UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

“VIGILANCIA FARMACOLÓGICA”

HÉCTOR ROCAEL LAPARRA CIFUENTES

Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias en Medicina Interna
Febrero 2013

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Héctor Rocael Laparra Cifuentes

Carné Universitario No.: 100017916

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Medicina Interna, el trabajo de tesis **"Vigilancia farmacológica".**

Que fue asesorado: Dra. Marina Tzul

Y revisado por: Dr. Julio César Fuentes Mérida MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2013.

Guatemala, 28 de enero de 2013

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS - USAC - Escuela de Estudios de Postgrado - DIRECTOR

Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS - USAC - Escuela de Estudios de Postgrado - Programa de Maestrías y Especialidades

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

Quetzaltenango 28 de febrero de 2,012

Doctor:
Docente Responsable
Maestría en Medicina Interna
Hospital Regional de Occidente.

Por este medio hago constar que he asesorado y aprobado el trabajo de tesis "Incidencia de reacciones adversas secundarias al uso de antibióticos, Medicina Interna Hospital Regional de Occidente 2,010" a cargo del Dr. Héctor Rocael Laparra Cifuentes, residente de Medicina Interna, para dar cumplimiento al Normativo y Manual de Procedimientos de la escuela de Estudios de Postgrado, de la Facultad de ciencias Medicas.

Sin otro particular, se despide de usted atentamente.

Col. 11,551
Dra. Marina Tzul
Asesora de Tesis Investigación.

Quetzaltenango 28 de febrero de 2,012

Doctor:
Docente Responsable
Maestría en Medicina Interna
Hospital Regional de Occidente.

Por este medio hago constar que he revisado y aprobado el trabajo de tesis "Incidencia de reacciones adversas secundarias al uso de antibióticos, Medicina Interna Hospital Regional de Occidente 2,010" a cargo del Dr. Héctor Rocael Laparra Cifuentes, residente de Medicina Interna, para dar cumplimiento al Normativo y Manual de Procedimientos de la escuela de Estudios de Postgrado, de la Facultad de ciencias Medicas.

Sin otro particular, se despide de usted atentamente.

Dr. Julio Fuentes
Revisor de Tesis Investigación

Agradecimiento

A Dios

El dador del conocimiento y la sabiduría, luz que ha guiado mi camino para poder alcanzar mi sueño.

A Mis Padres

Héctor Rocael Laparra Pivaral
Elba Lety Cifuentes Rodas

Por regalarme la vida y haberme enseñando los valores, que em han hecho lograr grandes sueños, y por ser esos amigos incondicionales que han estado siempre a mi lado y quienes con su ayuda, apoyo y comprensión han enriquecido mi vida, y me alentaron a lograr esta meta.

A mi hermana

Gladys Mariana Laparra Cifuentes

Porque con tus palabras de animo y ejemplo me has inspirado para llegar hasta aquí.

A mi familia

A Todos aquellos que siempre han manifestado sus buenos deseos e interés por mi persona y desarrollo profesional

A Mi Iglesia

En testimonio de gratitud ilimitada por su apoyo, aliento y estimulo, mismos que posibilitaron la conquista de esta meta**.**

A Id y enseñad a todos

Por haberme dado la oportunidad de haber estudiado en la universidad estatal, en especial a la facultad de medicina.

INDICE DE CONTENIDOS

Resumen

I. INTRODUCCIÓN……..……..……..1

II. ANTECEDENTES ……..……..3

2.1 Generalidades……..…3

2.2 Clasificación……...7

2.3 Reacciones adversas ……..27

III. OBJETIVOS……..……..……34

3.1 General……34

3.2 Especifico……34

IV. MATERIAL Y MÉTODOS …..……35

4.1 Tipo de estudio ……35

4.2 Población o Universo……..……..35

4.3 Muestra……..……35

4.4. Criterios de Inclusión……..……..35

4.5 Criterios de exclusión……..……36

4.6 Operacionabilidad de variables……..……37

V. RESULTADOS……..38

VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS.……43

6.1 Discusión……..……..43

6.2 Conclusiones……46

6.3 Recomendaciones……47

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS……..……..……48

VIII. Anexos……..……..51

INDICE DE CUADROS

Cuadro 1……..38
Cuadro 2……..38
Cuadro 3……...39
Cuadro 4……..39
Cuadro 5……..40
Cuadro 6……..41
Cuadro 7……..41
Cuadro 8……..42

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO
MAESTRIA EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL NACIONAL DE OCCIDENTE

Resumen

Incidencia de reacciones adversas secundarias al uso de antibióticos, Medicina Interna Hospital Nacional de Occidente, 2010.

Autor: Héctor R. Laparra C.

Es sabido que el uso de una gran variedad de medicamentos puede ocasionar efectos adversos, lo cual es aplicable también a los medicamentos antibióticos, a pesar de que algunos de los efectos adversos a estos medicamentos son muy leves, es importante recordar que existen reacciones anafilácticas así como daño renal que pueden comprometer la vida de un paciente.

Es importante que se pueda detectar a estos pacientes para poder darles un manejo adecuado y evitar que el daño pueda ser irreversible.

El presente trabajo es un estudio descriptivo prospectivo que está orientado a determinar cuáles son las reaccione adversas que se presentan con mayor frecuencia en el departamento de Medicina Interna, del Hospital Nacional de Occidente y cuales son la normas que se deben de seguir para poder tener un registro veraz y a la vez poder hacer llegar la información a las entidades correspondientes para que de esa manera se puedan implementar normas que permitan al personal médico y paramédico actuar con prontitud ante un efecto adverso.

En el mismo se estudiaron 150 pacientes de los cuales un 26.6 % presento un efecto adverso y se determina que dentro de las reacciones adversas más frecuentemente presentadas se encuentran el Rash, el desarrollo de falla renal aguda y el aparecimiento de fiebre, de estos el que se presentó con mayor porcentaje de casos es el Rash en un 55% del total de los casos que desarrollaron una reacción.

Abstract

Incidence of adverse reactions secondary to antibiotic use, Internal Medicine Western National Hospital, 2010.

Author: Hector R. LaparraC.

It is known that the use of a variety of drugs can cause side effects, which halso applies to antibiotic drugs, despite some adverse effects to these drugs are very mild, it is important to remember that there anaphylactic reactions and as kidney damage that can compromise a patient's life.

It is important to detect these patients to be able to provide adequate management and prevent the damage can be irreversible.

This work is a prospective descriptive study aims to identify adverse reactions occur more frequently in the Department of Internal Medicine, National Hospital of the West and what are the standards that must be followed to have a accurate registration while still being able to get the information to appropriate entities for that way you can implement standards to medical and paramedical staff to act promptly to an adverse effect.

In the same150 patients of which 26.6% have an adverse effect and is found within the most frequently reported adverse reactions are presented the Rash, the development of acute renal failure and the onset of fever, which of these presented with the highest percentage of cases is the rash in 55% of cases who developed a reaction.

I INTRODUCCIÓN

La terapéutica farmacológica actual emplea productos y tecnologías de introducción relativamente recientes. A comienzos del siglo XIX y aun del siglo XX, la mayoría de los medicamentos eran remedios de origen natural, de estructura química y naturaleza desconocidas. [26]

La utilización de fármacos para el tratamiento de las enfermedades ha permitido al médico influir favorablemente sobre el pronóstico de las mismas, pero al mismo tiempo ha propiciado la aparición de numerosos y variados efectos no deseados y de consecuencias desfavorables para la salud de la población. El conocimiento incompleto sobre la frecuencia y gravedad de los efectos adversos de los medicamentos constituye actualmente una de las mayores debilidades de la terapéutica moderna. El problema de los efectos adversos de los medicamentos no es nuevo. Desde tiempos inmemorables, la sabiduría popular afirmaba que "Hay remedios peores que la enfermedad" Sin duda, las reacciones adversas medicamentosas (RAM) son tan antiguas como la historia y es lógico que así sea si se tiene en cuenta que cualquier producto con actividad farmacológica potencial puede actuar como un remedio pero también como un veneno. En cualquier caso las primeras encuestas formales de la era contemporánea sobre problemas de seguridad de medicamentos datan de finales del siglo pasado, entre algunos ejemplos que ilustran esto se encuentran los casos de muerte súbita en pacientes anestesiados con cloroformo y los casos de ictericia en pacientes tratados con arsenicales. [26]

Esto no significa que las RAM fueran descubiertas de manera más o menos rápida. Transcurrieron casi 40 años desde la introducción del ácido acetil salicílico hasta que se descubrió que podía ser causa de hemorragia gastrointestinal. La tragedia de las muertes producidas por el jarabe de sulfanilamida que contenía dietilenglicol (décadas 30 y 40) son los hechos que sin lugar a dudas más han contribuido al desarrollo de esta actividad a nivel internacional.[26]

A continuación se presenta el informe final de investigación en el cual se determina que en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional de Occidente se presentan reacciones adversas secundarias al uso de medicamentos antibióticos en un 26% de los pacientes tratados, y de que de las reacciones más frecuentemente presentadas fue el Rash la que se presentó con mayor frecuencia, seguida de fiebre e insuficiencia renal aguda, se determinó también que la población más frecuentemente afectada son los hombres mayores de 40 años de edad y que las reacciones se presentaron en su mayoría entre los primeros 2 días después de haber iniciado el tratamiento, también se determinó que la mayoría de los pacientes mejoraron una vez suspendido el medicamento que desarrollo la reacción.

Hospital Nacional de Occidente

El presente trabajo fue realizado en las instalaciones del Hospital Nacional de Occidente el cual se encuentra ubicado en la ciudad de Quetzaltenango a 200 km de la ciudad capital, el cual es un hospital de referencia que brinda servicios médicos a toda la región sur Occidental del País, lo comprende a la región IV en la cual se encuentran comprendidos los departamentos de Retalhuleu, San Marcos Sololá, Suchitepéquez, Totonicapán y Quetzaltenango.

En este centro asistencial se cuanta con una amplia cartera de servicios médicos en las diferentes ramas de la medicina, como lo son Cirugía General, Pediatría, Anestesiología, Traumatología y Ortopedia, Ginecología y, Medicina Interna esta última corresponde al departamento en el cual se realizó la presente investigación que cuenta con varias sub especialidades como lo son Infectologia, Endocrinología, Cardiología, Neumología, Dermatología, Gastroenterología, Reumatología, Neurología, entre otros.
El departamento de medicina interna atiende aproximadamente a 4000 pacientes al mes y son hospitalizados aproximadamente 100 pacientes en los diferentes servicios de medicina interna, en el cual se cuenta con 60 camas para hombres y mujeres con 8 camas destinadas a una unidad de cuidados intermedios y 6 en área de séptico

II ANTECEDENTES

Singh et al, analizaron el impacto clínico de la cobertura empírica máxima en pacientes con ventilación mecánica, y demostraron que el tratamiento ATB excesivo tuvo un efecto negativo sobre la evolución de los pacientes [11]. En general, por errores en el diagnóstico inicial, por la prolongación excesiva de la terapia y por la indecisión del médico de reducir el espectro del tratamiento $A1^{-}B$.

En un estudio realizado en más de 900 pacientes internados en una UCI, Raymond et al, hallaron que la infección por bacilos Gram negativos multirresistentes *(Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* spp *y Stenotrophomona maltophilia)* fue una variable predíctora independiente de mortalidad, con lo cual el control de la diseminación de estos patógenos dentro de la UCI resultaría más efectivo que la utilización precoz de tratamientos empíricos de máxima cobertura [12].

Monet et al, demostraron que el incremento en la utilización de Ceftazidima en una UCI condicionó la aparición de *Enterobacter cloacae* resistente a este ATB[13]

Quale et al disminuyeron la prevalencia de pacientes colonizados con Enterococo resistente a Vancomicina mediante la adopción de una serie de medidas entre las que se destacaban la reducción en el uso de Vancomicina, cefalosporinas y Clindamicina[14].

La incidencia de muertes asociadas a reacciones medicamentosas se estiman en 1:10,000 entre los pacientes hospitalizados tratados con penicilina La penicilina, que por el momento es la causa más común de la anafilaxis inducida por fármacos, produce esta respuesta aproximadamente en 1 por cada 50.000 pacientes a los que se les ha administrado el fármaco [15].

McEvoy y colaboradores Demostraron que la ototoxicidad puede ser auditiva, Vestibular o mixta y que puede llegar a tener una irreversibilidad de hasta el 50%.

El protocolo de vigilancia epidemiológica del MSPAS de Guatemala, contempla la Farmacovígilancia de las reacciones adversas a medicamentos para la Malaria, en el

cual el objetivo general es detectar las reacciones adversas y fallos terapéuticos en el tratamiento de la Malaria, con el fin de establecer las medidas de prevención y control. Así como para la tuberculosis en la que se busca detectar inmediatamente las reacciones adversas a los medicamentos en especial en aquellos que son farmacoresistentes.

El uso de antibióticos puede ocasionar serios daños a la salud estudios publicados demuestran que el uso de cualquier medicamento, entre ellos los antimicrobianos, implica un riesgo de efectos nocivos para la salud del individuo. Las principales y más frecuentes consecuencias de este tipo son las llamadas reacciones adversas a medicamentos (RAM) habitualmente conocidas en características, intensidad, frecuencia y factores de riesgo para su ocurrencia: por lo tanto, de algunas maneras esperables, y ante las cuales el médico debe estar preparado para prevenir, sospechar, diagnósticas y tratar. [3]

Estos efectos adversos son independientes de la calidad de la indicación y se refieren a: **Intolerancia, Alergia, Interacción, Sobredosis, Idiosincrasia.**

Hay que tener presente ciertas poblaciones en las que las reacciones adversas a medicamentos son más frecuentes por alguno de los mecanismos ya descritos como lo son:

- Senescentes.
- Inmunosuprimidos.
- Mujeres embarazadas.
- Ptes. con daño renal.
- Ptes. con daño hepático.
- Poli farmacéuticos.

Todas estas son poblaciones en quienes el uso de antimicrobianos en particular y fármacos en general debe ser controlado y adecuadamente monitorizado, ya que su uso ocasiona no solo el aumento de la resistencia bacteriana sino que el riesgo de padecer una reacción adversa a los antibióticos.

Es importante la realización de este tipo de estudios ya que actualmente no se cuenta con un registro de las reacciones adversas que se presentan en este centro asistencial, y no se han podido establecer las normas para la captación, el monitoreo y la notificación de las diferentes reacciones adversas.

Un medicamento es un fármaco, principio activo o conjunto de ellos, integrado en una forma farmacéutica y destinado para su utilización en las personas o en los animales, dotado de propiedades para prevenir, tratar, aliviar o curar enfermedades, síntomas o estados patológicos.[1]

Los medicamentos se clasifican en función de los efectos que producen. Existen medicamentos para calmar el dolor, combatir infecciones, mejorar la respiración o prevenir enfermedades.

Los medicamentes son compuestos químicos cuyo principal componente es el que produce el efecto curativo buscado el cual se denomina sustancia o **principio activo.**

Antibióticos

Un antibiótico (del griego, *anti,* ´contra'; *bios,* ´vida´), es cualquier compuesto químico utilizado para eliminar o inhibir el crecimiento de organismos infecciosos. Una propiedad común a todos los antibióticos es la toxicidad selectiva: la toxicidad hacia los organismos invasores es superior a la toxicidad frente a los animales o seres humanos.[2]

El término antibiótico fue propuesto por Selman A. Waksrnan, descubridor de la estreptomicina, para definir sustancias dotadas de actividad antimicrobiana y extraída de estructuras orgánicas vivientes.

La búsqueda de antecedentes previos demuestra que en 1889 Jean Paul VUILLEMIN, en un trabajo titulado "Symbiose et antibiose", crea el término antibiosis para describir la lucha entre seres vivos para la supervivencia. Más tarde, WARD adopta esta palabra para describir el antagonismo microbiano. Con posterioridad, ya en plena era antibiótica, el término significó, durante algún tiempo, sustancia extraída de seres vivos, ya fuesen bacterias, hongos. Algas, con capacidad para anular la vida de diversos microorganismos. Otros son en parte o totalmente sintéticos es decir, producidos artificialmente. [5]

El antibiótico viene de un mundo vivo. Pero el avance de la técnica, el conocimiento progresivo de las fórmulas de diversos antibióticos, y la posibilidad de su preparación sintética partiendo de bases químicas desdibujaron el valor del origen de los mismos.

Los antibióticos son sustancias medicinales que tienen el poder para destruir o detener el crecimiento de organismos infecciosos en el cuerpo. Los organismos pueden ser bacterias, virus, hongos, o los animales minúsculos llamados protozoos. Un grupo particular de estos agentes constituyen las drogas llamadas antibacterianos.

La penicilina es quizás el mejor antibiótico conocido, y es el arquetipo de los

antibióticos, es un derivado del hongo *Peniciilium notatum.* Fleming descubrió de forma accidental la penicilina en 1928. Su descubrimiento y su posterior desarrollo han permitido a la profesión médica tratar efectivamente muchas enfermedades infecciosas, incluyendo algunas que alguna vez amenazaron la vida. Howard Florey y Ernst Chain, en 1940, fueron los primeros en utilizar la penicilina en seres humanos.(6)

Antibiosis

La relación general entre un antibiótico y un organismo infeccioso es de antibiosis. Esta palabra refiere a una asociación de dos de organismos en la que uno es dañado o es matado por el otro. La relación entre seres humanos y la enfermedad que ocasionan los gérmenes es de antibiosis. Si una persona es afectada por gérmenes, ésta es el organismo lastimado; si el ataque de germen es repelido por las defensas del cuerpo, los gérmenes son los organismos lastimados. Cuando el sistema de defensa de una persona no puede controlar la antibiosis a su propio favor, se usan los antibióticos para desequilibrar la balanza a su favor.

La acción de Antibióticos

Los antibióticos pueden ser bacteriostáticos (bloquean el crecimiento y multiplicación celular), o bactericidas (producen la muerte de las bacterias). Los fármacos bacteriostáticos resultan eficaces debido a que las bacterias inhibidas en su crecimiento morirán con el tiempo o serán atacadas por los mecanismos de defensa del huésped. Para desempeñar estas funciones, los antibióticos deben ponerse en el contacto con las bacterias.(8)

Se cree que los antibióticos se inmiscuyen con la superficie de células de bacterias, ocasionando un cambio en su capacidad de reproducirse. La prueba *de* la acción de un antibiótico en el laboratorio muestra cuanta exposición a la droga es necesaria para frenar la reproducción o para matar las bacterias. Aunque a una gran cantidad de un antibiótico le tomaría un tiempo menor para matar las bacterias que ocasionan una enfermedad, tal dosis comúnmente haría que la persona sufra de una enfermedad ocasionada por la droga. Por lo tanto, los antibióticos se dan en una serie de cantidades pequeñas. Esto asegura que las bacterias son eliminadas o reducidas a un número suficiente como para que el cuerpo las pueda repeler. Las bacterias pueden frecuentemente desarrollar métodos para protegerse a sí mismas contra este antibiótico. Por lo cual la próxima vez que se utilice el antibiótico contra estas bacterias, no será efectivo.

Distribución de algunos antibióticos según su acción sobre las bacterias

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

Clasificación según su mecanismo de acción

En dependencia de la vía que utilizan para actuar sobre los microorganismos, los antibióticos se clasifican en [19].

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, aminociclitoles 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 esteroles de la pared celular).

Es probable que surjan categorías adicionales a medida que se diluciden mecanismos más complejos, pues en la actualidad se desconoce el mecanismo de acción preciso de algunos antimicrobianos.[9]

Administración de Antibióticos

Para actuar contra organismos infecciosos, un antibiótico puede aplicarse externamente, como en el caso de una cortadura sobre la superficie de la piel, o internamente, alcanzando la corriente sanguínea dentro del cuerpo. Los antibióticos se producen de varias formas y en diferentes maneras.

Las formas de administrar antibióticos son:

Local. La aplicación local significa "a un área local" tal como sobre la piel, en los ojos, o sobre la membrana mucosa. Los antibióticos para el uso local están disponibles en forma de polvos, ungüentos, o cremas.

Oral. Hay dos formas de acción para la aplicación por vía oral.

- Las tabletas, líquidos, y cápsulas que se tragan. En este caso el antibiótico se libera en el intestino delgado para ser absorbido en la corriente sanguínea.
- Caramelos o pastillas, que se disuelvan en la boca, donde el antibiótico se absorbe a través de la membrana mucosa.

Parenteral. Las aplicaciones fuera del intestino se llaman parenterales. Una forma de aplicación es mediante una inyección, que puede ser subcutánea (debajo la piel), intramuscular (en un músculo), o intravenosa (en una vena). La administración Parenteral de un antibiótico se usa cuando un médico requiere una concentración fuerte y rápida del antibiótico en la corriente sanguínea.

Fabricación

Naturales:

Hasta un tiempo todos los antibióticos se hacían a partir de organismos vivos. Este proceso, conocido como biosíntesis, se usa todavía en la fabricación de algunos antibióticos. Realmente los organismos son los que fabrican el antibiótico. Los operarios involucrados sólo proporcionan las condiciones adecuadas para que los microbios puedan fabricar la droga, que luego es extraída y purificada.

Actualmente la mayoría de los antibióticos naturales son producidos por fermentación por etapas. En este método se hacen crecer cepas de los microorganismos bajo condiciones óptimas y en un medio nutritivo, dentro de tanques de fermentación de varios miles de litros de

capacidad. Esto forma un caldo que sé que se mantiene a una temperatura de 25 °C (77 °F) y se mantiene en movimiento por más de 100 horas. A continuación las cepas son retiradas del caldo de fermentación y luego se extrae el antibiótico del caldo mediante filtrado, precipitación o algún otro método de separación

Sintéticos:

Todos los tipos de penicilina poseen un núcleo químico idéntico llamado anillo. La cadena química que está adjunta al anillo es diferente en cada tipo. Cambiando las moléculas de la cadena, los científicos diseñan drogas con efectos potencialmente diferentes sobre organismos diferentes. Algunas de estas drogas son útiles para tratar infecciones, algunas no lo son.

Los fabricantes farmacéuticos ahora utilizan imágenes generadas por computadora de los anillos y experimentan con una variedad interminable de cadenas posibles. Los investigadores han desarrollado antibióticos con vida media larga (el período de eficacia), que permite tomar la medicación una vez en 24 horas en lugar de cada pocas horas. Los antibióticos más nuevos son también más efectivos contra una gama más amplia de infecciones de lo que eran las drogas anteriores. [11]

Espectro bacteriano.

Las bacterias son microorganismos unicelulares que pueden diferenciarse por su capacidad para retener un colorante básico (violeta cristal) después de su fijación con yodo y decoloración con alcohol (reacción de Gram), y se dividen en gram positivas y gram negativas. Las gram positivas conservan el colorante, a causa de los ácidos teicoicos que contienen en sus paredes celulares, en tanto que las gram negativas se decoloran con el alcohol y después se colorean de rojo con safranina, debido a que tienen una membrana externa adicional que contiene lipopolisacárido (endotoxina).[17,18] Algunos ejemplos de microorganismos gram positivos y gramnegativos se reflejan a continuación:

Clasificación de algunas bacterias según la tinción de Gram

Grampositivos	**Gramnegativos**
Cocos	Cocos
Staphylococcus aureus o epidermidis Estreptococos beta (grupos A, B, G) *Estreptococcus viridans* Estreptococcus bovisEnterococos Pneumococos	Neisseria gonorrhoeae Neisseria meningitidis Branhamella catarrhalis
Bacilos	Bacilos
Bacillus anthracis jejuni Corynebacteriumdiphtheriae Listeria monocytogenes	Acinetobacter sp. Bordetella pertusis Brucella sp. Campylobacter Enterobacter sp. Escherichia coli Francisella tularensis Haemophilus influenzae Klebsiella pneumoniae Legionella pneomophila Pasteurella multocida Proteus mirabilis Proteus, indol positivos *Pseudomonas aeruginosa Salmonella sp. Serratia marcescens Shigella sp. Yersinia pestis*

La acción de un antibiótico se mide en términos de espectro bacteriano. Se observa que algunos antibióticos como la penicilina actúan en un sector restringido: cocos Gram negativos y Gram positivos, espiroquetas y bacterias Gram positivas. Por esta razón se la denomina de espectro limitado. Otros antibióticos como las tetraciclinas y el cloranfenicol, lo hacen en múltiples sectores y por eso se les adjudica el nombre de amplio espectro. Otros antibióticos actúan sobre una fracción muy limitada, a este tipo de antibiótico se lo llama de espectro selectivo.

Antibiograma.

El antibiograma es un test de resistencia o sensibilidad de las bacterias bajo la acción de diversos antibióticos. Si un microorganismo está en contactado con la droga y aun así persiste su capacidad vital, se deduce la inoperancia farmacológica del producto para tal germen. Hay resistencia al antibiótico. Inversamente si la zona que rodea al antibiótico está totalmente libre, o sea, que no hay desarrollo de la bacteria: esta es sensible a la droga.

Esta zona circundante al antibiótico, llamada halo de inhibición, es de gran valor clínico para iniciar, continuar o modificar una terapia.

Técnica: El laboratorista realiza comúnmente la técnica de difusión en placa de petri, porque es más sencillo y menos costoso que la técnica de dilución en tubo.

Este método fue descrito inicialmente por Vincent y Vincent en 1944 y modificado parcialmente por otros investigadores. Al medio de cultivo para las bacterias colocado en cápsulas de petri, se le adicionan discos o comprimidos de antibióticos, separados entre sí convenientemente, se incuban durante 12 horas a 18 horas a 37°C, al termino de las cuales se efectúa la lectura.

Las técnicas de un antibiograma requieren experiencia en el laboratorio y conocimientos bacteriológicos adecuados, de lo contrario se cometen errores importantes de repercusión clínica.

Variedades

Existen una gran variedad de medicamentos antibióticos a continuación se describen algunas de las características de los mismos.

Antibióticos betalactamicos

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 6aminopenicilánico (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 laspersonas, 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.[20]

a) 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 grampositivas *y Neisseria spp.* Es muy eficaz en infecciones por *Streptococcus A, B, C, víridans,* 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 fusoespiroquetales, 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 e ella. Se utiliza para tratar y prevenir la faringitis y faringoamigdalitis estreptocócica, le 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.[20]

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 grampositivas 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 penicilinas. Se hanobtenido otras fenoxipenicilinas, como son la feneticilina (a-fenoxipropionamida) yla propicilina (a-fenoxibutiramido) pero éstas no han ofrecido ventajas por encima de la fenoximetilpenicilina.[21]

2. Sintéticas.

a) Amindinopenicilinas.

El mecilinam, 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 pivmecilinam puede administrarse oralmente y se hidroliza a mecilinam después de absorberse. [20]

b) Aminopenicilinas.

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 grampositivas, 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 Enterococcus,* 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 colescistitis provocadas por microorganismos sensibles, dado que los niveles delfármaco 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 penicilinasa.[21]

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.[22]

La amoxilina 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 grampositivos y anaerobios adquiridas en la comunidad, como pueden ser neumonía por broncoaspiración, infecciones por decúbito, del pie diabético e intraabdominales leves o moderadas, así como también en el tratamiento empírico de mordeduras de animales. No obstante 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.[23]

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 grampositivcs. 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.[22]

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. *aerugínosa.* 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 ametoxilo derivado de la ticarcilina, es resistente a muchas beta-lactamasas 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 debed reservar para las infecciones graves. [23]

d) Isoxazolilpenicilinas.

Las isoxazolilpenicilinas, entre las que se hallan la cloxacilina, dicloxacilina flucloxacilina y oxacilina son resistentes a las penicilinasas y a los ácidosgástricos. 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.*[23]

e) Ureidopenicilinas.

La azlocilina y la mezlocilina y las muy semejantes piperacilina y apocilina, 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 espectro similar al de la mezlocilina, pero su actividad frente a Pseudomonas es de 4 a 8 veces mayor. 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.*coliy 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.

f) Otras penicilinas semisintéticas.

La más importante es la meticilina, que tiene un grupo 2,6dimetoxibenzamido, y se introdujo en el mercado en 1959. Fue la primera penicilina resistente a la destrucción por la penicilinasa 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 penicilinasa. Existen también azidocilina, benetamina y penicilina clemizol, la primera, de administración oral y, las otras, parenterales de acción prolongada.[21]

Cefalosporinas y otros antibióticos relacionados

1. Cefalosporinas.

Las cefalosporinas o cefems son antibióticos semisintéticos derivados de la cefalosporina C, un antibiótico natural producido del hongo *Cefhalosporiun- acremonium.* El núcleo activo, ácido 7-aminocefalosporánico, está muy estrechamente relacionado con el ácido 6-amino-pencilánico, por poseer ambos un anillo betalactámico. Son bactericidas que inhiben la síntesis de la pared bacteriana al igual que las penicilinas y se clasifican por generaciones, en base a la similitud de sus actividades actibacterianas y de cuando fueron introducidas en el mercado. Las más modernas han ido incrementando su actividad contra las bacterias gramnegativas. Se distribuyen ampliamente en la mayoría de los líquidos y los tejidos corporales y las concentraciones que se alcanzan son suficientes para el tratamiento de la infección, especialmente si hay inflamación, locual facilita su difusión. Sin embargo, la penetración en el humor vítreo del ojo y el líquido cefalorraquídeo (LCR) es relativamente baja, aunque las de tercera generación pueden alcanzar niveles bastante altos en el LCR para el tratamiento de la meningitis.[22]

Primera generación

Todas tienen un mismo espectro, y sus diferencias principales son farmacológicas.

Poseen una importante actividad frente a los cocos grampositivos (excepto enterococos y estafilococos resistentes a la meticilina), así como contra la mayoría de las cepas de E. *coli, P. mirabílis y K. pneumoniae. La* cefalotina, una de las primeras cefalosporinas de esta generación, tiene actividad contra un amplio espectro de bacterias grampositivas, incluyendo productores cae penicilinasa, pero no contra los estafilococos meticilino-resistentes y enterococos; su actividad contra las bacterias gramnegativas es modesta. No se absorbe en el tracto gastrointestinal, por lo que debe administrarse por vía parenteral, aunque la inyección intramuscular (IM) es muy dolorosa. Se ha ido sustituyendo por la cefazolina o la cefradina.[20]

La cefazolina es menos dolorosa que la cefalotina cuando se inyecta por vía intramuscular se utiliza en IU, osteomielitis, infecciones de la piel y tejidos blandos y en la profilaxis de la cirugía perioperativa, con excepción de la colorectal. La cefradina, se puede administrar por vía oral e inyectable. La cefroxadina (derivado oximetilo de la cefradina), el cefadroxílo. la cefatrizina, la cefalexina y su éster pivaloiloximetilo, la pivcefalexina, se

administran todas oralmente y se utilizan en el tratamiento de infecciones comunitarias leves o moderadas de la piel o urinarias. En general, todos estos compuestos tienen un espectro de actividad antimicrobiana similar a la cefalotina. El cefaclor; el cual también se absorbe por el tracto gastrointestinal, tiene una actividad semejante a la de la cefalotina contra los cocos grampositivos, pero tiene una actividad superior contra las bacterias gramnegativas, particularmente contra el H. *influenzae,* por eso a menudo se clasifica como de segunda generación, al igual que el cefprozilo, también de uso oral, que posee una vida media superior a la del cefaclor.[24]

Segunda generación

Las cefalosporinas de segunda generación tienen un espectro algo más amplio frente a bacilos gramnegativos, aunque difieren en su espectro antibacteriano. El cefamandol fue la primera cefalosporina disponible de segunda generación. Su actividad es ligeramente menor que la de la cefalotina contra lasbacterias grampositivas, pero su estabilidad a la hidrólisis por las betalactamasas, producidas por las bacterias gramnegativas es superior, al igual que su actividad contra muchas de las Enterobactericeae *y H. influenzae.* Se administra por vía parenteral. La cefuroxima tiene un espectro de acción similar al del cefamandol, pero es más resistente a la hidrólisis por las betalactamasas. Es la única cefalosporinas de segunda generación que penetra en cantidades suficientes en el LCR, por lo que es eficaz en el tratamiento de la meningitis (neumocócica. meningocócica, por *H. influenzae y* por *Staphylococcus aureus),*en las infecciones del tracto respiratorio inferior por microorganismos productores de betalactamasas, como H.*influenzae y Moraxella catharralis y* en la profilaxis de la cirugía del tórax. Se administra por vía parenteral, pero la cefuroxima axetiio. éster acetoxietilo de la cefuroxima, se usa por vía oral. Otras cefalosporinas de esta generación, como la cefonicida, la ceforamida y el cefotiam, son administrados parenteralmente y todas tienen un espectro de actividad comparable al del cefamandol.[23]

Las cefamicinas se obtienen del *Streptomyces spp. o* por vía semisintética a partir de la cefamicina C y difieren de las cefalosporinas por la adición de un grupo 7 a-metoxi al núcleo del ácido 7-aminocefalosporánico, el cual les da una mayor estabilidad frente a las betalactamasas y se consideran también cefalosporinas de segunda generación, aunque son más activas contra las bacterias anaerobias, especialmente *B. fragilis. Son* policationes de aminoazúcares en unión glucosídica,

cuya polaridad es en parte responsable de sus propiedades farmacocinéticas, comunes a todos los miembros del grupo, entre las cuales se encuentran: que ninguna se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, por lo que todas se administran por vía parenteral, no penetran bien el LCR, y se excretan con relativa rapidez por el riñón normal. La cefoxitina, que fue la primera, y el cefotetán son más activas que las cefalosporinas de primera generación frente a *Proteus* indol-positivos, *Serrat a,* bacilos gramnegativos anaerobios, incluido *B. fragilis, y* algunas cepas de E. coli, *Klebsiella y P. mirabilis.* El cefotetán se utiliza en el tratamiento de infecciones combinadas por anaerobios leves o moderados, como divericulitis, y en cirugíacolorrectal y ginecológica para la profilaxis de infecciones anaerobias. Otras cefamicinas son el cefmetazol, la cefbuperazona y el cefminox. El cefmetazol tiene una actividad similar que la cefoxitina o el cefotetán frente a las bacterias anaerobias, pero es menos activo frente a la mayoría de los bacilos gramnegativos, mientras que el cefmetazol y el cefotetán son más activos que la cefoxitina frente a *H. influenzae.*

Tercera generación

Su espectro de acción es más amplio y son más establesa la hidrólisis por las betalactamasas que el cefamandol y la cefuroxima. Tienen una mayor potencia contra los organismos gramnegativos, incluyendo las Enterobacteriaceae más importantes, desde el punto de vista clínico. Su actividad contra los grampositivos es menor que la de las cefalosporinas de primera generación, pero son muy activas contra los estreptococos. La cefotaxíma, que fue la primera cefalosporina obtenida de este grupo, tiene una modesta actividad contra la P. *aeruginosa,* pero es eficaz frente a muchos cocos grampositivos, aunque no tanto como las cefalosporinas de primera generación. Se utiliza como tratamiento empírico de infecciones adquiridas en la comunidad de microorganismos aerobios, entre ellas, neumonía, urosepsis, meningitis e intraabdominales, así como gonorrea no complicada (en dosis única), osteomielitis, infecciones de la piel y tejidos blandos por microorganismos susceptibles y en la enfermedad de Lyme, especialmente si existen complicaciones reumatológicas, neurológicas ocardíacas. La cefmenoxima, cefodizima, ceftizoxima y ceftriaxona, son todas muysimilares a la cefotaxima en cuanto a su actividad antimicrobiana, se administranparenteralmente y difieren sólo en su farmacocinética. La ceftizoxima se utiliza en infecciones combinadas leves o moderadas por microorganismos anaerobios.[23]

La cefixima se administra por vía oral, al igual que el cefdinir, cefetamet pivoxilo, cefpodoxima proxetilo, ceftibuten y latamoxef, que es una oxacefalosporina y difiere de la cefotaxima en su mayor actividad contra E. *fragilis.* La cefixima tiene una excelente actividad frente a los cocos gramnegativos y Enterobacteriaceae y una buena actividad frente a losEstreptococos, incluyendo los estreptococos del grupo A y los neumococos, pero su efecto es escaso o nulo frente a los estafilococos. Su utilización fundamental radica en el tratamiento oral de infecciones como la otitis media, la sinusitis y las IU. La cefpodoxima proxetilo se utiliza también en faringitis, infecciones de la piel y tejidos blandos y del tracto respiratorio inferior y superior por estreptococos, N. *influenzae y Moraxella catharralis,* y en gonorrea no complicada.

El moxalactam, la ceftazidima y la cefoperazona, todas de uso parenteral, son aún menos activos frente a los cocos grampositivos. La ceftazidima y la cefoperazona tienen mayor actividad contra *P. aeruginosa,* al igual que la cefpiramida, la cual está relacionada estructuralmente con la cefoperazona, pero es menos eficaz que el moxalactam, la cefotaxima, la ceftizoxima y la ceftriaxona frente a Enterobacteriaceae. La ceftazidima presenta mayor actividad que la cefoperazona tanto frente a Enterobacteriaceae como *P. aeruginosa y se* utiliza en infecciones nosocomiales por bacilos gramnegativos, incluyendo meningitis (en combinación con aminoglicósidos si se sospecha que existen seudomonas) y en el tratamiento de pacientes neutropénicos febriles. Es de las cefalosporinas de tercera generación de amplio uso la más costosa. Los niveles de cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, ceftazidima, ceftizoxima y moxalactam, pero no de cefoperazona, en LCR, son suficientes para el tratamiento de la meningitis causada por bacterias sensibles. El moxalactam y la ceftizoxima tienen mayor actividad frente a las bacterias anaerobias que las otras cefalosporinas de tercera generación, pero su actividad es menor frente a estos microorganismos que la de la cefoxitina, el cefotetán o el cefmetazol. Aunque la cefsulodina se clasifica como de tercera generación su actividad contra bacterias gramnegativas se restringe a *P. aeruginosa.*[(21.23)]

Cuarta generación

Las nuevas cefalosporinas cefepima y cefpiroma se han clasificado como de cuarta generación. La estructura química de base que poseen las hace tener una buena penetración a través de la membrana celular más externa de las bacterias y

poca afinidad por las betalactamasas tipo 1, lo que reduce sudegradación enzimática en comparación con otras cefalosporinas. *In vitro* tienen un espectro de actividad más amplio, que incluye a cepas de Enterobacteriaceae resistentes a la ceftazidima, microorganismos patógenos grampositivos importantes, como el S. *aureus,* aunque no las cepas meticilino y cefazolino-resistentes, y gramnegativos, como la P. *aeuginosa.* No obstante, tienen poca actividad frente a especies de *Bacteroides y* no son antivos contra *Enterococcus faecalis y C. difficile.* Se pueden usar en neumonías por *Streptococcus pneumoniae* penicilino-resistentes, infecciones nosocomiales y comunitarias. Complicadas y no complicadas, del tracto respiratorio inferior, urinarias asociadaso no con bacteremia, así como de la piel, tejidos blandos, quirúrgicas, del sistema reproductor femenino y en estados febriles de pacientes neurtropénicos y pacientes críticos. Se administran por vía parenteral y se excretan por el riñón. Tienen baja toxicidad y se toleran localmente. Otras cefalosporinas de cuarta generación son cefaclidina, cefelidina y cefoselis.

a) Carbacefémicos.

Presentan un grupo metileno sustituyendo el átomo de azufre del ácido 7-aminocefalosporánico. El loracarbef es un carbacefémico de administración oral, que se puede emplear en el tratamiento del tracto respiratorio inferior y superior, piel y sus estructuras e IU por microorganismos sensibles, entre los cuales se encuentran, tanto grampositivos aerobios, como S. *aureus* (incluyendo productores de betalactamasa, pero no meticilino-resistentes), gramne-gativos aerobios, como *H. influenzae y* microorganismos anaerobios, como C. *perfringens.*

b) Carbapenémicos.

El imipenem, derivado N-formimidoilo de la tienamicina, obtenido del *Streptomyces cattleya,* fue el primer antibiótico betalactámico del grupo de los carba-penémicos. Es también bactericida y actúa, igualmente, inhibiendo la síntesis de la pared celular. Su espectro de acción es amplio e incluye a microorganismos grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios. Se utiliza en el tratamiento de infecciones intraabdominales combinadas, nosocomiales, incluyendo las de microorganismos gramnegativos resistentes, como son las de*Enterobacter y* las

originadas por el uso previo de antibióticos de amplio espectro. Tiene buena actividad contra P. *aeruginosa y B. fragilis,* pero la mayoría de las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina lo son también al imipenem y la P. *aeruginosa* puede hacerse resistente cuando se usa solo. Se administra por vía parenteral junto con cilastanina, un inhibidor de la dehidropeptidasa I, la cual inhibe el metabolismo renal del imipenem. Esta combinación puede originar retención del medicamento, sobre todo, en pacientesque estén recibiendo altas dosis, que tengan insuficiencia renal y en ancianos. Nose debe utilizar en el tratamiento de la meningitis por ser epileptógeno. Es uno de los antibióticos más caros que existen en el mercado actualmente.

El meropenem, es un nuevo carba-penémico más estable a la dehidropeptidasa renal, que también es activo contra la mayoría de las bacterias de importancia, aunque los estafilococos resistentes a la meticilina, el *Enterococcus faecium y Stenotrophonomas maltophila* le son resistentes, y otros microorganismos, como la *P. aeruginosa,* pueden desarrollar resistencia. Se administra en una sola inyección IV y, en casos de meningitis, parece ser menosepileptógeno que el imipenem con cilastatina. Se supone que vaya reemplazando al imipenem con cilastatina, aunque es aun más caro, lo cual hace que no se emplee en tratamientos de primera y segunda línea, a menos que las infecciones sean causadas por microorganismos con polifármaco-resistencia comprobada.

c) Monobactámicos

Fueron los primeros antibióticos betalactámicos monocíclicos obtenidos de bacterias, aunque en la actualidad son producidos sintéticamente. El aztreonam fue el primero disponible comercialmente. Es también bactericida y actúa sobre lasíntesis de la pared celular. Sin embargo, su actividad difiere de la de las nuevas cefalosporinas y del imipenem en que se restringe a microorganismos aerobiosgramnegativos, es muy efectivo contra *P. aeruginosa. Se* administra por vía parenteral y puede producir hipersensibilidad con otros antibióticos betalactámicos. Otros monobactámicos como el carumonam y el tigerrionam pueden ser suministrados oralmente, pero no son activos contra la P. *aeruginosa.*

Inhibidores de betalactamasa

Los inhibidores de betalactamasa ácido clavulánico, que se introdujo en 1984 y fue el

primero del grupo, sulbactam y tazobactam tienen una pequeña actividad antibacteriana intrínseca y se usan para ampliar el espectro antimicrobiano de algunos antibióticos betalactámicos, como se señaló anteriormente. Cuando se emplean en combinación con ampicilina, amoxicilina o ticarcilina, estos últimos se vuelven efectivos frente a algunas bacterias productoras de betalactamasas que de otra manera serían resistentes.

Aminoglucosidos

Los aminoglucósidos (AG), conocidos hace más de medio siglo, continúan siendo drogas de elección en infecciones de bacilos aerobios gramnegatvos y endocarditis bacteriana.

Fueron dados a conocer en clínica desde 1944, con la introducción del uso de la estreptomicina. En la actualidad, el desarrollo farmacológico ha ampliado notablemente la variada disponibilidad de esta familia de antimicrobianos y ofrece. Alternativas importantes de su uso.[1,2]

A pesar de sus indeseables efectos tóxicos sobre oído y riñón, su exitoso y continuo uso se atribuye a factores tales como: rápido efecto bactericida dosisdependiente, sinergismo con los betalactámicos, baja resistencia y bajo costo.1-3 Hay varios tipos de aminoglucósidos, ellos son:

Por fermentación: estreptomicina, kanamicina, neomicina, gentamicina y tobramicina.

Semisintéticos: amikacina, dibekacina, netilmicina, sisomicina y isepamina.

Estructura y mecanismo de acción:

Su acción bacteriana principal está dirigida sobre gérmenes gramnegativos con muy poca acción sobre anaerobios y limitada sobre los grampositivos. Constituyen moléculas hidrofílicas formadas por 2 o más azúcares, unidos a un núcleo hexosa, que suele estar en posición central, mediante enlaces glucosídicos. A través de la difusión, atraviesan la membrana externa bacteriana y alcanzan el espacio peri plasmático.

Posteriormente y a través de un mecanismo activo oxigenodependiente, penetran la membrana interna citoplasmática y provocan en ésta, alteraciones de su funcionalismo, se unen finalmente a polisomas e inhiben la síntesis bacteriana. Su sitio intracelular de acción es la subunidad ribosómica 30s, que provoca error de lectura del RNA mensajero con producción de una proteína anómala, la cual unido a las alternativas funcionales de la membrana, (induce fuga de sodio. potasio y otros componentes esenciales) producen la muerte bacteriana.[12]

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN:

Por su condición de cationes altamente polares, los AG se consideran antibióticos sin absorción digestiva. Sólo la neomicina se comercializa en comprimidos orales, pero cerca del 97 % de la dosis administrada escapa y se elimina sin modificaciones por las heces. Se absorben rápidamente por vía parenteral, y alcanzan concentraciones plasmáticas máximas entre 30 y 90 minutos por vía intramuscular (IM) y 30 minutos por vía endovenosa (EV).

Su distribución en secreciones y tejidos es baja, poseen una despreciable unión a la proteína (0 - 10 %) ysu volumen de distribución (VD) aparente, es de aproximadamente el 25 % del peso corporal magro. Sus concentraciones mayores se alcanzan en corteza renal endolinfa y perilinfa del oído interno.

La filtración glomerular (FG) constituye su vía de excreción, con una vida media que oscila entre 2 a 3 horas en sujetos con función renal normal y llegan a valores superiores de 20 a 40 veces de lo normal en individuos anéfricos.

RESISTENCIA BACTERIANA:

A pesar de que su nivel de resistencia es bajo (< 10 %), existen gérmenes patógenos capaces de resistir a su actividad antimicrobiana. Su resistencia natural por falla de penetración de la membrana citoplasmática, se le atribuye fundamentalmente a los anaerobios, los cuales carecen del transporte de oxígeno requerido para esta etapa.[1,3,5] Estudios de mecanismos moleculares han observado resistencia ribosomal por mutación cromosómica (resistenciaadquirida) en gérmenes tales como la *Neisseria, Enterococos, Psetrdornona aeruginosa,* etc.[5,6]

Con mayor importancia en la práctica clínica se presenta la resistencia adquirida extracromosómica provocada por enzimas bacterianas capaces de fosforilar, adenilar o acetilar grupos hidróxilos o aminos específicos. Esta resistencia es mediada por plásmidos y factores de transferencia de resistencia, los cuales codifican un gran número de enzimas. Los Enterococos y Estafilococosmeticillín resistentes son ejemplos clásicos de esta resistencia.[2,6] A pesar de la gran utilidad lograda con la asociación de betalactámicos contra esta acción de resistencia, actualmente comienzan a observarse cepas de enterococos capaces de adquirir plásmidos con codificación para betalactamasas.[1,4]

EFECTOS SECUNDARIOS

La unión de los AG a los fosfolípidos de membrana con las consecuentes modificaciones críticas de las propiedades de ésta (fusión *y/o* agregación liposomal), constituye el paso esencial en la nefrotoxicidad de esta familia de policationes orgánicos.[9,10]

OTOTOXICIDAD

Aunque ha habido un gran avance en los estudios moleculares, farmacológicos y farmacocinéticos, un número importante de casos con pérdida de la audición se reportan cada año.

Los efectos ototóxicos de los AG se observan con una frecuencia del 25 % aproximadamente y su acción tóxica se observa fundamentalmente en tratamientos prolongados, ya que su vida media es 5 veces mayor en los líquidos óticos que en el plasma.[11,12]

La acción ototóxica ocurre tanto sobre las células vestibulares corno cocleares, en ambas, la suspensión temprana del fármaco puede permitir la recuperación antes del daño irreversible de las células vellosas. Aunque todos losAG son capaces de provocar estas alteraciones, existe una toxicidad preferencial.
la vestibular es más vista durante el uso de estreptomicina y gentamicina; la kanamicina, amikacina y neomicina afectan principalmente la función auditiva, la tobramicina, ambas.[1,2]

Su mecanismo fisiopatogénico aun no ha quedado totalmente dilucidado. Estudios genéticos en humanos han demostrado que la hipersensibilidad a los AG es conferida por variaciones genéticas mitocondriales.[11,12] Otros autores, en investigaciones en animales, han demostrado la participación de los niveles hísticos de glutation en la toxicidad de la gentamicina, al alertar su uso en pacientes críticos.[13]

NEFROTOXICIDAD

Desde 1983 se demostró que la toxicidad renal era el resultado de su cúmulo y retención en las células del túbulo proximal renal.

Entre el8 y el 25 % delos casos presentan, durante su uso, deterioro leve de la función renal, casi siempre reversible, y existen factores de riesgo que condicionan el

desarrollo de ésta: dosis inadecuada, tratamiento prolongado. depleción de sodio, depleción de volumen, uso de furosemida, etc. El mecanismo fundamental de nefrotoxicidad de los AG está relacionado con su concentración en el túbulo proximaly sucapacidad deinteractuar *y* disrumpir en el metabolismo de los fosfolípidos aniónicos, que provocan cambios en las propiedades de la membrana, condicionada por el alto potencial que poseen para inhibir la actividad de la fosfolipasa mitocondrial. El ácido poliaspártico, un péptido polanicriico, protege contra esta toxicidad, al formar complejos con los AG e inhibir su interacción sobre los elementos intracelulares.[14,15]

Otro estudios *in vitro* han demostrado que la gentamicina induce disminución del FG por contracción de las células mesangiales, modulado por la síntesis y liberación del óxido nítrico. La actividad urinaria de enzimas tubulares se considera un parámetro de utilidad para determinar la dimensión de este efecto tóxico.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS:

Por su casi nula absorción digestiva, limitada a la neomicina, la administración parenteral constituye la vía de elección de los AG. Durante años, los AG han sido administrados en dosis fraccionadas con monitoreo sérico. Sin embargo, en la actualidad, cada día se reportan resultados beneficiosos durante el uso de dosis simple: reducción de la dosis, monitoreo y costos; menos incidencia de efectos tóxicos e igual efectividad que con dosis tradicional.[15]

Todo ello se justifica, ya que a pesar de que la vida media de los AG es de 2 a 3 horas, su cinética bacteriana dosisdependiente y su prolongado efecto posantibiótico (PAE) contra gérmenes gramnegativos y positivos, garantizan picos séricos máximos con menor toxicidad, que reducen igualmente el potencial adaptativo de resistencia posexposición al fármaco, por menos tiempo de contacto entre el germen y la droga. [23]

Tetraciclinas.

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos que inhiben la síntesis de proteínas bacterianas. Son antibióticos de amplio espectro eficaces frente a cepas de estreptococos, bacilos Gram-negativos, las bacterias del género *Ricketisia* (las bacterias que producen el tifus) y espiroquetas (las bacterias que producen la sífilis). Se emplean también en el tratamiento delacné, la enfermedad inflamatoriapélvica, las infecciones del tracto urinario, las bronquitis y la enfermedad de Lyme. Debido a su amplio espectro, las tetraciclinas pueden, en ocasiones, alterar el equilibrio de la flora bacteriana interna que normalmente es controlada

por el sistema inmunológico del organismo; esto puede producir infecciones secundarias en el tracto gastrointestinal o la vagina, por ejemplo. Las tetraciclinas se emplean cada vez menos debido a la aparición de gran número de cepas bacterianas resistentes.

Macrolidos.

Los macrolidos son bacteriostáticos. Se unen a los ribosomas bacterianos para inhibir la síntesis de proteínas. La eritromicina es un macrolido con un ampliomargen de seguridad y mínimos efectos adversos. La eritromicina es eficaz frente a cocos Gram-positivos, y muchas veces se emplea como alternativa a la penicilina frente a infecciones por estreptococos o neumococos. Los macrolidos también se emplean en el tratamiento de la difteria y de las bacteriemias. Los efectos secundarios incluyen náuseas, vómitos y diarrea; pueden producir, de forma excepcional, alteraciones auditivas transitorias.

Sulfonamidas.

Las sulfonamidas son antibióticos bacteriostáticos sintéticos de amplio espectro, eficaces contra la mayor parte de bacterias Gram-positivas y muchas bacterias Gram-negativas. Sin embargo, la aparición de resistencias entre las bacterias Gram-negativas a las sulfonamidas, hacen que estos antibióticos se empleen hoy en día en situaciones muy concretas, como el tratamiento de las infecciones del tracto urinario, contra ciertas cepas de meningococo, o como profilaxis de la fiebre reumática. Los efectos colaterales incluyen alteraciones del tracto gastrointestinal e hipersensibilidad.

Reacción Adversa a Medicamentos: (RAM)

Es *«cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas»* Según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El área de la farmacología que se dedica al estudio de las RAM es la Farmacovigilancia.

Se puede concluir que la ingesta de altas dosis de un medicamento, ya sea por

motivos criminales (por ejemplo, un intento de suicidio) o por simple error (olvido en personas mayores, por ejemplo), no se considera una RAM a efectos de la farmacovigilancia. Sin embargo, si se consideran a tales efectos los productos que se utilizan en las exploraciones médicas complementarias. Así, la sustancia que se inyecta en una vena para realizar un TAC con contraste se considerará un medicamento a efectos de farmacovigilancia. Igual consideración tienen las vacunas.

Reacción adversa grave se define como aquella que:

1. Pone en peligro la vida del paciente.
2. Causa o prolonga la hospitalización.
3. Causa incapacidad persistente.
4. Produce abuso o dependencia.

Se distinguen dos tipos de efectos adversos de los medicamentos. Los de tipo A (aumentados) constituyen una exageración del efecto farmacológico (p. ej.. hipopotasemia por diuréticos tiacídicos o distonía aguda por ortopramidas). Son los más frecuentes, son esperables y previsibles, su riesgo es tanto mayor cuanto más alta es la dosis y su incidencia es mayor en los pacientes con alguna predisposición, como por ejemplo los que eliminan el fármaco con mayor lentitud. Los efectos adversos de tipo B (del inglés bizarre, extraño, curioso) son más raros, imprevisibles y, en general, no relacionados con la dosis [2,5]. Algunos ejemplos son la anafilaxia, la anemia hemolítica autoinmune o el síndrome de Stevens-Johnson. Los de tipo B suelen despertar mayor sospecha diagnóstica causal. Por el contrario, los de tipo A no suelen distinguirse de otras enfermedades o complicaciones comunes. En general, los de tipo B son más graves, pero los de tipo A tienen mayor impacto sanitario, porque son más frecuentes. Además, en muchos casos estos últimos son consecuencia de una inadecuada selección o individualización del tratamiento, y son por lo tanto previsibles. Numerosos efectos adversos de tipo A son de tal naturaleza que en lapráctica resultan clínicamente indistinguibles de un empeoramiento del curso clínico de la propia enfermedad tratada. [6,7].

Algunos de los efectos adversos a los medicamentos son:

- Alergia: Muchos antibióticos producen erupciones en la piel y otras manifestaciones de alergia (fiebre, artritis, etc.), en un pequeño número de personas predispuestas.
- Disbacteriosis: Al eliminar también bacterias "buenas"(de presencia deseable en el tubo

digestivo) pueden producir dolor, diarrea, mala absorción etc.

- Sobrecrecimientos: Algunos antibióticos eliminan unas bacterias pero hacen crecer otras bacterias u hongos.
- Resistencias: Las bacterias intentan hacerse resistentes rápidamente a los antibióticos, y la administración continua o repetida de antibióticos para enfermedades menores favorece la aparición de estas resistencias.
- Toxicidad: Los antibióticos pueden dañar los riñones, el hígado y el sistema nervioso, y producir todo tipo de alteraciones en los glóbulos de la sangre.

Efecto colateral:

El efecto colateral es el que se produce al actuar el fármaco sobre un receptor diferente al que ejerce el efecto que convenimos en llamar principal por ser el efecto deseado. Puede tener o no tener trascendencia clínica y no siempre aumenta al aumentar la dosis del fármaco pues al igual que el efecto principal depende de la cantidad de moléculas administradas (dosis) y de la cantidad de receptores sobre los que pueden interactuar. Por ello puede producirse el fenómeno de tolerancia o la saturación de receptores (aunque se aumenta la dosis si no quedan receptores donde acoplarse no aumenta el efecto).

Efecto secundario:

Es el que se produce como consecuencia del **efecto primario** (ya sea deseado o principal o bien efecto colateral). Al igual que el colateral puede tener u no tener trascendencia clínica y su intensidad suele depender de la dosis pero también puede presentarse tolerancia o haber saturación de receptores biológicos y con ello más dosis no implica mayor efecto.

Ambos efectos pueden ser beneficiosos o perjudiciales e intercambiables, dependiendo de sus consecuencias para la salud.

Los efectos colaterales y secundarios a veces se utilizan de forma consciente, para alcanzar los objetivos terapéuticos buscados. El distinguir estos conceptos es complejo, (mal puede llamarse secundaria a la acción primordial solo por no ser deseada) y tantas veces se usan de forma inadecuada que a nivel de profano se consideran sinónimos, pero es muy importante en la industria farmacéutica pues si se diseña un fármaco haciéndolo más específico se aumentarán inexorablemente los efectos secundarios pero, al mismo tiempo. Se disminuirán los efectos colaterales que dependen de otra diana biológica. Dicho de otra

manera: los efectos colaterales se pueden soslayar mediante investigación, pero los secundarios sólo se pueden contrarrestar. [22]

El ejemplo más claro de efecto secundario es la diarrea tras administrar un antibiótico por vía oral pues la diarrea es consecuencia indirecta, tras alterarse el equilibrio de la flora intestinal: el antibiótico no actúa sobre ninguna diana biológica del organismo que determine un aumento peristáltico o una alteración hidroelectrolitica determinante del cuadro diarreico.

Las reacciones alérgicas a los antibióticos se han visto comúnmente como rash sobre la piel, pero pueden producir también anemia severa, desorden gastrointestinal, sordera, entre otros. Antiguamente se pensó que las reacciones alérgicas a los antibióticos de penicilina en particular eran frecuentes y permanentes.

Esta bien recordar que todas las drogas pueden ocasionar ambos efectos queridos e indeseables sobre el cuerpo. Es un hecho que todas las drogas tienen el potencial de ser ambos, beneficioso y nocivo a la vez.

Efectos adversos del grupo de penicilinas:

La alergia a la penicilina puede ocurrir entre 1 a 10% de los pacientes. Las reacciones pueden ser desde lesiones cutáneas maculopapulares hasta reacciones anafilácticas (0.004 a 0.015% de los pacientes). Los efectos adversos de la penicilina incluyen principalmente síntomas gastrointestinales como diarrea (20% con ampicilina, 5% amoxicilina, 40% en niños). Otros efectos adversos pueden presentarse como lesiones cutáneas, neutropenia e inhibición de la agregación plaquetaria. Raramente en pacientes que reciben dosis altas de penicilina G, en especial en presencia de insuficiencia renal, puede ocurrir encefalopatía o convulsiones. Otros efectos incluyen hipokalemia, hiperkaiemia e hipernatremia, hepatitis y tromboflebitis.

En ocasiones cuando el paciente tiene una infección con espiroquetas, la rápida destrucción y liberación de pirógenos provocan una reacción llamada de Jarisch-Herxheimer que se inicia dos horas después de administrar e medicamento y se manifiesta con fiebre, calosfríos, sudoración, taquicardia. taquipnea y mialgias [19].

Efectos adversos del grupo de Cefalosporinas:

Efectos que necesitan atención inmediata. *Mas frecuentes:* eosinofilia. *Menos frecuentes* reacciones alérgicas, específicamente anafilaxia (broncoespasmo, hipotensión); necrólisis epidérmica tóxica; eritema multiforme o síndrome de Stevens Johnson; hipoacusia; anemia hemolítica inmune; disfunción renal; reacción similar a enfermedad del suero; convulsiones. Ceftriaxona puede producir "lodo" biliar o pseudolitiasis.

Incidencia desconocida: agranulocitosis; anemia aplásica; hemorragia: disfunción hepática, incluyendo colestasis; pancitopenia; sobreinfección: nefropatía tóxica. Con el uso de Cefuroxima puede presentarse angioedema. Efectos que necesitan atención si son persistentes

Mas frecuentes (Menos frecuentes con algunas cefalosporinas: trastornos gastrointestinales, incluyendo calambres abdominales, diarrea leve, náusea o vómito; cefalea; candidiasis oral, cambios en las heces, con cefixima; candidiasis vaginal. *Menos frecuentes o Raros:* vértigo; fiebre; dispepsia; flatulencia; prurito genital; prurito, en piel; erupción de piel; vaginitis.

Efectos indicadores de posible colitis pseudomembranosa

Efectos adversos de los Aminoglucosidos:

Efectos que necesitan atención inmediata.

Mas frecuentes: nefrotoxicidad (frecuencia urinaria importantemente aumentada odisminuida, sed intensa, hiporexia, náusea, vómito); neurotoxicidad; ototoxicidadauditiva; ototoxicidad vestibular; neuritis periférica (solamente con estreptomicina).*Menos frecuentes* hipersensibilidad, neuritis óptica (solo con estreptomicina). Raros: reacción similar a endotoxina, caracterizada por temblor, escalofrío, fiebre (solo gentamicina); bloqueo neuromuscular, caracterizado por dificultad respiratoria, somnolencia, debilidad.

Los efectos que indican posible toxicidad ótica vestibular o renal necesitan atención médica si ocurren y/o progresan al suspender el medicamento. Incluye cualquier pérdida auditiva, inestabilidad o torpeza, vértigo, disminución o aumentoimportante de la frecuencia o cantidad de orina, sed intensa, pérdida del apetito, náusea o vómito, zumbido o sensación de llenura en los oídos.

Efectos adversos de las Tetraciclinas:

Los efectos adversos de las tetraciclinas consisten en náuseas, vómitos, diarrea (colitis asociada a los antibióticos de forma ocasional), disfagia e irritaciónesofágica. Otros efectos adversos raros son hepatotoxicidad, pancreatitis, trastornos hemáticos, fotosensibilidad (sobre todo con la demeclociclina) y reacciones de hipersensibilidad (entre ellas, rash, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, angioedema, anafilaxia, pericarditis). La cefalea y los trastornos visuales pueden indicar una hipertensión intracraneal benigna (suspender el tratamiento); se ha descrito la prominencia de las fontanelas entre los lactantes.

Efectos adversos de los Macrolidos:

Las reacciones más temidas son las de hepatotoxicidad, pero en realidad son poco frecuentes, aparecen después de 10 a 20 días de tratamiento, comienzan con náuseas, vómitos y dolores abdominales y posteriormente ictericia con alteración de las pruebas que exploran la función hepática. Se produce una hepatitis colestática caracterizada histológicamente por estasis biliar, infiltración periportal y necrosis hepática. De forma general todas las manifestaciones desaparecen después de suprimir el fármaco. Las reacciones ototóxicas están en relación con el uso endovenoso, las dosis elevadas o con el uso de macrólidos en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Efectos adversos de las Sulfonamidas:

Los más comunes son náuseas y vómitos, cefalea, cianosis por metahemoglobinemia, reacciones de hipersensibilidad: erupciones, fiebre, reacciones anafilácticas (a veces son graves: S. Lyell, S. Stevens-Johnson). Depresión medular, Anemia hemolítica, cristaluria y están contraindicadas en los últimos meses del embarazo.

Estudios demuestran que Más de un 5% de los ingresos hospitalarios en diversos países se debe a efectos indeseados de medicamentos. Que en la mayoría de los casos se habrían podido evitar si la prescripción hubiera sido másatenta [2,3]. El coste de estas hospitalizaciones es elevado. A esta iatrogenia más o menos evidente hay que añadir la que padecen los pacientes que empeoran de su enfermedad a causa de los medicamentos que toman.[16,18]

La farmacovigilancia tiene por objeto contribuir a establecer relaciones beneficio/riesgo, y para ello hay que tener en cuenta tanto el numerador como el denominador de esta relación.

El estudio "FARMACOVIGILANCIA Y HÁBITOS DE CONSUMO DE MEDICAMENTOS EN LOS ESTUDIANTES DE LA ESCUELA DE ENFERMERÍA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA" revelo que de 657 pacientes incluidos en un estudio para determinar las reacciones adversas a los medicamentos el 68,9% de los pacientes encuestados han experimentado algún EA relacionado al consumo de medicamentos, el 61.3% era relacionado al consumo de antibióticos, y en su mayoría presentaron efectos a nivel gastrointestinal entre los que esa tan: las náuseas y el dolor epigástrico fueron los más encontrados con 31,9% y 30,4% respectivamente, la cefalea se presentó en 24.9% y las erupciones cutáneas se encontraron en 8.9% de los estudiados.

Indicadores definidos para el estudio de Reacciones Adversas a los Medicamentos.

a) N° pacientes con RAM (x) notificados en un período determinado x 100
   N° total pacientes tratados con el medicamento (x) en el mismo período

b) N° pacientes con RAM notificados en un período determinado x 100 N° total de egresos con RAM en el mismo período

III OBJETIVOS

3.1 General

Determinar cuáles son las reacciones adversas que se presentan con el uso de antibióticos en el departamento de Medicina Interna.

3.2 Específicos

3.2.1. Establecer la frecuencia de eventos adversos por el uso de antibióticos con el fin de analizar si representa un problema de Salud Pública o si es parte de lo esperado según lo describe la literatura.

3.2.2. Tipificar las reacciones adversas que se desarrollen con el uso de antibióticos con el fin de establecer medidas de prevención y control.

3.2.3. Establecer normas para la captación, monitoreo, notificación e investigación de las reacciones adversas y la toma de decisiones

3.2.4. Determinar el rango de edad en la que se presentan más reacciones adversas secundarias al uso de medicamentos antibióticos.

3.2.5. Determinar cuál es el género más afectado por las reacciones adversas al uso de antibióticos.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo de Estudio: Descriptivo- Prospectivo.

4.2 Población o Universo de Estudio: Todos los pacientes que ingresaron a los servicios de encamamiento del departamento de Medicina Interna, del Hospital Nacional de Occidente que se encuentren recibiendo tratamiento antibiótico, durante el periodo de enero a diciembre del año 2010.

4.3 Muestra:

Se estudiaron 150 pacientes de los servicios de encamamiento del departamento de Medicina Interna.

4.4 Criterios de inclusión:

- ✓ Pacientes hospitalizados en los servicios de encamamiento del departamento de Medicina Interna.
- ✓ Pacientes de ambos sexos.
- ✓ Pacientes mayores de 12 años.
- ✓ Pacientes con cobertura antibiótica.

4.5 Criterios de exclusión:

- ✓ Pacientes que no se encuentren con cobertura antibiótica.
- ✓ Pacientes con manipulación antibiótica previa a su admisión en el Hospital Nacional de Occidente.
- ✓ Pacientes menores de 12 años.
- ✓ Pacientes referidos de otras instituciones.
- ✓ Pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos y Unidad de Cuidados Intermedios.

4.6 Variables:

- ✓ Sexo
- ✓ Reacciones adversas.
- ✓ Antibiótico utilizado.
- ✓ Frecuencia de los eventos adversos.

Definición de Variables

VARIABLE	DEFINICION	CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Sexo	Condición por la que se diferencian los machos de las hembras en la mayoría de las especies animales	Clasificación de los pacientes en masculino y femenino	CUALITATIVA	Masculino Femenino
Reacciones adversas	Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada	Toda manifestación clínica que presente el paciente sea considerarse secundaria al uso de antibióticos	CUALITATIVA	Nombre de la reacción
Antibiotico Utilizado	Compuesto químico utilizado para eliminar o inhibir el crecimiento de organismos infecciosos	Clasificación del medicamento según su principio activo	CUALITATIVA	Nombre del medicamento
Frecuencia de eventos Adversos	Número de veces en que se repite la reacción adversa	Cantidad de fenómenos desarrollados en una unidad de tiempo	CUANTITATIVA	No. De repeticiones

V. RESULTADOS

Cuadro No 1

Distribución según sexo de los pacientes evaluados durante el estudio.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje	Con reacción	Porcentaje
F	67	44.70%	16	41
M	83	55.30%	24	59
Total	150	100.00%	40	100

Fuente: Boletas recolectoras de datos.

Cuadro No. 2

Distribución por grupos atareos de los pacientes sometidos al estudio

Edad	Frecuencia	Porcentaje	Con reaccion	Porcentaje
13-20	6	4	1	2.5
21-30	12	8	3	7.5
31-39	23	15	4	10
40-49	39	26	7	17.5
50-59	31	20	13	32.5
> 59	39	26	12	30
Total	150	100	40	100

Fuente: Boletas recolectoras de datos.

Cuadro No 3

Distribución por servicio de los pacientes incluidos en el estudio.

Servicio	Frecuencia	%	Con reacción	%
Medicina de Mujeres A	30	20	7	17.5
Medicina de Mujeres B	39	26	9	22.5
Medicina de Hombres A	41	27.33	12	30
Medicina de Hombres B	40	26.66	12	30
Total	**150**	**100**	**40**	**100**

Fuente: Boletas recolectoras de datos.

Cuadro No 4

Distribución según el sexo de las reacciones presentadas**.**

Reaccion	F	M	TOTAL	%
Fiebre	4	6	10	25
IRA	5	3	8	20
Rash	7	15	22	55
TOTAL	16	24	40	100

Fuente: Boletas recolectoras de datos

Cuadro No 5

Distribución según el diagnóstico que indico el uso del medicamento antibiótico.

	REACCION				
Diagnostico	**Fiebre**	**IRA**	**Rash**	**TOTAL**	**%**
Celulitis	0	1	0	1	2.5
Derrame Pleural	1	0	1	2	5
Endocarditis	0	1	1	2	5
Infección de catéter de hemodiálisis	0	0	1	1	2.5
Infección de Tejidos Blandos	1	0	1	2	5
Meningitis	1	0	2	3	7.5
Neumonía Adquirida en la Comunidad	2	0	5	7	17.5
Neumonía Aspirativa	0	0	2	2	5
Neumonía Grave	1	0	1	2	5
Neumonía Nosocomial	1	2	1	4	10
Neutropenia Febril	0	0	2	2	5
OMA	1	0	1	2	5
Pie Diabético	0	0	2	2	5
Pielonefritis	1	4	0	5	12.5
Prótesis cervical Infectada	0	0	1	1	2.5
Síndrome Diarreico Agudo	0	0	1	1	2.5
TB ganglionar	1	0	0	1	2.5
TOTAL	10	8	22	40	**100**

Fuente: Boletas recolectoras de datos.

Cuadro No 6

Distribución de las reacciones presentadas deacuerdo al medicamento utilizado

	REACCION				
Tratamiento	**Fiebre**	**IRA**	**Rash**	**TOTAL**	**%**
Amikacina	0	3	2	5	12.5
Ampicilina Sulbactam	0	1	2	3	7.5
Cefepime	2	1	2	5	12.5
Ceftriaxona	6	1	9	16	40
Ciprofloxacina	1	0	4	5	12.5
Clindamicina	0	1	2	3	7.5
Meropenem	1	1	0	2	5
Vancomicina	0	0	1	1	2.5
TOTAL	10	8	22	40	100

Fuente: Boletas recolectoras de datos

Cuadro No 7

Distribución respecto a el día de aparecimiento de las reacciones después del inicio del uso de los medicamentos.

Dias despues del Tratamiento	**Fiebre**	**IRA**	**Rash**	**TOTAL**	%
1	3	0	5	8	20
2	5	0	13	18	45
3	1	0	3	4	10
4	1	2	1	4	10
5	0	2	0	2	5
6	0	3	0	3	7.5
7	0	1	0	1	2.5
TOTAL	10	8	22	40	100

Fuente: Boletas recolectoras de datos

Cuadro No 8.

Distribución respecto a la conducta tomada al momento de evidenciar la reacción adversa.

Tratamiento	Fiebre	IRA	Rash	TOTAL	%
Omitido	8	8	6	22	55
Antihistaminico	1	0	16	17	42.5
Ninguno	1	0	0	1	2.5
TOTAL	10	8	22	40	100

Fuente: Boletas recolectoras de datos

VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS

En el presente estudio se pudo determinar que 40 pacientes de un total de 150 presentaron algún tipo de reacción adversa por el uso de medicamentos antibióticos lo cual representa el 27 % de la población estudiada (cuadro No.1) y de ellos, el 60% correspondían a pacientes de sexo masculino, y el 40% a pacientes femeninas(cuadro No. 3), estos resultados son muy similares a los resultados de algunos de los estudios tomados como referencia en los que se señala que el riego de desarrollar un efecto adverso a un antibiótico es aproximadamente entre 10 y 20 %, en este caso solo el 27 porciento de los pacientes la presentaron.

Según la distribución por edades de los pacientes incluidos en el estudio la mayoría de los que presentaron una reacción adversa sobrepasan los 40 años de edad con un porcentaje acumulado de 80 % tomando en cuenta que la edad avanzada es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades infecciosas según los estudios revisados, las personas de mayor edad así como los niños son más susceptibles a padecer de estas reacciones (cuadro No. 2).

En el cuadro numero 3 podemos observar que de los pacientes incluidos en el estudio el 27% desarrollo una reacción adversa por el uso de antibióticos y la mayoría de estos pacientes corresponden a los servicios de medicina de hombres con 12 pacientes para cada servicio, representando el 60% del total de pacientes que presentaron reacción, estos resultados difieren de los encontrado en otros estudios en donde se indica que es mayor la proporción de pacientes de sexo femenino que presentan una de estas reacciones, según el estudio “Reacciones Adversas a Medicamentos en los Servicios de Emergencia

Hospitalarios de la ciudad de Corrientes” el 56 % de los pacientes estudiados correspondían al sexo femenino.

En el cuadro No. 4 observamos que la reacción que se presentó con mayor incidencia es el Rash con el 55% de los casos que presentaron reacciones seguido por Fiebre con el 25 % y en menor incidencia Insuficiencia Renal con un 20 % de los casos considerando que la mayoría de los casos de insuficiencia renal fueron relacionados al uso de aminoglucósidos los cuales no son utilizados con frecuencia significativa. Sin embargo el número de casos que se presentaron con insuficiencia renal es bastante significativo ya que esta reacción adversa de no ser detectada a tiempo podría llevar al desarrollo de un daño irreversible y comprometer de

esta manera la vida del paciente es por ello que es de vital importancia dar un seguimiento constante de la función renal a pacientes tratados con medicamentos potencialmente nefrotoxicos.

Las patologías que con más frecuencia se asoció a es aparecimiento de reacciones adversas son los problemas infecciosos respiratorios como la Neumonía con un 37.5 del total de las patologías estudiadas esto tomando en cuenta que es esta una de las patologías que con más frecuencia ameritan tratamiento intrahospitalario y que en la región geográfica en la que el Hospital Nacional de Occidente se localiza es un área con una alta incidencia de desarrollo de enfermedades del tracto respiratorio. La reacción que se presentó más fue el Rash cutáneo con 22 de los 40 casos estudiados(cuadro no 5). Consideramos que la patología de base que motivo el uso de antibióticos no juega un papel importante en el desarrollo de la reacción adversa.

Se describe en el cuadro número 6 que las reacciones adversas presentadas en los pacientes sujetos a estudio se presentaron mayormente en los pacientes que fueron tratados con Ceftriaxona lo cual corresponde a un 47.5 % de los casos estudiados, esto está directamente relacionado con el uso mayor de este medicamento respecto al resto ya que es utilizado como tratamiento de primera línea en infecciones del tracto respiratorio inferior, y como se mencionó anteriormente esta es la patología que mas se asoció al aparecimiento de reacciones adversas. También podemos observar que amikacina fue el medicamento que con el cual se reportaron más casos de falla renal con un total de 3 caso esto concuerda con lo esperado según la literatura de referencia.

En el estudio se determinó que el aparecimiento de los efectos adversos se dio en su mayoría a los 2 días de haber iniciado el tratamiento antibiótico representando un 45% de los casos en especial en los casos de Rash y llama especialmente la atención que los cuadros de insuficiencia renal aguda se presentaron después de varios días de haber iniciado el tratamiento ya que su uso prolongado promueve le aparecimiento de estas complicaciones, la mayoría de los casos 6 se observaron después del quinto dia de haber iniciado el tratamiento según lo revisado esta reacción se da en especial después de 3 días de iniciado el tratamiento (Cuadro 7).

Podemos observar que una vez presentada la reacción adversa se tomaron diferentes conductas, se decidió omitir el medicamento en el 55 % de los casos, especialmente en el 100 % de los casos que presentaron IRA. De los pacientes que presentaron Rash, 17 pacientes, se les administro anti histaminico a 16 de ellos, y solamente a un paciente se le continuo el tratamiento sin tomar ninguna conducta después del aparecimiento de fiebre.

No se notificó ningún caso a al departamento de epidemiologia del centro asistencial lo que demuestra que no existe un adecuado control de las reacciones adversas presentadas en los pacientes, ya que no se cuenta con adecuado sistema de notificación de las mismas.

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1 Las reacciones adversas que se presentaron en los pacientes del Hospital regional de Occidente fueron Rash Cutaneo, Fiebre e Insuficiencia Renal.

6.1.2 El porcentaje de pacientes que desarrollo un efecto adverso por el uso de antibióticos es de 26% de los pacientes bajo tratamiento antibiótico lo cual supera lo esperado según lo descrito en la literatura tomada como base.

6.1.3 En el Hospital Regional de Occidente no existe un adecuado control de las reacciones adversas presentadas en los pacientes, ya que no se cuenta con adecuado sistema de notificación de las mismas.

6.1.4 El antibiótico que más relaciono con el aparecimiento de reacciones adversas fue la Ceftriaxona, pero esto está directamente relacionado con el mayor uso de este medicamento.

6.1.5 Se determinó que la patología de base que motivo el uso del antibiótico no jugó un papel importante en el desarrollo de la reacción adversa.

6.1.6 La edad representa un factor de riesgo importante para el desarrollo de reacciones adversas ya la mayoría de ellas se presentan en pacientes de 50 años.

6.2 RECOMENDACIONES

6.2.1 Desarrollar un sistema de notificación de reacciones adversas a los medicamentos que permita captar estos casos con prontitud y darles un adecuado manejo.

6.2.2 Realizar controles de laboratorio a los pacientes que estén siendo tratados con medicamentos que son potencialmente causantes de reacciones adversas como los medicamentos nefrotoxicos y hepatotoxicos.

6.2.3 Continuar con la realización de trabajos de investigación como el presente para poder tipificar de una mejor manera las reacciones adversas presentadas por el uso de antibióticos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ABRAHAM, E.P. (1981): Antibióticos beta-lactámicos. Inv. y Ciencia 59 (agosto): 30-41.

2. Grigoryan L, Haaijer-Rysjamp FM, Burgerhof JG, et al. Self-medication wiih antimicrobial drugs in Europe. Emerg Infect Dis 2006; 12:452-9.

3. Hernández-Sampelayo T, Gómez JA, Navarro ML, Cristóbal P. infección en el paciente pediátrico y neonatal. Medicina 1995;7(77):3405-19.

4. Laporte JR. Reacciones adversas a medicamentos y farmacovigilancia. Med Clin (Barc) 1989; 92: 536-538.

5. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2 da Edición Barcelona: Masson-Salvat Medicina; 1993

6. Mandell GL. Introducción a las enfermedades bacterianas. En: Wyngaarden JB, Smith LIH, Bennet JC ed. Cecil. Tratado de Medicina Interna, 19a ed. México DF: Interamericana-Mc Graw- -Hill, 1994. vol 2, part 20, cap 283:1824.

7. Mensa J., Gatell: «Gula de terapéutica antimicrobiana , 4» Edición, Masson, Salvat, Ediciones Científicas y Técnicas, SA., 1994.

8. Monnet D, Archibald L, Phillips L, et al. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling. Infect Control Hosp Epidemiol 1998 June; 19(6): 388-94

9. Muñoz MJ, Ayani 1, Rodríguez-Sasiain JM, Gutiérrez G, Aguirre C. Monitorización en un servicio de urgencias de reacciones adversas causadas por medicamentos en niños y adultos. Med Clin (Barc) 1998; 111: 92-98.

10. Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring — cost and benefit considerations. Part 1: frequency of adverse drug reactions *causing* hospital admissions. Pharmacoepidemiol *Drug Safety 1997; 6 (Supo* 71-77

11. Pascual A. Uptake and intracellular activity of antimicrobial agents in phagocytic cells. Rev Med Microbiol 1995; 6: 228-235.

12. Quale J, Landman D, Saurina G et aL Manipulation of a hospital antimicrobiai formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. C!in Infect Dis 1996; 23: 1020-5.

13. Raymond D, Pelletier S, Cractree T et al. Impact of antibiotic-resistant Gramnegative bacilli infections on outcome in hospitalized patients. Crit Care Med 2003; 31(4).

14. Singh N, Rogers P, Atwood C W, Wagener M M, Yu V L. Short course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive cara unit: A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription . Am J Respir Crit Care Med 2000 Aug; 162: 505-11

15. Williams JD, Sefton AM. Comparison of macrolide antibiotics. J Antimicrob Chemother 1993; 31(supp C): C11-26.

16. Anónimo. Natural deterioration or drug induced? Adv Drug React Bu!! 199"l: 146: 548-551.

17. Anónimo. Paradoxical adverse drug reactions. Adv Drug React Bull 1991; 150: 563-566.

18. Rallo; H. P.; DAT-E IA. M.: «Farmacología», cd. Churchill Livingstonne, Madrid,1992.

19. McEvoy, G. K.: «AHFS Drugs Information, *American Society of HealthSystemn Pharmacísts,ed.* Bethesda. 1996.

20. Los principales grupos bacterianos. En: Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Manual de Microbiología Médica. México DF: El Manual Moderno, 1988:30-5.

21. Sande MA. Kapusnik-Uner JE, Mandell GL. Agentes antimicrobianos. Consideraciones generales. En: Goodman A, Rail TW, Nies AS, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8a ed. Parte Xl, Capítulo 44. México DF: Editorial Médica Panamericana, 1993: part 11, cap 44:991-1017.

22. Frisby AJ. Introduction on the use of the antibiotics. Guideline. Thomas Jefferson University, 1995 [INTERNET(http:jeffline.tju.edulcwisloaclantibioticsg u id el li ntro. htm l)].

23. Penicillins systemic. E: US Pharmacopeial Inc. Drug Information for the Health Care Professionai. USP DI 14 ed. Massachusetts: Rand Mc Nally, 1994 vol 1: 751-77

24. Anon. Medicamentos para el tratamiento de !a otitis media aguda en ios niños. Medicara y Terap 1994;13(4):56-8.

25. Barnas B, Nimphius N. Antibiotic Guide. Wiscosin, Medica College, 1996 [INTERNET(http:llwww.intermed...g lantibiotics.html)]

26. Giamarellou H. Clinical experience with the fourth generation cephaiosporins. J Chemother 1996;8(Suppl 2):91-104.

VII ANEXOS

ANEXO NO. 1

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO
MAESTRIA EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL NACIONAL DE OCCIDENTE

Boleta No._____

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Incidencia de reacciones adversas secundarias al uso de antibióticos, Medicina Interna Hospital Nacional de Occidente, 2010.

Sr./Sra ……..…, de …..años de edad y con identificación nº ……..……., manifiesto que he sido informado/a sobre los objetivos del trabajo de tesis "Vigilancia Farmacológica" con el fin de poder identificar cuáles son los principales efectos adversos de los antibióticos y poder tomar medidas para poder establecer medidas de prevención y control de las mismas, he sido informado de los fines del estudio y que el ser parte del mismo no conlleva ningún riesgo para mi y tampoco ningún costo.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a que esta investigación tenga lugar y sea utilizada para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Quetzaltenango, a de de 2011.

_____

Firma

ANEXO NO. 2

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO
MAESTRIA EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL NACIONAL DE OCCIDENTE

No.	Nombre	Servicio	Cama No.	Uso de Antibióticos	Presento reacción.

ANEXO NO. 3

Boleta recolectora de datos

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO
MAESTRIA EN MEDICINA INTERNA No. de boleta___
HOSPITAL NACIONAL DE OCCIDENTE

Nombre _____No. De registro_____

Servicio _____ Cama # _____ Sexo _____

Edad_____

Diagnósticos _____

_____

_____

Tratamiento antibiótico	Dosis	Reacción	Días post Tratamiento	Tratamiento para la reacción	Evolución

Se notificó el caso Si___ No___

A quien_____

Cuanto tiempo después del evento _____

Quien Notifica_____

En qué forma se notifica_____

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: “Vigilancia Epidemiológica” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.