



UNIVERSIDAD DE CHILE

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA
FARMACIA ASISTENCIAL**

**MONITORA DE PRÁCTICA
Q.F. LILIANA JORGE
DEPTO. DE ABASTECIMIENTO
CLINICA DÁVILA**

**SUPERVISORA DE PRÁCTICA
Q.F. ROSE MARIE MELLADO
FARMACIA ASISTENCIAL
UNIVERSIDAD DE CHILE**

**ESTUDIO DE CONSUMO Y ELABORACIÓN DE MANUAL DE UTILIZACIÓN
RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS DE USO RESTRINGIDO: VANCOMICINA, LINEZOLID,
IMIPENEM-CILASTATINO, MEROPENEM, CEFEPIMA, ANFOTERICINA B,
CEFOPERAZONA-SULBACTAM, ERTAPENEM,
COLISTINA Y PIPERACILINA-TAZOBACTAM.**

Práctica Prolongada para Optar al Título de Químico Farmacéutico

DARLEN ALEJANDRA SALINAS HERRERA

**Santiago – Chile
2007**

A Dios,
a mis padres,
a mis hermanos.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi gratitud a la coordinadora de farmacia de Clínica Dávila Liliana Jorge y a Sandra Ferrer, por permitirme realizar mi práctica en ese lugar. A la químico farmacéutico Débora Massardo. Al personal de la farmacia, por su paciencia y buena voluntad.

Quiero expresar también mi agradecimiento a los químicos farmacéuticos Constanza Petrinovic y Carmen Gloria Lobos, por sus enseñanzas y prestarme una ayuda de incalculable valor durante mi estadía en ese departamento. A Ana Vilches, por su amistad sincera. Y en especial a mis padres, Marco y Juana, por su gran apoyo y paciencia.

TABLA DE CONTENIDO

Página

ETAPA I: INFORME DE PRÁCTICA PROLONGADA EN FARMACIA ASISTENCIAL

1. Introducción.....	1
2. Objetivos.....	4
2.1 General.....	4
2.2 Específicos.....	4
3. Metodología.....	5
3.1 Conocimiento y manejo del arsenal farmacológico del servicio de farmacia de Clínica Dávila.....	5
3.2 Conocimiento y manejo del recurso humano.....	5
3.3 Sistema de adquisición y gestión con proveedores y/o demás servicios de la Clínica.....	5
3.4 Sistema de ingreso, registro, etiquetado, almacenamiento, recepción de solicitud y despacho de los medicamentos a los distintos servicios de la clínica.....	5
3.5 Supervisión y elaboración de recetas magistrales. Re-embalado de fármacos en máquina de dosis unitaria.....	6
3.6 Preparación de nutriciones parenterales y dilución de drogas oncológicas.....	6
3.7 Asistencia al Comité de Farmacia.....	6
4. Desarrollo.....	7
4.1 Descripción del lugar de trabajo y función.....	7
5. Resultados.....	15
Discusión.....	18
6. Conclusiones.....	21
7. Figuras.....	23

**ETAPA II: ESTUDIO DE CONSUMO Y ELABORACIÓN DE MANUAL DE USO
RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS RESTRINGIDOS EN CLÍNICA DÁVILA**

1. Introducción.....	35
2. Objetivos.....	39
2.1 General.....	39
2.2 Específicos.....	39
3. Metodología.....	40
3.1 Procedimiento.....	40
3.2 Presentación de datos.....	42
4. Resultados.....	43
Discusión.....	46
5. Conclusiones.....	48
6. Figuras.....	49
Bibliografía.....	56

RESUMEN

El profesional químico farmacéutico está apto para desempeñarse en un amplio campo laboral, ya que posee una rigurosa formación en distintos ámbitos de la ciencia, pudiendo hacerlo tanto en el área pública como privada, así también como entregador de servicio o fiscalizador.

Una de las áreas en que puede desempeñarse es en la Farmacia Asistencial, ya sea pública o privada y, dentro de la misma, en distintas subáreas.

La práctica prolongada para optar al título de químico farmacéutico se realizó en el Servicio de Farmacia de Clínica Dávila y se dividió en dos etapas:

- a) La primera de ellas, estuvo destinada a conocer el quehacer profesional en todo lo que abarca la farmacia propiamente tal, a saber, compras y gestión con proveedores, recepción e ingreso de compras de medicamentos y otros, recepción y dispensación de medicamentos a los servicios, elaboración de papelillos y dosis unitaria, dilución de drogas oncológicas y preparación de nutriciones parenterales y, finalmente, asistencia al comité de farmacia de la clínica.
- b) La segunda, se centró en analizar el consumo de antimicrobianos en el período enero-diciembre del año 2006 y elaborar un manual de utilización racional de antibióticos de uso restringido, de acuerdo a los fármacos seleccionados por los infectólogos de la clínica.

El manual de utilización racional de antibióticos de uso restringido abarcó diez agentes antimicrobianos: anfotericina B, cefepima, cefoperazona-sulbactam, colistina, ertapenem, imipenem-cilastatina, linezolid, meropenem, piperacilina-tazobactam y vancomicina. El estudio de consumo y la elaboración del manual, se realizó con el objetivo de entregar información farmacológica a los profesionales de la salud y la posibilidad de generar pautas, a futuro, respecto de una mejor utilización de estos agentes y disminuir la aparición de resistencia bacteriana.

1. INTRODUCCIÓN

En el mundo occidental, la sociedad ha pasado por diferentes eras o etapas, la etapa agrícola, la revolución industrial y la era actual, la de la información. Es lógico pensar, entonces, que las profesiones deben estar enfocadas y responder a las necesidades de la sociedad de determinada época, acorde con las realidades económicas, políticas y culturales de cada sociedad en particular (1).

La profesión farmacéutica es tan antigua como la medicina e históricamente sus orígenes se confunden. Durante siglos, la administración y producción de los medicamentos estuvo ligada al médico, quien personificaba a la unidad de la medicina y la farmacia (1,2). La primera referencia que se tiene respecto de la separación de estas dos ramas, se encuentra en un decreto imperial del emperador Federico II de Sicilia quién, en 1240, expidió un edicto que reglamentaba el ejercicio de la farmacia en su reino (2).

En la práctica de la farmacia, se reconoce el insustituible papel del profesional químico farmacéutico en el ámbito asistencial, específicamente en las instituciones hospitalarias. La farmacia comunitaria y la farmacia hospitalaria son consideradas hoy, en la mayoría de las regiones del mundo, el escenario habitual de la práctica farmacéutica (1).

La farmacia asistencial tuvo sus inicios en Norteamérica y, desde entonces, ha ido en constante evolución, trayendo consigo continuos cambios que prepararían el camino para los futuros químicos farmacéuticos que decidieran dedicarse a esta área, quienes deberían ser capaces de enfrentarlos y tomar iniciativas en este aspecto (3).

Sin embargo, el profesional químico farmacéutico debe aportar con la herramienta más valiosa que tiene; el conocimiento de los fármacos y su acción en el organismo. Por lo mismo, debe ser capaz de ir perfeccionándose en forma continua en el campo de las ciencias biológicas e ir desarrollando competencias mínimas en cada área en que le toque desempeñarse y llegar a ser experto en una o varias de ellas. Por otra parte, no debe dejar de lado la atención al paciente, llevando un seguimiento en su terapia, de manera de brindar un mejor servicio, tanto para el enfermo como a su familia (3).

Por lo mismo, deberá rodearse de un equipo de profesionales que aporten a su gestión dentro del servicio de farmacia, administrando eficientemente los recursos que la institución pone a su disposición, entregando su visión técnica sobre los medicamentos, como también la económica, llegando al mejor equilibrio costo/beneficio, lo que repercutirá, directamente, en el paciente y su familia. Para ésto, deberá tomar en cuenta factores sociales, económicos, entre otros, al momento de recomendar la introducción o no de un nuevo medicamento al arsenal farmacológico del centro asistencial (1,3).

Entonces, se reconoce la necesidad, pero también la responsabilidad de un departamento que entregue servicios farmacéuticos, no sólo a los pacientes de la institución, sino también a sus familiares, así como promover el uso racional de los medicamentos por los profesionales de la salud y el público. Debe participar en los programas y funciones de la institución en se necesite de la experiencia farmacéutica (3).

En el contexto mundial, el servicio de farmacia de un centro asistencial es un servicio general clínico, integrado, funcional y jerárquico en el hospital, y tiene como objetivos el uso adecuado de los medicamentos dentro del centro asistencial, dando soporte a todas las tareas asistenciales del mismo, mediante las funciones de adquisición, preparación, control y conservación de los medicamentos; así como la puesta en marcha del Comité de Farmacia y Terapéutica, selección de medicamentos, implementación de un sistema racional y seguro de distribución de fármacos. Además, es responsable de la creación de una central de mezclas endovenosas y preparación de alimentación parenteral, creación de un Centro de Información de Medicamentos y Educación en todo lo relacionado con el medicamento, así como la realización de programas de farmacovigilancia, creación de equipos de investigación, impartir docencia, tanto intra como extra hospitalaria y, finalmente, establecer mecanismos de comunicación a todos los niveles. De este modo, se considera que un servicio de farmacia de hospital tiene funciones de tipo asistencial, administrativo, tecnológico y científico (1,3).

En Colombia, concientes de la problemática de la farmacia de hospital, han intentado crear un “modelo de servicio farmacéutico de hospital”, que sirva de escenario para la docencia, extensión e investigación, para lo cual se ha apoyado permanentemente a algunas instituciones hospitalarias y al ministerio de salud. A nivel hispanoparlante, se podría decir que España es el gran referente, puesto que en ese país la profesión

farmacéutica se encuentra muy bien posicionada en el equipo de salud, interactuando estrechamente con el resto de los profesionales que lo componen y aprovechando al máximo sus conocimientos y capacidades respecto de los medicamentos (1).

A nivel nacional, estamos bastante lejos de España. Sin embargo, poco a poco, se apunta en esa dirección. Pero es importante que haya un cambio, partiendo por la mentalidad del alumno que estudia esta disciplina, como en el enfoque de la enseñanza que entregan las universidades. Es necesario que tanto las instituciones de salud como también el químico farmacéutico tomen conciencia de la importancia que tiene su desempeño en el equipo de salud, que se entienda que este profesional está para complementar y ayudar en la elección del tratamiento farmacológico del paciente, así como educar y prevenir o minimizar la aparición de problemas relacionados con los medicamentos, contribuyendo, así, al mejoramiento de la salud en la población.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Conocer el quehacer y manejo del equipo de trabajo en la farmacia asistencial de Clínica Dávila y el del químico farmacéutico en las distintas subáreas de la misma.

2.2 Objetivos Específicos

1. Conocer el arsenal farmacológico de la clínica.
2. Conocer y manejar el recurso humano de la farmacia.
3. Conocer y manejar el sistema de abastecimiento, así como también la gestión, ya sea, con los demás servicios de la clínica como con los proveedores.
4. Conocer y manejar el sistema de ingreso, registro, etiquetado, almacenamiento, recepción de solicitud y dispensación de los medicamentos a los distintos servicios de la clínica.
5. Conocer y manejar la compra de medicamentos psicotrópicos y estupefacientes, su recepción, ingreso al arsenal, registro, reposición, despacho a los servicios y devolución desde los mismos.
6. Supervisión y preparación de recetas magistrales y re-envasado de fármacos en la máquina de dosis unitaria.
7. Dilución de drogas oncológicas y elaboración de nutriciones parenterales.
8. Asistencia al Comité de Farmacia.
9. Analizar el consumo y elaborar un manual de utilización racional de antibióticos de uso restringido para Clínica Dávila, en el que se incluirá uso y dosis, espectro de acción, mecanismo de acción, resistencia, interacciones medicamentosas, reacciones adversas y toxicidad aguda.

3. METODOLOGÍA

Con el fin de conocer y aprender el funcionamiento en general de la farmacia y su personal, así como el quehacer del profesional químico farmacéutico en ella, es que se trabajó junto con el personal de farmacia y con los químicos farmacéuticos en las distintas áreas que les competen.

3.1 Conocimiento y manejo del arsenal farmacológico del servicio de farmacia de Clínica Dávila.

Esto se logró observando la presentación, forma farmacéutica, cantidad de principio activo de los medicamentos y proveedor en las estanterías y/o en el sistema computacional. Para saber la posología y dosificación de éstos, se recurrió a búsqueda en internet o folleto informativo adjunto a algunos de los fármacos. A través de la recepción y dispensación en la farmacia se pudo establecer, a grandes rasgos, los grupos de medicamentos que no pueden faltar en el arsenal.

3.2. Conocimiento y manejo del recurso humano.

Lo primero que se hizo fue conocerlos a cada uno por su nombre y función. Para tener un perfil más amplio de ellos, se consultó a un químico farmacéutico.

3.3. Sistema de adquisición y gestión con proveedores y/o demás servicios de la clínica.

Se conoció el sistema de compra de medicamentos y otros. Por otra parte, se visualizó la importancia que tiene el hecho que sea el químico farmacéutico quién estaba a cargo de esto ya que, a través de su gestión con los proveedores, busca establecer un equilibrio entre efectividad y el costo.

3.4. Sistema de ingreso, registro, etiquetado, almacenamiento, recepción de solicitud y despacho de los medicamentos a los distintos servicios de la clínica.

Esto se divide en dos partes:

- a) Medicamentos en general: Todos aquéllos que no están sometidos a control legal. El ingreso, registro, etiquetado, almacenamiento, solicitud y despacho se hace a

través del sistema computacional que posee la clínica. Todos se etiquetan, a excepción de aquéllos con alta rotación.

- b) Medicamentos sujetos a control legal: Se conoció y manejó las modificaciones en cuanto a la adquisición, ingreso, registro, solicitud y despacho.

3.5. Supervisión y elaboración de recetas magistrales. Re-embudo de fármacos en máquina de dosis unitaria.

- a) Recetas magistrales: Corresponde al re-embudo de líquidos y polvos que siempre se debe mantener en stock, así como aquéllos pedidos por receta manual (papelillos). Se conoció su elaboración y sistema de cobro.
- b) Re-embudo de fármacos: Se conoció la recepción de los medicamentos (comprimidos y cápsulas), desblistado e ingreso al sistema computacional de la máquina de dosis unitaria. Por otra parte, se observó y aprendió la forma en que el auxiliar preparaba y manejaba la máquina re-embudadora, así como la reposición de los fármacos en las estanterías de la farmacia.

3.6. Preparación de nutriciones parenterales y dilución de drogas oncológicas.

- a) Preparación de nutriciones parenterales: Primero se conoció la recepción de las recetas para nutriciones, sueros y jeringas; los insumos requeridos para dicha elaboración, la preparación del material a ocupar y limpieza del área de trabajo, técnica para lavado de manos y colocación de ropa estéril. Posteriormente, se observó y aprendió la forma de preparación de nutriciones para adultos y neonatos, sueros y jeringas, así como su despacho a los servicios y cobro en sistema.
- b) Dilución de drogas oncológicas: Se conoció el arsenal de drogas y su presentación, la recepción de las recetas y preparación de material a utilizar. Luego, se observó al químico farmacéutico preparando las diluciones, para después hacerlo personalmente, siempre bajo estricta supervisión del profesional. Por último, su despacho a los servicios de oncología adulto e infantil de la clínica.

3.7. Asistencia al comité de farmacia.

Se asistió una vez en el mes de agosto. Se conoció las personas que lo integran y el papel que desempeña el químico farmacéutico en él.

4. DESARROLLO

La práctica prolongada se realizó en Clínica Dávila, ubicada en Av. Recoleta N° 486, Santiago y tuvo una duración de seis meses.

Clínica Dávila cuenta actualmente con 396 camas, con un porcentaje de ocupación del 80%, atención a pacientes ambulatorios (centro médico) y hospitalizados y cuenta con unidades y servicios de: anestesia y pabellones, médico quirúrgico, neonatología, laboratorio y banco de sangre, anatomía patológica, imagenología, medicina física y de rehabilitación, urgencia, centro médico, unidad de pacientes críticos y unidad de trasplantes (4).

El servicio de farmacia pertenece a sub-gerencia de abastecimiento, la que a su vez, pertenece a gerencia de finanzas, y es responsable de abastecer a todos los servicios de la clínica. Por otra parte, no se ocupa de la compra de insumos, pues éstos están a cargo de bodega de insumos, que también pertenece al mismo departamento.

Actualmente, trabajan seis químicos farmacéuticos encargados de dirección técnica, compras y gestión con proveedores, preparación de diluciones oncológicas y nutriciones parenterales, reposición de medicamentos controlados, supervisión de personal y preparación de papelillos, solicitudes y devoluciones en pantalla, dosis unitaria, entre otros.

4.1 Descripción del lugar de trabajo y funcionamiento.

El servicio de farmacia se encuentra en el primer y segundo pisos de la clínica y funciona las 24 horas. El lugar es compartido con bodega de insumos. Aparte de las instalaciones que se detallan a continuación, cuenta con una sala de estar totalmente equipada y dos baños.

- a) Personal: El servicio de farmacia cuenta con seis químicos farmacéuticos, 9 auxiliares de farmacia y 4 auxiliares de enfermería. Los dos últimos grupos se distribuyen las labores en las distintas subáreas del servicio y sufren rotación de funciones cada tres, seis o doce meses; seis despachadores, de los que uno trabaja de lunes a viernes de 8:00 hasta las 17:00 h y el resto en cuarto turno

(desde las 20:00 h hasta las 8:00 h) y turno largo-largo (8:00 h hasta las 20:00 h), y dos personas encargadas del aseo con turno largo-largo.

- b) Farmacia: Este servicio cuenta con cuatro computadores y una impresora láser, dos refrigeradores y un sistema neumático de transporte hacia determinados servicios. Hay tres estanterías en el pasillo. Una completa (ambos lados) está destinada sólo a comprimidos y cápsulas, las otras dos para pomadas y ungüentos, soluciones inyectables, orales y oftalmológicas. Existen, además, dos que están en las paredes destinadas a soluciones inyectables, medios de contraste y antibióticos. Los sueros tienen destinados los estantes debajo de los computadores. El servicio de farmacia también recepciona y despacha los alimentos para alimentación enteral. Éstos se encuentran en la bodega del segundo piso.

Aquí laboran tres auxiliares de farmacia y/o enfermería con turno largo-largo.

La generación de las solicitudes se hace mediante el sistema computacional con el que cuenta la clínica (Medisyn 3.0 Sinergia Medica) y se recepcionan en farmacia. En la pantalla se muestra el servicio del que proviene y la hora de solicitud, así como la persona responsable de ello. Además, todos los datos del paciente y médico tratante, como también el detalle de los productos que están pidiendo y cantidad despachada, el que no siempre es el mismo. Si algún medicamento solicitado aparece en color amarillo, quiere decir que el producto se encuentra bajo stock crítico, y si es en rojo, significa que está en falta. Si la solicitud está bien, se genera y se imprime. En la impresión queda constancia del auxiliar responsable de la dispensación y la hora, ya que cada uno posee una clave de acceso al sistema. Luego, se buscan los medicamentos y se dispensan junto con el papel impreso de la solicitud, dejándose en el casillero correspondiente al servicio que lo pidió. Después, un despachador saca todas las bolsas de los distintos servicios y los ordena en un carro para luego repartirlos. Esta es la forma usual de recepcionar y dispensar los medicamentos solicitados. Sin embargo, hay otros que son de compra esporádica, es decir, se compran a medida que lo soliciten. Estos medicamentos aparecen en color rojo y se solicitan vía telefónica a una farmacia que tenga convenio con la clínica, o bien, mediante

una orden de compra al laboratorio. Los fármacos comprados a este último generalmente son los de más alto costo. Una vez recepcionados, son ingresados al arsenal para su posterior dispensación al servicio. Luego, se sigue el procedimiento descrito anteriormente.

Para los medicamentos controlados, hay un auxiliar encargado de ello dentro del turno y que, por lo tanto, no es siempre el mismo. A diferencia de las solicitudes normales, las de los medicamentos controlados se sacan en duplicado y es contra receta, tanto para los pacientes como para reponer a los distintos servicios (reposición), trayendo una firmada acusando recibo, dejándose en un casillero especial para ello. En el caso de las solicitudes para los pacientes, en la pantalla se diferencia de los otros pedidos porque tiene una cruz roja. Cuando el auxiliar abre una solicitud, verifica que todos los datos en ésta, como por ejemplo, nombre del paciente y médico tratante, C.I. del médico, N° de receta, nombre del fármaco y cantidad, etc. coincida con la receta física que tiene en las manos. Si es así, acepta el pedido e imprime dos veces la solicitud. Una de éstas va junto con los medicamentos y la otra se debe traer de vuelta firmada y con el nombre de la persona que lo recibió. La entrega lo hace un despachador o, bien, un auxiliar del piso que lo solicita viene a buscarlo, si es que se necesita muy urgente. En el caso de la reposición de los servicios, hay un ícono en la pantalla para esto y se saca en forma automática en determinado horario. Aquí, se saca un previo, es decir, se imprime la lista de la reposición por servicio sin haberla aceptado. Se colocan los medicamentos en bolsas y se mandan a piso con otro auxiliar encargado especialmente de ello. Una vez allí, el auxiliar pide las recetas y verifica que coincida en todo respecto a la solicitada por pantalla. Si es así, entrega los fármacos con el previo de la solicitud, pidiendo que firmen y coloquen el nombre del auxiliar que lo recepcionó. Cuando alguna receta no coincide o, simplemente, no está, no deja los medicamentos en el servicio. Una vez en la farmacia, entrega el papel firmado con los fármacos que no se dejaron al auxiliar encargado y éste vuelve a verificar las recetas. Sólo una vez revisadas todas, acepta la reposición. Luego, coloca las recetas en los casilleros correspondientes a cada fármaco en la estantería de los controlados, el que se maneja bajo llave, teniendo acceso sólo él y el químico farmacéutico encargado. Por otra parte, al momento de la reposición de su estantería, el auxiliar hace entrega de las recetas al químico farmacéutico y

cuenta ante él los fármacos que tiene físicamente. Esta cantidad más la de las recetas debe coincidir con el stock designado para cada fármaco. Si es así, el químico farmacéutico va hasta la bodega de controlados y repone las unidades correspondientes al número de recetas entregadas por el auxiliar. Puede ser que alguna o algunas unidades se quiebren o falten. En el primer caso, el químico farmacéutico repone las cantidades malogradas y las da de baja en el ícono “bajas de bodega”, donde se pide la descripción del producto y cantidad. Una vez hecho esto, se imprime el documento y se archiva. En el segundo, otorga un plazo determinado de tiempo para que el auxiliar regularice la situación. Por otra parte, el mismo auxiliar es el encargado de recepcionar las devoluciones desde los servicios o de los pacientes. En este proceso, en la pantalla del computador, hay un ícono de “devolución”. Se busca el folio que trae la hoja con el o los fármacos. Al abrirlo, se detalla toda ésta. Entonces, se verifica que lo que sale en pantalla coincida con lo que el auxiliar tiene físicamente. Si la devolución está de acuerdo, se imprime una copia y se deja junto con los fármacos en un casillero dispuesto especialmente para estos medicamentos. Si la devolución no coincide con lo físico, ya sea, porque viene algo quebrado, cambiado o falta, se acepta sólo lo que está bien y el resto se deja pendiente, llamándose al servicio para que regularice la situación.

- b) Recepción: Lugar que cuenta con un computador e impresora y es atendido por un auxiliar de farmacia, quien está encargado de revisar todo lo que llega físicamente a bodega, por parte de los proveedores, contra factura o guía de despacho. Luego, digita la orden de compra para verificar que realmente corresponda a lo pedido y, si está correcto, lo ingresa al sistema.

- c) Bodega: A cargo de un auxiliar de farmacia. Posee dos niveles. El segundo está destinado a guardar sueros, alimentos y aquéllos que ocupan gran volumen, por ejemplo, pañales, algodones, etc. Además, existe una bodega de productos restringidos en la que se encuentran champúes, aceites emulsionados, desodorantes, colonias, jabones, leche y otros, los que se van reponiendo en las estanterías de la farmacia a medida que se necesite; y otra para los medicamentos sujetos a control legal, ambas con llave. En el primer nivel, se encuentran todos los demás productos.

Por otra parte, el mismo auxiliar es responsable de la codificación, en la máquina etiquetadora conectada a un computador, de todos los productos que llegan, a excepción de los que poseen una alta rotación, por ejemplo, sueros, y de su reposición en las estanterías de farmacia.

Además, tiene a cargo la dispensación de los medicamentos controlados por reposición a los distintos servicios de la clínica. Con respecto a esto, el auxiliar retira todos los fármacos del casillero dispuesto para ellos y los lleva a los servicios correspondientes, trayendo una de las dos hojas firmada acusando recibo.

- d) Dosis unitaria: El auxiliar de farmacia es responsable de re-ensasar los comprimidos y cápsulas que llegan en la máquina de dosis unitaria y reponerlos en las estanterías de la farmacia. En la máquina se ingresan los datos de los medicamentos a re-ensasar, a saber: nombre, fecha de vencimiento, lote de fabricante, cantidad a ensasar y los códigos de quien opera la máquina, auxiliar, y de quien lo supervisa, químico farmacéutico. Al finalizar la jornada, el auxiliar saca un informe de todos los fármacos re-ensados y lo archiva. Por otra parte, también es responsable de recepcionar las solicitudes de todos los servicios de la clínica y apartarlos para su despacho. Éstas se sacan en duplicado y la copia se archiva. Lo único que entrega personalmente son los pedidos del vacunatorio, trayendo la copia firmada por la persona que lo recibió.
- e) Oficinas de los químicos farmacéuticos: Existen tres: una se encuentra en la subgerencia de abastecimiento y la ocupa la coordinadora de farmacia. Ella se encarga de hacer las compras masivas diarias a determinados proveedores según calendario semanal. Esto se hace porque algunos productos poseen una alta rotación, por ejemplo sueros, o bien, ocupan mucho espacio, como los algodones y pañales, no contando con un espacio físico para ello. Además, es responsable de actualizar el arsenal de la farmacia, ya sea, introduciendo nuevos fármacos o sacando algunos. Por otra parte, maneja toda la información técnica y estadística de la farmacia y es quien autoriza la compra de fármacos específicos pedidos por algunos médicos, por ejemplo, antirretrovirales; cambios de turno, organización de calendario de trabajo, licitación de medicamentos, negociación

con los proveedores, asistencia al comité de farmacia, contratación de personal, etc.

La segunda oficina está destinada a dos químicos farmacéuticos, equipada con dos computadores y una impresora. Uno de ellos se dedica a compras, supervisión de las pantallas de farmacia y medicamentos controlados. Las compras corresponden a las de tipo esporádicas y a las no incluidas en las masivas del día. La orden de compra se genera por computador, colocando el nombre del medicamento y la cantidad necesitada. Una vez digitada, se imprime con un número de orden de compra en forma automática, la envía por fax y llama al proveedor para verificar que haya llegado bien y asegurarse de su pronto despacho. Las compras esporádicas las solicita vía telefónica a una farmacia en convenio con la clínica o, bien, mediante una orden de compra al laboratorio. En el primer caso, la farmacia comunitaria hace entrega de los medicamentos con una guía de despacho. El químico farmacéutico la ingresa al arsenal como “compra esporádica”, de lo contrario debe crear la descripción del medicamento y, luego, ingresarla por “compra”.

Además, es responsable de cuidar que los pedidos de los servicios salgan a reparto en el tiempo estipulado (promedio una hora). Por otra parte, debe comprar y reponer los fármacos controlados diariamente contra receta, revisar las devoluciones que hacen los servicios y llenar el libro de medicamentos psicotrópicos y estupefacientes. Este último proceso es computacional, colocando la fecha en la que se quiere completar datos. En la pantalla aparece el nombre del fármaco, datos del paciente y médico solicitante, si es entrada (compra) o salida (despacho), cantidad, número de guía, número de factura y fecha. La zona de los datos del médico, fecha de compra, número de guía y factura es para completar y modificar. Mientras esto no ocurra, es imposible imprimir el listado oficial, que es el equivalente al libro que se tiene en la farmacia comunitaria. Una vez todo completo, se imprime el listado oficial en hojas foliadas y timbradas por el SEREMI de salud. Este puede ser por día o más. Luego, se archivan y guardan. Por otra parte, se debe enviar un listado con las guías al SEREMI de salud en la fecha fijada por calendario. Una de éstas es devuelta junto con el listado, el que viene timbrado. También se archiva y guarda.

La otra químico farmacéutico está encargada de implementar farmacovigilancia, yendo a los servicios de U.T.I. y Cuidados Intermedios pediátrico y adulto.

Estas dos oficinas funcionan de lunes a viernes de 8:00, 8:30 y 9:00 hasta las 17:00, 17:30 y 18:00 h, respectivamente.

Finalmente, la tercera oficina está destinada para ser ocupada por seis químicos farmacéuticos.

- f) Central de mezclas endovenosas: Es compartida por tres áreas: nutriciones parenterales, diluciones de drogas oncológicas y preparaciones estériles. Está equipada con un computador e impresora.

Las primeras dos está dirigida por un químico farmacéutico y con él trabajan dos auxiliares de farmacia, uno para las nutriciones parenterales y el otro para los preparados oncológicos, funciona de lunes a viernes de 8:00 hasta las 16:30 h y los sábado durante dos horas y media. Las solicitudes de nutrición parenteral se reciben hasta una hora determinada, luego el auxiliar prepara los materiales a usar y las etiquetas para las bolsas de nutrición. Luego, limpia y prepara la cámara, introduciendo los materiales, previamente desinfectados con alcohol al 70%, la ropa estéril a usar por el químico farmacéutico, etc. Cuando todo está listo, el químico farmacéutico se prepara y entra a la cámara, procediendo a la elaboración de las nutriciones. El otro auxiliar se encarga de confirmar las preparaciones oncológicas con las enfermeras a cargo, limpia y prepara la campana y los materiales a usar. Luego, el químico farmacéutico procede a la preparación. A diferencia de las nutriciones parenterales, las solicitudes de los servicios de oncología adulto e infantil se reciben durante toda la jornada laboral. Tanto para las nutriciones como las diluciones de drogas oncológicas, el auxiliar encargado las anota en un cuaderno con el nombre del paciente y el servicio, dejando un espacio para acusar recibo y encargándose de entregarlas personalmente en los pisos. Por otra parte, también son los encargados de elaborar los papelillos solicitados por recetario manual, el que viene en papel autocopiativo con los datos del paciente, la unidad solicitante, nombre del fármaco, dosis y cantidad. Uno de

los recetarios se adjunta a los papelillos preparados y el otro se guarda para posterior cobro y llevar una estadística.

La parte de preparaciones estériles está a cargo de dos químicos farmacéuticos, quienes están encargados de su implementación y dos auxiliares de enfermería bajo su mando. Trabajan en turno largo-largo, es decir, dos días seguidos de 8:00 hasta las 20:00 h y dos días libres.

5. RESULTADOS

El arsenal farmacológico de Clínica Dávila, a diciembre del año 2006, estaba constituido por 1109 principios activos, incluyendo aguas bidestiladas, sueros, alimentos, artículos de perfumería, etc. Como muestra la fig. 1, el 31% lo componen soluciones y jarabes (aguas bidestiladas, alcohol, sueros, etc), el 26% sólidos (comprimidos y cápsulas), el 23% inyectables, el 15% otros (pañales, algodones, alimentos en polvo, artículos de perfumería, entre otros) y el 5% está compuesto por cremas y ungüentos.

En cuanto a la distribución por grupos terapéuticos, la fig. 2 nos señala que: del total del arsenal, un 14% corresponde a antibióticos, con un 10% cada uno se encuentran aquéllos que actúan en el S.N.C. y respiratorio, los que actúan en el sistema gastrointestinal ocupan un 8%, con un 7% cada uno están los fármacos antineoplásicos y cardiovasculares, el 6% lo forman los medicamentos antiinflamatorios y corticoides, con un 5% y 3% están las aguas/sueros y los medicamentos psicotrópicos y estupefacientes, respectivamente. Finalmente, con un 30% se encuentra la categoría *otros*, es decir, todos aquéllos no nombrados anteriormente.

En relación al sistema de compra y gestión, Clínica Dávila, a través del Holding Banmédica, llama a una licitación de medicamentos y otros a todos los proveedores con una duración de dos años. Durante este período de deben respetar precio, forma de pago y tiempo de despacho establecidos en la negociación. El sistema de compra es a través del programa computacional Medisyn 3.0 Sinergia Médica, el que entrega la cantidad a pedir (compra masiva) según stock asignado a cada fármaco, o bien, compra según necesidad (anexo 6). El sistema de compras para medicamentos controlados se hace de la misma forma, pero además debe ir una solicitud de pedido en papel autocopiativo que entrega el laboratorio. Con respecto a introducción de nuevos fármacos en el arsenal fuera del período de licitación, es la coordinadora de farmacia la encargada de negociar el precio con el proveedor. Cuando se trata de compra esporádica, es el profesional químico farmacéutico presente en el lugar el responsable de autorizarla, a excepción de aquéllas con un alto valor económico, por ejemplo, un antirretroviral o antineoplásico. En este caso, es la coordinadora de farmacia quien autoriza o rechaza la solicitud, previo acuerdo con el profesional médico.

El sistema de ingreso, etiquetado, solicitud y despacho de los medicamentos se hace por sistema computacional. Los fármacos psicotrópicos y estupefacientes se ingresan mediante número de orden de compra, factura y de medicamentos controlados. Se etiquetan las cápsulas y los comprimidos se re-ensasan, siendo almacenados sólo por el químico farmacéutico en una bodega con llave en el segundo piso. La recepción de la solicitud y despacho, tanto para los pacientes como para los servicios, lo realiza el auxiliar encargado. Dicha solicitud debe hacerse por pantalla y contra receta, colocando los datos allí pedidos (anexo 3). Del total de las solicitudes en el período junio-diciembre del 2006, un 65.9% se despachan por recetario contra 34.1% para los servicios. De los 15 fármacos administrados por vía oral, el 95% de ellos se dispensa por recetario y de las formas inyectables, el 61% se hace por reposición a los servicios (fig. 3). Midazolam de 50 mg/10 mL y fentanilo de 10 mL registran las mayores salidas por solicitud para paciente (fig. 4). El registro también se realiza computacionalmente para posterior impresión y archivo. En cuanto a la solicitud, ésta se imprime en duplicado, una que va junto al medicamento y la otra para acusar recibo, tanto para las que se despachan por recetario como la que salen por reposición a los servicios (anexo 4). La entrega lo realiza el auxiliar encargado de bodega o un despachador de confianza. Para los fármacos no sometidos a control legal, el ingreso se hace sólo por número de orden de compra y factura o guía de despacho, siendo codificados y almacenados en el lugar correspondiente por el auxiliar encargado de bodega, si es que es pequeño, o por el proveedor (volúmenes mayores). El sistema de etiquetado opera computacionalmente y se etiqueta todo, con excepción de los productos con alta rotación. Respecto a la solicitud y despacho de medicamentos y otros en general, sólo se imprime una vez y la entrega lo hace cualquier despachador.

En la elaboración de preparados magistrales, se realiza preparación de papelillos, tanto para stock de la farmacia como aquéllos pedidos por recetario manual; además, fraccionamiento de volúmenes de líquidos (tintura de benjuí) en envases de 125 cc. De éste último, el 100% se despacha hacia los servicios. Durante el año 2006 (junio-diciembre) el consumo de papelillos alcanzó un máximo en el mes de septiembre con un 23% del consumo total en este período (fig. 5). Por otra parte, el re-ensado de comprimidos y cápsulas se realiza en la máquina de dosis unitaria modelo Auto-Print II Operation Manual. Los supositorios se re-ensasan en bolsas de polietileno con su respectivo código para luego reponerlos en las estanterías de la farmacia. Al final del día se saca un informe y se archiva.

Desde junio a diciembre del 2006, las nutriciones parenterales sufren un alza sostenida, alcanzando un máximo en el mes de noviembre con un 22% del consumo total (fig. 5). En el caso de las diluciones de citostáticos, se observa un incremento en el tiempo, con un peak durante septiembre de 33% del total de preparaciones elaboradas en el período junio-septiembre del mismo año (fig. 6).

Por último, en el comité de farmacia se plantean las directrices a seguir para incluir nuevos fármacos al arsenal de la clínica. La coordinadora de farmacia ejerce como secretaria del comité, siendo presidida por un médico. En esta actividad sólo se observó el funcionamiento de éste.

DISCUSIÓN

El arsenal de Clínica Dávila lo conforman 1109 principios activos, incluidos sueros, aguas bidestiladas, artículos de perfumería, algodones, pañales y alimentos. No se incluyó las compras esporádicas, las que alcanzan aproximadamente un 4%. Este porcentaje no es fijo, ya que este tipo de compra es para un paciente en particular y los requerimientos de éste son variables. Las compras de medicamentos por caja se incluyó en la categoría de *sólidos*, alcanzando un 4.6 %.

El 30% del arsenal está formado por la categoría *otros*, en donde se incluyen alcoholes, cremas y ungüentos, pañales, medios de contraste, tests, algodones, artículos de tocador, alimentos, etc. El 14% lo constituyen los antibióticos. Los últimos datos arrojaron un 12%. Esta alza puede deberse a una mala utilización de éstos y, por ende, una posible aparición de cepas resistentes, con el resultado de tener que ir adquiriendo nuevos fármacos que sean activos frente a estas cepas.

El sistema de compras es computacional y automático, lo que favorece el desempeño del químico farmacéutico y su gestión con los proveedores. La única razón por la que no se compraría un determinado medicamento ganado por licitación será cuando el proveedor quiebre stock. En este caso, el químico farmacéutico juega un papel fundamental, buscando siempre la mejor alternativa con el menor costo posible.

La compra de sueros y aguas bidestiladas se realiza en forma diaria, por una cuestión netamente de espacio. Las compras masivas para cada proveedor se ejecutan según calendario, principalmente para ahorrar tiempo, ya que en un solo pedido se solicita todos los productos de un laboratorio en particular.

En relación a las compras esporádicas, hay excepciones en que sólo la coordinadora de farmacia las autoriza. Esto debido, principalmente, a su alto costo, gestionándose un mejor precio con el laboratorio, lo que repercute directamente sobre la economía del paciente y su familia.

De los medicamentos sujetos a control legal, el 95% de los que se administran por vía oral se dispensan por recetario. Esto puede deberse a que es más cómodo de administrarlo y

porque el paciente pasa más tiempo en una habitación que en un pabellón. Por otro lado, de las formas inyectables el 61% se despacha a los servicios, ya que éstos necesitan reponer su stock consumido. Como necesitan sacar pronto al paciente de pabellón, pues es un riesgo mantenerlo mucho tiempo allí, continúan con la medicación en la habitación (39%), las que incluyen terapias de sedación.

En cuanto a la reposición y devolución de medicamentos psicotrópicos y estupefacientes, es muy importante que sea el profesional químico farmacéutico quien realice esta labor en forma diaria. Ello, porque de esta manera se mantiene un estricto control de todo lo que entra y sale desde la bodega de controlados, llevándose un inventario con mínimas fluctuaciones.

En el proceso de re-ensado de comprimidos y cápsulas en la máquina de dosis unitaria, es muy importante que el químico farmacéutico supervise esta operación, ya que se minimiza la fuga de medicamentos, reponiéndose a tiempo en las estanterías y llevando un control de lo que se necesita comprar.

En las preparaciones magistrales, el 100% de la tintura de Benjuí se despacha a los servicios. Esto se debe a que son los únicos autorizados para solicitarlo. La elaboración de papelillos mantiene un alza constante. Esto puede ocurrir, porque la clínica abrió 106 camas nuevas en el mes de septiembre del año 2006 (290 camas en el 2005).

En las salidas de las nutriciones parenterales, se observó un alza en el mes de septiembre, con una posterior declinación en su consumo. Pudiera ser que, como aún se está en invierno, se facilita el contagio de infecciones intrahospitalarias. La posterior baja en las solicitudes, puede deberse a que los neonatos nazcan en óptimas condiciones, y no necesariamente a una baja en los nacimientos.

Las preparaciones de diluciones oncológicas es variable, ya que, dependiendo de la etapa del protocolo en que se encuentre cada paciente, será los tipos de fármacos a solicitar.

Se observó que es muy importante la presencia del profesional químico farmacéutico en el comité de farmacia, ya que es responsable de entregar una visión técnica, pero también económica en la incorporación de nuevos fármacos al arsenal.

Finalmente, es indispensable que el químico farmacéutico sepa manejar al personal que tiene a su cargo, pues todas las actividades que se desarrollan en el servicio de farmacia es trabajo en equipo. Por lo demás, es muy importante que posea liderazgo y sea capaz de tomar decisiones pues, en base a la percepción que tenga el resto del personal a su cargo, será la disposición que tendrá en trabajar para lograr el correcto y óptimo funcionamiento del servicio de farmacia.

6. CONCLUSIONES

1. Durante el período de práctica en Clínica Dávila, se logró conocer las distintas responsabilidades del profesional químico farmacéutico en el servicio de farmacia, las que no sólo se limitan a todo lo que tenga que ver con los medicamentos, sino también a labores netamente administrativas, lográndose con esto contar con un profesional capaz de entregar un servicio técnico y, a la vez, administrar de la mejor manera los recursos con que cuenta la clínica para la adquisición de medicamentos y demás.
2. Se conoció la distribución del arsenal de una farmacia en cuanto a grupos terapéuticos y forma farmacéutica en un centro hospitalario. Esto permitió ejercitar y recordar los conocimientos entregados teóricamente.
3. Se logró conocer a cabalidad el sistema de compras que posee la clínica.
4. Se aprendió a gestionar, tanto con los proveedores que abastecen al servicio, como con los demás servicios de la clínica.
5. Se conoció y aprendió el trabajo que se realiza con los medicamentos sujetos a control legal. De esta forma, se visualizó la responsabilidad ineludible e indelegable que tiene el profesional químico farmacéutico en el manejo de ellos y de su dispensación de acuerdo a las normas legales existentes.
6. Se conoció y aprendió el manejo de dosis unitaria, en cuanto a la preparación de la máquina re-ensambladora y de los fármacos, el ingreso de los datos al programa, como también el reemplazo de los insumos que necesita para funcionar.
7. Se supervisó la preparación de papelillos, su despacho hacia los pacientes y servicios, como así también el cobro por sistema.
8. Se conoció y aprendió lavado de manos quirúrgico, así como distintas técnicas asépticas.

9. Se conoció el arsenal de fármacos citostáticos, forma farmaceútica y estabilidad. Se conoció y aprendió la manipulación y preparación de la dilución hecha por el profesional químico farmacéutico bajo condiciones seguras, asegurando, de esta manera, la entrega de un producto de calidad al paciente.
10. Se conoció y aprendió la elaboración de nutriciones parenterales, sueros y viáflex, y la importancia que sea el químico farmacéutico el que guíe la preparación bajo condiciones asépticas que permitan entregar un producto no contaminado al paciente.
11. Se observó la importancia del profesional químico farmacéutico en el comité de farmacia, entregando una visión técnica y económica respecto a nuevos fármacos.
12. Se aprendió manejo del recurso humano para trabajar en equipo y lograr un funcionamiento óptimo del servicio de farmacia.

7. FIGURAS

FIGURA 1:	Distribución del arsenal farmacológico de Clínica Dávila según forma farmacéutica, año 2006.....	24
FIGURA 2:	Distribución del arsenal farmacológico de Clínica Dávila por grupos terapéuticos, año 2006.....	24
FIGURA 3:	Consumo de fármacos psicotrópicos y estupefacientes en Clínica Dávila, período junio-diciembre 2006.....	25
FIGURA 4:	Consumo por recetario de fármacos controlados en Clínica Dávila, período junio-diciembre 2006.....	25
FIGURA 5:	Consumo de nutriciones parenterales y papelillos en Clínica Dávila, período junio-diciembre 2006.....	26
FIGURA 6:	Porcentaje de consumo de diluciones oncológicas en Clínica Dávila, período junio-septiembre de 2006.....	26

FIGURA 1: Distribución del arsenal farmacológico de Clínica Dávila según forma farmacéutica, año 2006.

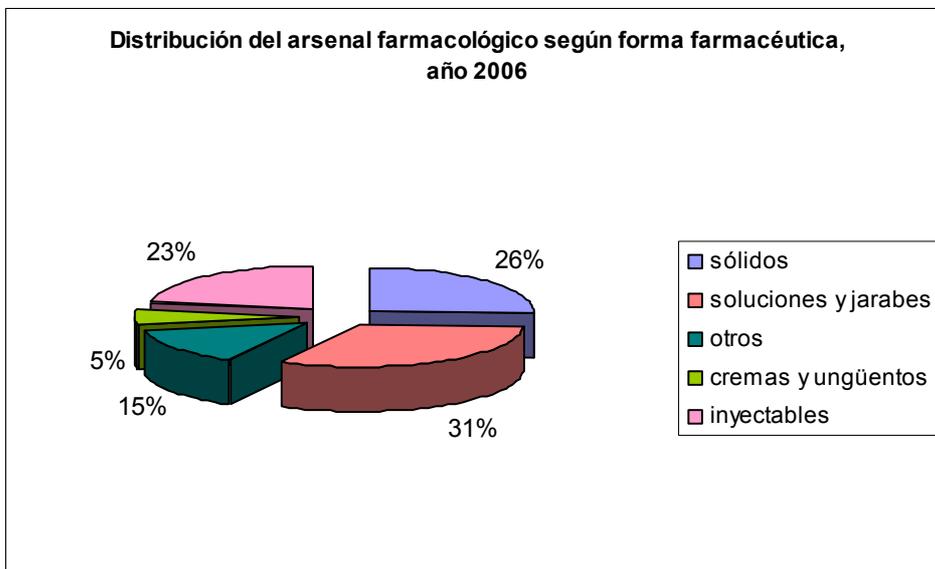


FIGURA 2: Distribución del arsenal farmacológico Clínica Dávila por grupos terapéuticos, año 2006.

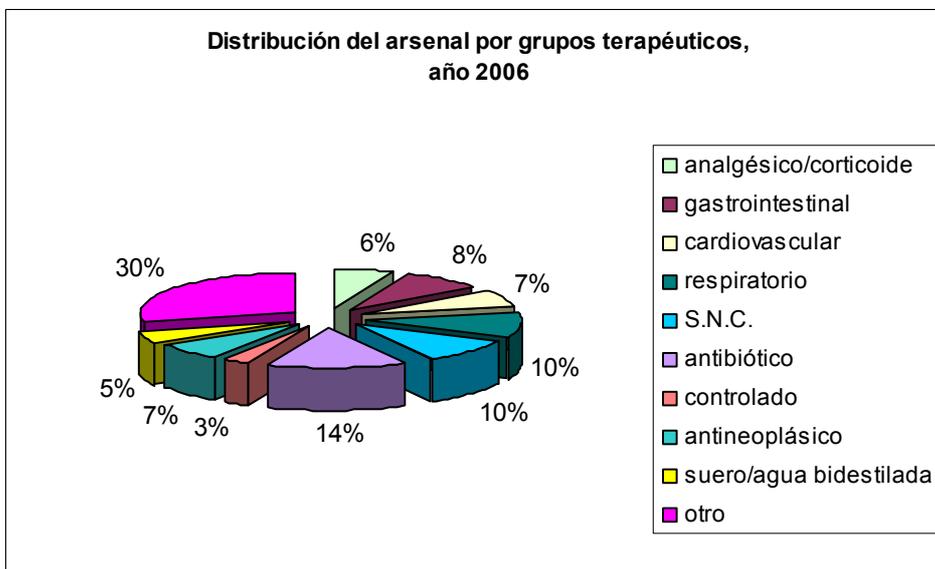


FIGURA 3: Consumo de medicamentos psicotrópicos y estupefacientes en Clínica Dávila, período junio-diciembre 2006.

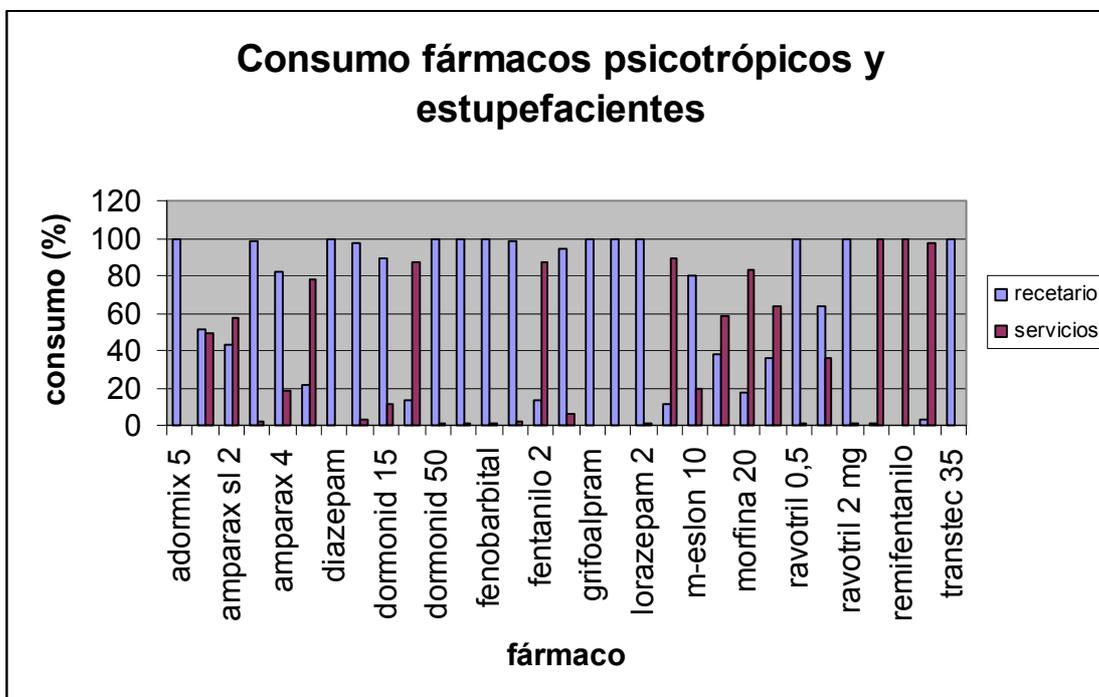


FIGURA 4: Consumo por recetario de fármacos controlados en Clínica Dávila, período junio-diciembre 2006.

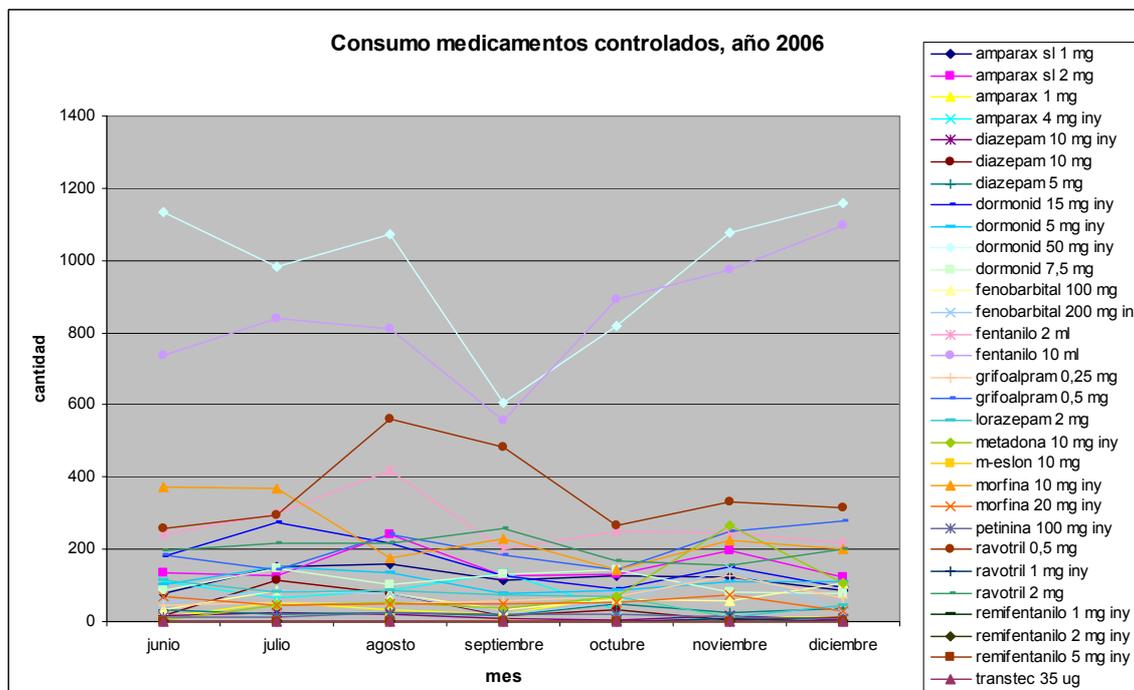


FIGURA 5: Consumo de nutriciones parenterales y papelillos en Clínica Dávila, período junio-diciembre 2006.

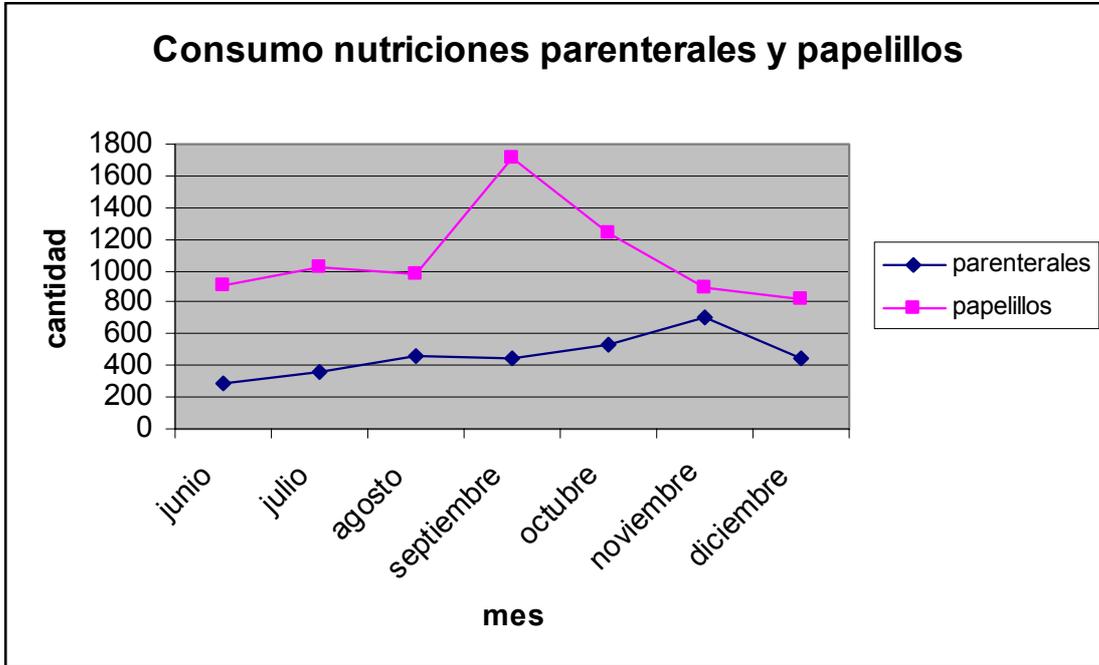
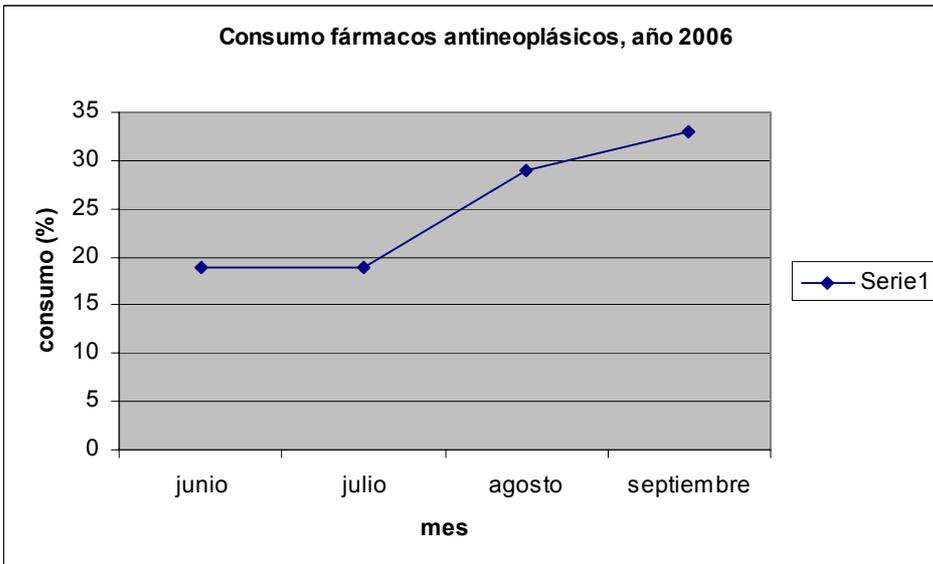


FIGURA 6: Porcentaje de consumo de diluciones oncológicas en Clínica Dávila, período junio-septiembre 2006.



ANEXOS

ANEXO 1:	Servicios médicos ambulatorios y hospitalizados de Clínica Dávila.....	28
ANEXO 2:	Organigrama servicio de farmacia de Clínica Dávila.....	29
ANEXO 3:	Receta medicamentos psicotrópicos y estupefacientes de Clínica Dávila.....	30
ANEXO 5:	Solicitud de despacho de medicamentos controlados.....	31
ANEXO 6:	Solicitud de despacho de medicamentos.....	32
ANEXO 7:	Solicitud orden de compra de fármacos.....	33

ANEXO 1: Servicios médicos ambulatorios y hospitalizados de Clínica Dávila.

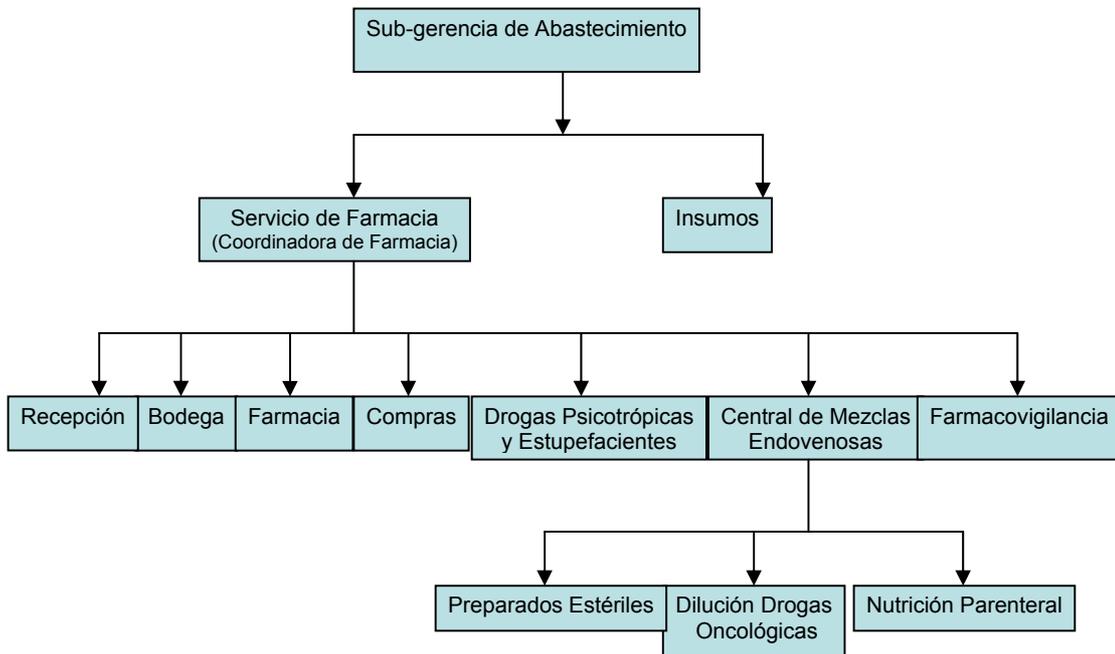
1) Servicios hospitalización

- Cirugía – pabellón
- Médico quirúrgico
- Neonatología
- Pabellón maternidad
- Unidad coronaria
- Unidad intermedio adulto
- Unidad tratamiento intensivo adulto
- Unidad tratamiento intensivo pediátrica

2) Servicios ambulatorios

- Centro médico de especialidades
- Diálisis
- Hemodinamia y rayos
- Gastroenterología – cardiología
- Laboratorio clínico
- Oncología adulto
- Oncología infantil

ANEXO 2: Organigrama servicio de farmacia Clínica Dávila.



**ANEXO 3: Receta medicamentos psicotrópicos y estupefacientes de
Clínica Dávila.**

		CLINICA DAVILA	Nº 374301 Nº 374301	
		DIA	MES	AÑO
<u>ENFERMO</u>				
<u>PIEZA N°</u>		<u>CAMA N°</u>		
<u>CANTIDAD</u>				
LA RECETA DEBE SER EXTENDIDA POR EL MEDICO TRATANTE				
<u>NOMBRE MEDICO</u>		<u>RUT:</u>		
<u>FECHA DE DESPACHO</u>				
<u>FIRMA DEL MEDICO</u>				
<small>FORM. 20153-7</small>		<small>Recoleta 464 Mesa Central (56 2) 730 8000 www.davila.cl</small>		

ANEXO 4: Solicitud de despacho medicamentos controlados.

CLINICA DAVILA Y SERVICIOS MEDICOS S.A.
CENTRO CLINICO RECOLETA
Aba021i1.rpt
ABA-FARMACIA02

Fecha : _____
Hora : _____
Página : _____

**DESPACHO DE SOLICITUD RECETARIO DE ENFERMERIA
PREVIO**

FOLIO N° : 4786071

Datos de la Solicitud
Unidad : INTERMEDIO - U.T.I. PEDIATRICA
Responsable : _____
Fecha : _____

Datos del Despacho
Unidad : BODEGA GENERAL
Responsable : _____
Fecha : _____

Estafeta : _____
Pieza : P452 Paciente : _____ Rol : 332405

Código	Producto	Cant. Solic.	Cant. Desp.	Nro. Especifico	Fecha Vencto.
12140015	FENTANILA 2 ML.INY AMP. 2 ML.	2	2	0	
TOTAL :		<u>2</u>	<u>2</u>		

ANEXO 5: Solicitud de despacho de medicamentos.

CLINICA DAVILA Y SERVICIOS MEDICOS S.A.
 CENTRO CLINICO RECOLETA
 Aba021i1.rpt
 ABA-FARMACIA02

Fecha : _____
 Hora : _____
 Página : _____

**DESPACHO DE SOLICITUD RECETARIO DE ENFERMERIA
 P R E V I O**

FOLIO N° : 4786077

<p style="text-align: center;">Datos de la Solicitud</p> Unidad : INTERMEDIO ADULTO Responsable : _____ Fecha : _____ Estafeta : _____ Pieza : I265B	<p style="text-align: center;">Datos del Despacho</p> Unidad : BODEGA GENERAL Responsable : _____ Fecha : _____ Paciente : _____ Rol : 332357
---	--

Código	Producto	Cant. Solic.	Cant. Desp.	Nro. Especifico	Fecha Vencto.
11010068	AGUJA DESECHABLE 19 X 1 1/2 G UNI 1 UNI	2	2	0	0
12010001	ALBUMINA HUMANA 20% 50 ML. FCO, 50 ML.	4	4	0	0
12090090	CLORURO DE POTASIO 10% 10 ML AMP. 10 ML.	4	4	0	0
12090092	CLORURO DE SODIO 10% 20ML.INY AMP. 20 ML	4	4	0	0
12080141	COLCHICINA COMPRIMIDO 1 UNI	3	3	0	0
12080182	DILATREN 12,5 MG. COMPRIMIDO 1 UNI	1	1	0	0
12080179	FLUCONAZOL 150 MG. COMPRIMIDO 1 UNI	1	1	0	0
12090181	FUROSEMIDA 20 MG. INY. AMP. 20 MG	3	3	0	0
12080327	ISMO 20 MG. COMPRIMIDO 1 UNI	2	2	0	0
11010119	JERINGA DESECHABLE 10 CC SLIP UNI 1 UNI	4	4	0	0
11010121	JERINGA DESECHABLE 20 CC SLIP UNI 1 UNI	12	12	0	0
11010122	JERINGA DESECHABLE 3 CC SLIP UNI 1 UNI	6	6	0	0
12090230	KONAKION 10 MG. INY. AMP. 10 MG	1	1	0	0
12090487	LOSEC I.V FRASCO AMPOLLA 40 MG	4	4	0	0
12020015	SUERO FISIOL.0,9% 100 ML. MTZ 100 ML.	3	3	0	0
12020023	SUERO GLUCOSA 5% 1000 ML. MTZ 1000 ML.	2	2	0	0
12090372	TIAMINA 30 MG. 1 ML.INY. AMP. 1 ML.	4	4	0	0
12030046	TIENAM MONOVIAL 500 MG IV. F.A. 500 MG	3	3	0	0
TOTAL :		63	63		

ANEXO 6: Solicitud orden de compra de fármacos.

CLINICA DAVILA Y SERVICIOS MEDICOS S.A.
 AV. RECOLETA 464 - Telefono : 7308000
 RECOLETA - SANTIAGO
 Rut : 96530470-3
 Sucursal : CENTRO CLINICO RECOLETA
 Aba002ir2

FECHA : _____
 HORA : _____
 PAGINA : _____

ORDEN DE COMPRA N° 98186
 SOLICITUD N° 129941
 FECHA OC _____

Señor(es) : _____
 Rut : _____
 Dirección : _____
 Fono : _____

Atendido : _____
 Región : _____
 Fax : _____

Lugar Entrega : BODEGA FARMACIA
 Fecha Entrega : _____
 Uni. Solicitante : BODEGA GENERAL
 Condición Pago : _____

Comprador : _____
 Fono : _____
 Fax : _____

Solicitamos a Ud.(s) lo siguiente :

CODIGO	DESCRIPCION DEL PRODUCTO	CANTIDAD	P. UNITARIO	TOTAL
12130014	CIS. PLATINO 50 MG. INY.* F.A. 50 GR.	40		
12130017	DOXORRUBICINA 10 MG * F.A. 10 MG	40		
12130018	DOXORRUBICINA 50 MG.* F.A. 50 MG	40		
12130020	ETOPOSIDO 100 MG. INY.* F.A. 100 MG	25		
12130031	HOLOXAN UNI 1 UNI 1GR	40		
12130064	METOTREXATE . INY.* AMPOLLA 500 MG	20		

TOTAL OC _____
 TOTAL COSTOS ADICIONALES _____
 TOTAL DESCUENTOS _____
 NETO _____
 IVA _____
TOTAL GENERAL _____

Notas de Compra

CARMEN GLORIA LOBOS SALDIAS

SIRVASE REMITIR ORIGINAL DE O/C JUNTO A SU FACTURA CON ATENCION A QUIEN SOLICITA LA COMPRA ELLO
 FACILITARA EL PAGO OPORTUNO



UNIVERSIDAD DE CHILE

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA
FARMACIA ASISTENCIAL**

**MONITORA DE PRÁCTICA
Q.F. LILIANA JORGE
DEPTO. DE ABASTECIMIENTO
CLINICA DÁVILA**

**SUPERVISORA DE PRÁCTICA
Q.F. ROSE MARIE MELLADO
FARMACIA ASISTENCIAL
UNIVERSIDAD DE CHILE**

**ESTUDIO DE CONSUMO Y ELABORACIÓN DE MANUAL DE UTILIZACIÓN
RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS DE USO RESTRINGIDO: VANCOMICINA, LINEZOLID,
IMIPENEM-CILASTATINA, MEROPENEM, CEFEPIMA, ANFOTERICINA B,
CEFOPERAZONA-SULBACTAM, ERTAPENEM, COLISTINA
Y PIPERACILINA-TAZOBACTAM.**

Práctica Prolongada para Optar al Título de Químico Farmacéutico

DARLEN ALEJANDRA SALINAS HERRERA

**Santiago – Chile
2007**

1. INTRODUCCIÓN

El término “antibiótico” fue propuesto por Waksman, descubridor de la estreptomicina, para definir sustancias dotadas de actividad antimicrobiana y extraídas de organismos vivientes (plantas, hongos) (5).

En principio, se distinguen de los “agentes quimioterápicos”, pues éstos son sustancias químicas, no vivas, destinadas a combatir los organismos causantes de las enfermedades infecciosas. Según esto, el antibiótico viene de un mundo vivo; el quimioterápico, del laboratorio (5).

La base de la farmacología antiinfecciosa es actuar sobre las células distintas a las del paciente; en este caso, el organismo infectante, sin lesionar, en lo posible, las células infectadas (6).

La terapéutica antiinfecciosa comienza con la síntesis de las sulfamidas en 1939, en la que, por primera vez, se ataca específicamente el modo de actuar de la bacteria. Hasta ese momento, la quimioterapia consistía en la utilización de iones metálicos, nocivos tanto para el agente infectante como para el organismo infectado (paciente). Pero es con la aparición de la penicilina, en 1941, que ocurre una verdadera explosión de los agentes antiinfecciosos. Desde entonces, las investigaciones se han dividido en dos áreas principales: a) modificaciones de los núcleos esenciales para dar origen a nuevas estructuras con espectros antibacterianos modificados (p.e. penicilinas, sulfas), y b) síntesis de nuevas sustancias capaces de actuar frente a diversos agentes patógenos, no sólo bacterias, sino también contra virus, hongos y diversos parásitos (p.e. quinolonas, antivirales). Debido a esto, es que actualmente se ha desfigurado el significado original, entendiéndose por antibiótico cualquier sustancia química natural, sintética o semisintética con capacidad de inducir la muerte del microorganismo causante de la infección (acción bactericida) o detener su crecimiento (efecto bacteriostático). Estos agentes difieren en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, así como también en su mecanismo de acción y espectro de actividad antibacteriano (6,7,8,9).

A su vez, las bacterias tienen distintas formas de actuar en el organismo y conocer estos mecanismos por los cuales se originan la sintomatología y la patología, contribuirá al éxito

o fracaso de la terapia elegida. Por otra parte, hay grupos bacterianos o cepas que no se ven afectados por la presencia o acción de un antibiótico, bien porque no poseen sitio de acción donde actúe el antimicrobiano, o porque es inaccesible para éste. Cuando esto ocurre, se dice que la bacteria o presenta “resistencia natural”. Esta resistencia natural es constante a todos los integrantes de la especie y, por lo tanto, conocida. Sin embargo, existen cepas de microorganismos susceptibles a la acción antibacteriana que, por alguna razón, se tornan insensibles en el tiempo, pudiendo desarrollarse en presencia del antibiótico. En este caso, se habla de “resistencia adquirida”. Este tipo de resistencia se diferencia de la natural o primaria, debido a que es fragmentaria, es decir, puede abarcar a muchos o pocos integrantes de una misma especie o cepa, pero no a la totalidad. Dentro de la resistencia adquirida, existen dos mecanismos mediante los cuales se desarrolla: a) por mutación de su cromosoma o “resistencia cromosómica” y b) por adquisición de material genético extracromosómico o “resistencia mediada por plásmidos”. Un ejemplo de esto, son aquellas bacterias de diversas especies que han conseguido, mediante mutaciones en el ADN, generar nuevas enzimas “betalactamasas de amplio espectro”, capaces de inactivar a nuevos fármacos utilizados en su contra. Estas propiedades son transferidas mediante plásmidos, no sólo a la descendencia de una especie bacteriana, sino, incluso, a otras (5,6,10,11,12,13).

La resistencia a antibióticos estaba presente antes del uso de los mismos por el hombre y su prevalencia era baja. Así lo demuestran estudios realizados con bacterias obtenidas antes del descubrimiento de los antibióticos o con poblaciones humanas que no habían tenido acceso a ellos. Desde su introducción y uso masivo, se ha constatado a nivel mundial un aumento en la prevalencia de la resistencia. Evidentemente, esta resistencia es un hecho predecible y, probablemente, inevitable del uso de antibióticos (14).

En el mundo, España es conocido por tener una alta prevalencia de resistencia, sobre todo es especies que causan infecciones extrahospitalarias. También, es uno de los países con mayor consumo de antibióticos por habitante (14).

En Estados Unidos, ha aumentado significativamente el número de casos de tuberculosis producida por cepas multirresistentes. El tratamiento en estos casos es siempre más largo y, con frecuencia, ineficaz; por lo que a veces el paciente muere como consecuencia de una tuberculosis intratable. Se podría deducir, por lo tanto, que en algunos de esos

pacientes el tratamiento, incluso con más de seis fármacos, es tan eficaz como aquél consistente en “reposo en cama, fricciones de agua y columpiarse” recomendado por Asclepiades en la antigua Roma (10).

Cuba, a partir de 1990, enfrentó un período en que experimentó una carencia de antibióticos cada vez mayor. Estas carencias, obligaron al médico a un uso cada vez más racional de los antibióticos que tenía a su alcance, colocando a algunos de estos fármacos en estado de reposo obligado, debido a su inexistencia. Ambas circunstancias, con el paso del tiempo, han ejercido su influencia sobre los microorganismos, dando como resultado una disminución paulatina de la resistencia bacteriana. Esto no quiere decir que la falta de antibióticos sea un hecho deseable para controlar la resistencia bacteriana, sino que ha permitido demostrar que con un uso más racional de los mismos, es posible disminuir la aparición de cepas resistentes a ellos, manteniendo un nivel de resistencia dentro de límites aceptables (11).

En nuestro país, en el año 1999, se aisló la primera cepa de *Enterococcus* resistente a vancomicina, problema que se estima irá en aumento, debido, probablemente, al uso de este antimicrobiano para el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, al mal uso de las cefalosporinas y fármacos anti anaeróbicos como clindamicina y metronidazol, los que permiten la selección progresiva de un patógeno que aún en Chile es incipiente. En Estados Unidos de América, es la segunda causa de infección intrahospitalaria (15).

Por otra parte, algunos investigadores han propuesto una serie de medidas encaminadas a reducir el uso de antibióticos y contener, en lo posible, el avance de la resistencia, como por ejemplo: a) dispensación en farmacias comunitarias sólo con receta, controlando su uso en animales como posible fuente de cepas resistentes que puedan afectar al hombre, b) programas de educación, tanto para médicos hospitalarios como de atención primaria, c) concientización del paciente, por parte de los clínicos, para que cumplan los tratamientos en dosis y tiempo; está demostrado que concentraciones subinhibitorias de antibióticos facilitan la aparición de cepas resistentes, d) elaboración de protocolos de uso e indicaciones de uso de antimicrobianos por comités de expertos que los revisen en forma periódica, y e) difusión de que siguen existiendo muchas bacterias sensibles, que la existencia de resistencias, a veces magnificada de manera interesada, no haga pensar

que se debe usar los antibióticos con mayor espectro y más caros. Es importante destacar que es necesario trabajar en forma armónica, con un compromiso muy serio, porque es un problema de salud pública que interesa a todos los profesionales de la salud y, por supuesto, a los grandes organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud, que lo considera un problema relevante a nivel mundial (10).

En Clínica Dávila, los infectólogos seleccionaron determinados antibióticos para restringir su uso en los años venideros. El objetivo es disminuir la aparición de cepas resistentes. Por ello, se solicitó realizar un estudio a fin de conocer el consumo de estos antimicrobianos por los distintos servicios de la clínica. Además, la elaboración de un manual de uso de antibióticos, propendiendo a una utilización racional de los mismos, dado el alto costo que representan en el gasto farmacéutico y que, la frecuencia de su uso, se asocia a la aparición de resistencia en los microorganismos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Realizar un estudio de consumo y elaboración de un manual de utilización racional de antibióticos de uso restringido para Clínica Dávila.

2.2 Objetivos Específicos

1. Analizar el consumo de antibióticos de uso restringido del arsenal farmacológico de Clínica Dávila durante el período enero-diciembre de 2006.
2. Conocer y analizar los consumos de antibióticos de uso restringido por los distintos servicios de Clínica Dávila durante el año 2006.
3. Elaboración de un manual de utilización racional de antibióticos de uso restringido de acuerdo al arsenal con que cuenta la clínica, dirigido a todo profesional de la salud que requiera de su consulta.

3. METODOLOGÍA

El consumo de los medicamentos de uso restringido durante el año 2006 se obtuvo a través del sistema computacional que posee la clínica (4).

Las dosis diarias definidas (DDD) se obtuvieron desde el Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de la OMS (14).

Los datos de las DDD, el índice de ocupación y el número de camas fueron facilitados por la coordinadora de farmacia (4).

Las unidades de antibióticos restringidos despachados se obtuvieron desde el sistema computacional de la clínica (4).

La cantidad de principio activo y el número de formas farmacéuticas contenidas en cada envase se obtuvo por inspección de éstos.

Sólo se consideraron las formas farmacéuticas presentes en el arsenal del servicio de farmacia.

3.1 Procedimiento

Para llevar a cabo este estudio, es necesario determinar las DDD/100 camas/día, según la siguiente fórmula (15):

$$\text{DDD/100 camas/día: } \frac{\text{N}^\circ \text{ DDD} * 100}{\text{O} * \text{N} * \text{T}}$$

donde:

O: índice de ocupación de las camas del servicio u hospital.

N: número de camas disponibles.

T: período de tiempo (días).

Y para saber el N°DDD se aplica (15):

$$\text{N}^\circ\text{DDD} = \frac{\text{N}^\circ \text{Uve} * \text{N}^\circ\text{FF} * \text{Cp.a.FF}}{\text{DDD}}$$

donde:

N° Uve: número de unidades vendidas o dispensadas (envases).

N°FF: número de formas farmacéuticas contenidas en cada envase.

Cp.a.FF: cantidad de principio activo en cada forma farmacéutica.

DDD: dosis diaria definida.

Para obtener las DDD/100 camas/día, primero es necesario ingresar los datos en la fórmula para calcular el N°DDD y luego el resultado reemplazarlo en la fórmula para determinar DDD/100 camas/día (ver fórmulas descritas anteriormente).

Una vez obtenidos los resultados para cada antibiótico por mes y por servicio, se procede a analizarlos en una planilla de cálculo en programa Excel.

Primero, se compararán los datos de consumo de los antiinfecciosos para los años 2005 y 2006.

Después, se analizarán los consumos de los servicios de: U.T.I. adulto, U.T.I. pediátrica, médico quirúrgico, neonatología, unidad coronaria e intermedio adulto.

Luego, se obtendrá el consumo mensual de cada antimicrobiano para cada servicio. Posteriormente, se reunirán los datos de DDD/100 camas/día de todos los servicios y se tendrá el consumo mensual total de cada antibiótico. Con estos datos de DDD/100 camas/día, se graficarán los consumos de los antimicrobianos para el año 2006.

Luego, se elaborará un manual de uso racional de antimicrobianos, el que será presentado y revisado por tres químicos farmacéuticos del servicio de farmacia y estará a disposición de todo profesional de la salud que requiera de su consulta.

Para su confección, se consideraron sólo los antibióticos designados por los infectólogos y el comité de farmacia de Clínica Dávila, así como las formas farmacéuticas existentes en el arsenal de la clínica.

Se tomarán en cuenta aspectos como: indicación y dosis, mecanismo de acción, espectro de acción, resistencia, toxicidad aguda, reacciones adversas e interacciones medicamentosas.

3.2 Presentación de datos

La siguiente tabla, muestra los antibióticos de uso restringidos designados por los infectólogos de Clínica Dávila, sus presentaciones comerciales y DDD.

Tabla N° 1: DDD antibióticos restringidos y presentación comercial (14,16,17).

ANTIBIÓTICO	PRESENTACIÓN COMERCIAL	DDD
Anfotericina B	F.A. 50 mg	35
Cefepime	F.A. 1 g	2.0
Cefepime	F.A. 2 g	1.0
Cefoperazona-sulbactam	F.A. 1.5 g	4.0
Colistina	F.A. 1.000.000 U.I.	3.0
Ertapenem	F.A. 1 g	1.0
Imipenem-cilastatino	F.A. 1 g	2.0
Linezolid	Comprimidos oral 600 mg	2.0
Linezolid	Bolsa IV 600 mg	2.0
Meropenem	F.A. 500 mg	2.0
Piperazilina-tazobactam	F.A. 4.5 g	1.5
Vancomicina	F.A. 500 mg	2.0
Vancomicina	F.A. 1 g	1.0

4. RESULTADOS

Los antibióticos de uso restringido a considerar son aquéllos designados por el comité de farmacia de la clínica y corresponden a: anfotericina B, linezolid, cefepima, meropenem, ertapenem, cefoperazona-sulbactam, colistina, vancomicina, imipenem-cilastatina y piperazilina-tazobactam.

El consumo promedio de antibióticos restringidos durante el período enero-diciembre de 2005 fue de 15.56 DDD/100 camas/día, mientras que durante el año 2006 alcanzó las 15.7 DDD/100 camas/día. El incremento porcentual fue de un 0.9 % respecto al año anterior (fig. 1 y 2).

Durante el período enero-diciembre de 2005 y 2006, vancomicina fue el antibiótico más consumido en la clínica (gráf. 1 y 2), con un máximo en los meses de noviembre del 2005 y agosto del 2006 (DDD/100 camas/día = 8.5 y DDD/100 camas/día = 8), respectivamente (fig. 3).

Durante el año 2005, linezolid fue el antibacteriano menos consumido del total de la clínica, con 0.1 DDD/100 camas/día (gráf. 1) y, durante el período 2006, linezolid y anfotericina B fueron los menos utilizados con 0.08 DDD/100 camas/día y 0.05 DDD/100 camas/día (fig. 2).

Del total de la clínica, piperacilina-tazobactam mostró un alza notable en su consumo durante el 2005 a partir del mes de agosto (fig. N° 1) con un máximo en noviembre (DDD/100 camas/día = 6). Durante el 2006, sufre un aumento en su consumo en forma general y durante los meses de octubre y noviembre (DDD/100 camas/día = 5.9 y DDD/100 camas/día = 5.8) alcanza un máximo, no tan pronunciado como en el 2005, para luego volver dentro del rango de consumo de los meses anteriores (fig. 2). El aumento porcentual fue de un 23.3% respecto al año 2005.

De los servicios de la clínica, la unidad de tratamiento intensivo adulto es la que registra la mayor utilización de los antimicrobianos en general (fig. 3,4,5,6,7,8,9 y 10) con excepción de los antibióticos cefepima y ertapenem, en los que la unidad coronaria (fig. 11 y 12) e

intermedio adulto registraron un mayor consumo de éstos (DDD/100 camas/día = 37 y DDD/100 camas/día = 2.5) en los meses de enero y mayo, respectivamente.

Anfotericina B y cefepima (fig. 4 y 11) registraron un mayor consumo en el mes de enero (DDD/100 camas/día = 7 y DDD/100 camas/día = 36,5), siendo, prácticamente, nulo el consumo del primero durante el resto del año.

En las figuras 6 y 12, se muestra que durante el mes de agosto, ertapenem y colistina tuvieron el mayor consumo en los servicios de unidad coronaria (DDD/100 camas/día = 3.2) y DDD/100 camas/día = 11.5 en el servicio de UTI adulto.

En el mes de noviembre (fig. 3,5,9 y 10), vancomicina, cefoperazona-sulbactam, meropenem y piperacilina-tazobactam resultaron ser los antibióticos con mayor consumo por la unidad de tratamiento intensivo adulto, con DDD/100 camas/día = 61,17, 45.5 y 45, respectivamente.

Neonatología, UTI pediátrica y pediatría hospitalizado, no registraron consumo de colistina y ertapenem (fig. 6 y 12).

En el servicio de pediatría hospitalizado, se registró consumo de piperacilina-tazobactam durante el mes de julio (DDD/100 camas/día = 0.5), pero no en neonatología y UTI pediátrica (fig. 10).

En el servicio de neonatología se registró consumo de cefoperazona-sulbactam (DDD/100 camas/día = 0.9) durante enero, pero no lo hubo en los servicios de UTI pediátrica y pediatría hospitalizado durante el año (fig. 5).

El Manual de Utilización Racional de Antibióticos de Uso Restringido, abarcó diez agentes antimicrobianos designados por los infectólogos de la clínica: anfotericina B, cefepima, cefoperazona-sulbactam, colistina, ertapenem, imipenem-cilastatina, linezolid, meropenem, piperacilina-tazobactam y vancomicina. Este documento, será presentado a la coordinadora de farmacia, más dos químicos farmacéuticos pertenecientes a este departamento.

Se tomaron en cuenta aspectos como indicación y dosis recomendada, mecanismo de acción, espectro de acción, resistencia, toxicidad aguda, reacciones adversas e interacciones medicamentosas.

El uso de cefoperazona-sulbactam y piperacilina-tazobactam no está descrita para pacientes pediátricos, mientras que para algunas patologías, no se cuenta con información de la utilización de anfotericina B en este tipo de pacientes.

Anfotericina B, cefepima, colistina, ertapenem, imipenem-cilastatina, linezolid, meropenem y vancomicina pueden utilizarse en adultos y niños.

Anfotericina B, cefoperazona-sulbactam, colistina, meropenem y piperacilina-tazobactam *no* necesitan ajuste de dosis en caso de falla renal (cefoperazona-sulbactam), hepática (meropenem, piperacilina-tazobactam) o diálisis (anfotericina B, cefoperazona-sulbactam y colistina).

En cambio, ertapenem, imipenem-cilastatina, meropenem, piperacilina-tazobactam y vancomicina *sí* necesitan ajuste de dosis al administrarlos a pacientes con falla renal o sometidos a diálisis.

DISCUSIÓN

La resistencia es intrínseca en cada bacteria, pues ésta puede ser naturalmente resistente o, debido a la presión selectiva impuesta por el uso masivo e inapropiado de antibacterianos, adquirida. Esto acarrea problemas muy serios para la población y el centro asistencial en el que ésta se atiende, ya que al aparecer la resistencia microbiana, se van agotando las alternativas medicamentosas para poder contrarrestar la patología que la aqueja y, por otra parte, aumenta los costos en la adquisición de tales fármacos. De manera que, al hacer un uso indebido de los antibióticos, se puede llegar a la situación de restringir la dispensación basada sólo en el costo económico y no en la importancia terapéutica. En el caso de los centros privados de salud, no hay mayores problemas pues, si se necesita un determinado medicamento, se adquiere; pero no ocurre lo mismo en otros centros asistenciales con menos recursos (5,6).

Una de las principales causas del consumo exagerado de antibióticos, en todo el mundo, es su utilización con fines profilácticos; por lo tanto, si el uso inapropiado resulta peligroso por la probable aparición de cepas resistentes y de toxicidad, resulta coherente determinar si la profilaxis es real y útil o si es inútil y, por consiguiente, peligrosa en términos de salud pública (6,18).

Cabe destacar que con una utilización racional de los antibióticos en general, se evitará o retardará el paso al uso de otros antibacterianos restringidos y, por lo tanto, a la aparición de cepas resistentes (5,7,17).

Por lo mismo, es importante que se realicen estudios que muestren cuánto y cómo se usan los medicamentos (17).

La metodología aquí empleada es el método de las DDD y determina cuánto medicamento se utiliza en un determinado período de tiempo. Por definición, la Dosis Diaria Definida (DDD) corresponde a la dosis de mantenimiento promedio supuesta por día para un medicamento utilizado para su indicación principal en adultos. Éstas son unidades técnicas que permiten comparar resultados entre distintos grupos de población (países, regiones o establecimientos). Las DDD permiten cuantificar y comparar el consumo de fármacos pertenecientes a un mismo grupo terapéutico, de todo un grupo

terapéutico o de distintos grupos. Cabe señalar que las DDD sólo permiten estimar cantidades de medicamentos empleadas por una determinada población y establecer comparaciones, mas no da cuenta de cómo se utilizan (17). Como las DDD sólo expresan el uso de antimicrobianos en adultos, en la población pediátrica se utilizó la dosis que generalmente y más prescriben los profesionales de la salud.

Algunas de las estrategias para disminuir la aparición de cepas multirresistentes en los centros asistenciales del país, son la elaboración de guías clínicas, protocolos, manuales, comités; realizar control en el uso, ciclación o terapias combinadas, a fin de racionalizar el uso de antiinfecciosos (17).

Se debe tener especial cuidado con el uso de vancomicina, ya que una utilización inapropiada puede generar cepas resistentes con repercusiones, principalmente, a nivel intrahospitalario (20).

El aumento de la resistencia bacteriana en los hospitales es un hecho evidente y frecuente en la práctica médica y ha sido reportado en muchos países del mundo, constituyendo uno de los factores más importantes en la generación y selección de resistencia bacteriana, pero el profesional médico no siempre ha tenido una clara comprensión de este fenómeno y del papel modulador que sobre él tiene la aplicación de una correcta política de uso de los antibióticos (11,19).

Se hace necesario establecer normas que apoyen a las personas encargadas de su prescripción; así mismo, propender a un uso racional de los antibióticos con medidas informativas y educativas destinadas tanto a la población en general como a los profesionales de la salud. En esta oportunidad, se confeccionó un manual de utilización de antibióticos restringidos, pues se vio la necesidad de disminuir la aparición de cepas resistentes. Con esto, se espera contar con un material de apoyo que facilite la labor, en alguna medida, del profesional responsable de su prescripción (6,20).

5. CONCLUSIONES

1. El incremento porcentual en el consumo de antibacterianos de uso restringido durante el año 2006 fue de un 0.9 % respecto al año anterior.
2. El consumo global de antibióticos de uso restringido en el período enero-diciembre de 2006 tiende a ser estable, respecto al año anterior.
3. Los agentes antiinfecciosos más utilizados en 2005 y 2006 fueron vancomicina y piperacilina-tazobactam. Los con menor consumo fueron linezolid (2005 y 2006) y anfotericina B (2006).
4. La unidad de tratamiento intensivo adulto es la que registra la mayor utilización de los antimicrobianos en forma global.
5. Los servicios de neonatología, UTI pediátrica y pediatría hospitalizado, no registraron consumo de colistina y ertapenem.
6. El Manual de Utilización Racional de Antibióticos de Uso Restringido será revisado por la coordinadora de farmacia y dos químicos farmacéuticos pertenecientes a ese servicio. Así mismo, será material informativo y de apoyo destinado a los profesionales de la salud que requieran de su consulta.
7. De los diez antibióticos seleccionados por los infectólogos para formar parte del manual, cefoperazona-sulbactam y piperacilina-tazobactam no está descrito su uso en pacientes pediátricos.
8. Anfotericina B, cefoperazona-sulbactam y colistina no requieren ajuste de dosis para pacientes dializados; lo mismo sucede con meropenem y piperacilina-tazobactam para pacientes con falla hepática. Cefoperazona-sulbactam y linezolid no necesitan ajuste de dosis al administrarla en pacientes con falla renal.
8. Con la elaboración del manual, se espera ir abriendo paso al químico farmacéutico en el equipo de salud y sea visto como un colaborador en temas de contingencia.

6. FIGURAS

FIGURA 1:	Consumo de antibióticos de uso restringido en Clínica Dávila, año 2005.....	50
FIGURA 2:	Consumo de antibióticos de uso restringido en Clínica Dávila, año 2006.....	50
FIGURA 3:	Consumo de vancomicina en Clínica Dávila, año 2006.....	51
FIGURA 4:	Consumo anfotericina B en Clínica Dávila, año 2006.....	51
FIGURA 5:	Consumo de cefoperazona-sulbactam en Clínica Dávila, año 2006.....	52
FIGURA 6:	Consumo de colistina en Clínica Dávila, año 2006.....	52
FIGURA 7:	Consumo de imipenem-cilastatina en Clínica Dávila, año 2006.....	53
FIGURA 8:	Consumo de linezolid en Clínica Dávila, año 2006.....	53
FIGURA 9:	Consumo de meropenem en Clínica Dávila, año 2006.....	54
FIGURA 10:	Consumo de piperacilina-tazobactam en Clínica Dávila, año 2006.....	54
FIGURA 11:	Consumo de cefepima en Clínica Dávila, año 2006.....	55
FIGURA 12:	Consumo de ertapenem en clínica Dávila, año 2006.....	55

FIGURA 1: Consumo de antibióticos de uso restringido en Clínica Dávila, año 2005.

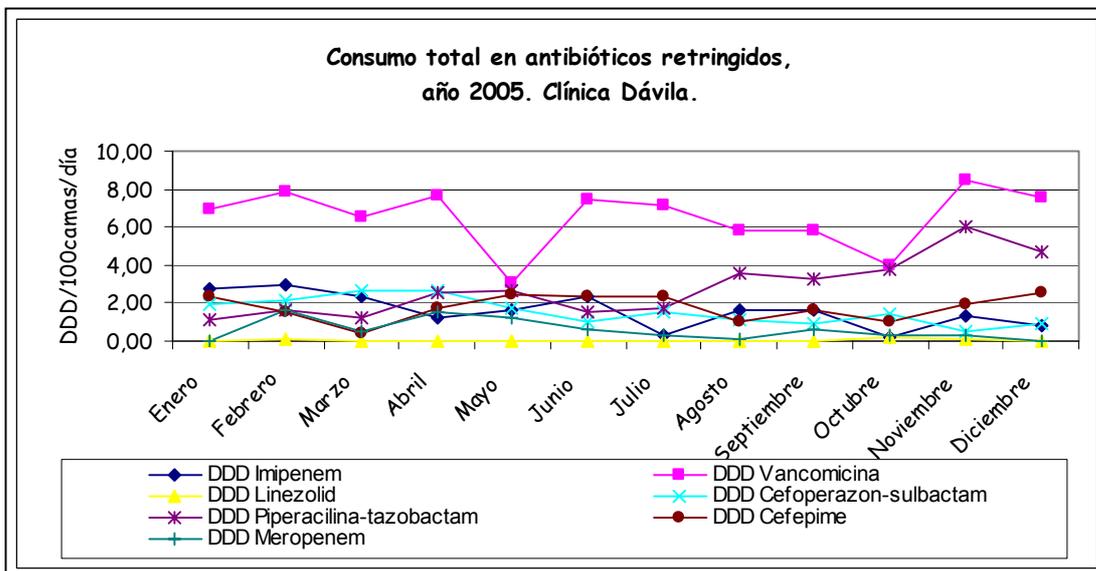


FIGURA 2: Consumo de antibióticos de uso restringido en Clínica Dávila, año 2006.

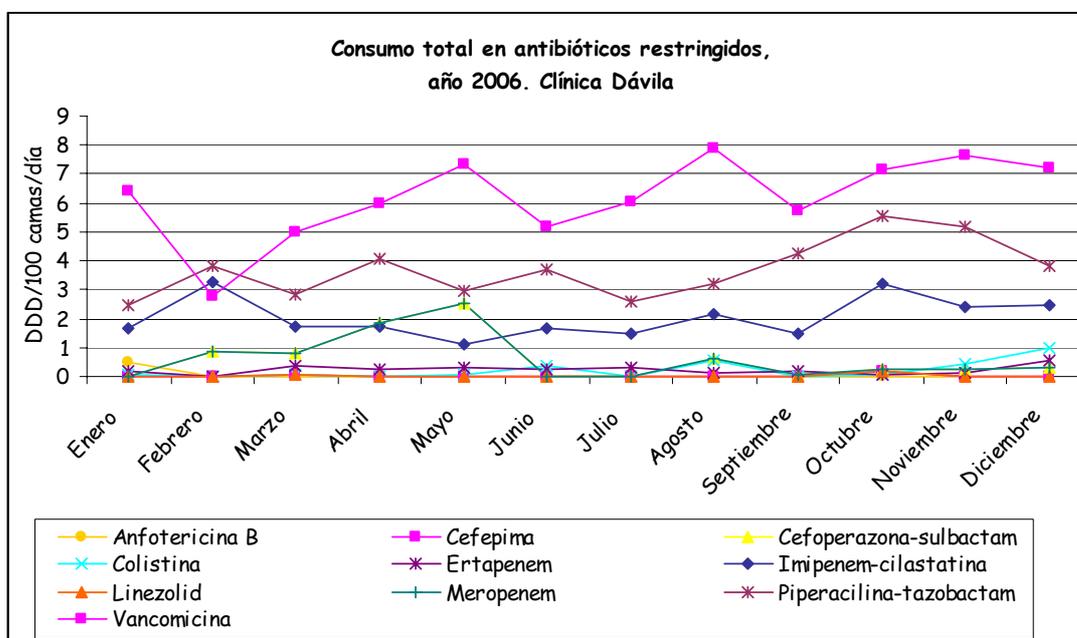


FIGURA 3: Consumo de vancomicina B en Clínica Dávila, año 2006.

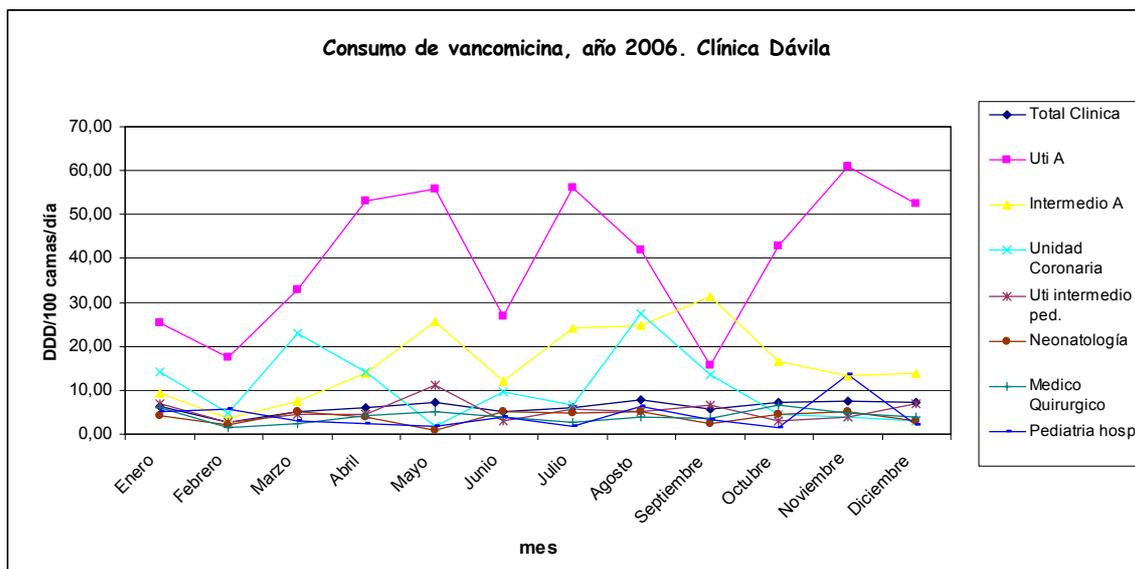


FIGURA 4: Consumo de anfotericina B en Clínica Dávila, año 2006.

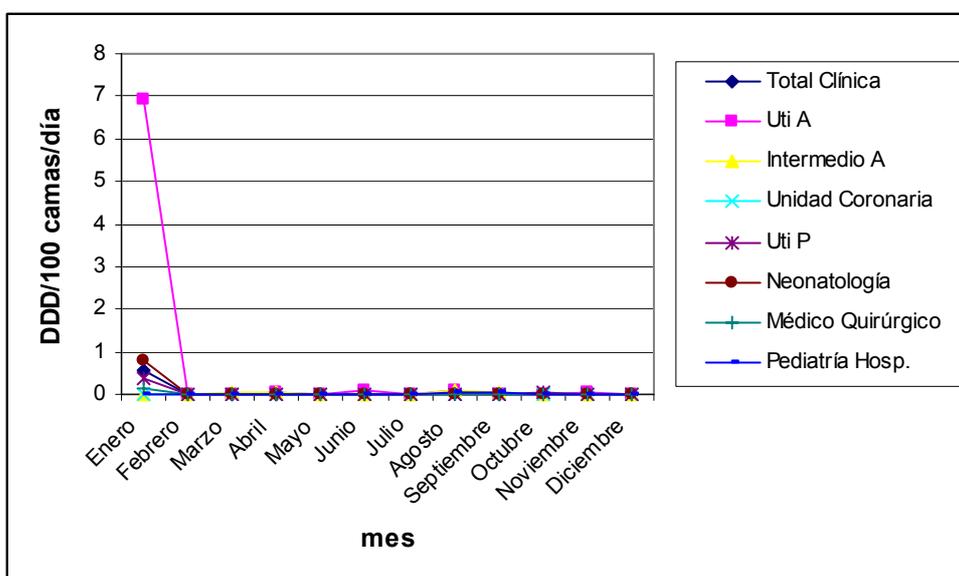


FIGURA 5: Consumo de cefoperazona-sulbactam en Clínica Dávila, año 2006.

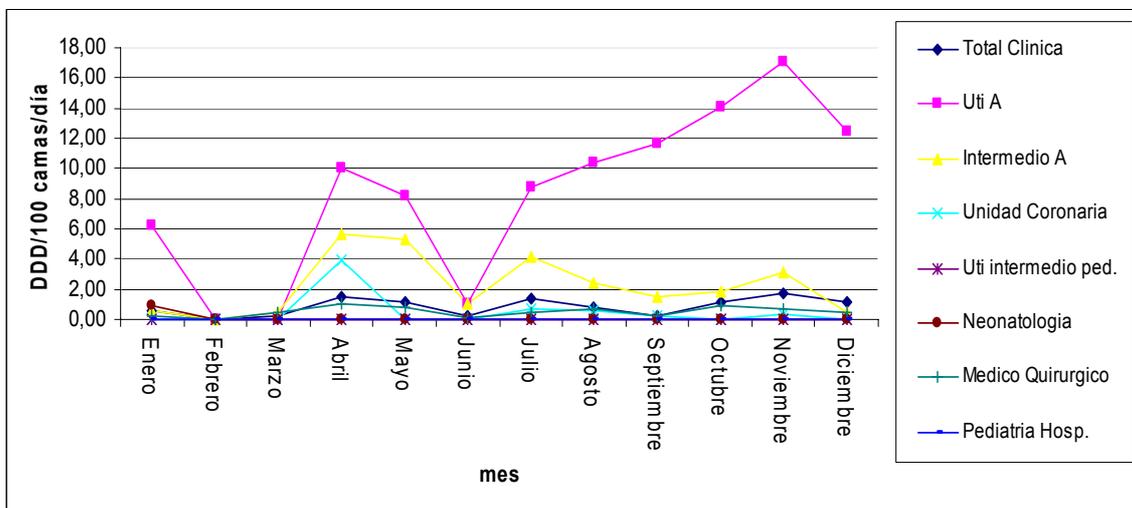


FIGURA 6: Consumo de colistina en Clínica Dávila, año 2006.

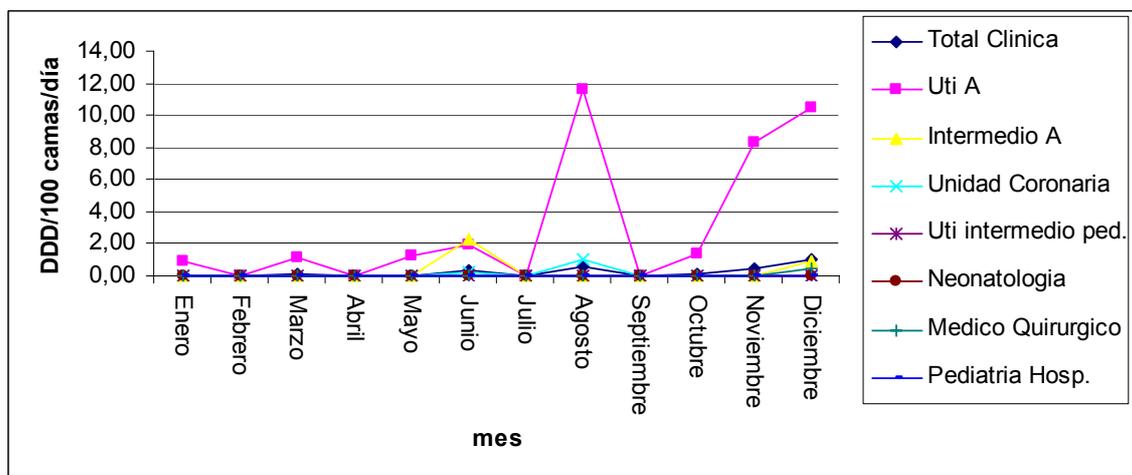


FIGURA 7: Consumo de imipenem-cilastatina en Clínica Dávila, año 2006.

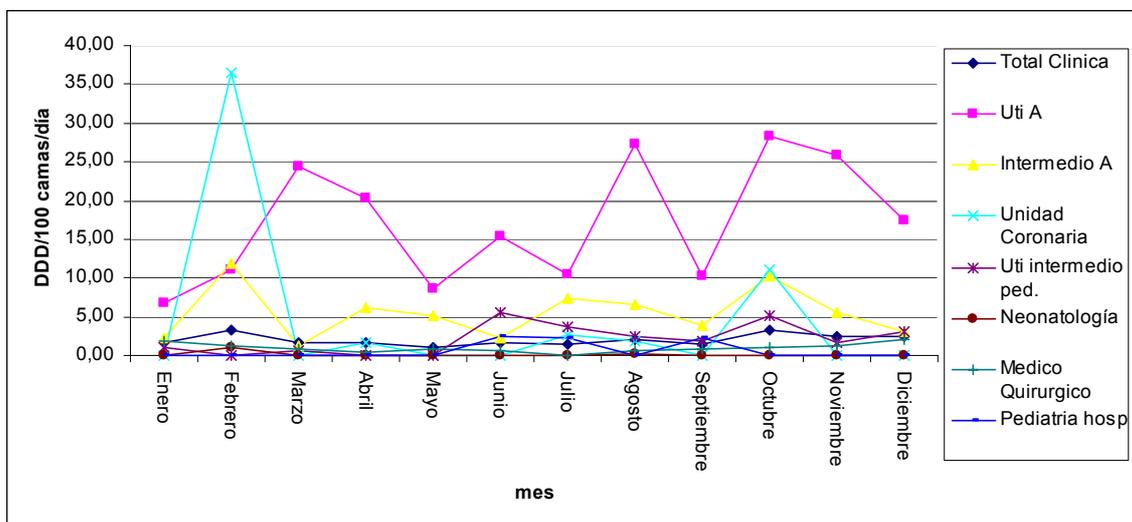


FIGURA 8: Consumo de linezolid en Clínica Dávila, año 2006.

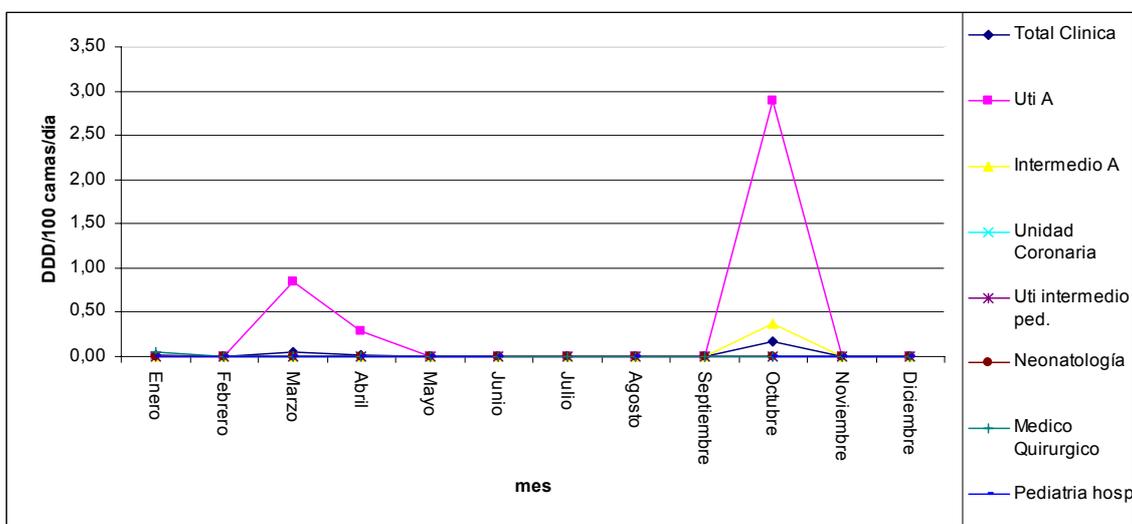


FIGURA 9: Consumo de meropenem en Clínica Dávila, año 2006.

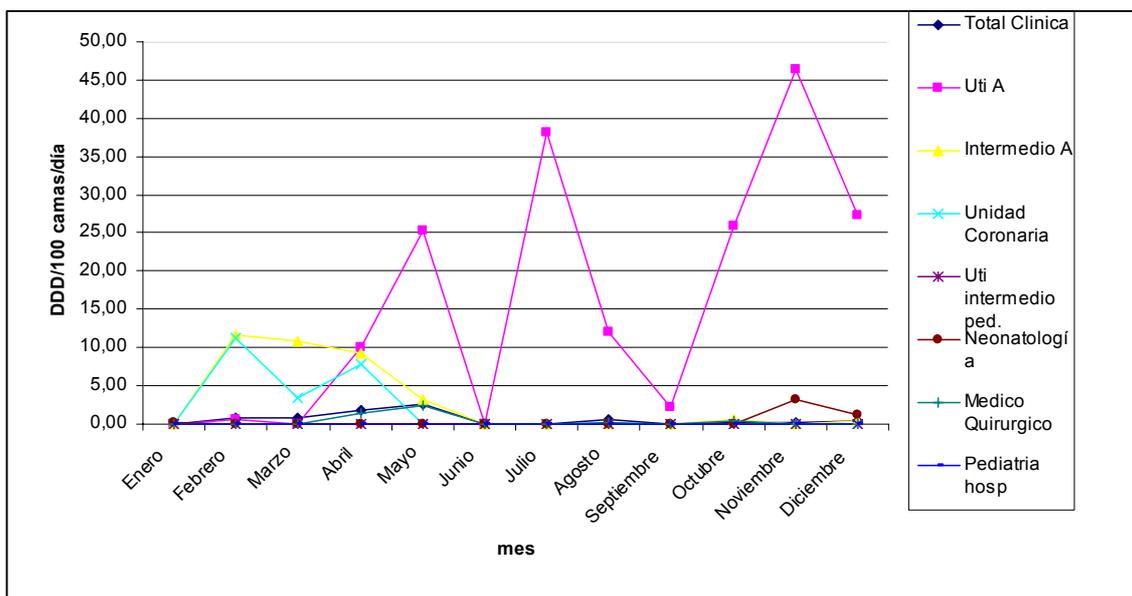


FIGURA 10: Consumo de piperacilina-tazobactam en Clínica Dávila, año 2006.

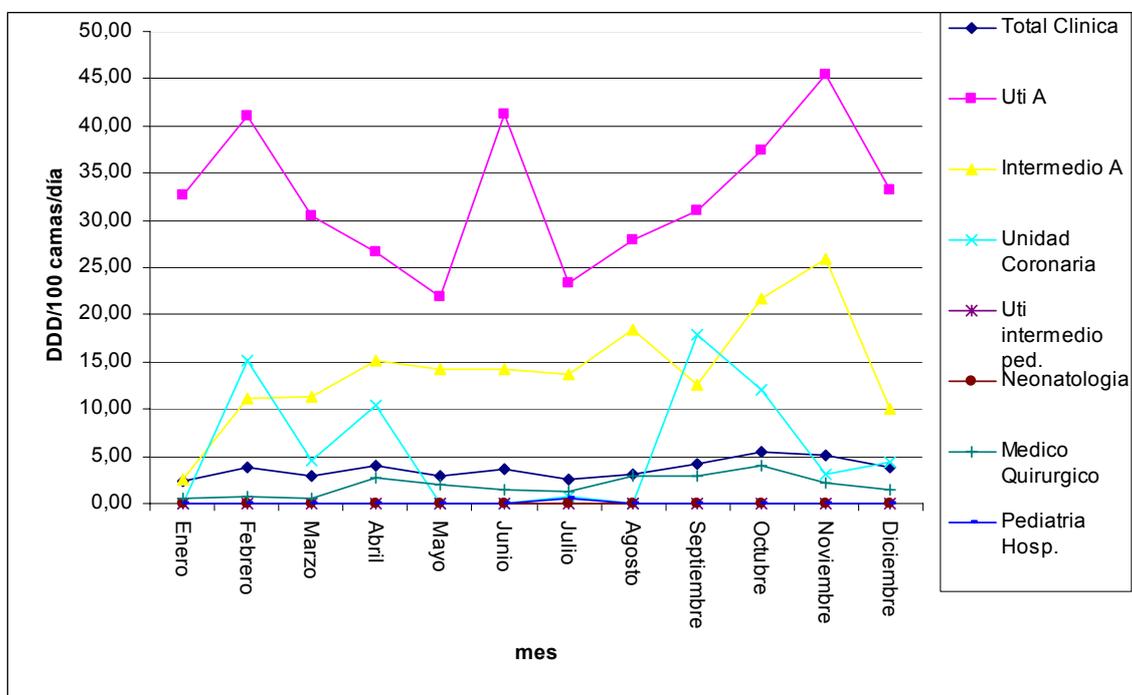


FIGURA 11: Consumo de cefepima en Clínica Dávila, año 2006.

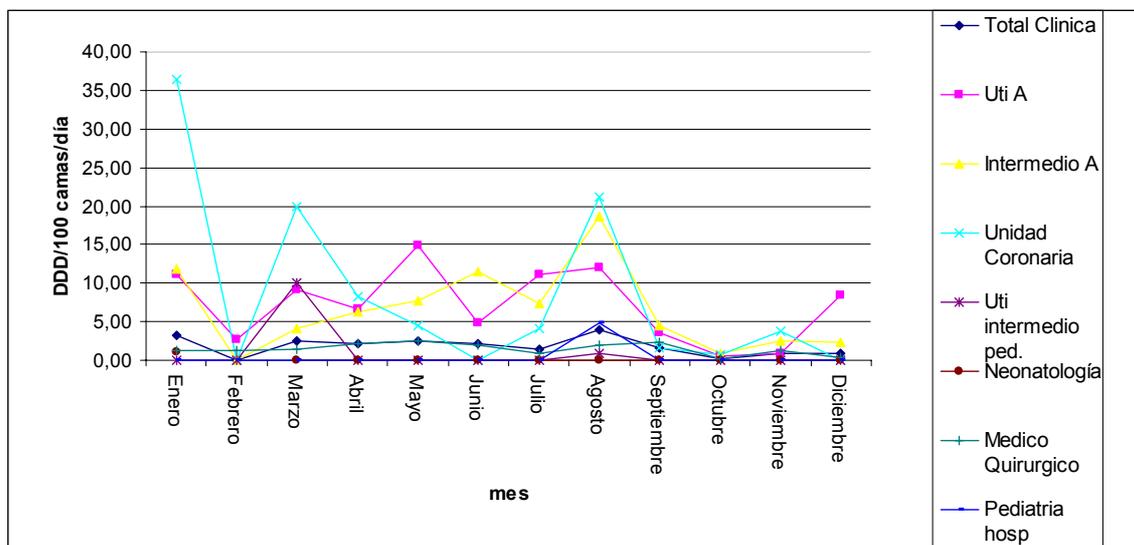
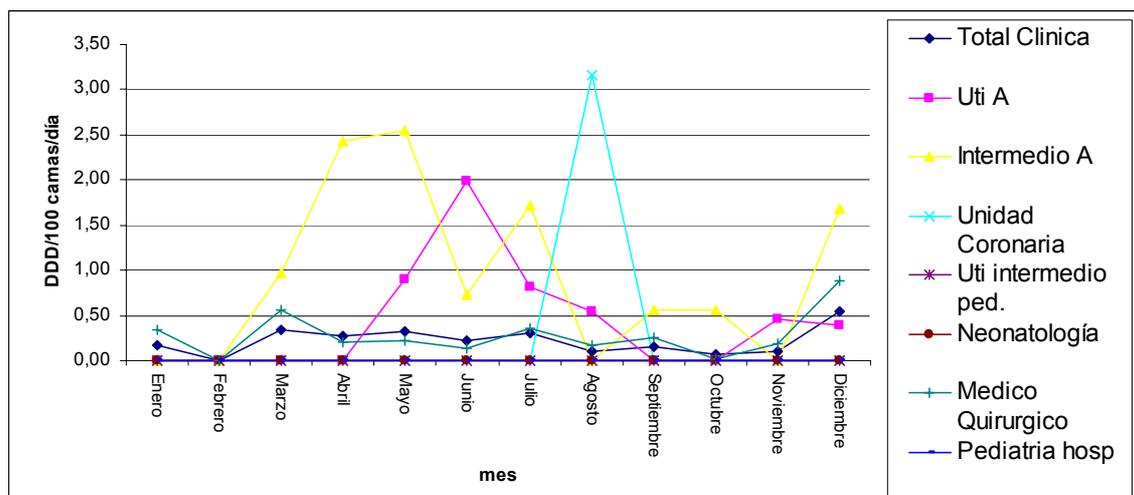


FIGURA 12: Consumo de ertapenem en Clínica Dávila, año 2006.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- DÍAZ, J. Farmacia hospitalaria [en línea]
<<http://www.farmacia.unal.edu.co/As12185.htm>> [consulta: noviembre 2006].
- 2.- DEBESA, F. El farmacéutico y la salud pública. Revista Cubana Farmacéutica. 40:12-24. 2006.
- 3.- AMERICAN Hospital Formulary Service. Guidelines on the competencies required in institutional pharmacy practice. American Journal Hospital Pharmacy. 32:917-919. 1975.
- 4.- Medysin 3.0 Sinergia Medica [programa computacional] [consulta: enero 2007].
- 5.- BERGOGLIO, R. Antibióticos. 5° ed. Buenos Aires, Editorial médica panamericana, 1993. 550 p.
- 6.- FLÓREZ, J. GARCÍA-LOBO, J.M. MEDIAVILLA, A. Farmacología de las enfermedades infecciosas: principios generales, selección y asociaciones de antibióticos. En: FLÓREZ, J. Farmacología humana. 4° ed. Barcelona. Elsevier-Masson, 2005. pp. 1061-1082.
- 7.- MURRIA, B. Antibióticos en la unidad de cuidado intensivo. El eterno problema: resistencia a los antibióticos. Journal Infective Diseases, 163 :1055-1061. 1991.
- 8.- JAWETZ, E. Manual de microbiología médica: quimioterapia antimicrobiana. 9° Edición. México. 1989.
- 9.- CALDERWOOD, S., MOELLER, D. Principios de un tratamiento antiinfeccioso. En: STEIN, L.H. Medicina interna. 2° ed. La habana, 1988. pp. 1469-1486.
- 10.- ALÓS, J. Resistencia bacteriana a los antibióticos: the never ending story. Medicina Clínica. 103:94-96. 1994.

- 11.- NODARSE Hernández, R. Evaluación de la resistencia bacteriana *in vitro* durante trece años en una institución. Revista Médica Militar. 33(1): ene-mar. 2004.
- 12.- GARCÍA, P. Resistencia bacteriana en Chile. Revista Chilena de Infectología. 20(Supl 1): S11-S23. 2003
- 13.- MORALES, R. Terapia de bacterias productoras de betalactamas de espectro extendido. Revista Chilena de Infectología. 20(Supl 1):S24-S27. 2003.
- 14.- ALÓS, J., CARNICERO, M. Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana a los antibióticos: algo que te concierne. Medicina Clínica. 109:264-270. 1997.
- 15.- PINTO, M. E. Resistencia antimicrobiana en Chile hoy. Revista Chilena de Infectología. 19(Supl 3):S213-S218. 2002.
- 16.- WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. ATC/DDD index 2007 <en línea> <http://www.whocc.no/atcddd/> [consulta: feb. 2007].
- 17.- RUIZ A., I. Estudios de utilización de medicamentos. En: ARANCIBIA O., A. Fundamentos de farmacia clínica. Santiago, Universidad de Chile, 1993. pp. 299-308.
- 18.- AMERICAN Society of Health-System Pharmacists. Drug information. Bethesda, MD, USA. AMERICAN Society of Health Pharmacists. 2006.
- 19.- Drug evaluation monographs [en base de datos] Micromedex healthcare series [consulta: diciembre 2006].
- 20.- Norma General Técnica N° 43. Sobre racionalización del uso de antimicrobianos en atención clínica. 1999.

ANEXOS

ANEXO 1: Manual de utilización racional de antibióticos de uso restringido.



SERVICIO DE FARMACIA

MANUAL DE UTILIZACIÓN RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS DE USO RESTRINGIDO

**DARLEN ALEJANDRA SALINAS HERRERA
SANTIAGO, CHILE 2007**

TABLA DE CONTENIDO

	Página
1. Introducción.....	61
2. Listado de medicamentos.....	62
3. Abreviaciones.....	62
4. Antibióticos de uso restringido: indicación y dosis, mecanismo de acción, toxicidad aguda, espectro de acción, resistencia, reacciones adversas e interacciones medicamentosas.....	63
4.1 Anfotericina B.....	63
4.2 Cefepima.....	65
4.3 Cefoperazona-sulbactam.....	67
4.4 Colistina.....	68
4.5 Ertapenem.....	70
4.6 Imipenem-cilastatina.....	72
4.7 Linezolid.....	76
4.8 Meropenem.....	78
4.9 Piperacilina-sulbactam.....	80
5.0 Vancomicina.....	84
Tabla N°1: Reacciones adversas de los antibióticos de uso restringido.....	89
Tabla N°2: Interacciones medicamentosas de los antibióticos de uso restringido.....	99
Bibliografía.....	110

1. INTRODUCCIÓN

La antibioticoterapia correcta exige conocimiento de la bacteria responsable de la infección que padece el paciente. Para ello, el centro asistencial debe contar con el equipamiento clínico y de laboratorio necesarios que le permitan obtener esta información (1).

El consumo indiscriminado de antibióticos puede generar graves consecuencias, tanto para el paciente como para el centro hospitalario, pues se aumenta el gasto farmacéutico, se expone al paciente a infecciones más difíciles de tratar, al riesgo de presentar reacciones adversas a medicamentos y a la aparición de organismos resistentes a los agentes antimicrobianos (2,3).

La resistencia bacteriana es un tema muy importante, porque su comprobación implica el fracaso de la terapéutica. Existen dos tipos de resistencias: la *natural* y la *adquirida*. Las bacterias naturalmente resistentes frente a determinados fármacos, son perfectamente conocidas desde su producción masiva en el laboratorio farmacéutico, pero la adquisición de resistencia por ciertas bacterias es motivo de análisis e investigación por equipos multidisciplinarios (1).

Los antibióticos de uso restringido, se denominan de esta forma dado su amplio espectro de acción que cubre casi la totalidad del espectro bacteriano que causa las infecciones a que la población está expuesta. Por tal razón, su uso debe ser racional y prescrito sólo en los casos en que el resto de los agentes quimioterápicos hayan fracasado y respaldado por evidencia científica que así lo amerite.

2. LISTADO DE MEDICAMENTOS

- anfotericina B
- cefepima
- cefoperazona-sulbactam
- colistina
- ertapenem
- imipenem-cilastatina
- linezolid
- meropenem
- piperacilina-sulbactam
- vancomicina

3. ABREVIACIONES

A.P.I.: agua para inyectables

Cp: concentración plasmática

IM: intramuscular

IRSN: inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina

ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

IV: intravenoso

K: potasio

MEAP: meningoencefalitis amébrica primaria

Mg: magnesio

NAC: neumonía adquirida en la comunidad

NaCl: cloruro de sodio

NUS: nitrógeno ureico sanguíneo

PBPs: proteínas ligadoras de penicilinas

PIF: prevención infecciones fúngicas

PNF: pacientes neutropénicos febriles

4. MEDICAMENTOS DE USO RESTRINGIDO

4.1 ANFOTERICINA B

La anfotericina B es un fungicida y antiprotozoario y, estructuralmente, es un macrólido poliénico anfotérico (4,5).

4.1.1 Indicación y dosis

La anfotericina B convencional (desoxicolato de sodio) es usada para infecciones fúngicas invasivas, incluyendo aspergilosis, blastomicosis norteamericana, candidiasis, coccidioidomicosis, cryptococcosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, esporotricosis y zigomicosis. También se usa como profilaxis secundaria para prevenir la recurrencia o recaída por cryptococcosis, histoplasmosis o coccidioidomicosis en pacientes VIH o en otros pacientes inmunocomprometidos. Además, este tipo de anfotericina B es usada en ciertas infecciones protozoarias como leishmaniasis y meningoencefalitis amébrica primaria causada por *Naegleria fowleri* (3).

La anfotericina B liposomal está reservada como terapia de segunda línea en pacientes con micosis invasiva, que no responden a la anfotericina B convencional o que son intolerantes a ella (4).

INDICACIÓN	DOSIS ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
aspergilosis invasiva	0.5-0.6 mg/Kg/día IV (C) 3-5 mg/Kg/día (L)	3-5 mg/Kg/día (L)
blastomicosis	0.5-1 mg/Kg/día IV	sin información
candidiasis invasiva	0.4-0.6 mg/Kg/día IV (C) 3-5 mg/Kg/día (L)	0.4-0.6 mg/Kg/día IV(C) 3-5 mg/Kg/día (L)
coccidioidomicosis	0.5-1 mg/Kg/día IV	sin información
cryptococcosis invasiva	0.3-1 mg/Kg/día IV(C) 3-5 mg/Kg/día (L)	sin información 3-5 mg/Kg/día (L)
histoplasmosis	0.5-0.6 mg/Kg/día IV	sin información
paracoccidioidomicosis	0.4-0.5 mg/Kg/día IV	sin información
esporotricosis diseminada	0.4-0.5 mg/Kg/día	sin información
zygomycosis	1-1.5 mg/Kg/día IV	sin información
infecciones fúngicas SNC	0.025 mg IV 2-3 veces/semana	sin información
PIF	1 mg/Kg/semana IV	1 mg/Kg/semana IV
Leishmaniasis visceral	0.5-1 mg/Kg/día IV(C) 0.5-1 mg/Kg/día (L)	0.5-1 mg/Kg/día IV (C) 0.5-1 mg/Kg/día (L)
MEAP	1 mg/Kg/día IV	1 mg/Kg/día IV

(C): anfotericina B convencional

(L): anfotericina B liposomal

NOTA:

- 1.- Los datos de dosis contenidos en la tabla corresponde a la literatura revisada y son sólo de referencia.
- 2.- Los datos que no poseen (C), corresponden a la formulación convencional de anfotericina y (L) Corresponde a la anfotericina B liposomal.

a) Falla renal: los siguientes intervalos de dosis se sugieren para pacientes con falla renal (5).

VFG	INTERVALO DE DOSIS (h)
> 50	24
10 - 50	24
< 50	24 - 36

b) Diálisis: no es necesario ajuste de dosis (5).

i) Hemodiálisis: no dializable (5).

ii) Diálisis peritoneal: no dializable (5).

4.1.2 Mecanismo de acción

Anfotericina B se une a los esteroides de la membrana citoplasmática del hongo (ergosterol), alterando su permeabilidad y dejando escapar el contenido intracelular, resultando en muerte celular (1,4,5).

4.1.3 Espectro de acción

In vitro, anfotericina B es activo contra hongos (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Exophiala castellanii*, *E. spinifera*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Rodhotorula spp.*, *Spotothrix schenkii*, *Blastomyces dermatiditis*, *Candida albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. kruzei*, *C. parapsilosi* y *C. tropicalis*) y algunos protozoos (*Leishmania braziliensis*, *L. mexicana*, *L. donovani* y *Naegleria fowleri*). Es inactivo contra bacterias, rickettsias y virus (1,4,5).

4.1.4 Resistencia

In vitro, algunas cepas de *Candida* (*C. lusitanae* y *C. guilliermondii*) han resultado ser resistentes frente a todas las formulaciones de anfotericina B (4).

4.1.5 Toxicidad aguda (3)

Anfotericina B convencional → PCR, hipotensión, bradicardia

Anfotericina B liposomal → no disponible

4.2 CEFEPIMA

Cefepima es un antibiótico semisintético, perteneciente a la familia de las cefalosporinas de cuarta generación (1,3,4,5).

4.2.1 Indicación y dosis (3,4,5)

Cefepima está indicada en el tratamiento de infecciones del tracto urinario (complicadas y no complicadas), incluyendo las asociadas con pielonefritis; infecciones cutáneas y subcutáneas (complicadas y no complicadas) y neumonía moderada a severa. Además, cefepima es usada como monoterapia en terapia empírica en pacientes neutropénicos febriles (4).

INDICACIÓN	DOSIS ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
infecciones tracto urinario	0.5-1 g IV, IM hasta 2 g/12 h	50 mg/Kg IV(>2 m y <40 Kg)
infecciones cutáneas-subcutáneas	2 g IV/12 h	50 mg/Kg IV(>2 m y <40 Kg)
Neumonía (moderada-severa)	1-2 g IV/12 h	50 mg/Kg IV(>2 m y <40 Kg)
infección intraabdominal	2 g IV//12 h	50 mg/Kg IV(>2 m y <40 Kg)
terapia empírica en PNF	2 g IV/8 h	50 mg/Kg IV(>2 m y <40 Kg)

a) Falla renal o hepática: la dosis y frecuencia de administración de cefepima debería ser ajustada de acuerdo al grado de daño renal o hepático del paciente, severidad de la infección y susceptibilidad del organismo causante. Sin embargo, la mantención de la dosis debería estar basada en el clearance de creatinina estimada. El clearance de creatinina (CLcr) puede ser obtenido por (4,5):

$$\text{CLcr}_{\text{ hombre}} = \frac{(140 - E) * P}{72 * \text{Crs}}$$

$$\text{CLcr}_{\text{ mujer}} = 0.85 * \text{Ccr}_{\text{ hombre}}$$

donde **E**: edad (años) ; **P**: peso (Kg) y **Crs**: creatinina sérica (mg/dL)

Ccr (mL/min)	500 mg/12 h	1 g/12 h	2 g/12 h	2 g/8 h
30-60	500 mg/24 h	1 g/24 h	2 g/24h	2 g/12 h
11-29	500 mg/24h	500 mg/24h	1 g/24 h	2 g/24h
<11	250 mg/24 h	250 mg/24 h	500 mg/24h	1 g/24h

Como la farmacocinética de cefepima es similar en pacientes pediátricos y adultos, se recomienda que las modificaciones para adultos sean empleadas en pacientes pediátricos con falla renal. La farmacocinética de cefepima parece no estar alterada en pacientes con daño hepático. El fabricante establece que no es necesario ajuste de dosis (4,5).

b) Diálisis

i) Hemodiálisis: durante una hemodiálisis de 3 horas, el 68% de cefepima es removido. La dosis recomendada de cefepima en este tipo de pacientes es (4,5):

INDICACIÓN	DOSIS RECOMENDADA
infecciones tracto urinario	1 g → día 1, seguido de 500 mg/24 h
infecciones cutáneas-subcutáneas	1 g → día 1, seguido de 500 mg/24 h
Neumonía (moderada-severa)	1 g → día 1, seguido de 500 mg/24 h
infección intraabdominal	1 g → día 1, seguido de 500 mg/24 h
Neutropenia febril	1 g/24 h

ii) Diálisis peritoneal: cefepima es removida por este tipo de diálisis, pero en un menor grado respecto a la hemodiálisis. Para pacientes con diálisis peritoneal ambulatoria continua, la dosis recomendada debería ser 500 mg – 2 g cada 48 h (5).

4.2.2 Mecanismo de acción

Cefepima ejerce su acción bactericida inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana por unión a una o más de las proteínas ligantes de penicilinas (PBPs) (3,4,5).

4.2.3 Espectro de acción

Las cefalosporinas de cuarta generación (cefepima), generalmente, son activos frente a bacterias gram (-), incluyendo *Pseudomona aeruginosa*, algunas bacterias gram (+) y ciertas enterobacteriáceas, las que son resistentes a la mayoría de las cefalosporinas de tercera generación (3,4,5).

4.2.4 Resistencia

In vitro, *Clostridium difficile* es resistente frente a cefepima (4,5).

4.3 CEFOPERAZONA-SULBACTAM

Cefoperazona es un antibiótico bactericida perteneciente a la familia de las cefalosporinas de 4° generación. Sulbactam es un antibiótico inhibidor de betalactamasas con escasa actividad antibacteriana, pero que unido a cefoperazona ejercen ambos una acción sinérgica frente a los organismos susceptibles (1,4,5).

4.3.1 Indicación y dosis (5)

INDICACIÓN	DOSIS RECOMENDADA (*)
infecciones moderada-severa	1-2 g/12 h, máximo 8-12 g/12 h IV, IM (infecciones severas)

1.- (*) Dosis descrita sólo para pacientes adultos.

a) Falla renal: no se requiere ajuste de dosis para cefoperazona en pacientes con cualquier grado de disfunción renal, siempre que la función hepática sea normal. Por otra parte, el clearance de sulbactam es afectado por la función renal, por lo tanto, debería ajustarse dosis. En pacientes con falla renal y hepática se necesitaría ajuste de dosis. El fabricante sugiere que la dosis de cefoperazona no debe exceder de 1-2 g/día, a menos que las concentraciones plasmáticas se monitoreen constantemente (5).

b) Falla hepática: puede ser necesario ajuste de dosis (5).

c) Diálisis

i) Hemodiálisis: una ligera remoción de cefoperazona se produce durante la hemodiálisis. Por lo tanto, se sugiere que la dosis se programe después de terminada ésta (5).

ii) Diálisis peritoneal: no dializable (5).

4.3.2 Mecanismo de acción

Cefoperazona es un antibiótico bactericida, que inhibe la síntesis de la pared bacteriana por unión a una o más de las PBPs. El resultado es la formación de una pared celular defectuosa, osmóticamente inestable (1,4,5).

Sulbactam es un inhibidor de betalactamasa, uniéndose a la enzima, transformando este complejo en uno inactivo, por cuyo motivo se le ha llamado inhibidor "suicida". La enzima

no puede regenerarse, pues la unión entre ambos pasa de ser reversible a una de tipo irreversible, impidiendo, de esta manera, la hidrólisis de una variedad de antibióticos betalactámicos (1,4,5).

4.3.3 Espectro de acción

Cefoperazona es activa contra una gran variedad de bacterias aerobias y anaerobias. Posee buena actividad contra *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*. Es muy activa frente *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*. Es activa a concentraciones relativamente bajas contra la mayoría de las cepas de *E. coli*, y *Proteus mirabilis* también resulta ser inhibido. *Klebsiella* es menos, pero aún sensible al fármaco (4). *Pseudomona aeruginosa* es sensible a cefoperazona. Cefoperazona posee moderada actividad contra bacteroides, en comparación con cefoxitina, clindamicina y cloranfenicol (1,5). Tiene acción discreta contra enterococos y algunas bacterias gram positivas (1).

La actividad antibacteriana de sulbactam solo es poco significativa, excepto contra *N. gonorrhoeae* (1,5).

4.3.4 Resistencia

La resistencia a cefoperazona ocurre como resultado de la hidrólisis del anillo betalactámico por la enzima betalactamasa (5).

Sulbactam inhibe pobremente las enzimas betalactamasas mediadas cromosómicamente, inducibles o constitutivas, según la clasificación de Richmond y Sykes encontradas en *Proteus spp*, *Citrobacter spp* y *Enterobacter spp* (1,5).

4.4 COLISTINA

Colistina (nombre químico) es un antibiótico perteneciente al grupo de las polimixinas (polimixina E), que está estructural y farmacológicamente relacionado a la polimixina B (1,4,5).

4.4.1 Indicación y dosis

Colistina (colistimetato sódico) es empleada en el tratamiento de infecciones agudas o crónicas causadas por cepas sensibles de bacterias gram (-), como por ejemplo, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Pseudomona aeruginosa*. Colistina sólo debe ser usada cuando los demás antibacterianos de elección (más efectivos y menos tóxicos) están contraindicados o son inefectivos. Sin embargo, colistina puede ser usado en infecciones causadas por bacterias gram (-) multirresistentes, como en las infecciones respiratorias en los pacientes con fibrosis quística causada por *Pseudomona aeruginosa*. Colistina no está indicada para infecciones causadas por *Proteus* o *Enseria* (1,5).

INDICACIÓN	DOSIS RECOMENDADA (*)
Infección por bacterias gram (-)	2.5-5 mg/Kg/día dividido en 2-4 dosis IM,IV (4,5)

1.- (*) dosis recomendada para pacientes adultos y pediátricos.

2.- El fabricante recomienda una dosis máxima de 5 mg/Kg/día.

a) Falla renal: en pacientes con falla renal la dosis y frecuencia de administración de colistina debería ser disminuida de acuerdo al grado de daño renal del paciente (5).

FALLA RENAL	Crs (mg/dL)	DOSIS RECOMENDADA (*)	DOSIS/DÍA
Leve	1.3 - 1.5	2.5 – 3.8 mg/Kg	2
moderada	1.6 - 2.5	2.5 mg/Kg	1 ó 2
severa	2.6 - 4	1.5 mg/Kg	cada 36 h

1.- (*) Dosis recomendada por el fabricante para pacientes adultos y pediátricos.

b) Diálisis: las polimixinas son pobremente dializables por cualquier método, no requiriendo ajuste de dosis (5).

i) Hemodiálisis: existen diferencias sobre el grado de dializabilidad de colistina por hemodiálisis (4,5).

i) Diálisis peritoneal: colistina sólo es removido en cantidades insignificantes (4,5).

4.4.2 Mecanismo de acción

Colistimetato sódico es inactivo hasta que se hidroliza a colistina (bactericida). Actúa como un detergente catiónico, uniéndose a los fosfolípidos y lipopolisacáridos de la membrana citoplasmática de la bacteria. El daño causado a ésta, provoca la salida del contenido intracelular (4,5).

4.4.3 Espectro de acción

Las polimixinas son extremadamente efectivas contra *Pseudomona aeruginosa*. De la misma manera, son susceptibles *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus influenzae* y algunas cepas de *Bordetella* y *Vibrio*. Son resistentes a colistina la mayoría de las cepas de *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis* y *Bacteroides fragilis* (4,5).

4.4.4 Resistencia

La resistencia a colistina ha sido inducida *in vitro* en cepas originalmente susceptibles a la droga, pero tal resistencia puede ser reversible cuando se retira el antibiótico (4). La resistencia se desarrolla lentamente y los organismos resistentes, generalmente, poseen paredes celulares que impiden la entrada a otras estructuras celulares (5). Puede ocurrir resistencia cruzada entre colistina y polimixina B, pero no quiere decir que esto ocurra con otra clase de antibióticos (4,5).

4.4.5 Toxicidad aguda

La sobredosis de colistina (colistimetato sódico) puede provocar bloqueo neuromuscular caracterizado por parestesia, letargo, confusión, vértigo, ataxia, nistagmus, dificultad en el habla y apnea. La parálisis muscular respiratoria puede llevar a apnea, paro respiratorio y muerte. Una sobredosis también puede causar falla renal aguda, manifestado como una disminución en la producción de orina y el aumento de NUS y creatinina sérica (3).

4.5 ERTAPENEM

Ertapenem es un antibiótico betalactámico de síntesis perteneciente a la familia de los carbapenem (1,4,5).

4.5.1 Indicación y dosis

Puede ser usado por vía IV o IM en adultos y niños. Está indicado para el tratamiento de infecciones moderadas a severas (infecciones ginecológicas e intra-abdominales), infecciones cutáneas y subcutáneas, infección del pie diabético, neumonía adquirida en la comunidad (NAC) e infecciones del tracto urinario (4,5).

INDICACIÓN	DOSIS ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA (*)
NAC	1 g/día IV,IM	15 mg/Kg/12 h IV,IM
Infección pie diabético, sin osteomielitis	1 g/día IV,IM	15 mg/Kg/12 h IV,IM
Infección cutánea-subcutánea complicada	1 g/día IV,IM	15 mg/Kg/12 h IV,IM
Infección intra-abdominal complicada	1 g/día IV,IM	15 mg/Kg/12 h IV,IM
Infección pélvica aguda	1 g/día IV,IM	15 mg/Kg/12 h IV,IM
Infección tracto urinario complicada	1 g/día IV,IM	15 mg/Kg/12 h IV,IM

1.- (*) dosis pediátrica descrita para niños de 3 meses a 12 años de edad. Los niños de 13 años en adelante, recibirán la dosis descrita para adultos, no excediendo 1g/día (5). Algunos textos señalan que la eficacia y seguridad de ertapenem no está establecida para niños menores de 18 años de edad (4).

a) Falla renal: en adultos, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con falla renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal severa o en etapa final de la enfermedad, se recomienda administrar la mitad de la dosis normal (0.5 g/día). En pacientes pediátricos con insuficiencia renal, no hay información al respecto (4,5).

b) Pacientes geriátricos: el fabricante establece que no se requiere ajuste de dosis en pacientes geriátricos con una función renal normal (4,5).

c) Diálisis:

i) Hemodiálisis: en adultos, el fabricante recomienda una dosis de 500 mg/día. Si la dosis diaria de ertapenem es administrada inmediatamente 6 h previo a la sesión de hemodiálisis, se debería administrar una dosis suplementaria de 150 mg terminada la sesión. Si la dosis se administra al menos 6 h antes de iniciar la hemodiálisis, no se requeriría dosis suplementaria (4,5). No hay datos en pacientes pediátricos sometidos a hemodiálisis (5).

4.5.2 Mecanismo de acción

La actividad bactericida de ertapenem está dado por inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana, mediada por la unión a las PBPs (4).

4.5.3 Espectro de acción

Ertapenem, *in vitro*, es activo frente a la mayoría de las enterobacteriáceas, pero menos activo frente a los cocos gram (+), *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* Tiene una pobre actividad contra enterococos, particularmente cepas resistentes a la vancomicina. También es activo frente a bacterias anaerobias (5).

4.6 IMIPENEM/CILASTATINA

Imipenem/cilastatina es la combinación de imipenem monohidrato (antibiótico betalactámico sintético perteneciente a la familia de los carbapenem) y cilastatina sódica, la que previene el metabolismo renal de imipenem por la enzima dehidropeptidasa I (4,5).

4.6.1 Indicación y dosis

Debido a su amplio espectro de actividad, el principal uso de imipenem/cilastatina IV ha sido en el tratamiento de infecciones bacterianas polimicrobianas. La droga es especialmente usada en la terapia empírica de infecciones nosocomiales, las que pueden ser causadas por bacterias aerobias gram (+) y gram (-), así como por bacterias anaerobias. Además, ha sido efectiva en el tratamiento de infecciones mono o polibacterianas que no responden frente a otros antibacterianos, como por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas y/o aminoglicósidos. Por otra parte, se sugiere que no debería ser empleada en infecciones del SNC, ya que la seguridad y eficacia de la droga no está definitivamente establecida (4).

INDICACIÓN	DOSIS ADULTO
Infección leve por bacterias gram (+), (-), anaerobias, múltiples.	250 mg/6 h IV (totalmente susceptible) * 500 mg/6 h IV (moderadamente susceptible) *
Infección moderada por bacterias gram (+), (-), anaerobias, múltiples.	500 mg/6 u 8 h IV (totalmente susceptible) 500 mg/6 h – 1 g/8 h IV (moderadamente susceptible)
Infección severa bacterias gram (+), (-), anaerobias, múltiples.	500 mg/6 h IV (totalmente susceptible) 1 g/6 u 8 h IV (moderadamente susceptible)
Infección tracto urinario no complicada	250 mg/6 h IV
Infección tracto urinario complicada	500 mg/6 h IV
Terapia empírica en PNF	500 mg/6 h IV
Infección tracto respiratorio bajo leve-mediana severidad	500 ó 750 mg/12 h IM
Infección cutánea-subcutánea leve-mediana severidad	500 ó 750 mg/12 h IM
Infección ginecológica leve-mediana severidad	500 ó 750 mg/12 h IM
Infección intra-abdominal leve-mediana severidad	750 mg/12 h IM

1.- (*) indica bacterias total o completamente susceptibles o moderadamente susceptibles a la acción del fármaco (4).

2.- La dosis máxima en adultos vía IV de imipenem/cilastatina es 50 mg/Kg/día o 4 g diarios (4).

3.- No hay evidencia que demuestre que dosis mayores sean más efectivas (4).

4.- La dosis máxima de imipenem/cilastatina vía IM es 1.5 g/día (4).

INDICACIÓN	DOSIS PEDIÁTRICA
Infección (niños 3 meses o más)	15-25 mg/Kg/6 h IV *
Infección (niños 4 semanas a 3 meses, peso >1.5 Kg)	25 mg/Kg/6 h IV *
Infección (niños 1-4 semanas, peso >1.5 Kg)	25 mg/Kg/8 h IV
Infección (niños < 1 semana, peso >1.5 Kg)	25 mg/Kg/12 h IV

1.- Cuando se usa dosis de imipenem/cilastatina de 500 mg o menos, se debe administrar por infusión IV durante 15-30 min y dosis sobre 500 mg debería administrarse por infusión IV durante 40-60 min (4).

2.- La seguridad y eficacia de imipenem/cilastatina IM para niños menores de 12 años no ha sido establecida (4,5).

3.- (*) dosis máxima 2 g/día para bacterias completamente susceptibles y 4 g/día para organismos moderadamente susceptibles (5).

4.- En pacientes mayores de 12 años con fibrosis quística y función renal normal pueden recibir dosis de 90 mg/Kg/día o 4 g diarios IV dividido en 4 dosis (4,5). No está aprobado por la FDA para este uso (5).

a) Falla renal y/o bajo peso: la dosis de imipenem/cilastatina está dada para pacientes con función renal normal y que pesan al menos 70 Kg. Imipenem/cilastatina no está recomendado para pacientes adultos y pediátricos con un peso menor a 30 Kg y que tengan falla renal. Así mismo, imipenem/cilastatina IM no ha sido estudiada en pacientes adultos y pediátricos con un clearance de creatinina menor a 20 mL/min/1.73m². Sin embargo, es necesario una modificación en la dosis cuando el paciente: tiene función renal normal y pesa menos de 70 Kg o cuando tiene falla renal y pesa más de 70 Kg. La dosis ajustada debería estar basada en el clearance de creatinina estimado (CLcr). Éste puede ser estimado por (4,5):

$$CLcr_{\text{hombre}} = \frac{(140 - E) * P}{72 * Crs}$$

$$CLcr_{\text{mujer}} = 0.85 * Ccr_{\text{hombre}}$$

donde **E**:edad (años), **P**:peso (Kg) y **Crs**:creatinina sérica (mg/dL).

i) Tabla: dosis reducida de imipenem/cilastatina sódica IV en adultos y niños con falla renal y/o peso corporal <70 Kg (4).

Peso (Kg)	SI LA DOSIS DIARIA TOTAL RECOMENDADA ES:							
	1 g/día				1.5 g/día			
	CLcr (mL/min/1.73 m ²)				CLcr (mL/min/1.73 m ²)			
	≥71	41-70	21-40	6-20	≥71	41-70	21-40	6-20
	dosis reducida (mg)				dosis reducida (mg)			
≥70	250/6 h	250/8 h	250/12 h	250/12 h	500/8 h	250/6 h	250/8 h	250/12 h
60	250/8 h	125/8 h	250/12 h	250/12 h	250/6 h	250/8 h	250/8 h	250/12 h
50	125/6 h	125/6 h	250/12 h	125/12 h	250/6 h	250/8 h	250/12 h	250/12 h
40	125/6 h	125/6 h	125/8 h	125/12 h	250/8 h	125/6 h	125/8 h	125/12 h
30	125/8 h	125/8 h	125/12 h	125/12 h	125/6 h	125/8 h	125/8 h	125/12 h

Peso (Kg)	SI LA DOSIS DIARIA TOTAL RECOMENDADA ES:							
	2 g/día				3 g/día			
	CLcr (mL/min/1.73 m ²)				CLcr (mL/min/1.73 m ²)			
	≥71	41-70	21-40	6-20	≥71	41-70	21-40	6-20
	dosis reducida (mg)				dosis reducida (mg)			
≥70	500/6 h	500/8 h	250/6 h	250/12 h	1000/8 h	500/6 h	500/8 h	500/12 h
60	500/8 h	250/6 h	250/8 h	250/12 h	750/8 h	500/8 h	500/8 h	500/12 h
50	250/6 h	250/6 h	250/8 h	250/12 h	500/6 h	500/8 h	250/6 h	250/12 h
40	250/6 h	250/8 h	250/12 h	250/12 h	500/8 h	250/6 h	250/8 h	250/12 h
30	250/8 h	125/6 h	125/8 h	125/12 h	250/6 h	250/8 h	250/8 h	250/12 h

Peso (Kg)	SI LA DOSIS DIARIA TOTAL RECOMENDADA ES:			
	4 g/día			
	CLcr (mL/min/1.73 m ²)			
	≥71	41-70	21-40	6-20
	dosis reducida (mg)			
≥70	1000/6 h	750/8 h	500/6 h	500/12 h
60	1000/8 h	750/8 h	500/8 h	500/12 h
50	750/8 h	500/6 h	500/8 h	500/12 h
40	500/6 h	500/8 h	250/6 h	250/12 h
30	500/8 h	250/6 h	250/8 h	250/12 h

b) Diálisis

i) Hemodiálisis: imipenem/cilastatina está recomendado en pacientes con hemodiálisis adultos y pediátricos cuando los efectos beneficiosos sean mayores a los riesgos potenciales de la droga. Si es administrado por vía IV, debería darse una dosis suplementaria después de terminada cada sesión en intervalos de 12 h. Si la droga es usada por vía IV en pacientes adultos y pediátricos con afecciones del SNC, deberían ser cuidadosamente monitoreados por los efectos adversos que allí provoca (p.e. confusión, ataques) (4,5). El esquema más eficiente para mantener una efectiva depresión de la actividad antibiótica fue administrar imipenem/cilastatina en una dosis de 500 mg/12 h en pacientes adultos con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis a largo plazo (5).

ii) Diálisis peritoneal: Ya que la excreción de imipenem/cilastatina es limitada, la dosis diaria no debería exceder 1g por vía IV en pacientes con insuficiencia renal Terminal sometidos a este tipo de diálisis (5).

4.6.2 Mecanismo de acción

Imipenem es bactericida. Al igual que otros antibióticos betalactámicos, su actividad antibacteriana radica en la inhibición de la síntesis de mucopéptidos de la pared celular por unión a la mayoría de las PBP's de los organismos susceptibles. Además, es capaz

de penetrar la membrana externa de la mayoría de las bacterias gram(-) unirse a las PBPs más fácilmente que muchos otros antibióticos betalactámicos disponibles (4).

Cilastatina es un inhibidor competitivo reversible de la dehidropeptidasa I (DHP I). *In vivo*, imipenem es hidrolizado por esta enzima a un metabolito inactivo, por lo tanto, cilastatina previene esta degradación. No inhibe otras dehidropeptidasas, no posee actividad antibacteriana y no afecta el mecanismo de acción de imipenem (4,5).

4.6.3 Espectro de acción

In vitro, imipenem es activo contra la mayoría de las bacterias aerobias y anaerobias gram (+) y gram (-). También presenta alguna actividad contra *Mycobacterium*. Es inactivo frente a *Mycoplasma*, *Chlamydia*, hongos y virus. Cilastatina no tiene actividad antibacteriana y no afecta el accionar de imipenem cuando son administrados en forma concomitante (4).

4.6.4 Resistencia

Generalmente, la resistencia a imipenem en bacterias gram (+), incluyendo *Staphylococcus epidermidis* y estafilococos meticilino-resistentes es resultado de PBPs alteradas. *In vitro*, la exposición de algunas cepas de *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente a imipenem ha inducido resistencia en algunas cepas originalmente susceptibles a la droga. La tolerancia a la actividad bactericida de imipenem ha sido reportado en enterococos y algunas cepas de *Listeria monocytogenes* y estafilococos meticilino-resistentes (4,5).

Cepas de *Pseudomona aeruginosa* han desarrollado resistencia rápidamente al inicio en terapias con imipenem. El mecanismo no está claro, esta resistencia parece ser el resultado de la actividad de una betalactamasa cromosomal y a una permeabilidad disminuida, debido a la pérdida de una porina de la membrana externa, o puede ser debido a metalo- betalactamasa mediada por plasmidio (4).

La resistencia cruzada, generalmente, no ocurre entre imipenem y otros antibacterianos, como por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas y aminoglicósidos (4).

4.6.5 Toxicidad aguda

El fabricante establece que no hay información de sobredosis de imipenem/cilastatina sódico en humanos. Sin embargo, en casos de sobredosis la droga debería ser discontinuada y tratar al paciente sintomáticamente (4).

4.7 LINEZOLID

Linezolid es un agente antibacteriano (oxazolidinona) sintético activo contra enterococos, estafilococos y estreptococos (3,4).

4.7.1 Indicación y dosis

Linezolid es usado por vía oral o IV para el tratamiento de infecciones causadas por *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente, neumonía nosocomial y para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), infecciones cutáneas y subcutáneas complicadas y no complicadas causada por estafilococos o estreptococos (3,4).

INDICACIÓN	DOSIS ADULTO *	DOSIS PEDIÁTRICA
Infecciones por <i>Enterococcus faecium</i> vancomicina-resistente.	600 mg/12 h VO,IV	10 mg/Kg/8 h VO,IV
NAC	600 mg/12 h VO,IV	10 mg/Kg/8 h VO,IV
Neumonía nosocomial	600 mg/12 h VO,IV	10 mg/Kg/8 h VO,IV
Infección cutánea o subcutánea complicada por estafilococos o estreptococos	600 mg/12 h VO,IV	10 mg/Kg/8 h VO,IV
Infección cutánea o subcutánea no complicada por estafilococos o estreptococos	400 mg/12 h VO	10 mg/Kg/8 h VO (<5 años) 10 mg/Kg/12 h VO (5-11 años) 10 mg/Kg/8 h VO (neonatos)
Infección cutánea o subcutánea por <i>S.aureus</i> meticilina-resistente	600 mg/12 h	

1.- (*) La dosis adulto está considerada para pacientes >12 años de edad (3,4,5).

Los pacientes tratados inicialmente con linezolid IV pueden pasar a terapia oral sin hacer ajuste de dosis (4).

a) Falla renal o hepática: no hay datos clínicos sobre el uso de linezolid en pacientes con falla renal o hepática severa. Por lo tanto, debe emplearse con precaución (3,4,5).

b) Diálisis:

i) Hemodiálisis: los pacientes sometidos a hemodiálisis deberían recibir una dosis suplementaria de linezolid después de terminada la sesión, ya que durante este procedimiento (3 h) se remueve el 30% de la dosis (3,4,5).

ii) Diálisis peritoneal: no se sabe si linezolid o sus metabolitos son removidos por la diálisis peritoneal (3,4).

4.7.2 Mecanismo de acción

Linezolid actúa en la translación por unión a un sitio en el RNA ribosomal 23S bacteriano de la subunidad 50S, previniendo la formación de un complejo de iniciación funcional 70S, el que es esencial en el proceso de translación bacteriana (4).

4.7.3 Espectro de acción

Linezolid es bacteriostático contra enterococos y estafilococos y bactericida contra la mayoría de las cepas de estreptococos. Linezolid es activo *in vitro* e *in vivo* contra la mayoría de las cepas de *Enterococcus faecium* (sólo en cepas vancomicina-resistente), *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas meticilina-resistente), *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae* (sólo cepas penicilina-susceptible) y *S.pyogenes* (grupo estreptococo betahemolítico). Linezolid también ha demostrado, *in vitro*, ser activo contra *Enterococcus faecalis* (incluyendo cepas vancomicina-resistente), *S. epidermidis* (incluyendo cepas oxacilina-resistente [llamada también meticilina-resistente]), *S. haemolyticus*, *S. pneumoniae* (penicilina-resistente), estreptococos del grupo viridans y *Pasteurella multocida*. Sin embargo, la seguridad y eficacia de linezolid en el tratamiento de infecciones clínicas causadas por estas bacterias no ha sido establecida a través de estudios clínicos controlados (4).

4.7.4 Resistencia

La resistencia a linezolid ha sido producida *in vitro* por pasada seriada de enterococos en presencia de concentraciones crecientes de la droga y la resistencia se ha desarrollado raramente en pacientes que reciben el fármaco para el tratamiento de infecciones causadas por *E. faecalis* y *E.faecium*. Se han producido *in vitro* cepas de *S. aureus* oxacilina-resistentes con susceptibilidad disminuida a linezolid. También se han aislado este tipo de cepas en un paciente sometido a diálisis al que se le administraba la droga

para el tratamiento de peritonitis causada por *S. aureus* oxacilina-resistente. La resistencia cruzada entre linezolid y otros antibacterianos es considerada baja, dado su mecanismo de acción único (4).

4.8 MEROPENEM

Meropenem es un antibiótico betalactémico sintético perteneciente a la familia de los carbapenem. La característica que lo diferencia de imipenem es su estabilidad a la hidrólisis por la dehidropeptidasa I, por lo que no requiere la coadministración de un inhibidor de esta enzima renal (1,3,4,5).

4.8.1 Indicación y dosis

Meropenem es empleado en el tratamiento de infecciones intra-abdominales, meningitis e infecciones cutáneas y subcutáneas causadas por bacterias susceptibles (3,4,5).

INDICACIÓN	DOSIS ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
infecciones cutáneas y subcutáneas complicadas	500 mg/8 h	10 mg/Kg/8 h (>3 meses) máx. 500 mg/Kg/8 h 50 mg/Kg/8 h (>50 Kg)
infecciones intra-abdominales complicadas	1 g/8 h	20 mg/Kg/8 h (>3 meses) máximo 1 g/8 h 50 mg/Kg/8 h (>50 Kg)
meningitis bacteriana		40 mg/Kg/8 h (>3 meses) máximo 2 g/8 h

a) Falla renal: se ha observado prolongación en la vida media de eliminación de meropenem y su metabolito y una disminución en el clearance renal en pacientes adultos con falla renal. No se tiene experiencia en pacientes pediátricos con falla renal. El fabricante recomienda un ajuste de dosis basado en el clearance de creatinina (CLcr)(4,5).

$$CLcr_{\text{hombre}} = \frac{(140 - E) * P}{72 * Crs}$$

$$CLcr_{\text{mujer}} = 0.85 * Ccr_{\text{hombre}}$$

donde **E**:edad (años), **P**:peso (Kg) y **Crs**:creatinina sérica (mg/dL)

CLcr (mL/min)	DOSIS ADULTO
> 50 mL/min	no ajustar
26 - 50 mL/min	cada 12 h
10 - 25mL/min	50% dosis cada 12 h
< 10 mL/min	50% dosis cada 24 h

b) Falla hepática: no se necesita ajuste de dosis en pacientes adultos con falla hepática (4,5).

c) Diálisis:

i) Hemodiálisis: meropenem es removido durante este procedimiento y se recomienda administrar una dosis adicional terminada la hemodiálisis (4,5).

ii) Hemofiltración: meropenem es removido durante la hemofiltración y la dosis recomendada en pacientes anúricos debería incrementarse en un 100% para evitar concentraciones subterapéuticas (4,5).

4.8.2 Mecanismo de acción

La actividad antibacteriana de meropenem radica en la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana. La diferencia de meropenem con imipenem es que el primero es estable a la hidrólisis por la enzima renal dehidropeptidasa I (DHP I). Meropenem se une a las PBPs de bacterias gram (+) y gram (-). La alta resistencia de meropenem a la mayoría de las betalactamasas bacterianas y la buena penetración a través de la membrana externa contribuyen significativamente a la actividad antimicrobiana (3,4,5).

4.8.3 Espectro de acción

Meropenem es activo, *in vitro* y en infecciones clínicas contra muchas bacterias aerobias y aerobias facultativas gram (+) incluyendo *Streptococcus pneumoniae* (sólo cepas penicilina-susceptible), *S. pyogenes* (grupo A de los estreptococos betahemolíticos), *S. agalactiae* (grupo B de los estreptococos), *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas productoras de betalactamasas, pero no las oxacilina-resistentes), *Enterococcus faecalis* (cepas no vancomicina-resistente) y estreptococo viridans (4). También es activo, *in vitro*, contra *S. epidermidis* (incluyendo cepas productoras de betalactamasas, pero no oxacilina-resistentes).

Meropenem es activo *in vitro* y en infecciones clínicas contra bacterias aeróbicas y aeróbicas facultativas gram (-), incluyendo *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas productoras de betalactamasas), *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis* y *Pseudomona aeruginosa*. La droga también es activa, *in vitro*, contra *Acinetobacter*, *Aeromonas hydrophila*, *Campilobacter jejuni*, *Citrobacter*

diversus, *C. freundii*, *Enterobacter cloacae*, *H. influenzae* (cepas ampicilina-resistente, no productoras de betalactamasas), *Havnia alves*, *Klebsiella orytoca*, *Moraxella catarrhalis* (incluyendo cepas productoras de betalactamasas), *Morganella morganii*, *Pasteurella multocida*, *P. vulgaris*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia marcescens* y *Yersinia enterocolitica* (4).

Meropenem es activo *in vitro* y en infecciones clínicas contra algunas bacterias aeróbicas como *Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron* y *Peptostreptococcus*. También es activo *in vitro* contra *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. uniformis*, *B. ureolyticus*, *B. vulgatus*, *Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *Eubacterium lentum*, *Fusobacterium*, *Prevotella bivia*, *P. intermedia*, *P. melaminogenica*, *Porphyromonas asaccharolytica* y *Propionibacterium acnes* (3).

La resistencia cruzada puede darse entre meropenem y otros antibióticos carbapenémicos, como por ejemplo, imipenem (4).

4.9 PIPERACILINA-TAZOBACTAM

Piperacilina/tazobactam es una asociación entre piperacilina (una penicilina de amplio espectro) y tazobactam (un inhibidor de betalactamasas).

4.9.1 Indicación y dosis

Piperacilina/tazobactam se emplea en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias productoras de betalactamasas cuando el tratamiento con una penicilina o cefalosporina de amplio espectro sola es inefectiva. Esta asociación es usada en el tratamiento de infecciones intra-abdominales, como por ejemplo, peritonitis, apendicitis, endometritis postparto o inflamación pélvica causada por cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas y piperacilina-resistentes; o peritonitis o apendicitis causada por *Bacteroides fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron* o *B. vulgaris* productoras de betalactamasas, piperacilina-resistentes. Además, es empleada en el tratamiento de infecciones cutáneas y subcutáneas (p.e. infección pie diabético), complicadas y no complicadas, causadas por *Staphylococcus aureus* productor de betalactamasas,

piperacilina-resistente; para tratar la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) causada por *Haemophilus influenzae* productor de betalactamasas y resistente a piperacilina; y en el tratamiento de neumonía nosocomial (moderada a severa) causada por *S. aureus* productor de betalactamasas, piperacilina-resistente o por *Acinetobacter baumannii*, *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa* sensible a piperacilina y tazobactam (4).

INDICACIÓN	DOSIS ADULTO
Apendicitis (moderada-severa)	3.375 g/6 h IV
Infección por bacterias productoras de β -lactamasas, piperacilina-resistentes	3.375 g/6 h IV
NAC (moderada-severa)	3.375 g/6 h IV
Infección cutánea-subcutánea (moderada-severa)	3.375 g/6 h IV
Neumonía nosocomial	4.5 g/6 h IV con un aminoglicósido
Inflamación pélvica (moderada-severa)	3.375 g/6 h IV
Peritonitis (moderada-severa)	3.375 g/6 h IV
Endometritis puerperal (moderada-severa)	3.375 g/6 h IV

1.- Administración sólo descrita para pacientes >12 años de edad. La seguridad y eficacia para pacientes pediátricos (<12 años) no está establecida (4,5).

2.- Dosis corresponden a una razón de 8:1 de piperacilina:tazobactam (4).

a) Falla renal: debido a que la eliminación de esta asociación es altamente dependiente de la función renal, se sugiere ajuste de dosis como sigue (4,5):

INDICACIÓN	CLcr (mL/min)	DOSIS ADULTO
Neumonía nosocomial	20 – 40	3.375 g/6 h IV
	< 20	2.25 g/6 h IV
Apendicitis (moderada-severa)	20 – 40	2.25 g/6 h IV
	< 20	2.25 g/8 h IV
Infección por bacterias productoras de β -lactamasas, piperacilina-resistentes	20 – 40	2.25 g/6 h IV
	< 20	2.25 g/8 h IV
NAC (moderada-severa)	20 – 40	2.25 g/6 h IV
	< 20	2.25 g/8 h IV
Infección cutánea-subcutánea (moderada-severa)	20 – 40	2.25 g/6 h IV
	< 20	2.25 g/8 h IV
Inflamación pélvica (moderada-severa)	20 – 40	2.25 g/6 h IV
	< 20	2.25 g/8 h IV
Peritonitis (moderada-severa)	20 – 40	2.25 g/6 h IV
	< 20	2.25 g/8 h IV
Endometritis puerperal (moderada-severa)	20 – 40	2.25 g/6 h IV
	< 20	2.25 g/8 h IV

b) Falla hepática: no se necesita ajuste de dosis en pacientes con falla hepática (4).

c) Diálisis: piperacilina y tazobactam son removidos por hemodiálisis y, en menor medida, por diálisis peritoneal. Por esta razón, se sugiere ajuste de dosis (4,5).

i) Hemodiálisis: se sugiere que después de este proceso se administre a los pacientes una dosis suplementaria equivalente a 1/3 de su dosis normal (4,5).

INDICACIÓN	DOSIS ADULTO	DOSIS SUPLEMENTARIA
Neumonía nosocomial	2.25 g/8 h IV	0.75 g IV
Apendicitis (moderada-severa)	2.25 g/12 h IV	0.75 g IV
Infección por bacterias productoras de β -lactamasas, piperacilina-resistentes	2.25 g/12 h IV	0.75 g IV
NAC (moderada-severa)	2.25 g/12 h IV	0.75 g IV
Infección cutánea-subcutánea (moderada-severa)	2.25 g/12 h IV	0.75 g IV
Inflamación pélvica (moderada-severa)	2.25 g/12 h IV	0.75 g IV
Peritonitis (moderada-severa)	2.25 g/12 h IV	0.75 g IV
Endometritis puerperal (moderada-severa)	2.25 g/12 h IV	0.75 g IV

1.- Dosis de piperacilina/tazobactam descritas para pacientes >12 años de edad (4,5).

2.- Dosis están en una razón de 8:1 de piperacilina:tazobactam (4,5).

ii) Diálisis peritoneal: en este caso, no es necesario la administración de una dosis suplementaria de piperacilina/tazobactam (4,5).

INDICACIÓN	DOSIS ADULTO
Neumonía nosocomial	2.25 g/8 h IV
Apendicitis (moderada-severa)	2.25 g/12 h IV
Infección por bacterias productoras de β -lactamasas, piperacilina-resistentes	2.25 g/12 h IV
NAC (moderada-severa)	2.25 g/12 h IV
Infección cutánea-subcutánea (moderada-severa)	2.25 g/12 h IV
Inflamación pélvica (moderada-severa)	2.25 g/12 h IV
Peritonitis (moderada-severa)	2.25 g/12 h IV
Endometritis puerperal (moderada-severa)	2.25 g/12 h IV

1.- Dosis de piperacilina/tazobactam descritas para pacientes >12 años de edad (4,5).

2.- Dosis están en una razón de 8:1 de piperacilina:tazobactam (4,5).

4.9.2 Mecanismo de acción

Piperacilina ejerce su actividad bactericida por inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana por unión a una o más PBPs que, generalmente, inactivan a piperacilina (4,5).

Tazobactam actúa, generalmente, como un inhibidor irreversible de una amplia variedad de betalactamasas bacterianas. Inactiva a las betalactamasas mediadas por cromosomas y por plasmidios. Como inhibidor de betalactamasas es más potente que sulbactam y, al igual que él, no induce la producción de betalactamasas cromosómicas. Tazobactam induce rápidamente la formación de esferoplastos, llevando a la lisis bacteriana. Su acción bactericida es prácticamente nula, pero al asociarlo con piperacilina amplía el espectro de acción de ésta contra muchas bacterias productoras de betalactamasas (4,5).

4.9.3 Espectro de acción

Bacterias gram (+): Piperacilina/tazobactam tiene un espectro de acción extremadamente amplio, incluyendo a la mayoría de bacterias productoras de betalactamasas y estafilococos. Es activo contra muchas bacterias gram (+), incluyendo a cepas de *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, la mayoría de *Streptococcus spp.*, *Listeria monocytogenes* y *Enterococcus faecalis*. Sin embargo, piperacilina/tazobactam no es activo contra *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (5).

Bacterias gram (-): Piperacilina/tazobactam muestra buena actividad contra la mayoría de las enterobacteriáceas, como por ejemplo, *E. coli*, *C. diversus*, *K. pneumonia*, *P. mitabilis*, *P. stuartii* y *M. morgani*. Piperacilina/tazobactam exhibe una excelente actividad contra bacterias gram (-) como *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*. Piperacilina/tazobactam no es activo contra bacterias con betalactamasas mediadas por cromosomas en algunas cepas de pseudomonas y bacilos (5).

Anaerobios: Piperacilina/tazobactam exhibe una buena actividad contra *Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. ovatus*, *B. vulgatus* y otras especies de bacteroides. In Vitro, piperacilina/tazobactam muestra una excelente actividad contra *Clostridium difficile* y *C. perfringens* (5).

4.9.4 Resistencia

Pseudomonas resistentes a piperacilina, generalmente, son resistentes a piperacilina/tazobactam. Además, estafilococos resistentes a penicilina, *H. influenzae* no productor de betalactamasas resistente a ampicilina y enterococos altamente resistente a penicilina, generalmente, también son resistentes a piperacilina/tazobactam (4).

4.10 VANCOMICINA

Estructuralmente es un antibiótico glicopeptídico emparentado con teicoplanina y daptomicina (8).

4.10.1 Indicación y dosis

Vancomicina es usada en el tratamiento de infecciones potencialmente mortales causadas por bacterias susceptibles cuando otros antibacterianos menos tóxicos no pueden ser empleados o son inefectivos. Vancomicina es usada, principalmente, en infecciones severas causadas por bacterias gram (+) en pacientes a quienes no se les puede administrar o que no responden al tratamiento con penicilinas y cefalosporinas, o para tratar infecciones por bacterias gram (+) resistentes a antibióticos betalactámicos u otros agentes antiinfecciosos (4).

INDICACIÓN	DOSIS ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
enterocolitis por <i>S. aureus</i> , incluyendo cepas resistentes a oxacilina	0.5 – 2 g/día en 3-4 dosis VO	40 mg/Kg/día en 3-4 dosis VO
colitis pseudomembranosa	0.5 – 2 g/día en 3-4 dosis VO	40 mg/Kg/día en 3-4 dosis VO
endocarditis por <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> resistente a oxacilina	30 mg/Kg/día en 2 dosis IV máx. 2 g/día	40 mg/Kg/día en 2-3 dosis IV
endocarditis por <i>Streptococcus viridans</i> , <i>S. Boris</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. grupo B, C y G</i>	30 mg/Kg/día en 2 dosis IV máximo 2 g/día	40 mg/Kg/día en 2-3 dosis IV
endocarditis por <i>Enterococcus faecium</i> , <i>E. faecalis</i>	30 mg/Kg/día en 2 dosis IV máximo 2 g/día	40 mg/Kg/día en 2-3 dosis IV
endocarditis de prótesis vasculares por estafilococo coagulasa (-), <i>S. aureus</i> , incluyendo resistentes a oxacilina	30 mg/Kg/día en 2-4 dosis IV máximo 2 g/día	40 mg/Kg/día en 2-3 dosis IV
Profilaxis procedimiento dental o respiratorio	1 g infusión IV por 60 min, 1 h antes procedimiento	20 mg/Kg infusión IV por 60 min, 1 h antes procedimiento
Profilaxis procedimiento digestivo o genitourinario	1 g infusión IV por 60 min + gentamicina 1.5 mg/Kg IV (máx.80 mg), 1 h antes procedimiento	20mg/Kg infusión IV + gentamicina 2 mg/Kg IV (máx.80 mg), 1 h antes procedimiento
meningitis	2-4 g/día en 2-4 dosis IV	60 mg/Kg/6 h IV
Profilaxis infección infante por <i>Streptococcus grupo B</i>	1 g/12 h IV (intraparto)	

1.- Las dosis corresponden a las sugeridas por American Heart Association (AHA), Infectious Diseases Society of America (IDSA) y The American Academy of Pediatrics (AAP).

INDICACIÓN	NEONATOS (N) E INFANTES (I)	DOSIS RECOMENDADA
Infecciones por estafilococos, incluyendo meticilina-resistentes, Streptococcus epidermidis, S. viridans o S. bovis, Enterococcus faecalis	N < 1 sem I > 1 sem < 1 mes N < 1 sem ; P < 1.2 Kg N < 1 sem ; P = 1.2-2 Kg N < 1 sem ; P > 2 Kg N > 1 sem ; P < 1.2 Kg N > 1 sem ; P = 1.2-2 Kg N > 1 sem ; P > 2 Kg	Inicial 15mg/Kg seguido por 10 mg/Kg/12 h 10 mg/Kg/8 h 15 mg/Kg/24 h 10-15 mg/Kg/12-18 h 10-15 mg/Kg/8-12 h 15 mg/Kg/24 h 10-15 mg/Kg/8-12 h 10-15 mg/Kg/6-8 h

1.- Las dosis corresponden a las sugeridas por American Heart Association (AHA), Infectious Diseases Society of America (IDSA) y The American Academy of Pediatrics (AAP).

a) Falla renal: en pacientes con falla renal, incluyendo infantes prematuros y pacientes geriátricos, la dosis y/o frecuencia de administración de vancomicina debería ser modificada de acuerdo al grado de falla renal, severidad de la infección y las concentraciones séricas de la droga. Hay varios métodos para calcular la dosis en este tipo de pacientes. Pacientes con falla renal, incluyendo adultos mayores y pacientes funcionalmente anéfricos, debieran recibir una dosis inicial de 15 mg/Kg IV. Las dosis siguientes deberían estar basadas en la función renal y en la concentración sérica de la droga. Algunos clínicos recomiendan que:

DOSIS (g) IV	[Cr sérica] (mg/dL)	INTERVALO (días)
1.0	< 1.5	0.5
1.0	1.5-5	3-6
1.0	< 5	10-14

Mientras otros proponen que (4,5):

VFG (mL/min)	DOSIS (mg) IV	INTERVALO (h)
> 50	500	6-12
10-50	500	24-48
< 10	500	48-96

Por otra parte, el fabricante recomienda la siguiente tabla de dosificación diaria, no válida en pacientes funcionalmente anéfricos (4,5):

CLcr (mL/min)	DOSIS VANCOMICINA (mg/24 h)
10	155
20	310
30	465
40	620
50	770
60	925
70	1080
80	1235
90	1390
100	1545

b) Pacientes geriátricos: la filtración glomerular va declinando con la edad y esto puede ocasionar un aumento en las concentraciones séricas de vancomicina. Por lo tanto, se recomienda planificar el ajuste de dosis (5).

c) Diálisis: la hemodiálisis no elimina cantidades significativas de vancomicina y la diálisis peritoneal puede hacerlo en forma débil (1,5).

i) Hemodiálisis: los pacientes sometidos a hemodiálisis pueden recibir una dosis de 500 mg de vancomicina IV cada 48-96 h (5).

ii) Diálisis peritoneal: los pacientes que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua, pueden recibir una dosis de 500 mg de vancomicina IV cada 48-96 h (5).

4.10.2 Mecanismo de acción

Vancomicina es un antibiótico bactericida, porque inhibe la biosíntesis de los fosfolípidos de la pared celular bacteriana. Esto ocurre en un sitio distinto respecto al afectado por los antibióticos betalactámicos, por lo tanto, no se produce resistencia cruzada. Además, puede afectar la permeabilidad de la membrana citoplasmática, inhibiendo la síntesis de ARN. Vancomicina es bactericida para la mayoría de las bacterias gram (+); sin embargo, para *Streptococcus faecalis* es bacteriostático. Los organismos gram (-) son resistentes a vancomicina, debido a que poseen una membrana externa menos permeable (1,4,5).

4.10.3 Espectro de acción

Vancomicina es activa, *in vivo* e *in vitro*, contra bacterias gram (+), como *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas oxacilina-resistentes), *S. epidermidis* (incluyendo oxacilina-resistentes), *Streptococcus bovis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium* y *Clostridium* (incluyendo *Clostridium difficile*). *In vitro*, la droga es activa contra *Streptococcus pyogenes* (estreptococo β-hemolítico grupo A), *S. agalactiae* (estreptococo grupo B), *S. pneumoniae* (incluyendo cepas penicilina-resistentes), *Listeria monocytogenes*, *Actinomyces* y *Lactobacillus* (5).

Vancomicina no es activa contra bacterias gram (-), hongos o levaduras (5).

4.10.4 Resistencia

a) Resistencia en enterococos: desde finales de los 80' se han reportado resistencia de enterococos a vancomicina en forma creciente. Se han identificado varias formas distintas de resistencia a vancomicina en enterococos: resistencia de alto nivel y resistencia de bajo nivel. Los mecanismos de resistencia a vancomicina en enterococos no han sido plenamente dilucidados. La resistencia a vancomicina de alto nivel ha sido asociada con la presencia de una cierta proteína y fenotipo llamada Van A, y la de bajo nivel con el fenotipo Van B; además, se han identificado otras dos (Van C y Van D).

FENOTIPO	MECANISMO DE RESISTENCIA
Van A	alto nivel, transferible, mediada por plasmidios, inducida por vancomicina y teicoplanina (menor grado), <i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> .
Van B	variable en nivel (aunque ha sido asociado con bajo nivel), transferible, inducida por vancomicina, no inducida por teicoplanina, <i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. gallinarum</i> .
Van C	bajo nivel, no transferible, no inducida por teicoplanina, <i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. gallinarum</i> .
Van D	Nivel intermedio, no transferible, asociada con bajo nivel de resistencia a teicoplanina.

b) Resistencia en estafilococos: hasta hace poco, los cultivos aislados de *Staphylococcus*, incluyendo *S. aureus* oxacilina-resistente, han sido susceptibles a vancomicina. Sin embargo, exposiciones, *in vitro*, de estafilococos a concentraciones crecientes de antimicrobianos glicopeptídicos pueden generar cepas con susceptibilidad disminuida. Se han reportado casos muy raros de emergencia de cepas de *S. hemolyticus* y *S. epidermidis* vancomicina-resistentes en pacientes a quienes se les administró la droga. Estudios *in vitro* indican que el gen Van A, asociado con resistencia a vancomicina en enterococos, puede transferirse a otra bacteria gram (+), como por ejemplo, *S. aureus*, generando en este organismo cepas vancomicina-resistentes. Sin embargo, pruebas de reacción en cadena de polimerasa, en al menos un aislado de *S. aureus* oxacilina-resistente con susceptibilidad reducida a vancomicina, no se detectó gen Van A o Van B (5).

4.10.5 Toxicidad aguda

La información disponible sobre la toxicidad aguda de vancomicina es limitada. La DL₅₀ de la droga IV en ratas o ratones es 319 y 400 mg/Kg, respectivamente (5).

TABLA N° 1
REACCIONES ADVERSAS DE LOS
ANTIBIÓTICOS DE USO RESTRINGIDO

MEDICAMENTO	TIPO DE REACCIÓN	MANIFESTACIONES	RECOMENDACIONES, PRECAUCIONES, CONTRAINDICACIONES Y/U OBSERVACIONES
ANFOTERICINA B	Renal	Nefrotoxicidad, ↑ creatinina sérica, ↑ NUS, ↓ clearance creatinina.	Las dosis iniciales (en cualquiera de sus formulaciones) deben ser administradas bajo supervisión. Las reacciones agudas (fiebre, escalofríos, náusea, vómito, hipotensión, cefalea, disnea) suelen ocurrir durante las primeras tres horas después de iniciada la infusión. Debido a que provoca una alta incidencia de efectos adversos, se debe reservar su administración para aquellas micosis invasivas y potencialmente mortales. Se sugiere monitorear las funciones renales, hematológicas y hepáticas en las dosis iniciales. Monitoreo de electrolitos séricos (especialmente K y Mg) y conteo de células sanguíneas. Administrar con precaución en pacientes con función renal disminuida y en forma concomitante con otras drogas nefrotóxicas. Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga o alguno de sus componentes. Sin embargo, la formulación liposomal deberá ser administrada tomando en cuenta riesgo-beneficio. Pediátricas: la formulación convencional ha sido usada para tratar infecciones fúngicas sistémicas sin presentar efectos adversos inusuales. La liposomal ha sido administrada en pacientes de 1 mes a 16 años sin efectos adversos inusuales. Si bien la seguridad y eficacia de esta formulación no está establecida para neonatos <1 año, ha sido usada para tratar infecciones fúngicas severas en un limitado número de pacientes. Geriátricas: no se han reportado efectos adversos relacionados con la edad. Si bien la experiencia clínica indica que es innecesario modificar la dosis cuando se administra la formulación liposomal, los fabricantes recomiendan monitorear estos pacientes mientras reciban la droga. Mutagenicidad y carcinogenicidad: no hay estudios a largo plazo para evaluar la carcinogenicidad de la anfotericina B en cualquiera de sus formulaciones. La potencial mutagenicidad de la formulación liposomal no ha sido evaluada. No hay evidencia de mutagenicidad de la formulación convencional en estudios <i>in vivo</i> o <i>in vitro</i> . Embarazo, fertilidad y lactancia: no hay estudios que determinen que las formulaciones de anfotericina B afecten el embarazo, fertilidad o lactancia.
	Electrolítico	Azotemia, hipocalcemia, hipokalemia, hipomagnasemia.	
	Hematológico	Anemia, agranulocitosis, desórdenes en la coagulación, ↑o↓ protrombina, eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis.	
	Cardiopulmonar	Hipotensión, falla cardíaca, cardiomiopatía, shock, edema pulmonar, arritmias.	
	Gastrointestinal	Náusea, vómito, diarrea, anorexia, estomatitis, sequedad bucal, dispepsia.	
	Local	Eritema, dolor o inflamación en el sitio de la inyección, flebitis o tromboflebitis.	
	Sistema nervioso	Depresión, confusión, vértigo, insomnio, somnolencia, temblor, tinitus, daño visual, diplopía, neuropatía periférica, encefalopatía, accidente vascular cerebral.	
Otro	Se ha reportado ↑ GOT, ↑ GPT, ↑ fosfatasa alcalina, ↑ bilirrubina, ↑ GGTP, ↑ LDH. Escasamente falla hepática aguda, hepatotoxicidad, hepatitis, hipoglicemia e hiperglicemia.		

MEDICAMENTO	TIPO DE REACCIÓN	MANIFESTACIONES	RECOMENDACIONES, PRECAUCIONES, CONTRAINDICACIONES Y/U OBSERVACIONES
CEFEPIME	Dermatológico	Rash cutáneo, prurito, urticaria, flebitis.	Cefepime generalmente es bien tolerada. La mayoría de los efectos adversos son transientes y de mediana a moderada severidad. Cefepime está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga y a los antibióticos betalactámicos (reacción cruzada). Si ocurre una reacción de hipersensibilidad, la droga debe ser discontinuada inmediatamente y tratar al paciente con una terapia adecuada. Pediátricas: la seguridad y eficacia de cefepime en niños menores de 2 meses de edad no está establecida. Los efectos adversos en pacientes de 2 meses a 16 años de edad son similares a los reportados en adultos. Geriátricas: estudios evaluando seguridad y eficacia indican que no hay diferencias relacionadas con la edad cuando este medicamento se administra en pacientes geriátricos o adultos jóvenes. Mutagenicidad y carcinogenicidad: no hay evidencia de mutagenicidad en estudios <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> . No se han realizado estudios a largo plazo que permitan demostrar la potencial carcinogenicidad de la droga. Embarazo, fertilidad y lactancia: estudios realizados en ratas, ratones y conejos no han revelado evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o daño en la fertilidad. No hay estudios adecuados en mujeres embarazadas y la droga debería ser usada sólo si es estrictamente necesario. Cefepime se distribuye en la leche en bajas concentraciones posterior a la administración. Usar con precaución en nodrizas.
	Gastrointestinal	Colitis (incluyendo colitis pseudomembranosa), diarrea, náusea, vómito, dispepsia, ardor de estómago.	
	Hematológico	Eosinofilia, leucopenia, neutropenia.	
	Hepático	Hepatotoxicidad, raramente ↑ GPT y GOT.	
	Inmunológico	Reacción de hipersensibilidad.	
	Sistema nervioso	Encefalopatía (disturbios de la conciencia, confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonus, ataques.	
	Renal	↑NUS, ↑creatinina sérica, falla renal, vaginitis.	
CEFOPERAZONA-SULBACTAM	Dermatológico	Rash cutáneo, urticaria, flebitis, dolor en el sitio de inyección.	No administrar en caso de hipersensibilidad a la droga o a las penicilinas. No se debe consumir alcohol durante el tratamiento con cefoperazona/sulbactam, pues puede producirse una reacción tipo efecto disulfiramo. Administrar con precaución en pacientes con deficiencia en vitamina K o que consumen alcohol. Embarazo, fertilidad y lactancia: no hay estudios bien controlados del uso de cefoperazona en embarazadas. Los efectos adversos, si es que los hay, son desconocidos. En general, las cefalosporinas son consideradas seguras de usar durante el embarazo. No se ha encontrado una relación entre efectos teratogénicos o disminución de la fertilidad y el uso de cefalosporinas. En relación a sulbactam, la evidencia disponible
	Gastrointestinal	Diarrea (más común), náusea, enterocolitis pseudomembranosa.	
	Hematológico	Desórdenes en la coagulación, neutropenia reversible, eosinofilia transitoria.	
	Hepático	Hepatotoxicidad.	

MEDICAMENTO	TIPO DE REACCIÓN	MANIFESTACIONES	RECOMENDACIONES, PRECAUCIONES, CONTRAINDICACIONES Y/U OBSERVACIONES
	Renal Otro	Nefrotoxicidad (↑NUS, ↑creatinina). Fiebre.	es inconcluyente o inadecuada para determinar riesgo fetal cuando se usa en el embarazo. Si bien cefoperazona/sulbactam aparecen en la leche, las concentraciones son tan bajas que no son clínicamente importantes y no debería causar efectos adversos en el infante.
COLISTINA	Renal Gastrointestinal Sistema nervioso Otro	Nefrotoxicidad (↓ volumen de orina, ↑ NUS y creatinina), hematuria, proteinuria. Disturbios gastrointestinales (colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos). Atontamiento, tinnitus, vértigo, visión borrosa. Neurotoxicidad (confusión mental, coma, psicosis y ataques). Bloqueo neuromuscular, apnea. Prurito, urticaria, rash. Disfonía y dolor en el sitio de inyección.	La nefrotoxicidad y neurotoxicidad son los efectos adversos más severos y causados, generalmente, por dosis más altas que las recomendadas o en pacientes con daño en la función renal. La nefrotoxicidad, generalmente, es reversible cuando se suspende la administración de la droga. Sin embargo, los valores aumentados de creatinina sérica pueden seguir apareciendo durante 1 ó 2 semanas después de discontinuada la droga. Se recomienda monitoreo de la función renal. Los efectos neurotóxicos más severos aparecen, especialmente, en pacientes quienes reciben altas dosis del medicamento o que presentan daño renal. El bloqueo neuromuscular puede aparecer en pacientes que tienen una enfermedad neuromuscular, por ejemplo, miastenia gravis, o quienes reciben agentes anestésicos o cualquier bloqueador neuromuscular. Colistina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de sus ingredientes presentes en la formulación. Su uso continuado puede producir una superinfección. Pediátricas: colistina ha sido administrada a pacientes neonatos, niños, y adolescentes. Los efectos adversos parecen ser similares que en los adultos. Sin embargo, se recomienda monitoreo continuo. Mutagenicidad y carcinogenicidad: no se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar los potenciales efectos mutagénicos o carcinogénicos. Embarazo, fertilidad y lactancia: no hay estudios adecuados del uso seguro de colistina durante el embarazo y debería reservarse su administración sólo si los efectos terapéuticos superan a los posibles riesgos para el feto. No hay evidencia que colistina afecte negativamente la fertilidad. No se sabe si colistina se distribuye en la leche. Administrar con precaución en nodrizas.

MEDICAMENTO	TIPO DE REACCIÓN	MANIFESTACIONES	RECOMENDACIONES, PRECAUCIONES, CONTRAINDICACIONES Y/O OBSERVACIONES
ERTAPENEM	Gastrointestinal	Diarrea (colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos), vómito, náusea.	Ertapenem está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga o a cualquier componente de la formulación. Debe discontinuarse su uso al primer signo de hipersensibilidad. Se recomienda monitoreo en pacientes que desarrollen diarrea durante la terapia. Pediátricas: seguridad y eficacia no establecidas para niños menores de 18 años de edad. Geriátricas: no hay diferencias sustanciales en cuanto a seguridad y eficacia respecto a los adultos jóvenes. Lactancia: ertapenem se distribuye en la leche. Usar con precaución en nodrizas.
	Sistema nervioso	Cefalea.	
	Otro	Reacciones de hipersensibilidad, flebitis o tromboflebitis.	
IMIPENEM-CILASTATINA	Gastrointestinal	Náusea, diarrea y vómito. Colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos, colitis hemorrágica, gastroenteritis, dolor abdominal, glositis, hipersalivación, dolor faríngeo, alteración del sabor.	Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga o cualquiera de los componentes de la formulación. Los efectos adversos como estados de confusión, mioclonus y ataques se ha reportado en la administración IV de imipenem/cilastatina, particularmente cuando las dosis exceden a las recomendadas por el fabricante. Estos efectos adversos o similares no han sido reportados para la administración IM de la droga. Si bien los efectos adversos han sido detectados más frecuentemente en pacientes con desórdenes en el SNC (historia de ataques, lesiones cerebrales o trauma en la cabeza reciente), estos efectos también han sido reportados en aquéllos sin historial conocido o documentado de desórdenes en el SNC. Se recomienda evaluar periódicamente los sistemas hematológico, renal y hepático durante terapia prolongada con imipenem/cilastatina. Debido a que las Cp de imipenem son más altas en aquellos pacientes con daño renal en comparación con quienes poseen una función renal normal, se recomienda disminuir la dosis y/o frecuencia de administración de imipenem/cilastatina IV. Pediátricas: el fabricante establece que la seguridad y eficacia de imipenem/cilastatina IM para niños menores de 12 años no ha sido establecida. La eficacia y seguridad de imipenem/cilastatina IV para niños de 16 años o menos está respaldada por evidencias de estudios controlados y adecuados en adultos y por estudios de eficacia clínica y de farmacocinética en pacientes pediátricos. Los efectos adversos en neonatos y niños son similares a los reportados en adultos e
	Hematológico	Eosinofilia. Raramente leucopenia transitoria, pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica, trombocitopenia y trombocitosis.	
	Sistema nervioso	Ataques, somnolencia, encefalopatía, confusión, temblor, parestesia, vértigo, cefalea, mioclonus, disturbios psíquicos, alucinaciones.	
	Dermatológico y reacciones de hipersensibilidad	Las reacciones de hipersensibilidad incluyen rash, fiebre, prurito y urticaria y ocurren cuando se administra a pacientes con hipersensibilidad a las penicilinas. Dermatitis alérgica, eritema multiforme, edema facial o angioedema, síndrome de Stevens-	

MEDICAMENTO	TIPO DE REACCIÓN	MANIFESTACIONES	RECOMENDACIONES, PRECAUCIONES, CONTRAINDICACIONES Y/O OBSERVACIONES
	Renal	Johnson, necrosis epidérmica tóxica. ↑ NUS y creatinina sérica (transitoria). Raramente oliguria/anuria, poliuria, proteinuria, decoloración de la orina, falla renal aguda y la presencia de eritrocitos, leucocitos, bilirrubina y bacterias.	<p>incluyen efectos a nivel GI (diarrea, vómito, gastroenteritis, etc), rash, efectos urogenitales (decoloración de orina, oliguria, anuria, etc) y reacciones en el sitio de la inyección (flebitis, irritación, etc). Debido al riesgo de ataques, el fabricante establece que el uso de imipenem/cilastatina IV no debería emplearse en pacientes pediátricos con infección del SNC.</p> <p>Geriátricas: los estudios clínicos con imipenem/cilastatina IV no han contado con el suficiente número de pacientes adultos mayores para determinar si hay alguna diferencia en la respuesta respecto a los más jóvenes. Imipenem es excretado, principalmente, por el riñón y el riesgo de reacciones adversas severas puede estar incrementado en pacientes con daño renal. Por tal motivo, se sugiere monitoreo de la función renal.</p> <p>Mutagenicidad y carcinogenicidad: no hay evidencia de mutagenicidad provocado por la droga en estudios <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>. No hay estudios a largo plazo para establecer carcinogenicidad de imipenem/cilastatina. Embarazo, fertilidad y lactancia: en estudios realizados en ratas durante el período de mayor organogénesis fetal, no se encontró evidencia de teratogenicidad, ni efectos adversos sobre la viabilidad fetal, crecimiento fetal y posterior desarrollo postnatal de las crías. Sin embargo, cuando la droga se administró a conejos preñadas en dosis equivalentes o superior a la empleada en humanos se registraron diarrea, pérdida de peso, aborto y muerte de la madre. El fabricante establece que estos efectos adversos son similares a los observados en estas especies con otros antibióticos betalactámicos. Estudios de reproducción realizados en ratas macho y hembra no revelaron daño en la fertilidad. Imipenem/cilastatina atraviesan la placenta y se distribuye en la sangre del cordón umbilical y líquido amniótico. Por tal razón, sólo debería usarse tomando en cuenta riesgo/beneficio. Imipenem se distribuye en la leche, por lo tanto, debe usarse con precaución en nodrizas.</p>
	Hepático	↑GOT, GPT y fosfatasa alcalina (transitorio). Raramente ↑ LDH, bilirrubina y hepatitis.	
	Local	Flebitis o tromboflebitis, dolor en el sitio de la inyección, eritema.	
	Otro	Hipotensión, disnea, hiperventilación, dolor espinal torácico, palpitaciones, debilidad y taquicardia. Cianosis, hiperhidrosis, cambios en la textura de la piel, candidiasis, prurito vulvar, ↓ concentraciones séricas de Na, ↑ en las Cp de K y Cl, tinnitus y pérdida de la audición.	
LINEZOLID	Gastrointestinal	Diarrea, vómito, náusea, sabor metálico, cefalea, insomnio, constipación, rash y vértigo.	Las características de la mielosupresión fueron consideradas, por algunos, similares a las asociadas con cloranfenicol. Sin embargo, esto es discutido por el fabricante. Se recomienda

MEDICAMENTO	TIPO DE REACCIÓN	MANIFESTACIONES	RECOMENDACIONES, PRECAUCIONES, CONTRAINDICACIONES Y/U OBSERVACIONES
	Hematológico	Mielosupresión reversible (trombocitopenia, anemia, leucopenia y pancitopenia).	monitoreo de recuento sanguíneo. La neuropatía óptica y periférica ha sido reportada, principalmente, en pacientes recibiendo linezolid por tiempo prolongado. Los pacientes particularmente en riesgo son aquéllos que reciben linezolid por tiempo prolongado (10 – 14 días) o con daño renal. Lactancia: En estudios con ratas, se observó que linezolid y sus metabolitos se distribuyen en la leche. Precaución si es usado en mujeres que amamantan. Pediátricas: la seguridad y eficacia de linezolid en pacientes pediátricos está respaldada por estudios controlados realizados en adultos y estudios de farmacocinética en niños neonatos hasta los 17 años de edad. En estos estudios los efectos adversos fueron considerados de medianos o moderados. Geriátricas: no hay diferencias sustanciales en cuanto a seguridad y eficacia o en la farmacocinética respecto a los grupos más jóvenes. Usar con precaución en pacientes con daño renal severo o hepático.
	Sistema nervioso	Raramente neuropatía óptica y periférica.	
MEROPENEM	Cardiovascular	Flebitis o tromboflebitis, inflamación en el sitio de inyección.	Meropenem está contraindicado en personas con hipersensibilidad a la droga, a cualquier componente en la formulación, a fármacos de la misma clase (carbapenem) o a antibióticos betalactámicos. La ausencia de antibiograma o fuerte sospecha de una infección, incrementa el riesgo de que la bacteria desarrolle resistencia a la droga. Los pacientes que padecen meningitis bacteriana, aumentan el riesgo de producir ataques y otros efectos adversos a nivel nervioso central, así como quienes con desórdenes del SNC, por ejemplo, lesiones cerebrales o historia de ataques. Los pacientes con daño renal, incrementan el riesgo de presentar reacciones adversas. Geriátricas: no se requiere ajuste de dosis. Teratogenicidad, embarazo y lactancia: no se han realizado estudios controlados en embarazadas o de reproducción animal que permitan establecer si hay daño fetal o una disminución de la fertilidad. No hay información del uso de meropenem en mujeres embarazadas. Los efectos sobre el feto, si los hay, son desconocidos. Por lo tanto, sólo debería usarse durante el embarazo si la condición materna justifica el potencial daño al feto. No hay reportes del uso de meropenem durante la
	Dermatológico	Rash y prurito.	
	Metabólico	Hipertrigliceridemia.	
	Gastrointestinal	Náusea, vómito, diarrea, dolor de estómago, constipación.	
	Hematológico	Desórdenes en la coagulación (sangramiento), depresión de la médula espinal (leucopenia con severa neutropenia, anemia y thrombocytopenia).	
	Hepático	Hepatotoxicidad (↑ transitorio de GPT y GOT).	
	Sistema nervioso	Cefalea y menos común insomnio,	

MEDICAMENTO	TIPO DE REACCIÓN	MANIFESTACIONES	RECOMENDACIONES, PRECAUCIONES, CONTRAINDICACIONES Y/U OBSERVACIONES
	Renal	agitación, confusión, aturdimiento, nerviosismo, ansiedad, parestesia, alucinaciones y depresión. Disuria y falla renal.	lactancia. No se sabe si meropenem afecta la cantidad y composición de la leche. Se sugiere usar con precaución en nodrizas o mujeres que amamantan.
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	Dermatológico	Eritema multiforme, necrosis epidérmica y síndrome de Stevens-Johnson, rash.	Piperacilina-tazobactam está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga, a cualquier componente de la formulación o a los inhibidores de betalactamasas. Durante la terapia puede presentarse sangramiento, especialmente en pacientes con daño renal. Las personas que padecen fibrosis quística pueden aumentar el riesgo de desarrollar fiebre y rash. Pediátricas: el fabricante indica que la seguridad y eficacia no han sido establecidas. Teratogenicidad, embarazo y lactancia: no hay estudios que permitan establecer daño en el feto, embarazo o una disminución de la fertilidad. Piperacilina es secretada en bajas concentraciones en la leche. Administrar con precaución en embarazadas y nodrizas. Hepatitis, ictericia colestásica, cambios en GOT y GPT. Teratogenicidad, embarazo y lactancia: no hay estudios que permitan establecer daño en el feto o una disminución en la fertilidad. No hay evidencia disponible que permita saber si hay daño en el infante cuando a la madre se le administra este medicamento. Piperacilina es secretada en bajas concentraciones en la leche. Por lo tanto, se recomienda sopesar los beneficios contra los potenciales riesgos antes de prescribir esta droga durante el amamantamiento.
	Gastrointestinal	Enterocolitis pseudomembranosa, diarrea.	
	Hematológico	Anemia hemolítica, trombocitosis, agranulocitosis, pancitopenia, leucopenia.	
	Hepático	Hepatotoxicidad.	
	Inmunológico	Reacción de hipersensibilidad.	
	Musculoesquelético	Relajación muscular prolongada, mialgia, artralgia.	
	Sistema nervioso	Cefalea.	
Renal	Nefritis intersticial y falla renal.		
Otro	Fiebre.		
VANCOMICINA	Cardiovascular	Paro cardíaco, hipotensión, síndrome de hombre rojo, tromboflebitis.	Vancomicina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga. Se debe tener precaución al usarla en pacientes con pérdida de la audición pre-existente o con daño renal. Se sugiere monitorear el recuento de leucocitos en pacientes con terapia de vancomicina por tiempo
	Dermatológico	Penfigoide ampolloso, alergia cutánea retardada, eritema	

MEDICAMENTO	TIPO DE REACCIÓN	MANIFESTACIONES	RECOMENDACIONES, PRECAUCIONES, CONTRAINDICACIONES Y/U OBSERVACIONES
	<p>Gastrointestinal</p> <p>Hematológico</p> <p>Inmunológico</p> <p>Musculoesquelético</p> <p>Oftálmico</p> <p>Ótico</p> <p>Renal</p> <p>Otro</p>	<p>multiforme, rash, prurito, necrólisis epidérmica tóxica, vasculitis, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson.</p> <p>Peritonitis, colitis pseudomembranosa, náusea.</p> <p>Neutropenia, eosinofilia y, raramente, trombocitopenia.</p> <p>Anafilaxis, reacción de sensibilidad cruzada e hipersensibilidad retardada.</p> <p>Dolor de espalda y cuello.</p> <p>Edema macular cistoide, lagrimación.</p> <p>Ototoxicidad (sordera) transitoria o permanente y, menos común, vértigo, aturdimiento y tinnitus.</p> <p>Nefrotoxicidad, falla renal y nefritis intersticial.</p> <p>Fiebre, escalofríos.</p>	<p>prolongado y quienes reciben en forma concomitante drogas que puedan causar neutropenia. La administración IV rápida (infusión rápida) de la droga debería ser evitada, ya que ésta puede estar asociada con hipotensión exagerada (síndrome de hombre rojo), incluyendo shock, y menos común, con paro cardíaco. Por lo tanto, se recomienda administrarla lentamente. Por otra parte, sólo la administración oral es efectiva para tratar la enterocolitis estafilocócica y la colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos causada por <i>C. difficile</i>. La forma parenteral es inefectiva para esta indicación. Pediátricas: vancomicina IV debería ser usada con precaución en neonatos prematuros e infantes, debido a la inmadurez renal de estos pacientes y la posibilidad de incrementar las Cp de la droga. Se sugiere monitoreo de las concentraciones séricas de vancomicina. La administración concomitante de vancomicina y agentes anestésicos en niños ha sido asociado con eritema y sofocamiento. La ocurrencia de presentar efecto adverso relacionado a la infusión, puede ser minimizada por infusión de vancomicina durante al menos una hora previa a la inducción de anestesia. Geriátricas: debido a que en los adultos mayores puede encontrarse disminuida la filtración glomerular, puede ocurrir un aumento de la concentración sérica de vancomicina si la dosis no es ajustada en estos pacientes. Mutagenicidad y carcinogenicidad: estudios <i>in vitro</i> no han demostrado mutagenicidad de vancomicina. No se han desarrollado estudios a largo plazo que permitan demostrar la potencial carcinogenicidad de vancomicina. Embarazo, fertilidad y lactancia: estudios con ratas no muestran evidencia de teratogenicidad o efectos sobre el peso del feto o en el desarrollo de éste cuando se les administró vancomicina IV. Debido a que no hay estudios suficientes que permitan establecer si ocurre algún daño en el feto cuando se ha empleado vancomicina IV, sólo debería usarse durante el embarazo si fuese realmente necesario. Vancomicina se distribuye en la leche posterior a su administración IV, por lo tanto, debe usarse con precaución en nodrizas.</p>

Referencias:

- 4.- AMERICAN Society of Health-System Pharmacists. Drug information. Bethesda, MD, USA. AMERICAN Society of Health Pharmacists. 2006.
- 5.- Drug evaluation monographs [en base de datos] Micromedex healthcare series [consulta: diciembre 2006].
- 6.- Martindale., The extra pharmacopeia [CD-ROM]. 2005.

TABLA N° 2
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS
ANTIBIÓTICOS DE USO RESTRINGIDO

MEDICAMENTO	INTERACCIÓN	SEVERIDAD	MANIFESTACIÓN	MANEJO
ANFOTERICINA B	GLICÓSIDOS DIGITÁLICOS	Inicio: lento Severidad: mayor Documentación: sospechado	La anfotericina B puede causar hipokalemia e incrementar el riesgo de toxicidad por glicósidos cardíacos (digitoxina, digoxina, etc).	Monitoreo función cardíaca. Déficit de K debe corregirse prontamente.
	ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS	Inicio: lento Severidad: moderada Documentación: posible	Puede ocurrir antagonismo en la actividad antifúngica cuando se coadministra con anfotericina B (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, etc).	Flucitosina puede ser una alternativa antifúngica para combinar con anfotericina B.
	CICLOSPORINA	Inicio: lento Severidad: mayor Documentación: posible	Uso concomitante con anfotericina B puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad (sinergismo). La neurotoxicidad causada por la ciclosporina puede aumentar al administrarla junto con anfotericina B liposomal.	Monitoreo de pacientes y su función renal. Si la función renal ↓ o aparece neurotoxicidad, ↓ dosis o suspender una o ambas drogas.
	DOXORRUBICINA	Inicio: lento Severidad: desconocida Documentación: posible	La anfotericina B puede aumentar la citotoxicidad y los efectos tóxicos de la doxorubicina.	Monitoreo de parámetros para optimizar los resultados clínicos.
	FOSCARNET	Inicio: lento Severidad: moderada Documentación: posible	El uso de anfotericina B y foscarnet puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad.	Si no puede evitarse la combinación de ambas drogas, se recomienda hidratación enérgica y monitoreo de la función renal.
	NITROSOUREAS	Inicio: lento Severidad: moderada Documentación: posible	La anfotericina B puede aumentar los efectos citotóxicos y tóxicos de las	Como se desean los efectos citotóxicos y los efectos tóxicos no deseados pueden

MEDICAMENTO	INTERACCIÓN	SEVERIDAD	MANIFESTACIÓN	MANEJO
			nitrosoureas (carmustina, lomustina, nimustina, fotemustina, ranimustina)	ser más evidentes, se recomienda cambios en la dosis y/o aumento del monitoreo para optimizar los resultados clínicos.
CEFEPIMA	VACUNA CONTRA LA TIFOIDEA (VIVA)	Inicio: lento Severidad: moderada Documentación: teórico	Puede ocurrir una disminución en la respuesta inmunológica frente a la vacuna contra la tifoidea.	Dejar pasar 24 h o más entre la administración de la última dosis del antibiótico y la de la vacuna.
CEFOPERAZONA-SULBACTAM	ETANOL	Inicio: rápido Severidad: moderada Documentación: probable	La combinación de etanol y cefoperazona puede producir intolerancia aguda al alcohol (efecto disulfiramo). Los síntomas incluyen enrojecimiento, cefalea, palpitaciones, taquicardia, disnea, hiperventilación, náusea y vómito. También se han reportado episodios de hipotensión.	Evitar ingesta de etanol o productos que lo contengan durante y después de varios días de terminado el tratamiento con cefoperazona.
	ANTICOAGULANTES (ORAL)	Inicio: lento Severidad: mayor Documentación: sospechado	Los efectos hipoprotrombinémicos de los anticoagulantes orales pueden ser aumentados con el uso de cefoperazona con un posible incremento de riesgo de sangramiento.	Puede ser necesario reducir o ajustar las dosis de anticoagulante oral durante la administración concurrente de cefoperazona.
	HEPARINAS	Inicio: lento Severidad: mayor Documentación: posible	La combinación de ambas drogas puede provocar un aumento en el riesgo de sangramiento.	Si se sospecha interacción, discontinuar o reducir la dosis de una o ambas drogas.
	VACUNA CONTRA LA TIFOIDEA (VIVA)	Inicio: rápido Severidad: mayor Documentación: sospechado	Cefoperazona puede disminuir la efectividad de la vacuna cuando se coadministran.	No se recomienda el uso de cefoperazona con vacuna contra la tifoidea (viva).

MEDICAMENTO	INTERACCIÓN	SEVERIDAD	MANIFESTACIÓN	MANEJO
COLISTINA	RELAJANTES MUSCULARES NO DEPOLARIZANTES	Inicio: rápida Severidad: moderada Documentación: probable	El efecto bloqueador neuromuscular de los relajantes musculares no depolarizantes puede ser aumentado. Puede ocurrir depresión respiratoria prolongada con episodios extendidos de apnea.	Usar esta combinación con precaución y sólo cuando fuese necesario. Calcular cuidadosamente la dosis de relajantes neuromusculares no depolarizantes y monitorear la función neuromuscular.
	CEFALOSPORINAS	Inicio: lento Severidad: moderada Documentación: sospechado	Los efectos nefrotóxicos de colistina pueden ser incrementados con el uso de cefalosporinas.	Se recomienda monitoreo de la función renal en pacientes que reciba esta combinación.
	AMINOGLICÓSIDOS	Inicio: rápido Severidad: moderada Documentación: posible	Los efectos bloqueadores neuromusculares de ambas drogas posiblemente podrían incrementarse.	Se recomienda usar esta combinación con precaución y sólo cuando fuese necesario.
ERTAPENEM	ÁCIDO VALPROICO	Inicio: lento Severidad: moderada Documentación: sospechado	La Cp y los efectos farmacológicos pueden disminuir con la administración de ertapenem.	Se sugiere monitoreo de las Cp de ácido valproico al administrar antibióticos carbapenémicos a pacientes con uso constante de ácido valproico (posible reinicio de ataques). Puede requerirse ajustes en la dosis de ácido valproico.
IMIPENEM-CILASTATINO	ÁCIDO VALPROICO	Inicio: lento Severidad: Moderada Documentación: sospechado	Las Cp y los efectos farmacológicos del ácido valproico pueden disminuir con la administración de imipenem.	Se sugiere monitoreo de las Cp de ácido valproico cuando al paciente se le administra imipenem. Además, se debe monitorear el reinicio de ataques en un paciente controlado previamente con ácido valproico que empieza a

MEDICAMENTO	INTERACCIÓN	SEVERIDAD	MANIFESTACIÓN	MANEJO
	CICLOSPORINA	Inicio: rápido Severidad: moderada Documentación: posible	La neurotoxicidad de la ciclosporina e imipenem puede aumentar. La nefrotoxicidad de ciclosporina puede encontrarse disminuida.	recibir este antibiótico. Puede requerirse ajuste de dosis. Se sugiere monitoreo de las Cp. Si se sospecha de interacción adversa, disminuir la dosis de ciclosporina y considerar una alternativa para imipenem.
LINEZOLID	SIMPATICOMIMÉTICOS	Inicio: rápido Severidad: mayor Documentación: establecido	Linezolid puede incrementar los efectos vasopresores de los fármacos simpaticomiméticos. Puede aparecer cefalea, hiperpirexia e hipertensión (posiblemente crisis hipertensiva e intracraneal).	La combinación de fármacos simpaticomiméticos y linezolid debería evitarse. Si por error se administran y aparece hipertensión severa, dar un bloqueador alfa adrenérgico.
	LEVODOPA	Inicio: rápido Severidad: moderada Documentación: probable	Linezolid aumenta los efectos farmacológicos y tóxicos de levodopa (sofocamiento, cefalea e hipertensión). Puede ocurrir una crisis hipertensiva.	La combinación de levodopa y linezolid debería evitarse. Si por error esto ocurre, administrar fentolamina.
	MEPERIDINA	Inicio: rápido Severidad: mayor Documentación: probable	Los efectos específicos entre meperidina y linezolid son difíciles de predecir. Una interacción excitatoria se manifiesta como agitación, cefalea, hiper o hipotensión, rigidez muscular, convulsiones, hiperpirexia y coma (por aumento de la actividad de la serotonina en el SNC). Una interacción depresiva consiste en	Debido a la seriedad y a la naturaleza impredecible de esta interacción, debe evitarse la combinación de ambas drogas. Otros analgésicos narcóticos deberían emplearse con precaución. Los analgésicos no narcóticos son alternativas potenciales.

MEDICAMENTO	INTERACCIÓN	SEVERIDAD	MANIFESTACIÓN	MANEJO
	ANOREXÍGENOS	Inicio: rápido Severidad: mayor Documentación: sospechado	depresión respiratoria, hipotensión y coma (por inhibición del metabolismo hepático de la meperidina). Linezolid puede incrementar la toxicidad causada por los anorexígenos. Puede ocurrir cefalea, hiperpirexia, ↑ presión sanguínea (posible crisis hipertensiva y hemorragia intracraneal) y bradicardia.	Debería evitarse la combinación de ambas drogas. Si por error se administran juntas y ocurre una hipertensión severa, dar fentolamina u otro bloqueador alfa adrenérgico. Considerar manejo no farmacológico para control de peso.
	APRACLONIDINA	Inicio: lento Severidad: moderada Documentación: sospechado	Los efectos hipertensivos de linezolid o apraclonidina pueden incrementarse.	Se recomienda administrarlas con una separación de 14 días una de otra.
	BUPROPIÓN	Inicio: rápido Severidad: mayor Documentación: sospechado	Los fabricantes establecen que el uso de ambas drogas está contraindicado, debido a una potencial crisis hipertensiva.	Se recomienda administrarlas con 14 días de separación una de la otra.
	INHIBIDORES DE LA COMT	Inicio: rápido Severidad: moderada Documentación: sospechado	La combinación de linezolid con inhibidores de la COMT puede resultar en la inhibición de la mayoría de las rutas responsables del metabolismo normal de las catecolaminas. Puede ocurrir una excesiva estimulación simpática.	No se recomienda el uso de linezolid con inhibidores de la COMT. El uso de un inhibidor no selectivo de la MAO, como selegilina, puede ser una alternativa cuando se necesite usar un IMAO.
	INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE NOREPINEFRINA	Inicio: rápido Severidad: mayor Documentación: sospechado	Los efectos tóxicos pueden aumentar con el uso concomitante de inhibidores	Se recomienda no administrar en forma concomitante ambas drogas o con dos o menos

MEDICAMENTO	INTERACCIÓN	SEVERIDAD	MANIFESTACIÓN	MANEJO
	TRIPTOFANO	Inicio: rápido Severidad: moderada Documentación: sospechado	de la recaptación de norepinefrina y linezolid. La combinación de linezolid y triptofano puede producir una inesperada toxicidad (oscilaciones oculares, hiperreflexia).	semanas de separación una de la otra. Si se sospecha de una interacción, se sugiere suspender ambas drogas.
	BLOQUEADORES BETA ADRENÉRGICOS	Inicio: lento Severidad: menor Documentación: posible	Puede ocurrir bradicardia con la combinación de linezolid y bloqueadores beta adrenérgicos.	Si se sospecha de interacción, reducir la dosis del bloqueador beta adrenérgico.
	BUSPIRONA	Inicio: lento Severidad: moderada Documentación: posible	El uso de linezolid y buspirona puede incrementar el riesgo de efectos adversos, incluyendo hipertensión severa.	Se recomienda no combinar ambas drogas.
	GINSENG	Inicio: rápido Severidad: moderada Documentación: posible	El uso de linezolid y ginseng puede producir efectos adversos inesperados.	La combinación de ambas drogas puede requerir monitoreo clínico.
	RIFAMPICINA	Inicio: rápido Severidad: moderada Documentación: posible	La coadministración de ambas drogas puede disminuir las Cp de linezolid.	Se sugiere monitoreo por una reducción de la respuesta clínica de linezolid cuando comienza la administración de rifampicina. Por otra parte, pueden aparecer los efectos adversos de linezolid al suspender el uso de rifampicina. Puede requerirse cambios en la dosis de linezolid.

--	--	--	--	--

MEDICAMENTO	INTERACCIÓN	SEVERIDAD	MANIFESTACIÓN	MANEJO
	ISRS	Inicio: rápido Severidad: mayor Documentación: sospechada	La coadministración de linezolid e ISRS puede causar toxicidad a nivel del SNC caracterizado por síntomas del síndrome de serotonina.	Precaución durante la administración de ISRS y linezolid. Se sugiere que la terapia con ISRS debería discontinuarse antes de iniciar la de linezolid y no reiniciarla hasta dos semanas después de terminado el tratamiento con linezolid.
	SIBUTRAMINA	Inicio: lento Severidad: moderada Documentación: sospechado	Sibutramina aumenta el riesgo potencial de presentar síndrome de serotonina.	La combinación de linezolid y sibutramina debería evitarse.
MEROPENEM	ÁCIDO VALPROICO	Inicio: lento Severidad: moderada Documentación: sospechado	Las Cp y los efectos farmacológicos pueden disminuir por la presencia de meropenem.	Se recomienda monitoreo de las Cp de ácido valproico de los pacientes en tratamiento (posible reinicio de ataques) cuando se inicia tratamiento con antibióticos carbapenémicos. Puede requerirse ajustes en la dosis de ácido valproico.
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	AMINOGLICÓSIDOS (PARENTERALES)	Inicio: lento Severidad: moderada Documentación: establecido	Puede ocurrir inactivación de los aminoglicósidos <i>in vitro</i> por piperacilina-tazobactam cuando ambos antibióticos son mezclados en el mismo contenedor. La pérdida del efecto antimicrobiano de los aminoglicósidos puede ocurrir también <i>in vivo</i> , especialmente en pacientes con daño renal severo.	Evitar mezclar en el mismo recipiente ambos antibióticos.
	METOTREXATO	Inicio: lento Severidad: mayor Documentación: probable	Las Cp y los efectos farmacológicos de metotrexato pueden aumentar con la	Se sugiere monitorear las Cp de metotrexato cuando se coadministra con piperacilina-

MEDICAMENTO	INTERACCIÓN	SEVERIDAD	MANIFESTACIÓN	MANEJO
	VACUNA CONTRA LA TIFOIDEA (VIVA)	Inicio: rápido Severidad: mayor Documentación: sospechado	administración de piperacilina-tazobactam. Puede ocurrir toxicidad. Piperacilina-tazobactam puede disminuir la efectividad de la vacuna cuando son coadministrados.	tazobactam. No se recomienda la combinación de ambos productos.
	TETRACICLINAS	Inicio: lento Severidad: moderada Documentación: sospechado	El efecto antibiótico de piperacilina-tazobactam puede disminuir por la presencia de tetraciclinas.	Cuando se desee el efecto antibacteriano de piperacilina-tazobactam, se recomienda evitar el uso de tetraciclinas.
VANCOMICINA	METOTREXATO	Inicio: lento Severidad: mayor Documentación: posible	Cp y efectos farmacológicos del metotrexato pueden aumentar con uso de vancomicina. Puede aparecer signos de toxicidad del metotrexato (por ↓ excreción renal).	Se sugiere evaluar la filtración glomerular para detectar nefrotoxicidad subclínica debido a vancomicina cuando se contempla el uso de metotrexato. La creatinina sérica y el NUSG pueden no ser adecuados para detectarla. Puede requerirse ajuste en la dosis de metotrexato.
	INDOMETACINA Y DERIVADOS	Inicio: Lento Severidad: moderada Documentación: posible	Los efectos farmacológicos y tóxicos de la vancomicina pueden aumentar con el uso de indometacina y derivados en neonatos.	Puede requerirse monitoreo clínico y de las Cp. Ajustar dosis de vancomicina cuando sea necesario.
	AMINOGLICÓSIDOS (PARENTERALES)	Inicio: lento Severidad: moderada Documentación: posible	Una alta frecuencia de nefrotoxicidad ha sido asociada con esta combinación en comparación con cualquiera de las dos en forma aislada.	Se recomienda monitoreo cuidadoso de las Cp de ambas drogas cuando se administran en forma concomitante.

MEDICAMENTO	INTERACCIÓN	SEVERIDAD	MANIFESTACIÓN	MANEJO
	WARFARINA	Inicio: lento Severidad: moderada Documentación: probable	Vancomicina puede aumentar el riesgo de sangramiento (cambios en el tiempo de protrombina).	Se sugiere monitoreo de INR en pacientes que usan warfarina con la administración o retirada de vancomicina para evaluar los cambios en la respuesta de la coagulación. La dosis de warfarina debería ajustarse para mantener el nivel de anticoagulación deseado.

Nota:

- 1.- Para las referencias sacadas del programa DTSS , se ocuparon los niveles de documentación: establecido, probable, sospechado y posible.
- 2.- Se omitió la interacción con alimentos, sólo se consideró la interacción droga-droga.

Referencias:

- 5.- Drug evaluation monographs [en base de datos] Micromedex healthcare series [consulta: diciembre 2006].
- 7.- Drug-drug interaction [en base de datos] Drug therapy screening system [consulta: abril 2007].

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- BERGOGLIO, R. Antibióticos. 5° ed. Buenos Aires, Editorial médica panamericana, 1993. 550 p.
- 2.- PINTO, M. E. Resistencia antimicrobiana en Chile hoy. Revista Chilena de Infectología. 19(Supl 3):S213-S218. 2002.
- 3.- ASOVICH, A. El control de los antibióticos: ¿hasta donde duela? Revista Chilena de Infectología. 20 (Supl 1):S63-S69. 2003.
- 4.- AMERICAN Society of Health-System Pharmacists. Drug information. Bethesda, MD, USA. AMERICAN Society of Health Pharmacists. 2006.
- 5.- Drug evaluation monographs [en base de datos] Micromedex healthcare series [consulta: diciembre 2006].
- 6.- PÉREZ, C. Antimicrobianos en la unidad de cuidados intensivos: uso empírico. Revista Chilena de Infectología. 20(Sulp 1):S70-S73. 2003.
- 7.- Martindale, The extra pharmacopeia [CD-ROM]. 2005.
- 8.- Drug-drug interaction [en base de datos] Drug therapy screening system [consulta: abril 2007].