxacilina tabletas de 1 g de

liberación modificada, 1 tableta cada 12 horas durante 10 días.

## **RESULTADOS**

Hasta el momento del corte estadístico se han ingresado 50 pacientes, de los cuales 23 pertenecen al grupo "A" y 27 al grupo "B". La respuesta al tratamiento para la remisión de la infección fue de 17/23 pacientes en el grupo "A", de los cuales se excluyeron 5 pacientes; y para el grupo "B" fue de 24/27, de los cuales se excluyeron 3 pacientes. Al realizar el cálculo del valor de  $\chi^2$  para  $1G_L$  fue de 0.7571, valor no significativo ( $p = 0.5392$ ), con lo cual se equiparan los tratamientos en cuanto a eficacia, hasta el momento del corte. Se reportaron algunos eventos adversos, todos de intensidad leve, sin requerir la suspensión del tratamiento ni el retiro del paciente del estudio. Para el grupo "A" hubo 8 menciones de efectos secundarios, entre ellos náusea, dolor abdominal y reflujo. En el "B" se notificaron 8 efectos secundarios, refiriendo mareo leve, flatulencia y dolor abdominal.

## **CONCLUSIÓN**

Hasta el paciente 50, no se han observado diferencias significativas entre ambos grupos, postulándose los dos tipos de tratamientos como opciones efectivas y seguras para el tratamiento de las infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos.

**Palabras clave:** dicloxacilina, acción prolongada, infecciones de piel y tejidos blandos.

## PARTE I. MARCO TEÓRICO

### 1. GENERALIDADES

Las infecciones de la piel y tejidos blandos subyacentes, conocidas de manera global como piodermias, comprenden un grupo diverso de infecciones anatómica y etiológicamente distintas, que van desde una infección leve autolimitada como el impétigo, hasta una infección potencialmente mortal como la fascitis necrotizante.

Pese a que estas infecciones varían en su etiología, presentación clínica y gravedad, la mayoría son causadas principalmente por *S.aureus* y *S.pyogenes*, manifestándose clínicamente con la presencia de eritema, edema, hipertermia y dolor.<sup>1</sup>

En cuanto a la epidemiología, en Canadá se reportan cerca de 24.6 casos por cada 1000 personas por año<sup>1</sup>; cifras muy similares se calculan para Estados Unidos, reportando 23 casos por cada 1000 personas por año, con aumento gradual en grupos de mayor edad, llegando hasta 46 casos en pacientes mayores de 80 años de edad<sup>2</sup>. Mientras que en el Reino Unido se estiman 176 casos de infecciones de piel y tejidos blandos por cada 100,000 habitantes.<sup>3</sup>

Se considera que del 7 al 10% de los pacientes hospitalizados presentarán algún tipo de piodermia, siendo más frecuente en hombres hasta en un 60-70% y de los 45-65 años.<sup>1</sup>

La localización más frecuente se reporta en las piernas y en general estas infecciones presentan una tasa baja de complicaciones, siendo de importancia la linfangitis secundaria en el 1.6% de los casos y los casos que evolucionan a fascitis necrotizante en el 0.4%. Con respecto al tratamiento, se estima que la mayoría de los casos (70-75%) son candidatos a tratamiento ambulatorio, siendo el de primera elección la dicloxacilina.<sup>1</sup>

## 2. ETIOLOGÍA

Se describen como agentes etiológicos principalmente a microorganismos Gram positivos, tales como el *S. aureus*, *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico del grupo A (*S.pyogenes*) y grupo B (*S.agalactiae*), *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecalis*, entre otros; y algunos Gram negativos como *Pseudomona sp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *H. Influenzae*, *Mycobacterium sp.*, *Vibrio sp.*, *Aeromona sp.*, *Proteus sp.*, *Clostridium sp.*<sup>1,4-6</sup>

*S.aureus* se divide en sensible a meticilina (MSSA) y resistente a meticilina (MRSA), éste a su vez se divide en CA-MRSA (adquirido en la comunidad) y en HA-MRSA (adquirido en el hospital). El CA-MRSA es el más frecuente (75%), siendo los grupos de riesgo pacientes jóvenes, personas que practican relaciones sexuales hombre-hombre, pertenecientes a equipos deportivos, presos o consumidores de drogas intravenosas; y en el caso del HA-MRSA, como su nombre lo indica, afecta a pacientes hospitalizados y personal del área de la salud.<sup>1,4</sup>

*S. aureus* produce toxinas (endotoxinas y enterotoxinas), que actúan como superantígenos, estimulando a los linfocitos T con la consecuente liberación de citocinas. También se le han atribuido la producción de factores de virulencia como el PVL (panton valentin leucocidina) que libera IL-8 y leucotrienos, destruyendo a los leucocitos y ocasionando necrosis de los tejidos.<sup>4</sup>

Por su parte, *Streptococcus* produce exotoxinas (Spe A, B y C) que también actúan como superantígenos, estimulan a los linfocitos T con la producción de citocinas proinflamatorias, ocasionando falla orgánica múltiple y choque tóxico.<sup>4</sup>

Otro de los factores de virulencia de *Streptococcus sp.*, sobre todo de *S.pyogenes*, es la Proteína M, que tiene una función antifagocítica, ya que al unirse con el fibrinógeno, inhibe la vía del complemento alterna, ocasionando destrucción de los polimorfonucleares y daño endotelial.<sup>4,7</sup>

También se han mencionado enzimas que potencian la virulencia y agresividad de estos patógenos, tales como la hialuronidasa, estreptoquinasa y algunos tipos de DNAasas, contribuyendo a la capacidad del microorganismo para difundir a través de los planos del tejido, con mayor profundidad y destrucción.<sup>4</sup>

### **3. FACTORES DE RIESGO**

Es de suma importancia indagar acerca de los factores de riesgo o factores predisponentes del paciente, porque de ello dependerá el poder realizar una presunción del agente etiológico, el curso que tendrá la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento; ya que no es la misma evolución y la misma respuesta en un paciente joven sin comorbilidades, que en un paciente anciano o con enfermedades concomitantes como diabetes mellitus o algún otra enfermedad crónica, o con polifarmacia pudiendo alterar la absorción, metabolismo y biodisponibilidad del fármaco usado como tratamiento.<sup>1,8</sup>

Algunos de estos factores de riesgo son algún tipo de daño en la epidermis, que ocasione una solución de continuidad (heridas, rasguños, traumatismos), que pudiera ser la puerta de entrada para los patógenos; mala higiene o hacinamiento; comorbilidades como diabetes mellitus, cirrosis, enfermedad renal, inmunosupresión, desnutrición, obesidad, alteraciones en la circulación (estasis venosa, insuficiencia venosa periférica, linfedema).<sup>4,8,9</sup>



#### 4. PATOGENIA

Se consideran 3 vías a través de las cuales se puede adquirir la infección:

- Por entrada directa
- Por contigüidad
- Por vía hematológica<sup>1</sup>

Siendo la más frecuente la entrada directa y en los casos más grave la vía hematológica. La secuencia es la siguiente:

- 1) Alteración de la barrera epidérmica, con alteración en la barrera física (pH de la piel, manto ácido y capa de lípidos) y en la microbiota (flora habitual).
- 2) Las bacterias penetran en los tejidos, alcanzando diferentes niveles, por lo que dependiendo del nivel de profundidad que alcance, va a ser la entidad clínica que se presente, por ejemplo impétigo si es una infección solo en epidermis o hasta una celulitis si alcanza tejidos más profundos.
- 3) Posteriormente ocurre la colonización y reproducción de las bacterias, con lo que ya se manifiestan los datos clínicos y sintomáticos de infección (eritema, aumento de volumen, calor local, dolor, etc). En este punto las bacterias están produciendo endotoxinas y exotoxinas y expresando factores de virulencia para adherirse a las células del huésped, evadiendo la respuesta inmune, y de esta forma poder invadir y causar daño a los tejidos. El grado de daño a los tejidos va a depender del estado inmune del paciente, de los factores de riesgo ya mencionados y de las comorbilidades.<sup>1</sup>

## 5. CLASIFICACIÓN

Existen diferentes clasificaciones para las infecciones de piel y tejidos blandos, pudiendo dividirse por el tiempo de evolución en aguda (menos de 6 semanas) y crónica (más de 6 semanas), por su extensión en localizada y difusa, por la presencia de muerte del tejido en necrotizante y no necrotizante, por su origen en primaria y secundaria, por su severidad en leve, moderada y severa, y por la presencia de otros factores que dificulten el manejo y la evolución en complicada y no complicada.<sup>10</sup>

En la Guía de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*), se propone la siguiente clasificación para las infecciones de piel y tejidos blandos:

- 1) Infecciones no complicadas: impétigo, erisipela y celulitis
- 2) Infecciones necrotizantes
- 3) Infecciones asociadas a mordeduras o contacto animal
- 4) Infecciones en sitios quirúrgicos
- 5) Infecciones en inmunocomprometidos<sup>11</sup>

En esta misma guía se utiliza otra clasificación, que es aún más usada que la anterior, dividiéndolas en infecciones purulentas: abscesos, furúnculo, carbunco, quiste epidermoide infectado; y en infecciones no purulentas: celulitis, erisipela, fascitis necrotizante.<sup>12</sup>

Otra de las clasificaciones que es importante mencionar, es la clasificación de Eron, la cual tiene como objetivo evaluar a los pacientes con rapidez, para indicar el tratamiento más adecuado de forma oportuna. Esta clasificación divide a los pacientes en 4 clases o grupos de la siguiente manera:

- Clase 1: pacientes sin alteraciones sistémicas ni comorbilidades.  
Tratamiento ambulatorio vía oral, drenaje.

- Clase 2: pacientes con o sin alteración sistémica, pero con comorbilidades. Tratamiento ambulatorio vía oral o intravenoso, valorar hospitalización de corta estancia.
- Clase 3: pacientes con alteraciones sistémicas importantes. Tratamiento intravenoso en hospitalización.
- Clase 4: pacientes con sepsis y riesgo de muerte. Tratamiento urgente, intravenoso, en Unidad de Cuidados Intensivos, valorar tratamiento quirúrgico concomitante.<sup>6,11</sup>

## **6. ENTIDADES CLÍNICAS**

Como se mencionó al principio, las infecciones de piel y tejidos blandos, incluyen una gran variedad de entidades clínicas, de acuerdo al tejido que estén afectando, desde los estratos más superficiales a los más profundos. Tomando en cuenta esto las podemos dividir en:

- Infecciones limitadas a la epidermis: impétigo, foliculitis.
- Infecciones que abarcan hasta dermis: abscesos, furunculosis, carbunco, ectima, hidrosadenitis, erisipela y celulitis.
- Infecciones que llegan hasta tejido celular subcutáneo (incluso hasta la fascia o músculo): fascitis necrotizante, gangrena.<sup>8</sup>

## **7. DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de estas infecciones es clínico, manifestándose como una lesión en la piel y tejidos blandos subyacentes, acompañada de la tétrada característica: edema, eritema, calor y dolor. Además de tomar en consideración la topografía, morfología y profundidad de la lesión para clasificarla en la entidad

correspondiente. El síntoma que puede estar presente y que aumenta la sospecha de una infección es la fiebre.<sup>1,10</sup>

Dentro de los estudios complementarios se pueden solicitar exámenes de laboratorios, incluyendo biometría hemática, química sanguínea (con glucosa, pruebas de función renal y hepática, electrolitos séricos) y en caso de infecciones severas o con afección sistémica, reactantes de fase aguda como VSG y PCR. Sin embargo, en pacientes ambulatorios, no se recomienda la realización de estos estudios de rutina, sólo en casos seleccionados. Las pruebas serológicas para *Streptococcus sp.* no se recomiendan, debido a la poca correlación que hay entre los títulos de un evento agudo y una fase de convalecencia.<sup>5,10</sup>

En relación a los estudios microbiológicos, se encuentra el cultivo de secreción, mismo que tampoco se recomienda como una práctica de rutina en pacientes ambulatorios, pero sí en pacientes con infecciones complicadas o que se encuentran en hospitalización, con inmunodepresión, con una enfermedad grave, o que presenten recidiva de la infección o fracaso al tratamiento, con la finalidad de enfocar el tratamiento específicamente para el patógeno aislado y de acorde a la sensibilidad de los antibióticos, garantizando el tratamiento óptimo para el paciente. También se menciona la toma de hemocultivos, pero éstos se reservan sólo para casos graves, con evidencia de toxicidad sistémica y fiebre persistente.<sup>5,10</sup>

## **8. TRATAMIENTO**

En la última actualización de las Guías de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*), publicada en el 2014, se propone como primera línea de tratamiento a la dicloxacilina, para los casos de impétigo, ya sea por *Staphylococcus* o

*Streptococcus*. La dosis recomendada es de 250 mg de dicloxacilina vía oral 4 veces al día durante 10 a 14 días. Otras opciones vía oral son la cefalexina, eritromicina, clindamicina, amoxicilina/clavulanato; y vía tópica retapamulina ungüento y mupirocina ungüento.<sup>12</sup>

En el caso de las infecciones de tejidos blandos causadas por *Staphylococcus MSSA* también menciona a la dicloxacilina como una opción terapéutica a dosis de 500 mg vía oral cuatro veces al día durante 10 a 14 días. Otros antibióticos que se pueden emplear son la oxacilina, cefazolina, clindamicina, cefalexina, doxiciclina o minociclina y trimetoprim/sulfametoxazol.<sup>12</sup>

Para las infecciones ocasionadas por *Staphylococcus MRSA* se proponen otros antibióticos como vancomicina, linezolid, daptomicina, ceftazolina, doxiciclina o minociclina y trimetoprim/sulfametoxazol.<sup>12</sup>

Y para las infecciones de tejidos blandos por *Streptococcus* se plantea el uso de penicilina por vía intramuscular o intravenosa de 2 a 4 millones de UI c/6 horas. Considerando como alternativas el uso de clindamicina, nafcilina, ceftazolina, penicilina VK, cefalexina.<sup>12</sup>

El tratamiento quirúrgico coadyuvante se reserva para casos de abscesos, en los cuales se puede realizar drenaje del material purulento; o tratamientos más radicales y agresivos como desbridamiento y lavado quirúrgico en el caso de fascitis necrotizante y gangrena, o incluso hasta amputaciones.<sup>5,11,12</sup>

## **9. FARMACOLOGÍA DEL COMPUESTO**

Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, como la dicloxacilina, poseen principalmente actividad bactericida; la dicloxacilina se acopla a las proteínas de unión a la

penicilina (PBPs, por sus iniciales en inglés) e inhibe la tercera etapa (final) de la síntesis de la pared celular bacteriana.

Las PBPs están localizadas dentro de la pared celular bacteriana, son responsables de varias etapas en la síntesis de la pared celular y se encuentran en cantidades de varios cientos a miles de moléculas por célula bacteriana.

Las PBPs varían entre las diferentes especies bacterianas, por lo que la actividad intrínseca de la dicloxacilina, como la de otras penicilinas, contra microorganismos particulares, depende de su capacidad de entrar a la bacteria, unirse a sus PBPs, e interferir con la síntesis de la pared celular que finalmente provocará la lisis celular. La dicloxacilina posee cadenas laterales, lo que le confiere resistencia a la destrucción mediada por  $\beta$ -lactamasas.<sup>13</sup>

### **9.1 Farmacocinética**

La dicloxacilina es un antibiótico perteneciente al grupo de los isoxazólicos, es estable en medio ácido y se absorbe rápido aunque de forma incompleta, con una biodisponibilidad de 50-85%, después de su administración por vía oral. Se considera la más activa de las sales isoxazólicas, pero su absorción es reducida ante la presencia de alimento.

Posterior a la administración oral en una dosis de 500 mg se alcanza una  $C_{m\acute{a}x}$  10-18  $\mu\text{g/mL}$ , y con 2g de dicloxacilina una  $C_{m\acute{a}x}$  de 47-91  $\mu\text{g/mL}$  en 0.6-1.6 horas, ejerciendo su acción bactericida durante la multiplicación activa.

Se une a proteínas plasmáticas  $95.8 \pm 0.2\%$ , con un volumen de distribución de  $0.086 + 0.017 \text{ L/kg}$ . Hay una pequeña difusión hacia LCR, la cual aumenta cuando hay inflamación de las meninges; se pueden lograr concentraciones terapéuticas

en pleura, líquido sinovial y hueso. Cruza la barrera placentaria y es excretada por la leche materna.

El metabolismo de la dicloxacilina es limitado y sus metabolitos son excretados a través de la orina por filtración glomerular y secreción tubular renal.

El 50% de la dosis por vía oral es excretada por la orina, y una pequeña cantidad por la bilis. La vida media es de  $0.70 + 0.07$  horas en sujetos sanos.

## 9.2 Parámetros farmacocinéticos de dicloxacilina cápsulas de liberación inmediata y tabletas de liberación modificada

En la siguiente tabla se detallan las diferencias farmacocinéticas entre las dos formas farmacéuticas de dicloxacilina.

Parámetros	Cápsulas	Tabletas
Concentración	500 mg	1000 mg
C <sub>máx</sub>	5.5-20.28 µg/MI	2.13-21.19 µg/MI
T <sub>máx</sub>	0.6-1.6 h	0.80-3.10 h
T <sub>1/2</sub>	0.32-2.88 h	1.47-2.34 h

**Tabla 1.** Parámetros farmacocinéticos

En un estudio de farmacocinética recientemente realizado [Dr. Miguel Lujan 2012, Centro de Estudios de Bioequivalencia], encontramos que el *staphylococcus aureus* sensible a meticilina respondió adecuadamente a la dicloxacilina, mientras que el *streptococcus neumonie* no respondió en lo absoluto. La CMI de la dicloxacilina varió entre 0.05 a 0.8 µg/mL, con un promedio de 0.27 µg/mL y la relación ABC/CMI para ambos medicamentos en la dosis inicial (primera dosis) fue de 142.11 para el medicamento en cápsulas "A" (LI), y 130.44 para el medicamento en tabletas "B" (LM), asimismo la relación C<sub>máx</sub>/CMI fue de 61.88

para el medicamento "A" en la dosis inicial y de 42.25 para el medicamento "B". En el estado estable la relación ABC/CMI fue de 128.22 para el medicamento "A" y 121.14 para el medicamento "B", asimismo la relación  $C_{m\acute{a}x}/CMI$  fue en el estado estable de 47.81 para el medicamento "A" y 43.18 para el medicamento "B", lo que sugiere un efecto antibi3tico similar entre ambos medicamentos y semejante a la dosis inicial.

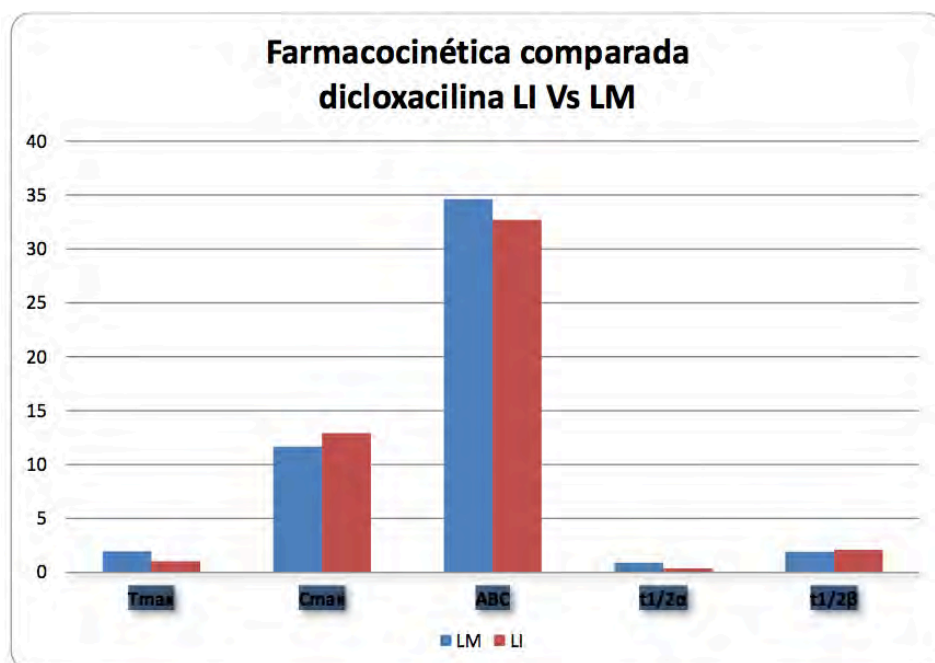
### **Liberaci3n sostenida o Liberaci3n controlada**

La forma de liberaci3n que interesa en el presente estudio es el medicamento que contiene dos sistemas, uno de liberaci3n inmediata y otro que se libera posteriormente y que se llaman formulaciones de acci3n repetida.

De hecho, el medicamento de prueba presenta una ABC tanto de 0 a t como de 0 a  $\infty$  que es bioequivalente entre los productos probados, tanto con la dosis inicial, como durante el estado estable. Aunque el  $C_{m\acute{a}x}$  del producto de prueba es menor que el producto de liberaci3n inmediata, lo que sugiere que la liberaci3n inicial del producto de prueba (1 g cada 12 horas), aunque es parecida al de referencia (500 mg) no alcanza niveles plasmáticos semejantes, de hecho en este parámetro farmacocinético no son bioequivalentes. Aunque esto no modifica el efecto antimicrobiano del producto de prueba (1 g cada 12 horas), ya que este es similar al observado con el medicamento de referencia (500 mg cada 6 horas). Asimismo, en estado estable (despu3s de 9 dosis de el medicamento "A", 500 mg cada 6 horas o de 5 dosis del medicamento "B", 1g cada 12 horas) observamos que desde el punto de vista farmacocinético y farmacodinámico, al evaluar la inhibici3n bacteriana, son semejantes ambos productos. Se debe seÑalar que la comparaci3n de la concentraci3n plasmática del tiempo 0 es igual a la que se



observa en el tiempo 48 horas, ambos presentan una concentración plasmática de cero. Asimismo, al comparar la inhibición bacteriana si encontramos evidencia de posible acumulación o de un efecto postantibiótico. Efecto que se confirma al cuantificar los niveles de inhibición bacteriana en el estado estable, ya que únicamente se administró una sola dosis 48 horas después de la administración continua de ambos medicamentos y no se administró más medicamento de manera posterior, lo que sugiere que la posible permanencia del efecto inhibitorio sobre SAMS es un efecto farmacodinámico, aunque esto se observa solo con cuatro sujetos, por lo que es necesario realizar un estudio más grande para confirmar este posible efecto postantibiótico, ya que los niveles plasmáticos disminuyeron de manera muy importante. Aunque es posible que la sensibilidad de esta cepa a dicloxacilina responda a concentraciones muy bajas del antibiótico. Hay que recordar que el CMI de la dicloxacilina para esta cepa varía de 0.05 a 0.8 pg/mL. Cabe resaltar las diferencias entre dicloxacilina capsulas 500 mg y tabletas 1 g, evidentes en la siguiente gráfica.



**Gráfico 1.** Farmacocinética comparada entre dicloxacilina LI Vs LM

Para la tableta de liberación prolongada, el tiempo para alcanzar la concentración máxima es ligeramente mayor, la concentración máxima es menor, el área bajo la curva es mayor y la vida media de absorción es menor. La vida media de eliminación es independiente de la forma farmacéutica y por lo tanto los datos encontrados son prácticamente iguales. Como era de esperar para una forma farmacéutica de liberación modificada; los parámetros farmacocinéticos encontrados le dan un perfil cinético compatible con la liberación prolongada, además de mantener niveles superiores a la CMI promedio.

### **9.3 Farmacodinamia<sup>14</sup>**

Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos son bactericidas, y actúan inhibiendo la síntesis de la barrera de peptidoglicanos de la pared celular bacteriana. La barrera de peptidoglicanos es importante para la integridad estructural de la pared celular, especialmente para los microorganismos Gram positivos. El paso final de la síntesis de los peptidoglicanos, la transpeptidación, se facilita por unas transpeptidasas conocidas como "penicillin binding proteins" (PBPs, proteínas ligadoras de penicilinas).

Los  $\beta$ -lactámicos son análogos de la D-alanil-D-alanina, el aminoácido terminal de las subunidades peptídicas precursoras de la barrera peptidoglicana que se está formando. La similitud estructural que existe entre los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y la D-alanil-D-alanina facilita su anclaje al sitio activo de las PBPs. El núcleo  $\beta$ -lactámico de la molécula se une irreversiblemente al PBP. Esta unión irreversible evita el paso final (la transpeptidación) de la formación de la barrera de peptidoglicanos, interrumpiendo la síntesis de la pared celular. Es posible,

además, que la inhibición de los PBPs (mediante dicha unión irreversible), haga también que se activen enzimas autolíticas de la pared celular bacteriana.<sup>15</sup>

Las transpeptidasas carboxipeptidasas y endoperoxidasas son las enzimas que se implican en la etapa terminal de formación de la pared de la célula bacteriana y en cambiar de la forma de la pared de la célula durante su crecimiento y división. La dicloxacilina es resistente a la inactivación por la penicilinas estafilocócica y son activas contra las cepas de *Staphylococcus aureus* productoras y no productoras de penicilinasas.

La dicloxacilina como cualquier penicilina puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad siendo éstas los efectos adversos más comunes y probablemente sea la causa más frecuente de alergia medicamentosa.

La dicloxacilina es útil en el tratamiento de infecciones causadas por *Staphylococcus sp.*, incluyendo bacteriemia, infecciones de la piel, infecciones óseas, infecciones articulares, neumonía o endocarditis. Tiene acción bactericida contra gérmenes Gram positivos incluyendo estafilococos productores de betalactamasa, siendo éste su principal uso clínico<sup>16</sup>; indicado para infecciones del tracto respiratorio superior e inferior como: amigdalitis, faringitis, otitis, sinusitis, bronquitis subaguda, neumonías y bronconeumonías, así como en infecciones de la piel, tejidos blandos como abscesos mamarios y cutáneos, forunculosis, celulitis, heridas y quemaduras infectadas, también tiene aplicación terapéutica en otras infecciones en las que se sospecha de cocos patógenos, incluyendo osteomielitis, septicemia y artritis séptica. La dicloxacilina tiene actividad bactericida tanto en el espacio extracelular como en el intracelular.<sup>17</sup>

#### **9.4 Indicaciones**

Es útil en el tratamiento de infecciones causadas por *Staphylococcus sp.*, incluyendo bacteriemia, infecciones de la piel no complicadas y de tejidos blandos adquirida en la comunidad.

#### **9.5 Contraindicaciones**

No debe administrarse en pacientes alérgicos a la penicilina o a cualquiera de los componentes de la fórmula. A pesar de que no hay evidencia que demuestre el impacto negativo de la administración de penicilinas durante el embarazo, su administración durante este periodo se debe reservar para casos donde los beneficios superen el riesgo. Debido a que se excreta en leche materna su uso durante la lactancia debe evitarse.

#### **9.6 Eventos adversos medicamentosos**

Los efectos adversos que se observan con mayor frecuencia son náusea, vómito y dolor abdominal; se han observado efectos adversos dermatológicos, estos incluyen urticaria, exantema, vasculitis y dermatitis. Se ha reportado la aparición de colitis pseudomembranosa durante o después de la terapia con dicloxacilina, aunque este efecto es raro.

#### **9.7 Interacciones medicamentosas**

El probenecid inhibe la secreción tubular renal de la Dicloxacilina, causando un aumento en sus concentraciones y en el tiempo que permanece en el plasma, en general esta interacción no es dañina (Krogsgaard y cols., 1994). Tampoco se debe administrar concomitantemente con warfarina o coumadina,

difenilhidantoina, metrotexate o corticoterapia sistémica o tópica por tiempo prolongado. La acción bactericida de la dicloxacilina se ve antagonizada por antibióticos bacteriostáticos como la tetraciclina, por lo que su uso concomitante no es aconsejado.

### **9.8 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a las penicilinas.

### **9.9 Precauciones generales**

Como es una droga potente es necesaria la revisión periódica de la función órgano sistémica, incluyendo hematopoyética, renal y hepática durante una terapia prolongada.

Existe la posibilidad de una sobreinfección por hongos y bacterias oportunistas, durante el tratamiento prolongado, si esto ocurre, se debe dar el tratamiento correspondiente.

La preparación oral no debe ser usada en pacientes con enfermedad severa; náuseas, vómito, dilatación gástrica, cardioespasmo o hipermotilidad intestinal.

### **9.10 Restricciones de uso durante el embarazo y lactancia**

Su seguridad de uso en el embarazo no ha sido establecida, no se recomienda su uso en recién nacidos. La dicloxacilina se excreta en la leche materna como otras penicilinas.

### **9.11 Reacciones secundarias y adversas**

Produce trastornos gastrointestinales, tal como náusea, vómito, dolor epigástrico, flatulencia, halitosis, ha sido notada en algunos pacientes con el tratamiento de dicloxacilina.

Como otras penicilinas produce urticaria, prurito, rash cutáneo, eosinofilia, reacción anafiláctica y otras manifestaciones alérgicas. Pueden ocurrir cambios menores en el funcionamiento hepático, como elevación de la TGO.

### **9.12 Interacciones medicamentosas y de otro género**

No se recomienda su administración combinada con tetraciclinas.

### **9.13 Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad**

Los estudios efectuados en varias especies animales han evidenciado que dicloxacilina carece de efecto carcinogénico, mutagénico y teratogénico. No modifica la fertilidad.

### **9.14 Dosis y vías de administración**

Vía Oral.

Infecciones leves o moderadas debidas a microorganismos susceptibles:

Niños y adultos de 40 kg o más: 500 mg cada 6 horas VO.

Adultos: una tableta de 1 gramo de dicloxacilina de liberación prolongada cada 12 horas.

### **9.15 Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental**

En caso de reacción anafiláctica se recomienda la aplicación de adrenalina al milésimo por vía intramuscular.

Asimismo, podrán utilizarse otros recursos como esteroides, antihistamínicos y otros. Las reacciones por toxicidad se manifiestan por calambres.

### **9.16 Recomendaciones sobre almacenamiento**

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

## **PARTE II. MATERIAL Y MÉTODO**

### **1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las infecciones de la piel causadas por *S. aureus* y *S. pyogenes* se presentan principalmente con los siguientes cuadros clínicos: Impétigo primitivo y secundario, foliculitis, furunculosis, celulitis no complicada adquirida en la comunidad y el tratamiento antibiótico sistémico de primera elección es la dicloxacilina.<sup>18</sup> Para los pacientes en general, les es difícil llevar el tratamiento tal como se les prescribió, sobre todo cuando la medicación es por vía oral y de dosis repetidas en el curso del día con intervalos de 6 horas entre cada toma. Generalmente los pacientes cambian el esquema de administración y la toma del medicamento lo asocian con los periodos de ingesta alimentaria, resultando en solamente 3 tomas al día en lugar de las cuatro prescritas. Estas acciones traen como consecuencia la falla terapéutica por antibiótico insuficiente, recidiva del padecimiento y la resistencia bacteriana a los antimicrobianos, ya que aunado, está la práctica de abandonar el antibiótico justo al momento de comenzar con la mejoría clínica, con lo que se reduce el número de días de tratamiento.<sup>19,20</sup>

### **2. JUSTIFICACIÓN**

En la actualidad no existen estudios comparativos entre dos formas farmacéuticas de dicloxacilina (cápsulas de 500 mg de liberación inmediata y tabletas de 1 g de liberación modificada), lo cual sería útil para valorar si existen o no diferencias en cuanto a la eficacia y seguridad entre ambos tratamientos.



### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo General**

Comparar la eficacia terapéutica entre dos formas farmacéuticas de dicloxacilina, en cápsulas de 500 mg Posipen® de liberación inmediata y tabletas de 1 g, de liberación modificada (prolongada, sostenida o controlada), para determinar su grado de similitud terapéutica en el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos no complicada y adquirida en la comunidad.

#### **3.2 Objetivos Secundarios**

Comparar y establecer su desempeño en la negativización de cultivos de los sitios afectados, para comparar su eficacia bacteriológica; así como del perfil de tolerabilidad y seguridad biológica.

### **4. HIPÓTESIS**

#### **4.1 Hipótesis de nulidad**

Ho. Dclx LI = DclxLM

Al final del estudio no existirán diferencias en cuanto a la eficacia clínica, bacteriológica y de tolerabilidad, en pacientes con infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos adquiridas en la comunidad, entre la presentación de dicloxacilina tabletas de 1 g bajo la forma farmacéutica de liberación modificada, comparadas con la dicloxacilina en cápsulas de 500 mg de liberación inmediata, distribuido en México por Laboratorios Sanfer S.A. de C.V.

#### **4.2 Hipótesis alterna**

Ha. Dclx LI  $\neq$  DclxLM

Al final del estudio existirán diferencias en cuanto a la eficacia clínica, bacteriológica y de tolerabilidad, en pacientes con infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos adquiridas en la comunidad, entre la presentación de dicloxacilina tabletas de 1 g bajo la forma farmacéutica de liberación modificada, comparadas con la dicloxacilina en cápsulas de 500 mg de liberación inmediata, distribuido en México por Laboratorios Sanfer S.A. de C.V.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1 Tipo de diseño del estudio**

Se trata de un estudio clínico fase III, prospectivo, longitudinal, simple ciego, aleatorizado, secuencial, comparativo de eficacia y seguridad entre dos formas farmacéuticas de dicloxacilina.

### **5.2 Población y tamaño de la muestra**

Se consideran tres a cuatro casos nuevos de infección de piel y tejidos blandos que acuden a consulta externa de dermatología, unos 150 a 200 pacientes al año. Partiendo de la falta de datos previos con la nueva forma farmacéutica, se considera que el porcentaje de éxito con la forma farmacéutica en cápsulas es de  $\geq 85\%$ , además se considera una diferencia de 8% entre los resultados para considerar al menos no inferioridad de la nueva formulación. Así el tamaño de muestra que resulta adecuado es de 40 pacientes por grupo, considerada la posible pérdida del 10% de casos.

A partir de la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 \cdot pq}{e^2}$$

Z= nivel de confianza 95%, 1- $\alpha$ , 1-1.96

P= 0.5

Q= 0.5

e= precisión = 8%

$$\therefore n = \frac{Z^2 \cdot pq}{e^2}$$

$n = \frac{(0.9216 \times 0.25)}{0.064} = 36$  sujetos por grupo. 0.064

### 5.3 Criterios de selección, de inclusión, de no inclusión y de retiro

#### Criterios de selección:

- Pacientes adultos de ambos géneros (masculino o femenino) de consulta externa, con diagnóstico clínico de infección no complicada de piel y tejidos blandos adquirida en la comunidad.
- Susceptibles de recibir tratamiento en ambulatorio y ser tratados con dicloxacilina oral.
- Con prueba rápida de glucosa capilar dentro de límites normales.<sup>21</sup> (Anexo 1)

#### Criterios de inclusión:

- Quienes hayan entendido la importancia de su participación en el estudio clínico y que firmen su consentimiento informado.

- Con diagnóstico clínico de infección no complicada de piel y/o tejido blando.
- Que tengan disponibilidad para toma de muestra de sangre para biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina antes y al terminar el periodo de tratamiento.
- Que acepten la toma de fotografía y de muestra para cultivo de la zona afectada antes y al terminar el tratamiento.
- En caso de pacientes diabéticos aquellos que acepten una determinación de glucosa capilar y cuyo valor sea menor a 150 mg/dL.
- Pacientes con la posibilidad de recibir tratamiento ambulatorio con administración oral de dicloxacilina y sin antecedentes de reacción alérgica a beta-lactámicos.
- Que no reciban medicación concomitante, en caso opuesto, que ésta no tenga interacción con la dicloxacilina, tales como tetraciclinas u otros bacteriostáticos, probenecid, warfarina o coumadina, difenilhidantoína, metrotexate o corticoterapia sistémica o tópica por tiempo prolongado.
- Asistencia puntual a la consulta de evaluación final y cumplir el requisito de realizar nuevo laboratorio, fotografía y el cultivo para corroborar la eficacia bacteriológica. (Anexo 2)

**Criterios de no inclusión:**

- Negativa a dar su consentimiento de participación.
- Que el tratamiento de la infección de piel y tejidos blandos requiera manipulación quirúrgica o tratamiento intrahospitalario o el uso de otros antibióticos además o en lugar de la dicloxacilina.

- Pacientes con trastornos que dificulten o les represente un riesgo la toma de muestras para laboratorio, biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina, antes y al terminar el tratamiento.
- Diabéticos que se rehúsen a la determinación de glucosa capilar o que ésta sea igual o mayor a 150 mg/dL.
- Quienes no estén de acuerdo en la toma de fotografía y/o muestra para cultivo de la zona lesionada.
- Pacientes con negativa o imposibilidad de realizar el tratamiento ambulatorio con la administración oral de dicloxacilina o con antecedentes de alergia a beta-lactámicos.
- Pacientes bajo tratamiento antibiótico o con medicamentos que puedan interactuar con la dicloxacilina, como tetraciclinas u otros bacteriostáticos, probenecid, warfarina o coumadina, difenilhidantoina, metrotexate o corticoterapia sistémica o tópica por tiempo prolongado.
- Imposibilidad para seguir las indicaciones o llevar el tratamiento por vía oral, o con imposibilidad para asistir a la cita de evaluación final y no puedan cumplir con el requisito de realizar nuevo laboratorio o fotografía o cultivo para corroborar la eficacia bacteriológica.
- Mujeres en estado de gestación o periodo de lactancia. (Anexo 3)

**Criterios de retiro:**

- Pacientes que decidan retirar su consentimiento a participar en el estudio.
- Sospecha o confirmación de embarazo,
- Descompensación en caso de diabéticos.
- Pacientes que concluyen el ciclo de terapia completo.

- Reacción adversa al medicamento que amerite suspensión del tratamiento.

(Anexo 4)

#### 5.4 Definición operativa de las variables y unidades de medición

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Escala numérica	Años	Años cumplidos al momento del estudio
<b>Género</b>	Cualitativa	Nominal dicotómica	Masculino Femenino	Fenotipo del paciente al momento del estudio
<b>Curación</b>	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No	Evidencia clínica de curación de la infección, con remisión de los signos y síntomas compatibles como dolor, eritema, hipertermia local, aumento de volumen, salida de material purulento, etc.
<b>Presencia de efectos adversos</b>	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No	Si presentó algún efecto adverso relacionado con la administración de dicloxacilina, durante el periodo de tratamiento

## 5.5 Procedimiento

Mediante tabla de aleatorización, los pacientes seleccionados y que cumplan con los criterios de inclusión, serán asignados a uno u otro grupo de tratamiento de la manera: Grupo A. Dicloxacilina cápsulas de 500 mg de liberación inmediata, administrar 1 cápsula vía oral cada 6 horas durante 10 días consecutivos de tratamiento. Grupo B. Dicloxacilina tabletas de 1 g de liberación modificada, 1 tableta vía oral cada 12 horas durante 10 días consecutivos de tratamiento.

En el *día 0* del estudio, durante la consulta externa del Servicio de Dermatología serán seleccionados aquellos pacientes en los que se sospeche infección de piel y tejidos blandos no complicadas adquirida en la comunidad y susceptible de tratamiento con dicloxacilina. Se aplicarán los criterios de inclusión, si el paciente cumple con ellos puede ser ingresado al estudio, además se verificará que no cuente con ninguno de los criterios de no inclusión.

Se le explicará al paciente el motivo del estudio, el valor de su participación y su contribución al avance terapéutico, se solicitará la firma del consentimiento informado (Anexo 5), con la completa seguridad de que el paciente entienda que sus datos y participación son anónimas, además de explicarle que puede retirarse del estudio en el momento que lo decida, sin estar obligado a justificar el retiro de su consentimiento y que esto no obstaculiza su atención médica en el centro hospitalario ni el trato con el personal de salud.

A continuación se realiza una prueba rápida de glucosa capilar, se expide la orden de laboratorio por biometría hemática, química sanguínea y toma de muestra para cultivo de la lesión con antibiograma, al igual que toma de muestra para examen general de orina. Además, se toma una fotografía digital de la zona de la lesión para posteriormente repetir la fotografía con las mismas características a fin de

poder tener registro gráfico de la evolución. Luego se procede al llenado del Formato de Reporte de Caso (Anexo 6). De acuerdo a su ingreso y en arreglo a la asignación de tratamiento por procedimiento completamente aleatorio, entrega el tratamiento completo para 10 días.

El Tratamiento "A" consiste en dicloxacilina cápsulas de 500 mg, de liberación inmediata 40 cápsulas, con la indicación de tomar una cápsula cada 6 horas. El Tratamiento "B" consiste en dicloxacilina tabletas de 1 g de liberación prolongada 20 tabletas, con la indicación de tomar una tableta cada 12 horas. En ambos casos se solicita traer las cajas del medicamento entregado, así como el medicamento sobrante para la siguiente cita; de igual forma se enfatiza la importancia de comunicar los posibles efectos secundarios que se presenten para identificar intensidad, tiempo de aparición y duración del mismo.

El paciente al final de la consulta recibe cita para 11 días después y orden para toma de muestras de sangre para realizar biometría hemática, química sanguínea de 27 elementos y toma de muestra para cultivo de la lesión con antibiograma al igual que toma de muestra para examen general de orina.

En el *día 11* del estudio, se lleva a cabo la segunda consulta, durante la cual se interroga al paciente sobre el tratamiento, la evolución del padecimiento, síntomas y las posibles manifestaciones de eventos adversos. Se verifica que le hayan realizado el cultivo y toma de muestras para laboratorio.

Además se realiza la revisión de la(s) lesión(es) y se procede al registro de datos en el Formato de Reporte de Caso. Si hay mención de eventos adversos se deberán anotar en el formato correspondiente, señalando si fue de intensidad leve, moderada o severa, en qué día de tratamiento apareció y la duración del mismo, así como las medidas requeridas para contrarrestarlo. Se toma una

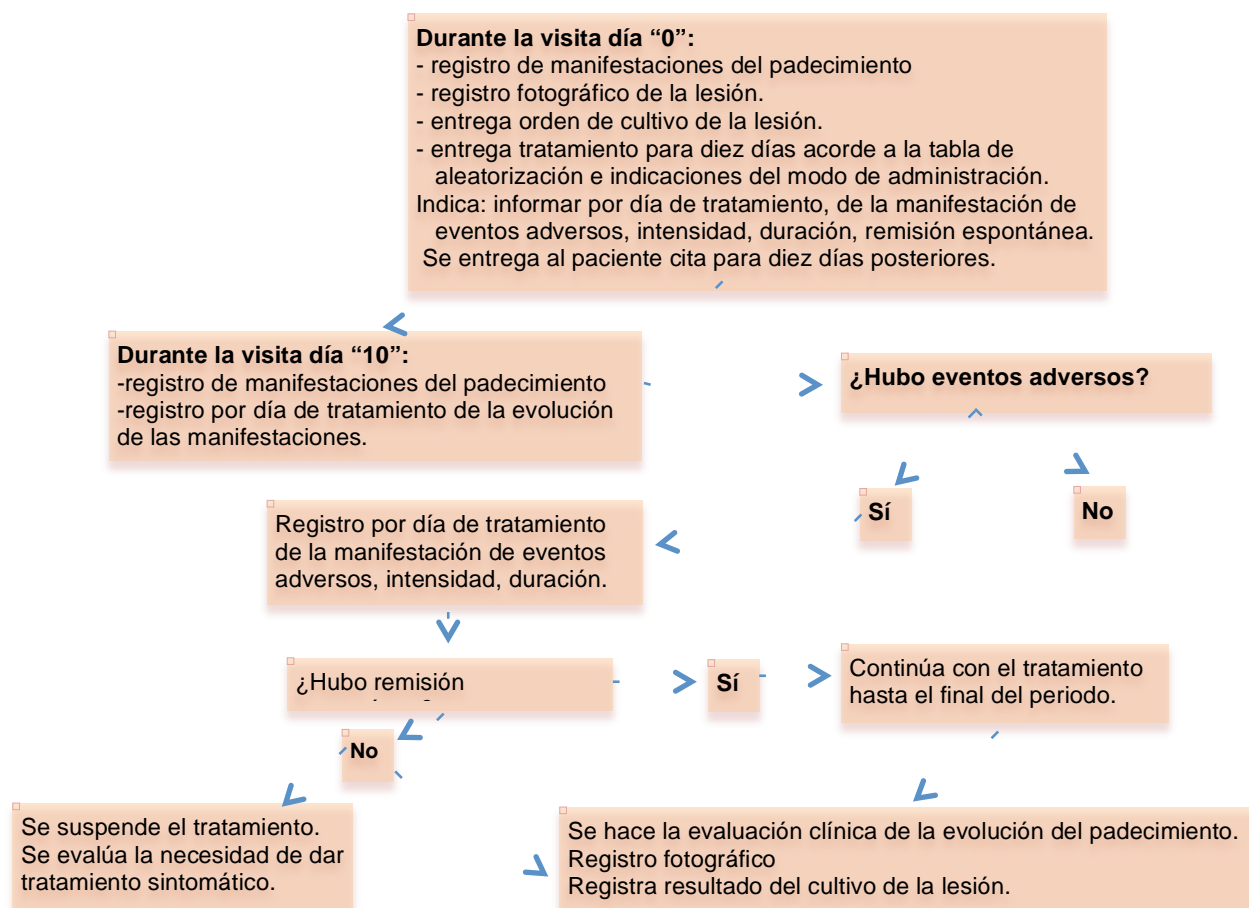


fotografía digital de la zona de la(s) lesión(es) con las mismas características comparables a la primera para poder tener registro gráfico de la evolución. Se anota la apreciación clínica del resultado del tratamiento y si procede se da de alta del estudio al paciente.

Actividades	Cronograma del estudio dicloxacilina liberación modificada													
	DÍAS													
	+0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10	+11	+12	
Selección de los pacientes	x													
Entrevista en consulta externa	x													
Historia clínica	x													
Exploración física	x													
Ofrecimiento a participar en el estudio	x													
Explicación y Firma Consentimiento informado	x													
Solicitud y toma de cultivo	x										x			
Solicitud y toma de laboratorio.	x										x			
Inclusión al estudio	x													
Determinación de Glucosa capilar														
Toma fotografía de la zona de lesión.														
Llenado del Formato de Reporte de Caso	x													
Instrucciones de prescripción	x													
Entrega 10 días de tratamiento	x													
Instrucción de retornar el medicamento sobrante.	x													
Cita a consulta evaluación del tratamiento	x													
Registrar la evaluación clínica y bacteriológica.					x								x	
Retorno de medicamento y cuenta del mismo											x			
Registrar cantidad de medicamento administrado											x			
Llenado del Formato de Eventos Adversos		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Evaluación clínica final											x			
Evaluación bacteriológica final													x	
Alta del estudio.											x			

**Gráfico 2.** Actividades a realizar durante el procedimiento

En ese momento aún queda pendiente el registro de los resultados del cultivo y laboratorio tomados ese día; por lo que para concluir con el registro es necesario la evaluación de dichos estudios, lo cual se puede realizar en los siguientes 3 días. Al cumplir con este requisito se da por terminada la evaluación.



**Gráfico 3.** Diagrama de flujo de la evaluación de la eficacia y seguridad

## 6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos serán analizados mediante estadística descriptiva; serán tabulados y en los casos donde aplique se harán gráficos. El estadístico a emplearse será la comparación múltiple de Dunnett.

Los posibles eventos adversos se registrarán y analizarán de la siguiente manera:

- Formulación “A” o “B”

- Género
- Frecuencia (único o intermitente)
- Órgano blanco
- Duración del evento
- Intensidad (Leve, Moderado o Severo)
- Acción realizada en torno al evento adverso
- Determinar la relación con el medicamento

## **7. ASPECTOS ÉTICOS**

La Ley General de Salud prevé la participación de los pacientes en estudios clínicos, lineamientos que se seguirán en apego. Se obtendrá de cada paciente la firma del consentimiento informado de acuerdo a la Ley. Asimismo, el estudio se realizará respetando los lineamientos en la Declaración de Helsinki y se cumplirá con las recomendaciones marcadas por las guías ICH relacionadas a las Buenas Prácticas Clínicas y elaboración de protocolos de investigación.

## **8. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS**

Los resultados obtenidos serán publicados para su difusión, habrá participación en Congresos, la nueva forma farmacéutica marcará nuevas líneas de trabajo para la consecución de fármacos con mejora en su administración, haciéndola más fácil de cumplir para beneficio de la salud del paciente.

## **9. RECURSOS DISPONIBLES**

Se cuenta con el patrocinio de Laboratorios Sanfer S. A., de C. V., dos centros hospitalarios con servicios especializados en atención dermatológica, personal

calificado laborando en cada institución como equipo de trabajo para cada uno de los investigadores, ambos investigadores son dermatólogos reconocidos y con amplia experiencia. Cada uno es responsable de la consecución del estudio y asignará actividades específicas a cada uno de sus colaboradores para asegurar el buen fin del presente estudio.

Los recursos requeridos para la investigación fueron proporcionados por el patrocinador, incluyendo papelería, medicamento, laboratorio clínico, así como el total de consumibles para este estudio.

## **10. CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores de este proyecto de investigación manifiestan no tener conflicto de intereses.

## **11. RESULTADOS**

Hasta el momento han ingresado 50 pacientes, de los cuales 23 pertenecen al grupo "A" y 27 al grupo "B". Del grupo "A" 12 son mujeres y 11 son hombres, siendo el promedio de edad en las mujeres de  $42.5 \pm 17.22$  y en los hombre de  $40.4 \pm 17.55$  años. Mientras que del grupo "B" 15 son mujeres y 12 son hombres, con un promedio de edad de  $40.41 \pm 17.62$  para las mujeres y de  $40.64 \pm 17.60$  para los hombres.

Los signos vitales fueron similares en ambos grupos.

Los diagnósticos iniciales y finales se representan en la Tabla 2.

Tabla 2. Diagnósticos	Tratamiento "A"		Tratamiento "B"	
	Dx I	Dx Final	Dx I	Dx Final
Impétigo	4	4	5	5
Quiste epidermoide	3	3	3	3
Foliculitis	2	2	0	0
Absceso	4	4	3	3
Úlcera infectada	1	1	0	0
Furúnculo	1	1	1	1
Celulitis	0	0	1	1
Ectima	0	0	1	1
Hidrosadenitis	0	0	1	1
Infección mama	0	0	1	1
	15	15	16	16

**Tabla 2.** Diagnósticos iniciales y finales

En el grupo "A" hubo 4 deserciones y no se logró contactar a dichos pacientes para conocer las razones, además se incluyó un paciente menor de edad (12 años), que no se toma en cuenta para la evaluación de eficacia, pero si en la de seguridad; dando un total de 5 pacientes excluidos. En el grupo "B" 2 pacientes debieron resolver el problema por vía quirúrgica, uno más no se apegó al tratamiento y sus datos no son considerados para la evaluación; también es este grupo se incluyó a un paciente menor de edad (17 años), considerado fuera de protocolo para la evaluación de eficacia, pero sus datos son considerados para la evaluación de seguridad; con un total de 3 pacientes excluidos.

En la Tabla 3 y Tabla 4 se comunican los factores predisponentes y las manifestaciones clínicas que presentaban los pacientes.

<b>Tabla 3. Factores Predisponentes</b>	<b>Grupo "A"</b>	<b>Grupo "B"</b>
Heridas de la piel	0	0
Higiene defectuosa	3	2
Rasguño	3	3
Autocontagio	2	3
Picadura de insecto	0	1
Hacinamiento	0	0
Diabetes mellitus	1	1
Contagio externo	0	0
Inmunosuprimido	0	0
Otro	3	5

**Tabla 3.** Factores predisponentes

<b>Tabla 4. Manifestaciones</b>	<b>Tratamiento A</b>		<b>Tratamiento B</b>	
	<b>Inicial</b>	<b>Final</b>	<b>Inicial</b>	<b>Final</b>
Prurito	6	2	6	1
Melisérica	6	1	4	0
Edema sólido	3	1	5	3
Mácula + eritema	5	7	4	9
Hemática	0	0	1	0
Lesión hipertérmica	6	0	10	0
Vesícula	0	0	1	0
Absceso	6	1	8	2
Fluctuante	2	1	2	0
Pústula	4	0	2	1
Dolor	8	1	17	2
Costra	5	1	9	7
Fiebre	0	0	1	0
Úlcera	1	0	0	1
Cicatriz	0	1	1	4
Quiste	0	1	1	0
Fisura	0	0	0	1
Ectima	0	0	0	1
Escama	0	0	0	1
Otros	2	6	3	10

**Tabla 4.** Manifestaciones clínicas

En cuanto a la glucemia, la media fue de  $101 \pm 15$  mg/dL al inicio y de  $99.52 \pm 11.99$  mg/dL al final del tratamiento.



**Gráfico 4.** Glucemia al inicio y al final del tratamiento

Con respecto al inicio de la mejoría cada paciente manifestó su percepción de mejoría y en cual día inició a notar dicha mejoría. En ambos grupos la mayoría expresó que en el día 4 de tratamiento empezaban a mejorar.

La respuesta al tratamiento para la remisión de la infección fue de 17/23 pacientes en el grupo "A", de los cuales se excluyeron 5 pacientes; y para el grupo "B" fue de 24/27, de los cuales se excluyeron 3 pacientes. Al realizar el cálculo del valor de  $\chi^2$  para  $1G_L$  fue de 0.7571, valor no significativo ( $p = 0.5392$ ), con lo cual, se equiparan los tratamiento en cuanto a eficacia, hasta el momento del corte.

Durante el estudio se reportaron algunos eventos adversos, asociados a la administración de dicloxacilina; todos fueron de intensidad leve y en ninguno de los casos requirió la suspensión del tratamiento ni el retiro del paciente del estudio.

Para el grupo "A" hubo 8 menciones de efectos secundarios, la náusea se presentó en 3 pacientes, en el día 4 de tratamiento hubo una mención de dolor

abdominal y finalmente un paciente manifestó tener reflujo los días 9 y 10 del tratamiento.

En el grupo "B" se notificaron 8 efectos secundarios, de los cuales un paciente refirió mareo leve durante los 10 días de tratamiento, sin embargo no requirió tratamiento sintomático ni suspensión del tratamiento o retiro del estudio; un paciente refirió flatulencia en los días 2 y 3; y en dos casos de dolor abdominal se administró una dosis de omeprazol 40mg con lo que cedió la molestia.

## **12. DISCUSIÓN**

Ya que este es el primer estudio comparativo entre dos formas farmacéuticas de dicloxacilina, no existen estudios previos para realizar un análisis con respecto al nuestro. Por lo que es de importancia el presente trabajo, ya que sería el primero de este tipo, para comprobar o rechazar la igualdad de ambos tratamientos, en cuanto a la eficacia clínica y tolerabilidad.

Al momento del corte estadístico se observa que no hay ninguna diferencia entre ambos tratamientos, ya que ambos grupos mostraron buena respuestas al tratamiento, con cura clínica en 17 de 18 pacientes del grupo A y en 24 de 24 pacientes del grupo B. De igual manera en cuanto a los efectos adversos, ya se refirió anteriormente que fueron similares para ambos grupos y que en ninguno de los casos fue necesario la interrupción del medicamento, ya que fueron síntomas leves.

## **13. CONCLUSIÓN**

Por lo tanto podemos concluir que, hasta el paciente 50, se ha comprobado la hipótesis de nulidad, ya que no se han observado diferencias significativas entre



ambos grupos, postulándose los dos tipos de tratamientos como opciones efectivas y seguras para el tratamiento de las infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos.

Sin embargo el estudio debe continuar hasta completar el objetivo, evaluando a 80 pacientes, ya que actualmente el poder del estudio está al 62.5% de lo que se espera del cálculo de un error tipo II.

### **PARTE III. REFERENCIAS**

1. Ki V, Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can J Dis Med Microbiol.* 2008;19(2): 173-184.
2. Kish TD, Chang MH, Fung HB. Treatment of Skin and Soft Tissue Infections in the Elderly: A Review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8(6):485-513.
3. Seaton RA. Skin and soft tissue infection diagnosis and management. *Clinical Pharmacist.* 2009;1:14-22.
4. Templer S, Brito M. Bacterial Skin and Soft Tissue Infections. *Clinical Review. Hospital Physician.* 2009;26:9-16.
5. Öien R, Akesson N. Bacterial cultures, rapid strep test, and antibiotic treatment in infected hard-to-heal ulcers in primary care. *Scand J Prim Health Care.* 2012;30:254-258.
6. Dryden M. Complicated skin and soft tissue infection. *J Antimicrob Chemoter.* 2010;65(3):35-44..
7. Brown E. The molecular basis of streptococcal toxic syndrome. *NEJM.* 2004;350:2093-2098.
8. Rajan S. Skin and soft-tissue infections: Classifying and treating a spectrum. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2012;79(1):57-66.
9. Halpern J, Holder R, Langford N. Ethnicity and other risk factors for acute lower limb cellulitis: a U.K.-base prospective case-control study. *British Journal of Dermatology.* 2008;158:1288-1292.

10. Abrahamian F, Talan D, Moran G. Management of Skin and Soft-Tissue Infections in the Emergency Department. *Infect Dis Clin N Am.* 2008;22:89-116.
11. Ghafur A, Shareek S. Skin and soft tissue infections. *Medicina Update.* 2012;22:59-66.
12. Stevens D, Bisno A, Chambers H, et al. Practice Guidelines of the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infections Diseases Society of America. *CID.* 2014;59:e10-e52.
13. Gilbert DN, Moellering RC. Comparación de espectros antimicrobianos. En: Eliopoulos GM, Sande MA, editores. *The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy* 2007. 37<sup>a</sup> ed. p.60.
14. Penicillinase-resistant penicillins, 8:12,16,12; p. 340; en: AHFS Drugs 2008, American Society of Health-System Pharmacists 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, MD 20814.
15. Landersdorfer CB, Kirkpatrick CM, Kinzig-Schippers M, Bulitta JB, et al. Population Pharmacokinetics at Two Dose Levels and Pharmacodynamic Profiling of Flucloxacillin Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007;51(9):3290–3297.
16. Sandberg A, Jensen KS, Baudoux P, Bambeke FV, et al. Dicloxacillin against *Staphylococcus aureus* In Vivo and In Vitro . *Antimicrob Agents Chemother.* 2010,54(6):2391.
17. Sandberg A, Hessler J, Skov RL, Blom J, et al. Intracellular Activity of Antibiotics against *Staphylococcus aureus* in a Mouse Peritonitis Model *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):1874–1883.

18. Guía Para el Tratamiento de Infección de Piel y Partes Blandas del Hospital Infantil de México, "Dr. Federico Gómez"; 2011.
19. Marín-Reyes F, Rodríguez-Morán M. Apoyo familiar en el apego al tratamiento de la hipertensión esencial. Salud Pública Mex 2001;43:336-339. Texto disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>
20. Dreser A, Wirtz VJ, Corbett KK, Echan'z G. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. Salud Pública Mex. 2008;50(supl 4):S480-487.
21. Polo M, Palomo MJ, Baeza MV, Parras N, et al. Correlación entre glucemia capilar y venosa en urgencias: un apunte metodológico. Emergencias. 2008;20: 332-334.

## PARTE IV. ANEXOS

### Anexo 1. Criterios de selección

#### CRITERIOS DE SELECCIÓN.

<input type="checkbox"/>	Pacientes adultos de consulta externa con posibilidad de manejo médico ambulatorio.
<input type="checkbox"/>	Pacientes con diagnóstico de infección de piel no complicada y tejidos blandos adquirida en la comunidad.
<input type="checkbox"/>	Con posibilidad a tratamiento por vía oral y control ambulatorio.
<input type="checkbox"/>	Género femenino o masculino.
<input type="checkbox"/>	Con nivel de glucosa capilar dentro de límites normales.

### Anexo 2. Criterios de inclusión

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

<input type="checkbox"/>	Quienes hayan entendido la importancia de su participación en el estudio clínico y que firmen su consentimiento informado.
<input type="checkbox"/>	Con diagnóstico clínico de infección no complicada de piel y/o tejido blando.
<input type="checkbox"/>	Que tengan disponibilidad para toma de muestra de sangre para Biometría Hemática, Química sanguínea y examen general de orina antes y al terminar el periodo de tratamiento.
<input type="checkbox"/>	Que acepten la toma de fotografía y de muestra para cultivo de la zona afectada antes y al terminar el tratamiento.
<input type="checkbox"/>	En caso de pacientes diabéticos aquellos que acepten una determinación de glucosa capilar al ingreso al estudio y cuyo valor sea menor a 150 mg/dL.
<input type="checkbox"/>	Serán incluidos los pacientes con la posibilidad de recibir tratamiento ambulatorio con administración oral de dicloxacilina y sin antecedentes de reacción alérgica a beta-lactámicos.
<input type="checkbox"/>	Podrán ingresar sujetos adultos de ambos géneros.
<input type="checkbox"/>	Dentro de los compromisos del paciente es importante asegurar que no reciban medicación concomitante, en caso opuesto, que ésta no tenga interacción con la dicloxacilina como tetraciclinas u otros bacteriostáticos, probenecid, warfarina o coumadina, difenilhidantoína, metotrexate o corticoterapia sistémica o tópica por tiempo prolongado
<input type="checkbox"/>	Asistencia puntual a la consulta de evaluación final y cumplir el requisito de realizar <b>nuevo</b> laboratorio, fotografía y el cultivo para corroborar la eficacia bacteriológica

### Anexo 3. Criterios de no inclusión

#### CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

<input type="checkbox"/>	Negativa a dar su consentimiento de participación.
<input type="checkbox"/>	El tratamiento de la infección de piel y tejidos blandos requiera manipulación quirúrgica o tratamiento intrahospitalario o el uso de otros antibióticos además o en lugar de la dicloxacilina.
<input type="checkbox"/>	Pacientes con trastornos que dificulten o les represente un riesgo la toma de muestras para laboratorio, biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina, antes y al terminar el tratamiento.
<input type="checkbox"/>	Diabéticos que rehúsen la determinación de glucosa capilar o esta sea igual o mayor a 150 mg/dL.
<input type="checkbox"/>	Quienes no estén de acuerdo en la toma de fotografía y/o muestra para cultivo de la zona lesionada.
<input type="checkbox"/>	Pacientes con negativa o imposibilidad de realizar el tratamiento ambulatorio con la administración oral de dicloxacilina o con antecedentes de alergia a beta lactámicos.
<input type="checkbox"/>	Pacientes bajo tratamiento antibiótico o con medicamentos que puedan interactuar con la dicloxacilina, como tetraciclinas u otros bacteriostáticos, probenecid, warfarina o coumadina, difenilhidantoína, metrotexate o corticoterapia sistémica o tópica por tiempo prolongado.
<input type="checkbox"/>	Imposibilidad para seguir las indicaciones o llevar el tratamiento por vía oral, o con imposibilidad para asistir a la cita de evaluación final y no puedan cumplir con el requisito de realizar nuevo laboratorio o fotografía o cultivo para corroborar la eficacia bacteriológica.
<input type="checkbox"/>	Mujeres en estado de gestación o periodo de lactancia.

### Anexo 4. Criterios de retiro del estudio

#### CRITERIOS DE RETIRO DEL ESTUDIO

<input type="checkbox"/>	Pacientes que decidan retirar su consentimiento a participar en el estudio.
<input type="checkbox"/>	Sospecha o confirmación de embarazo.
<input type="checkbox"/>	Descompensación en caso de diabéticos.
<input type="checkbox"/>	Ciclo de terapia completo.
<input type="checkbox"/>	Reacción adversa a medicamento que amerite suspensión del tratamiento.

## Anexo 5. Carta de consentimiento informado

Versión 04	
Título del Protocolo: 1° noviembre 2012	<i>"Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, adquiridas en la comunidad, tratamiento comparativo entre dos formas farmacéuticas de dicloxacilina oral".</i>

### Carta de consentimiento informado.

#### PARA UN ENSAYO CLÍNICO CON DICLOXACILINA.

Esta forma de Consentimiento Informado puede tener palabras que usted no entienda. Le pedimos que pregunte al médico del estudio para que él le explique cualquier palabra o idea que usted no entienda.

Como paciente con diagnóstico de Infección no complicada de piel y tejidos blandos, adquirida en la comunidad, se le invita a participar en un estudio de investigación clínica.

No firme esta forma a menos que haya tenido oportunidad de preguntar y haya recibido respuesta adecuada a todas sus dudas.

Este documento explica las características de la participación voluntaria de los pacientes de consulta externa en el protocolo de Investigación Clínica titulado, "Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, adquiridas en la comunidad, tratamiento comparativo entre dos formas farmacéuticas de dicloxacilina oral"

El presente ensayo clínico consiste en comparar el tratamiento entre cápsulas cada 6 horas al tratamiento con tabletas cada 12 horas de un antibiótico de la familia de las penicilinas la dicloxacilina. Este antibiótico ya cuenta con registro de medicamentos ante la Secretaría de Salud y la dicloxacilina se ha utilizado por muchos años en el tratamiento de infecciones de la piel y tejidos cercanos a ella.

El propósito es comparar la eficacia de los tratamientos y la facilidad de su cumplimiento durante 10 días de tratamiento.

Al aceptar su participación al estudio, y de acuerdo al turno que le toque, usted puede recibir el tratamiento con dicloxacilina bajo la forma farmacéutica de cápsulas o puede recibirla en tabletas, la secuencia de asignación del tratamiento corresponde a una tabla de tratamientos al azar que sirve para asegurar la igualdad de oportunidades para todos los participantes al estudio.

Al aceptar su participación, como parte del protocolo de investigación se le realizará fotografía de la zona lesionada al inicio y al final del periodo del ensayo y cultivo de la zona infectada si procede, y además se harán estudios de laboratorio como biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina, con la finalidad de conocer el funcionamiento de su organismo antes del tratamiento y para el final de los diez días de tratamiento se repetirán para asegurar que la infección ha desaparecido y que el funcionamiento de su organismo se mantiene igual. Para las pruebas de laboratorio es necesario extraer sangre para su análisis, dejar una muestra de orina y hacer una toma de muestra de la zona infectada en los casos que esto sea posible.

Versión 04	Página 54 de 64
Dra. Ivonne Arellano Mendoza	Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Versión 04	
Título del Protocolo: 1° noviembre 2012	<i>"Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, adquiridas en la comunidad, tratamiento comparativo entre dos formas farmacéuticas de dicloxacilina oral".</i>

Participar en este estudio clínico con la administración de un tratamiento de las infecciones de la piel y tejidos blandos con un antibiótico conocido y utilizado ampliamente, usted se compromete a seguir las indicaciones de su médico, tomar el medicamento que se le proporcionará sin costo para usted, en la dosis, frecuencia y duración de acuerdo a las instrucciones que reciba; permitirá que le hagan la toma tanto de la fotografía de la zona de lesión como la toma de muestras requeridas para el estudio del laboratorio, retornará el medicamento sobrante a su médico y le indicará las posibles alteraciones o molestias que puedan ser relacionadas con la administración del medicamento.

Una vez concluidos los diez días de tratamiento y la visita final de evaluación, se dará por terminado el estudio, sin mayor compromiso de las partes.

En el presente estudio clínico se pone a prueba una nueva forma farmacéutica de tabletas de un gramo de dicloxacilina. La tableta cuenta con tecnología para liberar el medicamento en forma regulada durante un periodo de tiempo suficiente para mantener la eficacia clínica y que su administración sea cada doce horas. Esta mejora en la administración del medicamento facilitará el cumplimiento del tratamiento por su comodidad.

El medicamento POSIPEN® Cápsulas y POSIPEN® 12 H Tabletas, está actualmente en farmacias y mediante la presentación de la correspondiente receta médica pueden ser surtidos. Los productos farmacéuticos que serán utilizados en el presente estudio son marcas de Grimann S. A. de C. V. y comercializados por Laboratorios Sanfer S. A. de C. V. ambos productos cuentan con registro ante la Secretaría de Salud.

Actualmente todas las marcas de dicloxacilina son en cápsulas de 500 mg para ser administradas por la boca cada seis horas, y la duración promedio del tratamiento es de 10 días para los padecimientos infecciosos causados por el Estafilococo dorado, bacteria que tiene facilidad para hacer resistencia contra los antibióticos, las causas más frecuentes de resistencia son la administración de dosis inferiores a las necesarias, alterar la secuencia del esquema de tratamiento de cada 6 horas correspondientes a cuatro tomas al día. Esquema que frecuentemente los pacientes, para recordar la toma del antibiótico, lo asocian con los tres alimentos del día; esta práctica determina que el paciente, finalmente, reciba, solamente tres tomas al día en lugar de las cuatro que el médico prescribió. También, en la mayoría de los casos la duración del tratamiento es más corta, generalmente el tratamiento se mantiene hasta el momento en que el paciente pierde dos o más tomas en secuencia o siente mejoría y decide terminar su tratamiento sin saber que esta es una mala práctica, que de no cumplir una adecuada administración del antibiótico causa una disminución de la cantidad del mismo en el cuerpo, el medicamento pierde su poder antibiótico y deja que la bacteria aprenda a crear defensa contra el antimicrobiano, de esa manera la infección repite y el antibacteriano deja de ser de utilidad.

Con la nueva forma farmacéutica se asegura un mejor cumplimiento de las tomas, que la administración del tratamiento antimicrobiano sea completo y también se logran concentraciones de dicloxacilina que faciliten la curación de la infección, además, ofrece comodidad en su administración con un menor número de tomas y eso disminuye el riesgo de olvido del medicamento.

Versión 04	Página 55 de 5
Dra. Ivonne Arellano Mendoza	Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"



Versión 04	
Título del Protocolo: 1° noviembre 2012	<i>"Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, adquiridas en la comunidad, tratamiento comparativo entre dos formas farmacéuticas de dicloxacilina oral".</i>

Ante cualquier manifestación de evento adverso al medicamento usted debe contactar a su médico y comentarle cuál o cuáles manifestaciones aparecen, si el inicio es lento o fue brusco, la duración del mismo y si ha sido más de una vez que lo ha notado. Sobre todo si la manifestación se hace intensa o dura mucho tiempo.

Aun cuando NO son frecuentes los posibles efectos secundarios que pueden presentarse con la dicloxacilina, debe saber cuáles son:

Gastrointestinales: Nausea, vómito, flatulencia y halitosis (mal aliento), o diarrea pueden ocurrir.

Efectos raramente vistos:

Persistencia de diarrea, dolor o calambres abdominales, heces mucosas y/o sanguinolentas.

Urinarios: Oscurecimiento de la orina,

Circulatorio: el uso prolongado o repetido puede resultar en moretones fáciles.

Piel y mucosas: infección por hongos en boca o genitales.

Alergias: Aunque posibles, estas reacciones son raramente observadas. En el caso de aparecer alguna de ellas de inmediato póngase en contacto con su médico si nota: salpullido (Rash), comezón, hinchazón de cara, lengua o garganta. Mareos y dificultad para respirar.

Con el tratamiento de dicloxacilina que usted recibirá y realizando el total de indicaciones de su médico le dé, se logrará combatir la infección que presenta, independientemente de si recibe el tratamiento con cápsulas de 500 mg o con tabletas de 1 gramo. Por la facilidad con la que el microorganismo resiste a la acción de algunos antibióticos, puede ser el caso de una respuesta pobre o incluso nula a la dicloxacilina, por lo que si usted nota que la infección se extiende o empeora a pesar del tratamiento, acuda de inmediato a la consulta con su médico; en este caso su médico puede indicarle el cambio de tratamiento. Su médico valorará el resultado del tratamiento y en el caso de requerir algún otro tipo de manejo de su padecimiento, su médico le indicará lo que debe hacerse.

Existen varios antibióticos como opción a la dicloxacilina para el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos, si su médico determina que el tipo de microbio no ha respondido a la dicloxacilina y decide su salida del estudio, la continuidad de su atención se mantiene sin perjuicio para usted; aunque el costo de los medicamentos a partir de su salida, correrán por su cuenta. Su médico le brindará el beneficio de continuar con la atención como siempre, y usted ya no está obligado a seguir con las instrucciones derivadas del ensayo clínico.

Cabe aclarar que su participación será de gran utilidad y beneficio para otros pacientes a quienes se les deba administrar el tratamiento adecuado con dicloxacilina y así ellos podrán cumplir con su tratamiento completo, aunado a la comodidad de la toma de únicamente dos dosis diarias durante el tiempo que sea necesario.

Versión 04	Página 3 de 5
Dra. Ivonne Arellano Mendoza	Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Versión 04	
Título del Protocolo: 1° noviembre 2012	<i>"Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, adquiridas en la comunidad, tratamiento comparativo entre dos formas farmacéuticas de dicloxacilina oral".</i>

La dicloxacilina es un antibiótico de la familia de las penicilinas y como tal, puede llegar a ocasionar reacciones secundarias leves, moderadas e incluso severas, estas reacciones o eventos son muy poco frecuentes y la dicloxacilina viene usándose un poco más de 50 años, está indicada en el tratamiento de Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, adquiridas en la comunidad.

En el caso poco probable de presentarse alguna alteración por la utilización del antibiótico dicloxacilina, y que se requiera tratamiento adicional, determinado por su médico, usted recibirá la atención y medicamentos sin costo para usted, los gastos derivados de esta atención serán cubiertos por el Patrocinador, finalizando con la declaración de alta por parte de su médico.

El presente estudio clínico no incluye pago por participación, usted a cambio de otorgar su consentimiento recibe gratuitamente el medicamento necesario para atender su infección, la consulta con los especialistas, los estudios de biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina. Su participación cumplirá con aportar datos de utilidad que serán de utilidad para otros pacientes y médicos en la búsqueda de mejores recursos de atención a la salud.

Al consentir su participación en el presente estudio, su tratamiento, atención, estudios de laboratorio y medicamento, serán sin costo para usted, el Patrocinador se hará cargo de los gastos derivados del presente protocolo de investigación.

Aun cuando usted haya firmado su aceptación de participar voluntariamente en el ensayo clínico, debe saber que en cualquier momento usted es libre de retirar su consentimiento y salir del estudio sin que su salida cambie la calidad en su atención, ni pierda los beneficios y derechos que hoy tiene con el Hospital y Médico que le atiende. Usted seguirá contando con los servicios que hasta hoy ha recibido y de la misma manera.

Los datos personales que usted proporcione podrán ser revisados por personal calificado autorizado por parte del Investigador y por parte del Patrocinador para realizar monitoreo, auditoría y verificación de la autoridad sanitaria. El acceso a su información y a las fotografías está asegurado y protegido por la LEY FEDERAL DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES EN POSESIÓN DE LOS PARTICULARES. Los datos en conjunto y las fotos **Sin identificación** podrán ser utilizados para la divulgación médica.

Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 5 de julio de 2010. Es decir no puede divulgarse ni parcial ni en su totalidad a persona ajena al estudio. Sus datos serán identificados únicamente por las iniciales de su Nombre(s), Apellido paterno, Apellido Materno.

Con la firma de su Consentimiento usted autoriza a que el personal legalmente autorizado y acreditado pueda revisar sus datos.

Por lo tanto su privacidad y confidencialidad será respetada en todo momento y sus datos no pueden publicarse ni servir para su identificación por persona ajena al estudio.

Con oportunidad se le indicará si su información disponible es suficiente o se requiere de alguna otra adicional.

Versión 04	Página 4 de 5
Dra. Ivonne Arellano Mendoza	Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Versión 04	
Título del Protocolo: 1° noviembre 2012	<i>"Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, adquiridas en la comunidad, tratamiento comparativo entre dos formas farmacéuticas de dicloxacilina oral".</i>

En caso de necesitar aclarar algún tema relacionado con el ensayo clínico o que se le explique nuevamente alguno de los procedimientos puede contactar a las siguientes personas.

**Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua".**

**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz.**

**Teléfono: 55 19 63 51**

**55 32 56 38**

**Servicio de Dermatología, Unidad 109, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.**

**Dra. Ivonne Arellano Mendoza. / Dr. Andrés Tirado**

**Teléfono: 2789 2000 extensión 1055**

**Laboratorios Sanfer S. A. de C. V.**

**Dr. Jesús Ángel Ramírez Jasso.**

**Teléfono: 5481 5615**

**Celular: 55 5452 4934**

**En caso de duda sobre sus derechos y obligaciones dentro del presente ensayo clínico puede comunicarse al Hospital General de México, "Dr. Eduardo Liceaga" con:**

**Estela García Elvira Presidente del Comité de Ética.**

**Tel. 2789 2000 extensión 1330**

Su participación en el estudio termina cuando cumpla con los diez días de tratamiento, su médico le dé los resultados del laboratorio y otorgue el alta médica.

La duración de su participación en el presente estudio será de 12 días, diez días son de tratamiento y los dos restantes corresponden al periodo que lleva el reporte de los estudios de laboratorio que se le realizarán al final, estos resultados su médico se los dará a conocer durante la última visita de evaluación del tratamiento.

El protocolo de Investigación Clínica "Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, adquiridas en la comunidad, tratamiento comparativo entre dos formas farmacéuticas de dicloxacilina oral", incluye un total de 80 (ochenta) pacientes divididos en dos grupos de 40 pacientes cada uno, correspondientes a cada Centro de Investigación.

VOLUNTARIO	FECHA	INVESTIGADOR
NOMBRE Y FIRMA	dd mm aa	NOMBRE Y FIRMA
TESTIGO		TESTIGO
NOMBRE Y FIRMA	dd mm aa	NOMBRE Y FIRMA

## Anexo 6. Formato de reporte de caso

Centro:	Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"						
Investigador:	Dra. Evelyn Patricia Mancera						
Procedimiento:	OCULAR (VISA/MARKET)	FODAR NYDOP	SE	SE	SE	SE	SE
Nº de Caso:		FODAR FINAL	SE	SE	SE	SE	SE
Procedimiento:		Glóbulos:	1 ml	Glóbulos:	1 ml	Glóbulos:	1 ml
Esfera ocular:	Tensión interna ocular:		Tensión interna ocular:		medida:		
	Frecuencia cardíaca:		Temperatura:		Grados C:	Δ	Asíntoma:
Temas de evaluación:	Historia de la enfermedad		Examen físico				
	Respiratorio		Cardíaco				
	Trastornos de la visión		Abdominal				
	Uso de medicamentos		Genitourinario				
	Antecedentes personales		Exposición				
Medicamentos:	Insulina		Medicamentos		Comorbilidades		
	Miopia		Glaucoma		Lesión por quemadura		
	Visión normal		Adenoma pituitario		Alcoholismo		
	Presbicia		Diabetes		Fumar		
	Color normal		Flora		Exposición		
	Ojos						
Organos vitales:	Cardíaco						
Oído:	Oído						
	Oído						
	Oído						
	Oído						
	Oído						
	Oído						
	Oído						
Examen físico:							
Temperatura axilar:			Grados C:		Grados C:		
Diagnóstico de la enfermedad:							
Tipo de diagnóstico de la enfermedad:							
Cuadro clínico:	Glaucoma de ángulo abierto		Glaucoma de ángulo abierto		Glaucoma de ángulo abierto		
	Glaucoma de ángulo cerrado		Glaucoma de ángulo cerrado		Glaucoma de ángulo cerrado		
	Glaucoma		Glaucoma		Glaucoma		
	Exposición		Exposición		Exposición		
Terapéutica:	1. Pilocarpina 1% (1 gota cada 6 horas)		1. Pilocarpina 1% (1 gota cada 6 horas)		1. Pilocarpina 1% (1 gota cada 6 horas)		
	2. Timololol 0.5% (1 gota cada 12 horas)		2. Timololol 0.5% (1 gota cada 12 horas)		2. Timololol 0.5% (1 gota cada 12 horas)		





## Anexo 7. Oficio de aprobación del protocolo por la Dirección de Investigación



HOSPITAL  
GENERAL  
de MÉXICO

DI/03/012/317

México, D. F., a 26 de noviembre de 2012

**DRA. MARIA IVONNE ARELLANO MENDOZA**

Servicio de Dermatología  
Presente.

Por este conducto hago de su conocimiento que la última versión del protocolo del estudio clínico titulado "INFECCIONES NO COMPLICADAS DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS, ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD, TRATAMIENTO COMPARATIVO ENTRE DOS FORMAS FARMACÉUTICAS DE DICLOXACILINA ORAL", de fecha 01 de noviembre 2012, Versión 04, con clave de registro DI/12/109/02/083, así como: Consentimiento Informado, de fecha 1 de noviembre 2012, Versión 04, fueron presentados a las Comisiones de Ética e Investigación quienes dictaminaron su **A P R O B A C I O N**. Por lo tanto, deberá usted ponerse en comunicación con la Profa. Elsa Carlota Herrera Alamilia responsable de la Unidad Contable de Proyectos, para el requisito de adecuación presupuestal, y así poder dar inicio a su investigación.

Asimismo, deberá presentar a esta Dirección la autorización correspondiente por parte de la Secretaría de Salud.

Atentamente,  
Director de Investigación

**DR. JUAN CARLOS LÓPEZ ALVARENGA**

Con fundamento en lo establecido en el Artículo 44 del  
Estatuto Orgánico del Hospital General de México, S.D.  
La Dra. Ylán Ramírez Tapia, firma en suplencia del Director de Investigación

Nota: Este proyecto será patrocinado por Laboratorios Sanofi, S. A. de C. V.

c.c.p.- Profa. Elsa Carlota Herrera Alamilia - Unidad Contable de Proyectos  
c.c.p. Minutario.

JCLAY/RT/bvc\*

## Anexo 8. Oficio de aprobación del protocolo por la Comisión de Ética



"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"



Of. No. CE/112/700

México, D. F., a 21 de noviembre de 2012

**DRA. MARIA IVONNE ARELLANO MENDOZA**

Servicio de Dermatología  
Presente.

Estimada Dra. Arellano:

Notificamos a usted, la autorización del protocolo titulado: **"INFECCIONES NO COMPLICADAS DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS, ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD, TRATAMIENTO COMPARATIVO ENTRE DOS FORMAS FARMACÉUTICAS DE DICLOXACILINA ORAL"**, de fecha 1 de noviembre 2012, Versión/04".

La última versión, ha sido aprobada por la Comisión de Ética de este Hospital el día 20 de noviembre del presente, para su realización a cargo de Usted en el Servicio de Dermatología.

Asimismo ha sido revisado y aprobado el Consentimiento Informado de fecha 1 de noviembre 2012, Versión 04.

Toda vez que el protocolo original, así como el consentimiento informado sufran modificaciones, éstas deberán someterse a esta Comisión para su re-aprobación.

Agradecemos a usted renovar la autorización de su ensayo al año de emitido este oficio, debiendo presentar anexo a su solicitud, un resumen del desarrollo de la investigación a su cargo.

Atentamente

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Estela García Elvira".

**DRA. ESTELA GARCÍA ÉLVIRA**  
Presidenta de la Comisión de Ética



**Anexo 9. Oficio de aprobación del consentimiento informado por la Comisión de Investigación**



HOSPITAL  
GENERAL  
de MÉXICO



GOBIERNO  
FEDERAL  
SALUD



Of. No. CI/02/245

México, D.F., a 20 de noviembre de 2012.

**DRA. MARÍA IVONNE ARELLANO MENDOZA**  
Servicio de Dermatología  
Presente

Estimada Dra. Arellano:

Por este conducto, notificamos a Usted, la autorización del protocolo titulado: "INFECCIONES NO COMPLICADAS DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS, ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD, TRATAMIENTO COMPARATIVO ENTRE DOS FORMAS FARMACÉUTICAS DE DICLOXACILINA ORAL", de fecha 1 de noviembre 2012, Versión/04. Asimismo ha sido revisado y aprobado el Consentimiento informado de fecha 1 de noviembre 2012, Versión 04.

Sin más por el momento quedo de Usted.

Atentamente,  
El Presidente de la Comisión de Investigación

DR. LUIS MOLINA FERNANDEZ DE LARA