

# “BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA”

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
LICENCIATURA EN FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACIA

TESIS

PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**LICENCIADO EN FARMACIA**



“EL USO DE CEFTRIAXONA COMO TRATAMIENTO PROFILACTICO EN PACIENTES  
DE UN HOSPITAL PRIVADO DURANTE EL PERIODO 2012-2013”

PRESENTA:

MIGUEL ÁNGEL GONZÁLEZ VÁZQUEZ

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. ISRAEL CAMACHO ABREGO

ASESOR EXTERNO:

L.C.F. ALEJANDRO HERNÁNDEZ AGUAYO

PUEBLA, PUE., FEBRERO 2016

## **AGRADECIMIENTO**

A la facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla BUAP y a sus profesores, por la atención y amabilidad a todo lo referente a mi vida como estudiante de la licenciatura.

Al Dr. Israel Camacho Abrego y al L.C.F Alejandro Hernández Aguayo por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico, así como también haberme tenido paciencia, dedicación, motivación, criterio y aliento para guiarme durante todo el desarrollo de la tesis. Ha sido un privilegio contar con su ayuda.

A la comisión revisora: M.C. Teresa Márquez Cabrera, Dr. Saúl Alejandro Merino Contreras y Dr. Ilhuicamina Daniel Limón Pérez de León por su apoyo en la revisión de la tesis y comentarios constructivos en mi formación.

Aquellos profesores que aportaron una parte de su conocimiento para mi aprendizaje y mi formación como profesional.

A mi familia Yolanda, Miguel, Eduardo, Jonathan y Brenda que siempre me estuvieron apoyando a lo largo de mi vida.

Y a mis amigos que siempre me ayudaron a lo largo de la carrera, ya que gracias al compañerismo, amistad y apoyo moral han aportado un porcentaje en seguir adelante en mi vida profesional.

**A todos ustedes, Gracias.**

## ÍNDICE

1.0 INTRODUCCIÓN	7
2.0 HISTORIA DE LAS CEFALOSPORINAS	8
2.1 Clasificación de las cefalosporinas	9
3.0 ANTECEDENTES DE LA CEFTRIAXONA	12
4.0 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE LA CEFTRIAXONA	17
5.0 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN DE LA CEFTRIAXONA	19
5.1 Forma farmacéutica de la ceftriaxona	20
6.0 PROFILAXIS PERI-OPERATORIA	21
6.1 Efectos secundarios de la ceftriaxona	21
6.2. Terapia combinada	21
7.0 FARMACOCINÉTICA	22
8.0 FARMACODINAMIA DE LA CEFTRIAXONA	23
8.1 Mecanismo de acción	23
9.0 RESISTENCIA BACTERIANA	27
10.0 ESTUDIOS PRE-CLÍNICOS Y CLÍNICOS DE LA CEFTRIAXONA EN LOS ÚLTIMOS AÑOS	30
11.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
12.0 JUSTIFICACIÓN	34
13.0 HIPÓTESIS	35
14.0 OBJETIVO	35
14.1 Objetivos particulares	35
15.0 DIAGRAMA DE TRABAJO	37

16.0 METODOLOGÍA	38
16.1 Análisis estadístico	40
17.0 RESULTADOS	40
18.0 DISCUSIÓN	48
19.0 CONCLUSIÓN	51
20.0 BIBLIOGRAFÍA	53
21.0 APENDICE	57
21.1 Antecedentes legislativos	57

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1 Indicaciones terapéuticas de las cefalosporinas desde la primera a la cuarta generación.	11
Tabla 2 Resistencia bacteriana de cada generación de cefalosporinas.	14
Tabla 3 Cepas de microorganismos sensibles a la ceftriaxona.	15
Tabla 4 Infecciones en general que combate la ceftriaxona.	16
Tabla 5 Bacterias que han presentado resistencia a la ceftriaxona en los últimos años.	17
Tabla 6 Esquema farmacocinético de la ceftriaxona.	22
Tabla 7 Esquema de resistencia bacteriana.	28
Tabla 8 Recopilación de información de los expedientes.	39
Tabla 9 Patologías por sistemas que combate la ceftriaxona.	45
Figura 1 Línea de tiempo de la aparición de antibióticos.	13
Figura 2 Estructura química de la ceftriaxona.	18
Figura 3 Diferencias en la estructura química de cada generación de las cefalosporinas.	19
Figura 4 Hidrolisis de la ceftriaxona.	24
Figura 5 Diferencias entre bacteria gram positiva y gram negativa.	24
Figura 6 Síntesis en la pared celular de la bacteria a partir del peptidoglicano.	25
Figura 7 Mecanismo de defensa de la bacteria.	28
Figura 8 Frecuencia en base al sexo.	41
Figura 9 Clasificación de pacientes internados en base a la edad.	42
Figura 10 Pacientes de otros estados que visitan el hospital para tratamiento.	43
Figura 11 Pacientes provenientes del interior del municipio.	43
Figura 12 Uso de la ceftriaxona en pacientes clasificados de acuerdo a su diagnóstico de ingreso.	44

---

Figura 13 Frecuencia de patologías en la estación de primavera y verano. \_\_\_\_\_ 46

Figura 14 Frecuencia de patologías en la estación de otoño e invierno. \_\_\_\_\_ 47

## 1.0 INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son fármacos que se ocupan para eliminar infecciones bacterianas **(Keizo, 2009)**. En los últimos años, los antibióticos se vendían de manera libre en México aunque se necesitaba adquirir bajo prescripción médica de acuerdo a lo que indica Secretaria de Salud, sin embargo el 25 de Agosto del 2010 entran en vigor los nuevos lineamientos para la venta de antibióticos ante la influenza tipificada como influenza A(H1N1), donde resalta la gravedad de la auto prescripción derivado de la auto medicación y un diagnóstico tardío causado por la dispensación inapropiada en farmacias, por lo tanto la OMS propone estrategias nacionales en varios países para mejorar el uso de antibióticos y contener la resistencia bacteriana, comunicado presente en el Diario Oficial de la Federación publicado el jueves 27 de Mayo del 2010 por la Secretaria de Salud **(Secretaria de salud, 2010)**. La comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios (COFEPRIS) modifica los artículos 226 fracción IV último párrafo y el artículo 227 de la Ley General de Salud en base al suministro y venta de antibióticos, la cual deberá elaborarse en conformidad con lo dispuesto en los artículos 31 y 32 del Reglamento de Insumos para la Salud para evitar el uso inadecuado, inducción a resistencia bacteriana, auto prescripción y control epidemiológico para garantizar la salud del país **(COFEPRIS, 2010; Rodríguez y cols., 2013)**.

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) se encargan de evaluar las fases de la distribución del medicamento como son la comercialización, distribución, preinscripción y uso del medicamento dentro de una sociedad que puede ser a nivel comunitario y hospitalario. Los EUM nos proporciona datos descriptivos respecto al consumo del medicamento, sus principales herramientas para detectar una utilización errónea son la prescripción, dispensación y administración de medicamentos **(Serradell y cols., 1987)**.

Bajo estos parámetros nos enfocamos en la ceftriaxona como uno de los antibióticos más utilizados en el área hospitalaria que pertenece a la familia de las cefalosporinas de tercera generación, se ocupa como tratamiento profiláctico en algunos hospitales, ya que presenta un amplio espectro sobre cepas bacterianas. El trabajo de tesis se ha abocado a revisar el uso del antibiótico en un hospital privado perteneciente al estado de Puebla en el municipio de Puebla, como tratamiento de

primera elección, a la mayoría de los pacientes que ingresan al hospital se les indica ceftriaxona de 1 g vía intravenosa sin tomar en cuenta la información como diagnósticos, tratamientos anteriores, edad del paciente, tiempo de estancia; sin considerar que este fármaco es inductor a largo plazo de nefrotoxicidad y resistencia bacteriana. Reportes en países como Australia y Suecia se menciona resistencia ante algunas enfermedades bacterianas como la gonorrea (**Currie, 2001**).

El estudio fue realizado en un hospital de tercer nivel que se encuentra en recertificación como hospital seguro, cuenta con un total de 64 camas censables, donde 28 son camas en cirugía, 12 camas en medicina interna, 11 camas en maternidad, 10 camas en pediatría, 3 camas en aislados y 65 camas no censables. Se categorizaron a los pacientes en base al sexo, diagnóstico de ingreso y egreso, lugar de procedencia durante el periodo de enero 2012 a diciembre 2013.

## **2.0 HISTORIA DE LAS CEFALOSPORINAS**

Paul Ehrlich (1854-1915) es considerado el pionero en el campo de los antibióticos por sus grandes aportes en las investigaciones realizadas como el salvarsán, un antimicrobiano en el tratamiento de las infecciones bacterianas, acuñó el término “bala mágica” a la quimioterapia y la teoría de la inmunidad de cadena lateral en 1910, Ehrlich descubre por primera vez el antibiótico que fue utilizado para la sífilis. Alexander Fleming (1881-1955) en el año de 1928 descubre la penicilina y la enzima lisozima (enzima que daña las células bacterianas catalizando la hidrólisis). La introducción de la penicilina durante la segunda guerra mundial salvo millones de vidas, revolucionó a las industrias farmacéuticas en el descubrimiento y elaboración de nuevos antibióticos, por lo tanto empezaron las investigaciones de nuevos antimicrobianos donde se resalta el surgimiento de las cefalosporinas.

Giuseppe Brotzu en el año de 1942 a lado de su alumno Antonio Spaneda aislaron al primer microorganismo conocido como *Cephalosporium acremonium* que fue la primera fuente de cefalosporinas a partir del agua de mar que se encontraba cerca de una descarga de aguas negras

en la costa de Cerdeña Italia, al notar que estas cepas producían una sustancia eficaz en contra de la salmonella *typhi*. En el año de 1951 en Inglaterra, Howard Walter Florey (1898-1968) descubre varios compuestos del hongo *Cephalosporium acremonium* donde se obtuvieron 3 tipos de cefalosporinas que fueron clasificados como C, N y P (**Quintero, 2001**).

Cefalosporina C: eficaz contra bacterias gram negativas y positivas, pero de menor potencia (aislada en la Escuela de Patología Sir William Dunn de la Universidad de Oxford)

Cefalosporina N: eficaz contra bacterias gram negativas y positivas

Cefalosporinas P: eficaz solo a cepas gram positivas

Después de aislar a la cefalosporina C, el ácido 7-aminocefalosporánico y con adición de cadenas laterales, fue posible producir compuestos semisintéticos con acción antimicrobiana mucho mejor que la sustancia original. A partir de 1962 comienza la comercialización de cefalotina (similares a las cefalosporinas, pero derivan de especies de *Streptomyces* posicionándose en un punto más alto con respecto a los demás antibióticos, derivado de las modificaciones de las cadenas laterales, baja toxicidad, amplio espectro bacteriano, actividad bactericida y actividad frente a  $\beta$ -lactamasas (**Fruciano, 2002; Zaffiri y cols., 2012; Campos y cols., 2007**).

## 2.1 Clasificación de las cefalosporinas

En la década de los 60 se mostró que el 50% de las cepas de Estafilococos eran resistentes a las penicilinas, por lo tanto tuvieron que realizar nuevas investigaciones para proponer alguna alternativa, en contra de aquellas bacterias que eran resistentes a partir de diferentes cepas, hasta que llegaron con el hongo *Cephalosporium acremonium* descubierto en el año de 1942. Hasta el momento se han clasificado en 4 grupos, debido a que las primeras generaciones eran fármacos que presentaban más reacciones adversas y su espectro bacteriano era menor y solo abarcaba a la bacteria específica para la que era indicada, después de sintetizar el compuesto se encuentran

con una segunda generación de cefalosporinas, desafortunadamente ya se había desarrollado resistencia bacteriana (tabla 1). En el año de 1980 salieron a la venta las nuevas cefalosporinas clasificados como de tercera generación entre ellas la ceftriaxona (figura 3), su amplio margen ayudaba a eliminar a un gran número de bacterias patológicas del sistema respiratorio, digestivo y reproductor, pero su éxito terapéutico y uso recurrente favoreció a la generación de resistencia bacteriana, posteriormente surgieron la de 4ta y 5ta generación (**Rivas y cols., 2002; Zamora y cols., 1998; Campos y cols., 2007; Mendoza, 2008**).

1º Generación	Espectro antibacteriano
Cefazolina	Ejercen una actividad máxima contra bacterias gram positivas y mínima contra bacterias gram negativas. Son de una amplia actividad contra estafilococos y la mayoría de los estreptococos comunes, una actividad moderada contra bacterias gram negativas, como la <i>E. coli</i> y algunas cepas de <i>H. influenzae</i> , pero no contra los enterococos y muy limitado contra microorganismos <i>Kebsiella spp</i> y <i>P.mirabilis</i> ( <b>Gennaro, 2003</b> ).
Cefalotina	
Cefaloridina	
Cefapirina	
Cefadroxilo, oral	
Cefalexina, oral	
Cefadrina	
Ceftezole	
Cefatrizina	
2º Generación	
Cefuroxima	
Cefamandol	
Cefonicid	
Ceforamida	
Moxalactan	
Cefuroxima, oral	
Cefaclor, oral	

3° Generación	
Cefotaxima	
Ceftazidime	
Ceftizoxime	
Cefoperazona	
<b>Ceftriaxona</b>	
Cefpirome	
Cefixime, oral	
Cefetamet, oral	
Proxetil-cefpodoxima	
Ceftibuten, oral	
Cefdinir, oral	
Latamoxef, oral	
Cefodizima	
Cefmenoxima	
Cefsulodina	
4° Generación	
Cefepime	
Cefozopran	
Cefpirone	
Cefaclidina	

Son menos activas que las cefalosporinas de primera generación contra bacterias gram positivas sobre todo estafilococos, pero tienen un espectro bacteriano mucho más amplio contra bacterias gram negativa y son más resistentes a las  $\beta$ -lactamasas de los gram negativas, este grupo de fármacos son activos contra microorganismos anaerobios gram negativas y a menudo ejercen actividad contra Enterobacter species (**Gennaro, 2003**).

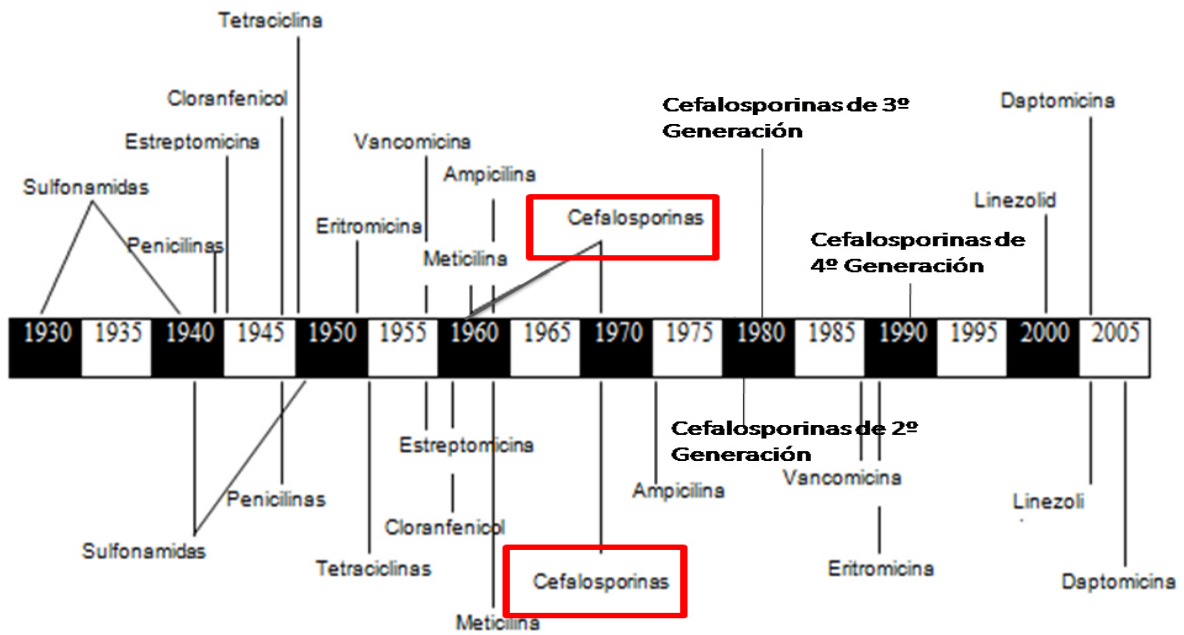
Se define por el aumento del espectro antibacteriano contra microorganismos gram positivas sin la pérdida del amplio espectro de actividad contra bacterias gram negativas de las cefalosporinas de tercera generación (**Gennaro, 2003**).

**Tabla 1 Indicaciones terapéuticas de las cefalosporinas desde la primera a la cuarta generación.**

Las infecciones más comunes que eliminan las cefalosporinas son las que se encuentran en vías respiratorias, infecciones de transmisión sexual, gastrointestinales, infecciones de tejidos blandos causadas por estafilococos y estreptococos de acuerdo a su indicación médica (**Gennaro, 2003; Drugs.com, 2014; Mendoza, 2008**).

### **3.0 ANTECEDENTES DE LA CEFTRIAXONA**

La ceftriaxona pertenece a una clase de cefalosporinas de tercera generación apareciendo en el año de 1980, derivado del metabolismo microbiano, posee propiedades bacteriostáticas y bactericidas a través de la síntesis de la pared de la célula bacteriana. El uso se centra en infecciones de oídos, piel, vías urinarias, sangre, hueso, articulaciones, meningitis causada por la bacteria *Neisseria gonorrhoeae*, infecciones pulmonares causadas por *Streptococcus pneumoniae* (tabla 4) (**Seija y cols., 2000; Drugs.com, 2014**). En el año de 1970 las cefalosporinas de primera generación tuvieron su mayor auge en todo el mundo debido a la gran cantidad de bacterias que abarca, pero el problema que se generó fue la resistencia bacteriana como sucedió a inicios del siglo XX con las sulfonamidas (figura 1) (**Perera y cols., 2001**).



**Figura 1 Línea de tiempo de la aparición de antibióticos.**

Los antibióticos surgen en 1930 con las sulfonamidas seguido de las penicilinas y cefalosporinas, estas últimas apareciendo en el año de 1960 con la Cefalotina de primera generación, Cefuroxima de segunda generación en 1979, Ceftriaxona de tercera generación en 1980 y Cefepima de cuarta generación en 1990, teniendo su mayor auge en los años 70 donde empiezan a descubrirse las primeras bacterias resistentes al fármaco como *Enterococcus faecium* bacteria gram positiva, hasta el momento dos medicamentos se encuentran en fase pre clínicas y se consideran cefalosporinas de quinta generación que son la Ceftarolina y ceftobiprol (Cordies y cols., 1998).

Generaciones de Cefalosporinas	Año de resistencia
1°- 1960	1970
2°- 1979	1980
3°- 1980	1990
4°- 1990	-----
5°	aún se encuentra en estudios pre clínicos

## **Tabla 2 Resistencia bacteriana de cada generación de cefalosporinas.**

En el año de 1970 se presenta las primeras resistencias derivado de un uso inadecuado contra infecciones del sistema reproductivo y respiratorio que abundaba más en los años 60, por lo tanto aparecen en el mercado las de segunda generación con el inconveniente de que ya existían cepas resistentes a los nuevos fármacos, por consiguiente se comercializan las de tercera generación con un amplio espectro y menor resistencia bacteriana y en el año de 1990 surgen las de cuarta generación que abarca aquellas cepas a las cual son resistentes las generaciones anteriores **(Berkowitz y cols., 1995)**.

La ceftriaxona actúa contra bacterias anaerobias y aerobias tanto gram positivas como gram negativas. A partir del año 1975, se agrupo a las cefalosporinas en 4 generaciones de acuerdo a funcionalidades (tabla 1) y menores reacciones adversas, así como menor resistencia bacteriana.

Las bacterias son microorganismos procariotes que carecen de un núcleo definido y presentan diferentes formas que pueden ser cocos, bacilos, vibrios y espirilos, hasta el momento se han clasificado en saprofitas (descomponen la materia orgánica en sus elementos esenciales), simbioses (ayudan a digerir los alimentos), comensales (producen vitaminas y sustancias que impiden la proliferación de bacterias patógenas), mutualistas (forman asociaciones con otros organismos para sobrevivir) y parasitarias (viven a expensas de otro organismo, utilizando sus nutrientes y son las responsables de un gran número de enfermedades). Las primeras bacterias fueron observadas por el holandés Anton Van Leeuwenhoek (1632-1723) a través del primer microscopio inventado por el mismo.

Las bacterias gram negativas anaerobios se caracteriza por la carencia de oxígeno para vivir, poseen una membrana externa y una capa delgada y a través de la tinción de gram se tiñe de color rojo; pueden ser bacilos y/o cocos. Las bacterias gram positivas anaerobias se caracteriza por la carencia de oxígeno para vivir, carecen de una membrana externa y posee una capa gruesa y a

través de la tinción de gram se tiñen de color azul o púrpura algunos tienen forma de bastón del género *Bacillus* (Perera y cols., 2001; Klein, 1995).

<b>Bacterias gram negativas aerobias</b>	<b>Bacterias gram positivas aerobias</b>	<b>Bacterias anaerobias</b>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacteroides spp</i> (gram - )
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Clostridium spp</i> (gram + )
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Fusobacterium spp</i> (gram - )
<i>Escherichia coli</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Peptococcus spp</i> (gram + )
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Viridans streptococci</i>	<i>Peptostreptococcus spp</i> (gram + )
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Klebsiella oxytoca</i>		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
<i>Morganella morganii</i>		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		
<i>Proteus mirabilis</i>		
<i>Proteus vulgaris</i>		
<i>Serratia marcescens</i>		
<i>Citrobacter diversus</i>		
<i>Citrobacter freundii</i>		
<i>Providencia spp</i>		
<i>Salmonella spp</i>		

**Tabla 3 Cepas de microorganismos sensibles a la ceftriaxona.**

Las bacterias que se muestran en la tabla causan enfermedades de tipo respiratorias, gastrointestinales, infecciones de transmisión sexual entre otras (Perera y cols., 2001; Klein, 1995).

<b>Indicación médica de la ceftriaxona</b>
Septicemia
Meningitis bacteriana
Infecciones abdominales tales como peritonitis e infecciones del tracto biliar
Infecciones osteoarticulares
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (incluyendo infecciones de heridas)
Infecciones complicadas de riñones y del tracto urinario (incluyendo pielonefritis)
Infecciones del tracto respiratorio
Infecciones del tracto genital (incluyendo las gonocócicas)
Estadíos II y III de la enfermedad de Lyme

**Tabla 4 Infecciones en general que combate la ceftriaxona.**

Las infecciones que se muestran en la tabla son las más comunes en el país (excepto la enfermedad de Lyme, es la más común en Estados Unidos de América) **(Klein, 1995)**.

La ceftriaxona ha perdido su efecto terapéutico sobre bacterias como la *Enterococcus faecalis* derivado de un uso inapropiado del medicamento **(Daza, 1998)**. En la tabla 5 se muestran algunas cepas bacterianas que se han comprobado por estudios publicados que el fármaco es ineficaz por lo cual no se tendrían que preinscribir cuando el paciente este infectado por las siguientes bacterias **(Daza, 1998; Zhang, 2007; Faridah, 1997)**.

<i>Enterococcus faecium</i> (gram + )
<i>Listeria monocytogenes</i> (gram + )
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (gram - )

#### **Tabla 5 Bacterias que han presentado resistencia a la ceftriaxona en los últimos años.**

Las cepas bacterianas que se muestran en la tabla son resistentes a la ceftriaxona (**Zhang, 2007**).

Las bacterias resistentes son todas aquellas que fueron expuestas a un antibiótico por un tiempo prolongado o un uso inadecuado del fármaco y el día de hoy se requieren de antibióticos más potentes para poder eliminarlos (**Pérez, 1998; Lenski, 1998**).

El grupo terapéutico al que pertenece la ceftriaxona de acuerdo al código ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical), es J01DD04.

La J significa antiinfecciosos para uso sistémico el J01 nos indica que se encuentran los antibacterianos de uso sistémico, J01D antibacterianos  $\beta$ -lactámicos la J01DD entran las cefalosporinas de tercera generación y por último J01DD04 es el número único de la ceftriaxona (**Zamora y cols., 1998; Drugs.com, 2014**).

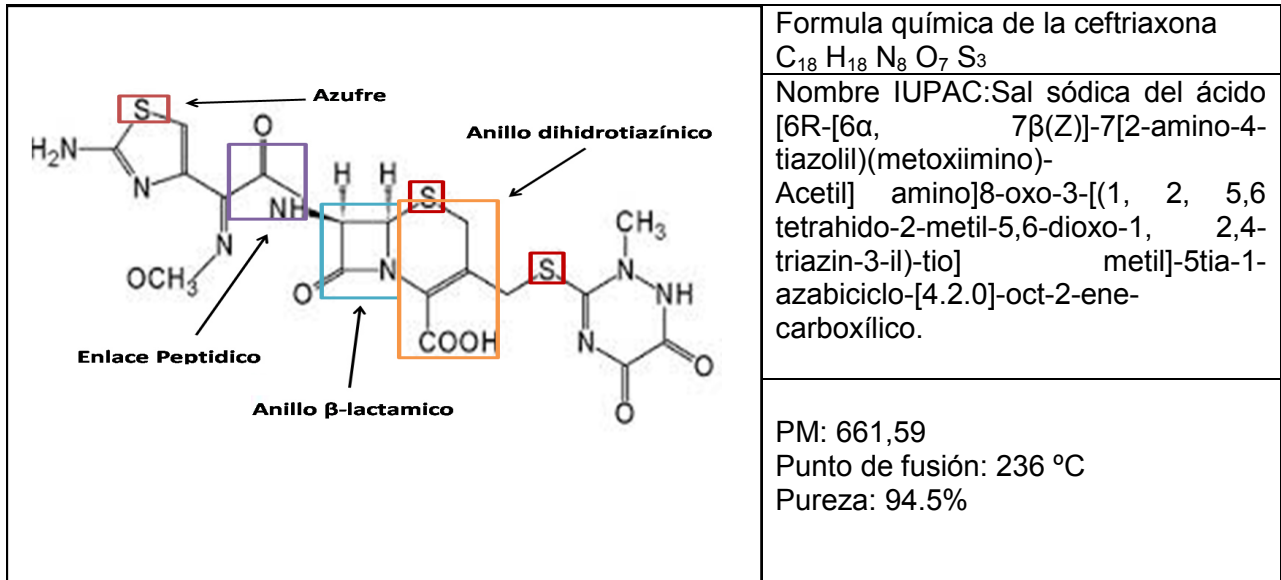
#### **4.0 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE LA CEFTRIAXONA**

La estructura química de la ceftriaxona posee un anillo  $\beta$ -lactámico, enlace peptídico, anillo dihidrotiazínico, tres moléculas de azufre y un anillo aminotiazol (figura 2).

La actividad antimicrobiana intrínseca de las cefalosporinas naturales es baja, pero la adición de diversos sustituyentes ha originado cientos de compuestos potentes y de baja toxicidad.

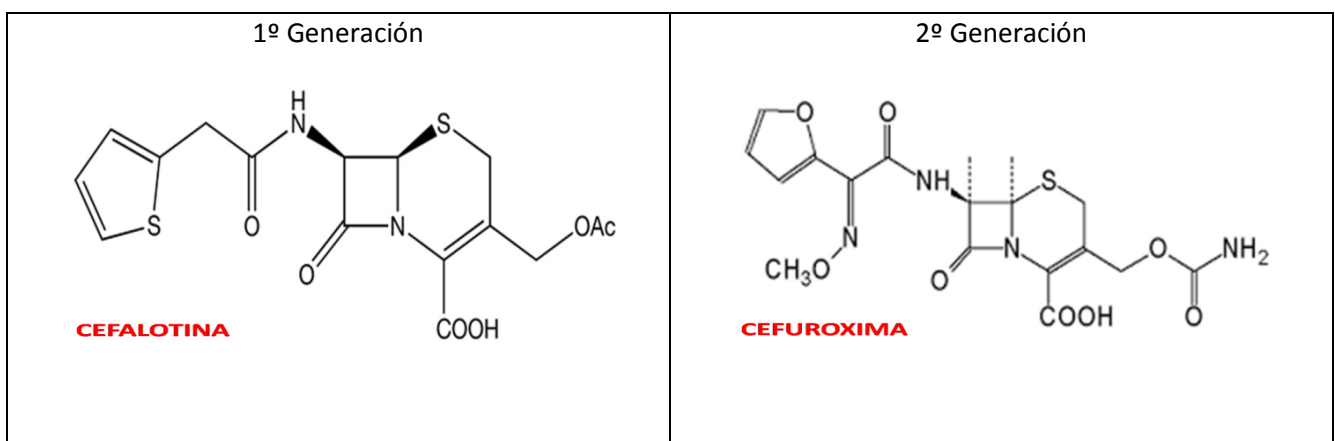
La ceftriaxona es un polvo cristalino blanco fácilmente soluble en agua, muy poco soluble en metanol y muy ligeramente soluble en etanol por lo tanto se diluye en agua inyectable. El pH de una solución acuosa de ceftriaxona al 1 % es aproximadamente de 6 a 7 esto quiere decir que es una sustancia neutra. El color de las soluciones varía desde amarillo claro o ámbar todo depende de la concentración del fármaco, duración del almacenamiento y el diluyente utilizado. Cada fármaco se suministra como un polvo seco en frascos viales que contienen ceftriaxona sódica

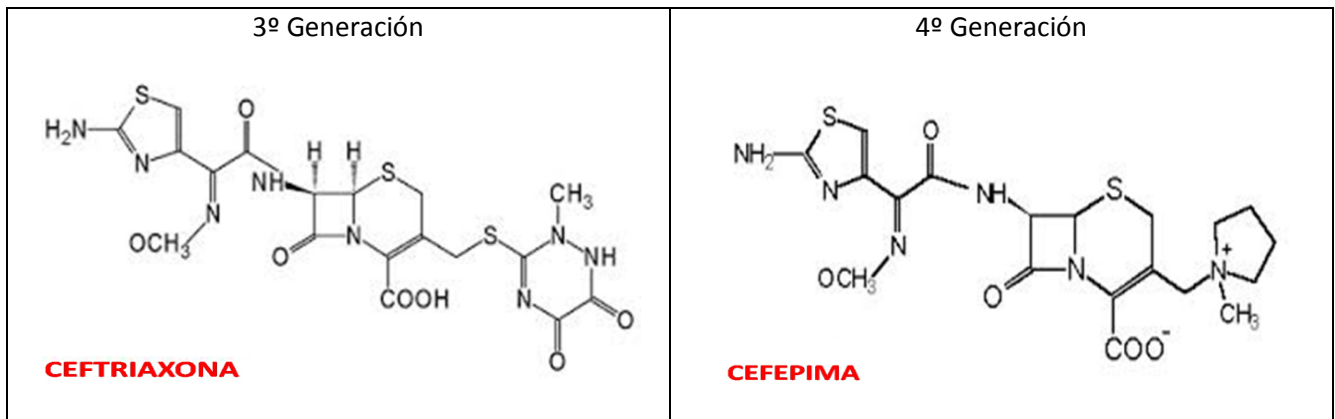
estéril, las presentaciones son de 500 mg (solo para vía intramuscular) 1 y 2 g está destinado sólo para infusión intravenosa (Mendoza, 2008; Drugs.com, 2014).



**Figura 2 Estructura química de la ceftriaxona.**

La ceftriaxona presenta en su estructura moléculas de azufre, amina, oxígeno e hidrogeno y un anillo β-lactámico que al reaccionar con la enzima péptidasa este ataca al grupo carboxilo que se encuentra junto y por lo tanto se desprende del anillo β-lactámico, con ello la amina reacciona con la enzima transpéptidasa de la bacteria.





**Figura 3 Diferencias en la estructura química de cada generación de las cefalosporinas.**

Se encuentra en la sustitución de nuevos grupos funcionales como un grupo amino, un grupo éter, grupos carboxilo, oxígeno, azufre, anillos, cadenas laterales y grupos metilos en cada posición del anillo  $\beta$ -lactámico en las estructuras químicas de cada medicamento como se observa en la figura.

## 5.0 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN DE LA CEFTRIAXONA

La ceftriaxona se puede comportar como bactericida o bacteriostático dependiendo de las dosis y bacterias que se requieren eliminar, para las bacterias gram negativas se comporta como bacteriostático mientras que para las bacterias gram positivas se comporta como bactericida; la dosis usual en adulto para infecciones bacterianas causada por organismos susceptibles es de 1 a 2 g de ceftriaxona administrados en dosis única (cada 24 horas). En pacientes infectados por *Staphylococcus aureus meticilina* (resistentes a la penicilina y meticilina  $\beta$ -lactámicos) la dosis recomendada es de 2 a 4 g/día a fin de lograr un mejor efecto y la dosis diaria total no debe exceder de 4 g. En la enfermedad gonocócica (gonorrea) no complicada y enfermedad de Lyme (estado II y III) se recomienda administrar una dosis de 50 mg/Kg de peso hasta un máximo de 2 g cada 24 horas para que el fármaco pueda llegar a todos los órganos y realice su efecto bactericida o bacteriostático en un lapso de 14 días, la administración de dosis  $\geq$  50 mg/Kg se debe realizarse mediante bomba de infusión para ser más preciso. De acuerdo a la cepa bacteriana que se

encuentra en el paciente se determina el tiempo, dosis y días de tratamiento teniendo como objetivo preservar la salud del paciente al eliminar el microorganismo (**Atkinson y cols., 2007; Rocephin, 2013; Drugs.com, 2014**).

La duración del tratamiento con ceftriaxona puede variar de acuerdo a la patología diagnosticada por el médico, por ejemplo la dosis usual en adultos para bacteriemia (infección bacteriana en sangre) es de 2 g por vía intravenosa cada 24 horas durante 14 días, mientras que la conjuntivitis se debe administrar 1 g por vía intramuscular dosis única y la fiebre tifoidea son 2 g por vía intravenosa cada 24 horas durante 7 a 10 días dependiendo de la mejoría del paciente a reserva de prolongar el tratamiento, para la infección chancroide en adultos la dosis usual es de 250 mg por vía intramuscular en dosis única, la dosis usual en pacientes adultos con endocarditis es de 2 g cada 24 horas por vía intravenosa o intramuscular durante 4 semanas más gentamicina (3 mg/Kg) cada 24 horas durante 2 semanas (**Atkinson y cols., 2007; Rocephin, 2013; Drugs.com, 2014**).

### **5.1 Forma farmacéutica de la ceftriaxona**

La forma farmacéutica nos indica la presentación del principio activo y nos permite dilucidar cómo se va a distribuir en el organismo, por ejemplo el fármaco contenido en una tableta realiza su efecto en un tiempo de 30 a 40 minutos donde a traviesa por la fase 1 y 2 (hidrólisis y conjugación) en el hígado para ejercer su acción terapéutico, mientras que las formas farmacéuticas inyectables lo realizar a los 5 minutos o a los pocos segundos si es por vía intravenosa después de su administración.

La ceftriaxona es un inyectable que se encuentra solo para vía parenteral en el mercado se presenta en forma genérica y de patente como Rocephin®, Ceftriaxone®, Tacex®, Triaken® en dosis de 500 mg, 1 y 2 g (**Drugs.com, 2014; Zaforteza y cols., 2002; Atkinson y cols., 2007; Rocephin, 2013**).

## 6.0 PROFILAXIS PERI-OPERATORIA

La ceftriaxona se ocupa en algunos casos como tratamiento profiláctico para evitar la entrada al organismo de alguna bacteria oportunista dentro del hospital. La bibliografía nos indica “dosis única de 1 a 2 g, 30 a 90 minutos antes de la intervención quirúrgica. En cirugía colon rectal se debe asociar otro antibiótico de espectro adecuado frente a bacterias anaerobias” **(Almirante y cols., 2012)**.

### 6.1 Efectos secundarios de la ceftriaxona

Los pacientes pueden presentar reacciones adversas con la ceftriaxona como diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis y glositis. A nivel del sistema circulatorio se puede presentar efectos tóxicos como eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica y trombocitopenia entre otros.

A nivel del sistema tegumentario se presentan reacciones adversas como exantema, dermatitis alérgica, prurito, urticaria, edema y eritema multiforme por nombrar algunos. Otros efectos adversos poco comunes pueden ser dolor de cabeza o mareos, aumento de las enzimas hepáticas, oliguria, aumento en el suero creatinina, micosis del tracto genital, escalofríos, reacciones anafilácticas o anafilactoides. Algunos otros efectos pueden ser pancreatitis y síndrome de Steven Johnson. En muy pocos casos se ha presentado precipitación renal, principalmente en niños de 3 años, que han sido tratados con dosis altas (> 80 mg/Kg/día) o dosis mayores de 10 g de ceftriaxona **(Rocephin, 2013; Drugs.com, 2014; Zamora y cols., 1998; Wolff, 2010)**.

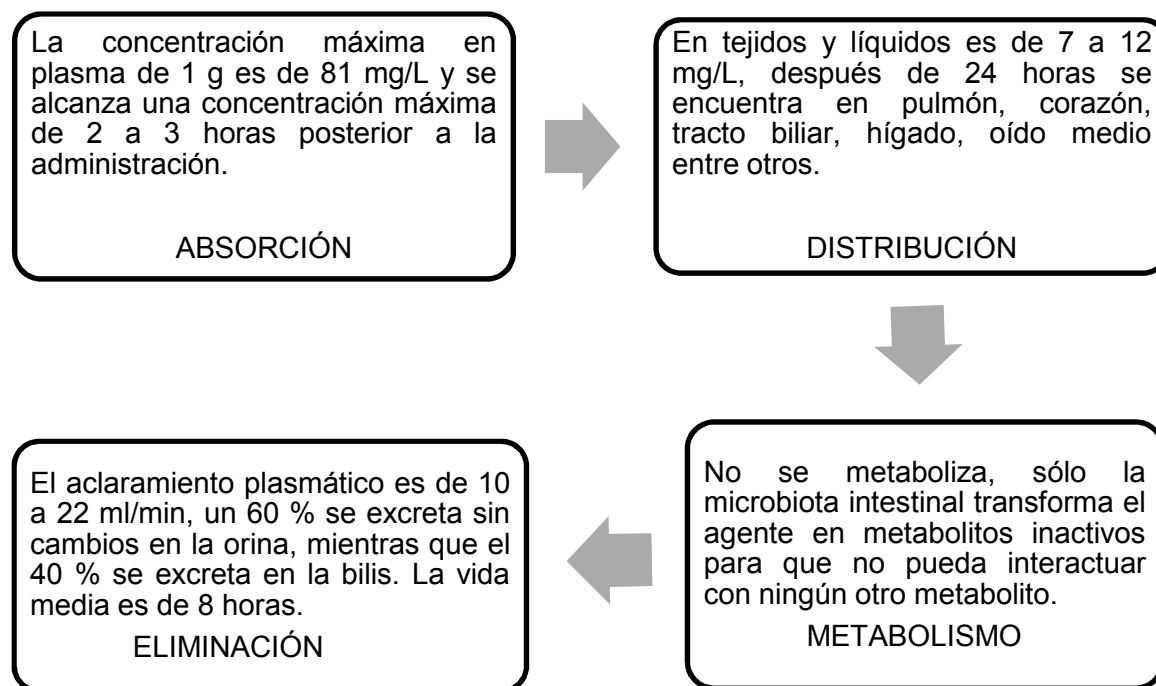
### 6.2. Terapia combinada

En infecciones causadas por bacterias gram negativas aerobias (tabla 1) puede ser necesario la asociación con aminoglucósidos sobre todo si se trata de infecciones graves o con riesgo vital, al

combinar antibióticos podemos alcanzar un efecto mucho mejor que no se alcanza con un solo fármaco, pero en consecuencia pueden aumentar las reacciones adversas (Rocephin, 2013).

## 7.0 FARMACOCINÉTICA

La Farmacocinética es la ciencia que estudia el efecto que sufre el fármaco adentro del organismo (Lorenzo y cols., 2008). En este esquema observamos el efecto que sufre la ceftriaxona pasando por las etapas absorción, distribución, metabolismo y excreción de acuerdo a su ficha técnica.



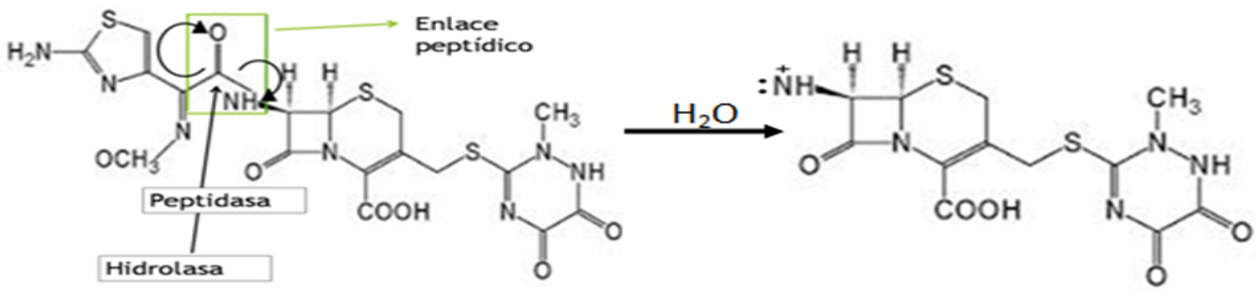
**Tabla 6 Esquema farmacocinético de la ceftriaxona.**

Modificaciones del fármaco en sus diferentes etapas dentro del organismo (Galbis, 2004; Mendoza, 2008; Zamora y cols., 1998).

## 8.0 FARMACODINAMIA DE LA CEFTRIAXONA

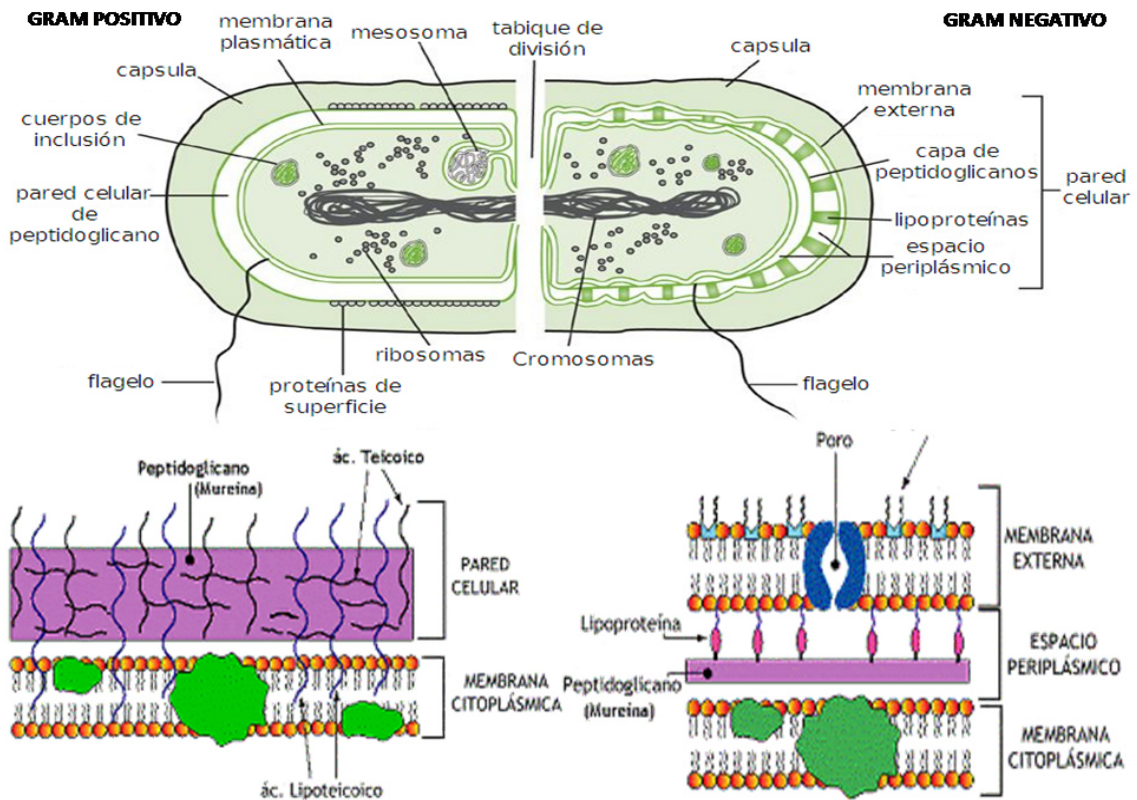
### 8.1 Mecanismo de acción

La ceftriaxona es un  $\beta$ -lactámico con propiedades bacteriostático y bactericida que interviene en la síntesis del peptidoglicano (es el polímero más importante de la pared celular bacteriana), se une a proteínas ligandos de la penicilina (PBPs) donde son fundamentales para la síntesis de la pared celular en las bacterias (figura 4). Los PBPs son diferentes para cada cepa bacteriana por lo que cada antibiótico  $\beta$ -lactámico va a depender de la capacidad para unirse a estas proteínas. Se realiza una reacción de hidrólisis donde interviene la enzima peptidasa (proteasa) que va a romper enlaces peptídicos que se encuentran en la estructura de la ceftriaxona y con ello va a quedar libre el grupo funcional amino con su par de electrones que posteriormente reacciona con la enzima transpeptidasa, el resto de  $\beta$ -lactama de la ceftriaxona se une a las carboxipeptidasas y endopeptidasas en la membrana citoplasmática bacteriana. Estas enzimas están implicadas en la síntesis de la pared y división celular. Mediante la unión a estas enzimas, el resultado es la formación de las paredes celulares defectuosas y la muerte celular. La lisis bacteriana es la ruptura de la pared celular que va a producir la salida del material intracelular y se debe a la autolisinas (pequeñas aberturas en la pared bacteriana) por parte de las cefalosporinas de tercera generación como la ceftriaxona (figura 6). Al comportarse como bactericida su mecanismo es similar solo que en esta ocasión la ceftriaxona actúa inhibiendo en las enzimas carboxipeptidasas, endopeptidasas y transpeptidasas que participan en la síntesis de la pared celular al no contar con estas enzimas la bacteria comienza con una invaginación quedando envuelto en la membrana plasmática a este mecanismo se le conoce como fagocitosis, por último llega un macrófago (células del sistema inmune) lo envuelve y lo lleva para su eliminación (**Mendoza, 2008; Wolff, 2010**).



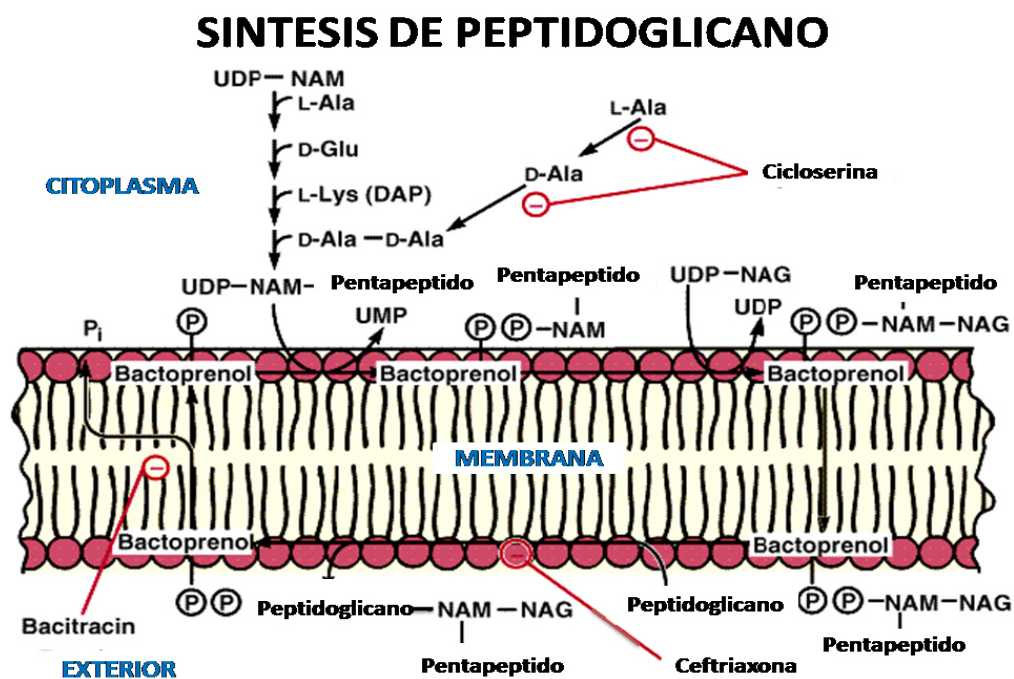
**Figura 4 Hidrolisis de la ceftriaxona.**

La péptidasa actúa en el carbonilo que sube sus pares de electrones al oxígeno, bajan los electrones por ser inestable, se une con la amina y se convierte en amina cuaternaria muy inestable por lo tanto se separa del carbonilo con sus pares de electrones y para llevarse esta síntesis es necesario una molécula de agua.



**Figura 5 Diferencias entre bacteria gram positiva y gram negativa.**

Las bacterias son microorganismos unicelulares procariotes que pueden causar enfermedades o beneficios en los seres vivos. Las bacterias gram positivas poseen una pared celular interna, enlace de peptidoglicano, no poseen una membrana externa y un espacio periplasmático, en la tinción de gram se tiñe de color azul, mientras que las bacterias gram negativas poseen una pared celular más compleja en comparación a la bacteria gram positiva como una pared celular interna, peptidoglicano, una bicapa lipídica externa, poseen una membrana externa y periplasmático, por la tinción de gram se tiñe de color rojo derivado de la pared celular de la bacteria (Rosenthaly cols., 2011).



**Figura 6 Síntesis en la pared celular de la bacteria a partir del peptidoglicano.**

La ceftriaxona actúa inhibiendo la síntesis en la unión de NAM (ácido N-acetil murámico), NAG (N-acetil glucosamina) y pentapéptido (L-Alanina, D-Glutamina, L-Lisina, D-Alanina) al péptidoglicano ya existente (Vázquez, 1986).

Los pasos de la síntesis del péptidoglicano son:

- Se sintetiza UDP-NAM (uridindifosfato) y UDP-NAG por separado.

- Para formar el esqueleto de la pared de la bacteria se tiene que unirse a través de enzimas L-Ala, D-Glu, L-Lys, D-Ala - D-Ala para formar el pentapéptido (pero el D-Ala – D-Ala se va a sintetizar a partir de una enzima llamado cicloserina que va a transformar de L-Ala a D-Ala para poderse unir al aminoácido).
- Al unirse UDP-NAM-Pentapéptido se activa a través de una molécula de fosfato que tiene el UDP y por lo tanto pasa hacer UMP (uridinmonofosfato).
- Se une a un transportador que se encuentra en toda la membrana llamado Bactoprenol que tiene una molécula de fosfato unido al transportador.
- Se activa UDP-NAG.
- Por lo tanto se une NAM-NAG-Pentapéptido-Bactoprenol y dos moléculas de fosfato.
- El transportador Bactoprenol atraviesa la membrana del interior al exterior de la célula bacteriana.
- Se desprende una molécula de fosfato y el transportador Bactoprenol y vuelven al interior de la membrana para seguir realizando la misma función.

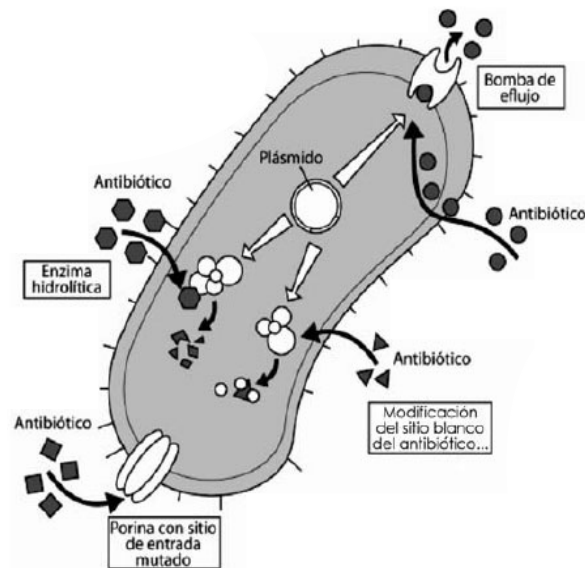
- El NAM-NAG-Pentapéptido ahora se va a unir al péptidoglicano ya preexistente a través de una enzima llamado transpéptidasa (en este paso actúa la ceftriaxona inhibiendo a la enzima transpéptidasa).
- Por último se forma NAM-NAG-Pentapéptido-Péptidoglicano que forma parte de la pared celular.

## 9.0 RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia bacteriana se define como la capacidad de desarrollar mecanismos de defensa de una bacteria ante un antibiótico al cual era vulnerable anteriormente. Entre los factores que pueden inducir este efecto son el uso inadecuado de los antibióticos en base a la dosis y el tiempo de exposición de acuerdo a la guía de prácticas clínicas o la ficha técnica del medicamento; un diagnóstico incorrecto, automedicación o el medio ambiente que rodea a la bacteria pueden favorecer el desarrollo de estos mecanismos de defensas (figura 7). Existen dos tipos de resistencia bacteriana la natural y la adquirida (**Nicolau, 2002**).

Resistencia natural: es aquella bacteria a la cual se ha modificado genéticamente por el mismo medio que las rodea y no debido al incremento o disminución del antibiótico.

Resistencia adquirida: aparece por cambios en el ADN (mutación) por un uso prolongado del fármaco o por la adquisición de éste a través de plásmidos (**Sussmann, 2011**).



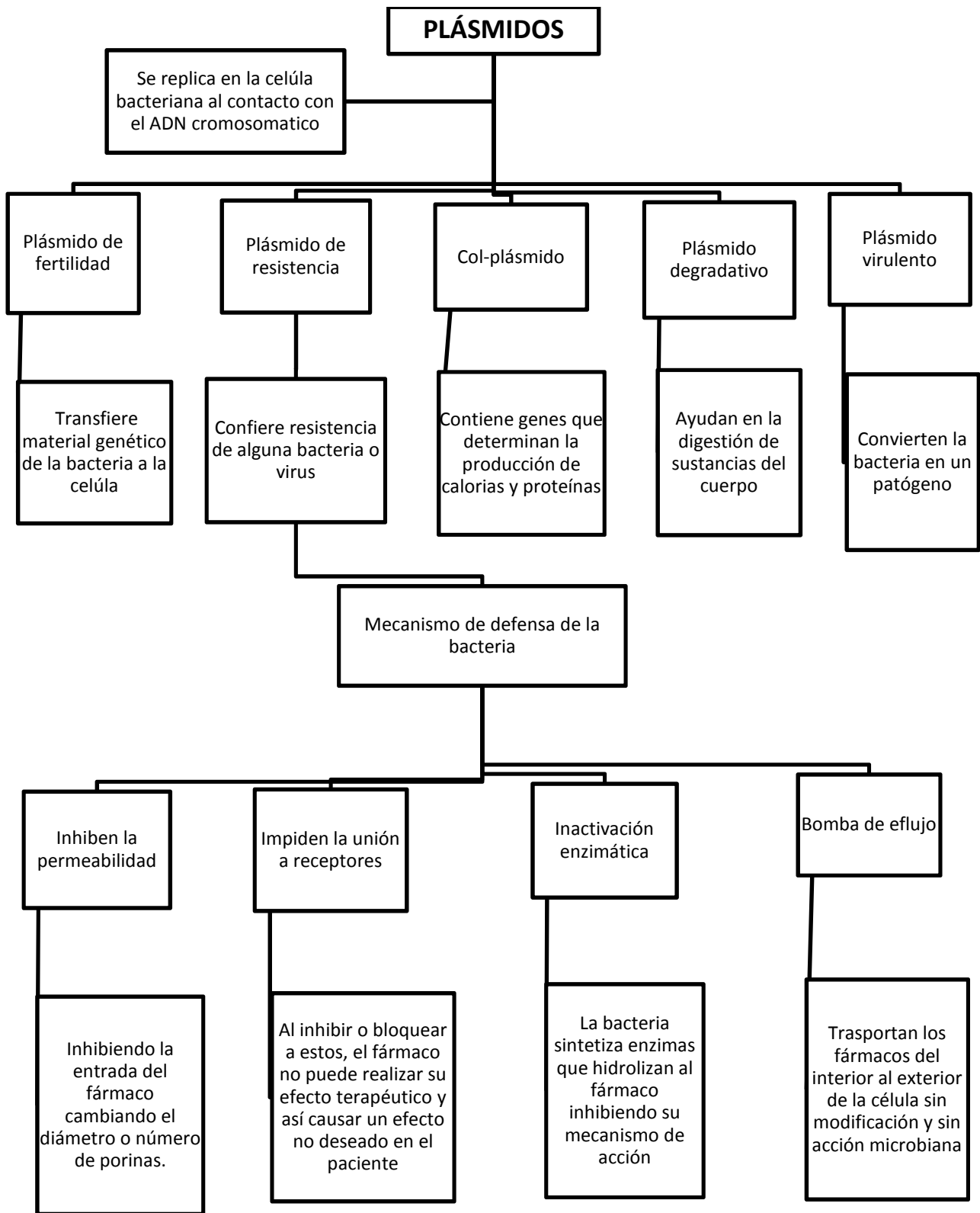
**Figura 7 Mecanismo de defensa de la bacteria.**

Los mecanismos de defensa que utiliza la bacteria contra la ceftriaxona pueden ser de dos tipos: por medio de una enzima hidrolítica, al formar β-lactamasas para inactivar el anillo β-lactámico de la ceftriaxona y el segundo es una bomba de eflujo que permite la entrada y salida del cualquier fármaco en la bacteria sin ninguna modificación.

Por otro lado, el sistema de defensa de resistencia a través de estructuras como los plásmidos que son moléculas de ADN de una célula bacteriana que constituyen el material genético extra cromosómico tiene la capacidad de incorporarse a otra célula bacteriana y replicarse por un proceso llamado conjugación, el cual transfiere el material genético generando genes de resistencia a antibióticos (Moreno, 2009).

**Tabla 7 Esquema de resistencia bacteriana.**

Se muestran los diferentes tipos de plásmidos existentes, realizando énfasis en el plásmido de resistencia o plásmido R, formando una doble hélice para poder unirse al material genético cuando estos plásmidos se unen al ADN pueden sintetizar proteínas e inactivar al fármaco (Sussmann, 2011).



## 10.0 ESTUDIOS PRE-CLÍNICOS Y CLÍNICOS DE LA CEFTRIAXONA EN LOS ÚLTIMOS AÑOS

A las cefalosporinas se les atribuyen varios beneficios para tratar infecciones bacterianas, como la gonorrea, meningitis por neumococo, influenza H y G-susceptibles e indicadas en neutropénicos febriles, entre las mencionadas anteriormente, ya que cubre una gran parte de bacterias que son resistentes a otra clase de antibióticos y en algunos casos, la ceftriaxona se ocupa como profiláctico. Al ser un fármaco que cubre la mayoría de las enfermedades bacteriológicas también tiene efectos indeseables en el paciente tanto hasta llevarlo a la muerte o perder alguna función de algún órgano.

En el año 2011 en la Universidad del Benha, Egipto se realizó un experimento para evaluar la nefrotoxicidad y las alteraciones bioquímicas que puede producir la ceftriaxona en ratas por administración intramuscular de 180 mg/Kg a un grupo de ratas y 360 mg/Kg a otro grupo. El estudio consistió en la aplicación de ceftriaxona por 5 días, donde se eligieron veintisiete ratas adultas macho Wistar. En el estudio dividieron a las ratas en tres grupos de nueve cada uno, al primer grupo se le administro solución salina por vía intramuscular y estos fueron el control ya los otros dos grupos de ratas fueron los problemas. Al grupo A se le administro ceftriaxona en dosis de 180mg/Kg y al grupo B se le administro el doble de dosis que al primer grupo que fueron de 360 mg/Kg, una dosis cada 24 horas/ 5 días. La conclusión del estudio fue que la ceftriaxona causa un efecto diurético que se podría explicar en base al aumento del flujo sanguíneo renal debido a la vasodilatación de la arteria renal causado por la liberación excesiva de calcio y disminución de la reabsorción tubular de agua debido a un daño tubular renal inducida por el fármaco **(Elsayed y cols., 2011)**.

En un estudio realizado en la Facultad de Farmacia y el servicio de Farmacología de la Universidad de Temple, Filadelfia, PA, EE.UU consistió en evaluar el efecto de la ceftriaxona (intraperitoneal 200 mg/Kg) en la hipertermia que causa la morfina en ratas. Donde se planteó una probable interacción de  $\beta$ -lactámicos con el receptor GLT 1 (EAAT2), lo que atribuye a una serie de

trastornos clínicos, incluyendo la esclerosis lateral amiotrófica, la neurotoxicidad, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, enfermedades del adulto de la motoneurona, la dependencia de opiáceos y abstinencia de opiáceo. En los resultados se demostró como la ceftriaxona bloquea los receptores NMDA que son los encargados de la apertura de los canales de calcio no selectivos, que actúan como plasticidad neuronal y de la memoria. El principal hallazgo de este estudio es que la ceftriaxona disminuye una proporción significativa de la hipertermia que se presenta al administrar morfina. A nivel hospitalario la hipertermia se utiliza para tratar el cáncer como complemento de la quimioterapia y la radioterapia para eliminar las células cancerígenas **(Rawls y cols., 2007)**.

En el mes de junio del año 2010, en Suecia se presenta otro caso referente a la ceftriaxona, pero ahora en base a la ineffectividad contra la indicación de su ficha técnica, algo muy preocupante ya que muchos médicos la utilizan de acuerdo a sus indicaciones médicas esperando obtener el efecto terapéutico deseado. El artículo fue publicado el 10 de Febrero del 2011 sobre el uso de la ceftriaxona como última opción en contra de la gonorrea faríngea que es ocasionado por la bacteria diplococo gram-negativa *Neisseria gonorrhoeae*. Concluyendo que la ceftriaxona fracasó ante la gonorrea como fármaco de última elección en las enfermedades bacterianas causadas por contacto sexual **(Golparian y cols., 2010)**.

El 19 de abril del 2012 se reporta un caso de neurotoxicidad por ceftriaxona en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional de Chungbuk de la Universidad en Corea del Sur, donde se trato de una mujer de 65 años con enfermedad renal crónica diagnosticada con glomerulonefritis membranosa idiopática presentando piuria y bacteriuria, para ello le indicaron ceftriaxona 2 g al día por vía intravenosa. El día 20 de la hospitalización su estado mental deterioro sin saber la razón ya que no tenía antecedentes de convulsiones, se realizó una hemodiálisis por 24 horas sin tener mejoramiento al día siguiente por medio de un electrocefalograma se observó la presencia de ataques convulsivos periódicamente. El día 22 de hospitalización se retiró la ceftriaxona, la paciente empezó a tener mejoría y el día 58 se dio de alta. Según las bibliografías que consultaron ya se habían presentado 6 casos de epilepsia causada por ceftriaxona y el mecanismo exacto no

está claro y según las investigaciones realizadas se debe al antagonismo competitivo a receptor GABA principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro, la inhibición de acción de GABA podría conducir a un bajo umbral neuronal y la subsiguiente excitación **(Bae y cols., 2012)**.

En el año 2012 en China publican un artículo de una investigación realizada por el área de Farmacoepidemiología sobre las reacciones adversas de la ceftriaxona durante el periodo enero 2002 a diciembre del 2009 obteniendo un total de diecisiete artículos revisados y 22 casos de reacciones fatales que causaron la muerte en ese mismo país, donde evaluaron la edad, sexo, patología, dosis, antecedentes alérgicos al fármaco y tiempo de exposición. Concluyeron que fue debido al uso inapropiado del medicamento y quizás a la mala calidad del mismo **(Yao y cols., 2012)**.

La ceftriaxona puede ser útil para el dolor postoperatorio de acuerdo al artículo publicado en junio del 2013, donde realizaron algunas investigaciones con roedores y muy pocas con humanos, al comparar la hipótesis de la analgesia de la ceftriaxona y la cefalozina, los umbrales de dolor se midieron 10 minutos antes de la administración y después de 4 a 6 horas posterior a su administración. Concluyendo que una sola dosis de ceftriaxona de 200 mg/Kg puede alcanzar el efecto de analgesia mientras que la cefalozina pasa hacer ineficaz y quizás se deriva de la interacción farmacológica entre la ceftriaxona y el receptor GLT 1 debido a la inhibición que causa el fármaco en los receptores de aminoácidos transportadores excitatorios en la unión del neurotransmisor glutamato a sus receptores **(Macaluso y cols., 2013)**.

En el año 2003 se publica un artículo referente al éxito de la ceftriaxona en el tratamiento de la neurosífilis que es tratado con penicilina y doxiciclina de primera elección. Un paciente masculino de 61 años de edad que había servido en la fuerza armada en el extranjero con antecedentes de disfasia expresiva, hemiparesia y delirios de persecuciones es ingresado al hospital, donde le administraron una dosis de prueba de 50 mg de ceftriaxona por vía intravenosa con disponibilidad de reanimación, se inició un tratamiento con prednisolona de 10 mg tres veces al día durante 24 horas antes y 48 horas después de comenzar el tratamiento debido al riesgo de una reacción de

Jarisch-Herxheimer (reacción febril de tipo agudo que viene acompañada por escalofríos, fiebre, malestar general, náuseas, dolor de cabeza, mialgia, artralgia) recibió ceftriaxona de 1 g una vez al día por 14 días (3 días por vía intravenosa y 11 días por vía intramuscular). Concluyendo que la ceftriaxona tiene una buena penetración en el sistema nervioso central alcanzando niveles por encima de la concentración mínima inhibitoria y puede ser una alternativa útil contra el tratamiento tardío de sífilis y VIH (**Shann y cols., 2003**).

En el año 2009 en Irán se publica un artículo referente a las reacciones adversas de la ceftriaxona durante un periodo de 10 años recabado por el área de farmacovigilancia del mismo país, para identificar medidas preventivas y reducir efectos adversos de la ceftriaxona. Los eventos fueron recabados durante el periodo 1998 a 2009 y clasificados de acuerdo a la función demográfica de los pacientes y antecedentes de reacciones alérgicas a los antibióticos, donde evaluaron órganos-sistemas y reacciones adversas de acuerdo a la escala de la OMS. Se obtuvieron un total de 20,877 informes de los cuales 1,205 están relacionadas con ceftriaxona; 357 informes se clasificaron como graves de los cuales 116 pacientes tenían una historia previa de reacción adversa al fármaco. Concluyeron que se debió a una rápida administración intravenosa del fármaco, un uso inadecuado y reacciones alérgicas previas en los pacientes (**Shalviri y cols., 2009**).

La resistencia a cefalosporinas de tercera generación es un problema muy grave en el mundo ya que son utilizados como fármacos de última elección frente a patologías bacterianas graves. En un artículo publicado en el año 2012 por la European Association for the Study of Liver, realizaron un estudio retrospectivo de los episodios de peritonitis bacteriana en sangre, donde se clasificaron de acuerdo al lugar de adquisición: comunidad, asistencia sanitaria y nosocomial. Se obtuvieron un total de 256 episodios de peritonitis bacteriana donde fueron analizados en 200 pacientes, de los cuales un 34.6 % fue adquirido en comunidad, 38.6 % en asistencia sanitaria y 26.8 % fueron nosocomiales. La resistencia bacteriana que se produjo fue de aproximadamente 21.5 % en asistencia sanitaria, 40.9 % en nosocomiales, derivado del uso previo de cefalosporinas en patologías como diabetes mellitus, hemorragia digestiva alta y la adquisición nosocomial de

bacterias patógenas. Concluyeron que el riesgo de resistencia en la peritonitis bacteriana a cefalosporinas de tercera generación fueron altas en los nosocomios y tuvieron un efecto significativo en la mortalidad de algunos pacientes (**Ariza y cols., 2012**).

## **11.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La administración de ceftriaxona genérica en dosis de 1 g por vía intravenosa en un hospital privado de la ciudad de Puebla es utilizado como tratamiento profiláctico por su amplio espectro bacteriano ante cualquier patología, aunque en algunos casos no tenga ninguna relación bacteriana. Su aplicación errónea o inadecuada puede conllevar a que las cepas bacterianas agudicen el cuadro clínico del paciente complicando su diagnóstico oportuno. No obstante, la aparición de reacciones adversas al medicamento (RAM), problemas relacionados con el medicamento (PRM) y errores de medicación (EM) derivado de la combinación con fármacos previos auto-administrados por el paciente es una de las principales causas de fallas en el diagnóstico oportuno y la idoneidad en la prescripción de fármacos.

## **12.0 JUSTIFICACIÓN**

La resistencia bacteriana es un problema muy grave en la sociedad debido a que la bacteria está mutando, por consiguiente el antibiótico suele ser ineficaz. En ocasiones los tratamientos son administrados en periodos cortos por consecuencia, no garantiza que la bacteria se elimine por completo y en administraciones prolongadas se presentan efectos indeseables en el paciente como daño hepático y renal, entre otros. Es por ello que se deben revisar los protocolos en el diagnóstico y emisión de un tratamiento por parte del grupo de salud conformado por el médico, farmacéutico y

enfermera en la selección, dosificación, administración y seguimiento ante patologías tipificadas como bacterianas.

### **13.0 HIPÓTESIS**

Existe un uso adecuado de la ceftriaxona como tratamiento profiláctico en presentación de un 1 g por vía intravenosa en un hospital privado de la ciudad de Puebla.

### **14.0 OBJETIVO**

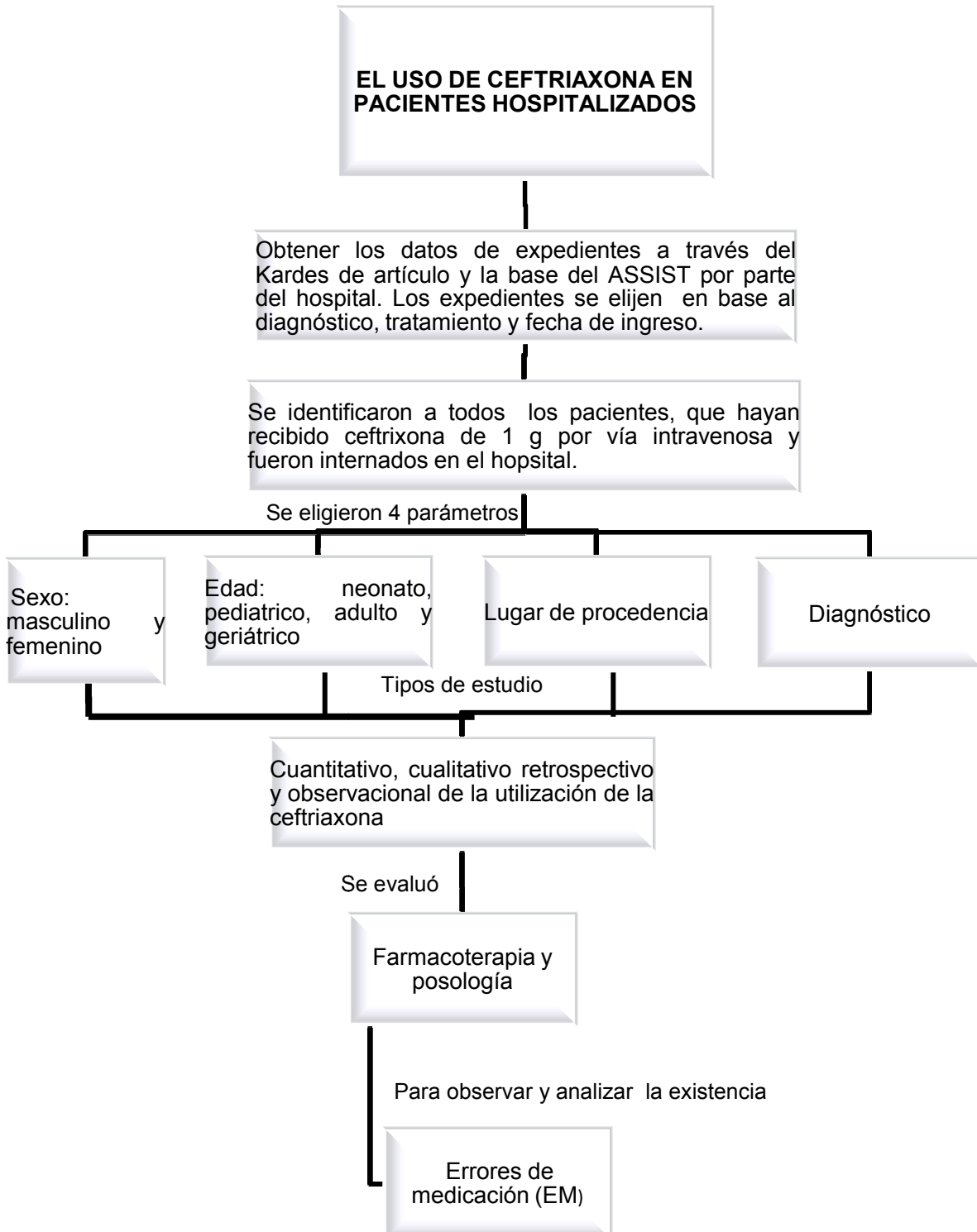
Evaluar la utilización racional o irracional de acuerdo a la farmacoterapia de la ceftriaxona en pacientes hospitalizados como tratamiento profiláctico.

#### **14.1 Objetivos particulares**

- Se emite un juicio desde el punto de vista Farmacéutico de acuerdo a los resultados obtenidos en el uso racional o irracional de la ceftriaxona.
- Se clasifico en base a los parámetros fármacoepidemiológicos la administración de ceftriaxona por: Localidad (lugar de procedencia del paciente), Tipo de patología a tratar (diagnóstico), Sexo y Edad. Esto nos permite formular predicciones sobre pacientes concretos partiendo del método científico y de la evidencia existente a nivel farmacológico; generando predicciones más exactas sobre el uso del fármaco creando una base sólida

para la toma de decisiones fármaco-clínicas permitiéndonos dejar de lado prácticas basadas únicamente en la experiencia que pudieran resultar dañinas para los pacientes.

## 15.0 DIAGRAMA DE TRABAJO



## 16.0 METODOLOGÍA

1. Se Identifico pacientes a partir del programa ASSIST luego a kardex de artículo, donde se obtuvo el día de hospitalización y que hayan recibido ceftriaxona de 1 g genérica por vía intravenosa.
2. En el área de servicio médico y estadístico se buscaron los expedientes de acuerdo a la fecha de entrada del paciente.
3. Se creó un formato donde se detallo los datos que se utilizaron para el estudio (tabla 5).
4. Se revisaron los expedientes durante el periodo enero del 2012 a diciembre del 2013 en pacientes hospitalizados que hayan recibido ceftriaxona.
5. Criterios de inclusión. Se considerando a todos aquellos pacientes que fueron internados en el hospital y recibieron ceftriaxona inyectable de 1 g genérica por vía intravenosa en el periodo anteriormente mencionado, sin basarse en el diagnóstico de entrada, solo en el fármaco.
6. Criterios de exclusión. No se incluyen a los pacientes de cirugía ambulatoria, consulta externa y aquellos con información insuficiente respecto al diagnóstico.
7. Criterios de eliminación. Los pacientes que fallecieron durante la hospitalización.
8. De todos los expedientes revisados, se realizó una lista donde se obtuvo la información sobre las patologías más comunes, para conocer el uso de ceftriaxona.

9. De los diagnósticos revisados se clasifico el tipo de población en base a la edad, sexo y área geográfica (lugar de procedencia de los pacientes).
  
10. Se revisaron las indicaciones médicas referente a la ceftriaxona en pacientes hospitalizados.
  
11. Se realizaron graficas y análisis estadístico donde se compararon el porcentaje de utilización de ceftriaxona durante el periodo enero 2012 y diciembre 2013 ante el tipo de patologías en las que se emitió el antibiótico.

**Tabla 8 Recopilación de información de los expedientes.**

Las casillas se marcaron con una X y se lleno a mano las columnas como indicación médica, dosis, días de estancia, lugar de procedencia y diagnostico dependiendo del expediente evaluado.

M: Masculino		F: Femenino		N: Neonatal		P: Pediátrico				A: Adulto		G: Geriátrico			
SEXO		INDICACIÓN MÉDICA		DOSIS G		DÍAS DE ESTANCIA		EDAD				LUGAR DE PROCEDENCIA		DIAGNÓSTICO	
M	F			C/C	HOSP	N	P	A	G	Estado/ Municipio	INGRESO	EGRESO			

- Neonatal (desde su nacimiento a 11 meses)
- Pediátrico (después de 1 año a 17 años)
- Adulto (mayores de 18 años a 59 años)
- Geriátrico (después de los 60 años en adelante)

## **16.1 Análisis estadístico**

Se realizó gráficas de pastel cualitativo en base a la proporción del factor a estudiar y se realizó prueba de ANOVA de 1 vía con una prueba pos hoc tukey, los valores corresponderán al promedio  $\pm$  EEM obtenidos de las poblaciones estableciendo la significancia a una  $p < 0.05$  usando el programa GraphPad5.0.

## **17.0 RESULTADOS**

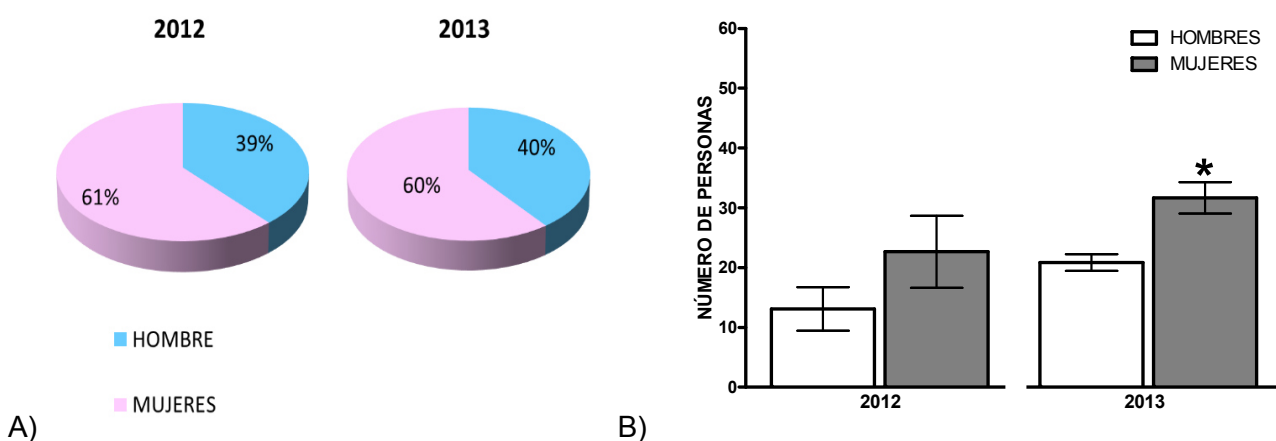
La epidemiología es la ciencia que nos ayuda a deducir información referente a patologías más comunes en la sociedad, de forma en que los últimos años se han incorporado otras disciplinas como la farmacoeconomía que es la ciencia que se dedica a la evaluación económica de los medicamento, cuyo fin es la selección de criterios que ayuden al paciente a mejorar su salud y al hospital. El objetivo de la epidemiología es analizar la información de salud de una población con el fin de hacer posibles intervenciones en la toma de decisiones erróneas, con la finalidad de mejorar el estado de salud de cada comunidad.

La epidemiología clínica permite optimizar el uso de los recursos clínicos en la atención en pacientes, al seleccionar mejor los medicamentos, las pruebas de diagnósticos y resultados más objetivos, las determinantes y efectos de las decisiones clínicas, Spritzer (1937-2006) en 1988 define como “el estudio de los determinantes y de los efectos de las decisiones clínicas” consiste en una forma de aplicar el método epidemiológico a la población y centrar el punto de observación en la atención clínica, para examinar los efectos positivos o negativos de cada medicamento.

Para el farmacéutico clínico o de hospital los conocimientos de epidemiología, farmacoeconomía y farmacovigilancia son necesarios para interpretar conocimientos científicos en la literatura sobre problemas relacionados con medicamentos y desarrollar actividades sanitarias.

El objetivo de esta tesis fue proporcionar información básica de farmacoepidemiología, al centrarnos al estudio de utilización de medicamentos. En este sentido se hizo especial énfasis en los estudios de utilización de la ceftriaxona, por la relevancia práctica que tienen para los Servicios de Farmacia hospitalaria en el sector privado.

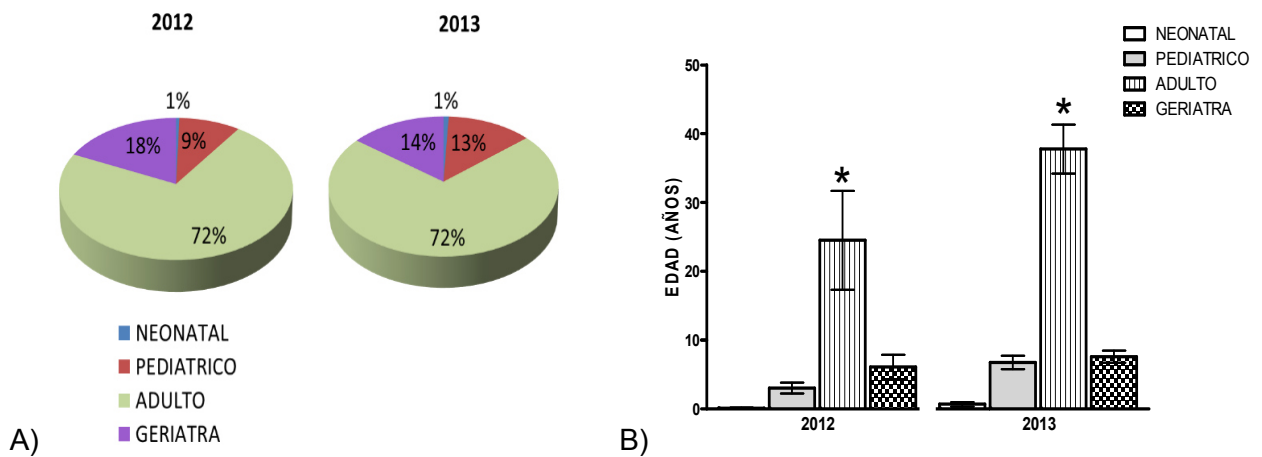
Unos de los aspectos que nos interesaron en este trabajo es conocer la frecuencia en la prescripción de la ceftriaxona en base a diferentes variantes.



**Figura 8 Frecuencia en base al sexo.**

Se muestra en la figura 8. A) Porcentaje de individuos masculinos y femeninos que ingresaron al hospital por alguna patología o diagnóstico que requería su internamiento, B) Número de personas a las que se les prescribió ceftriaxona en el año 2012 y 2013. Se muestra un aumento significativo de mujeres diagnosticadas con respecto a los hombres del año 2013. Los valores representan  $\pm$ EEM. Análisis estadístico t-estudent \* $p < 0.05$ .

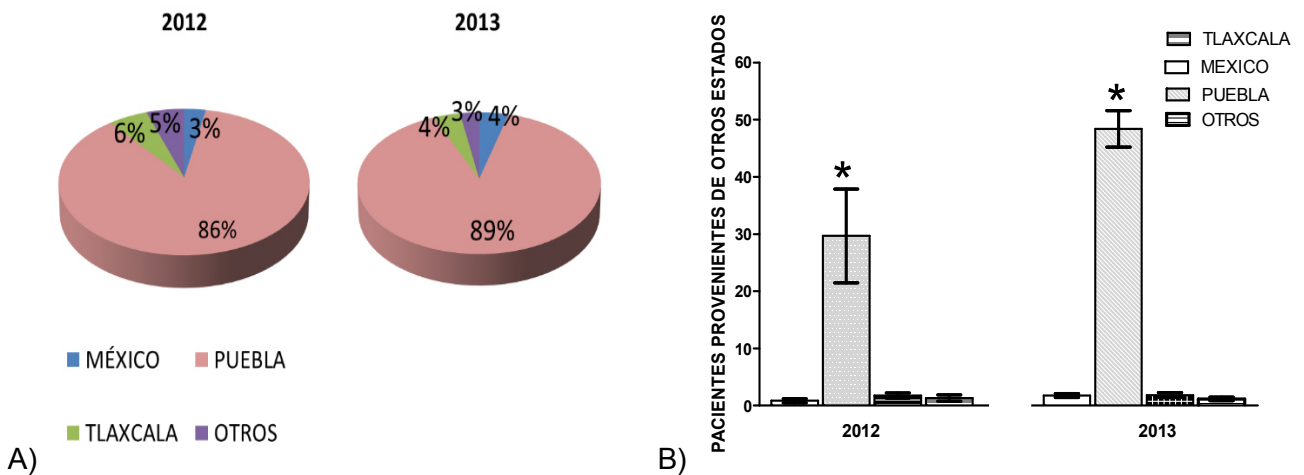
Clasificación de pacientes en base a la edad durante el periodo estudiado obteniendo la siguiente prevalencia ver figura 9.



**Figura 9 Clasificación de pacientes internados en base a la edad.**

A) Porcentaje de asistencia al hospital en base a la edad del paciente categorizándose en neonatal, pediátrico, adulto y geriátrico, B) La edad adulta predomina en la prescripción de ceftriaxona significativamente en el año 2012 y 2013 con respecto a las otras edades. Los datos representan  $\pm$  EEM. Análisis estadístico ANOVA de 1 vía, pos hoc Tukey \*  $p < 0.05$ .

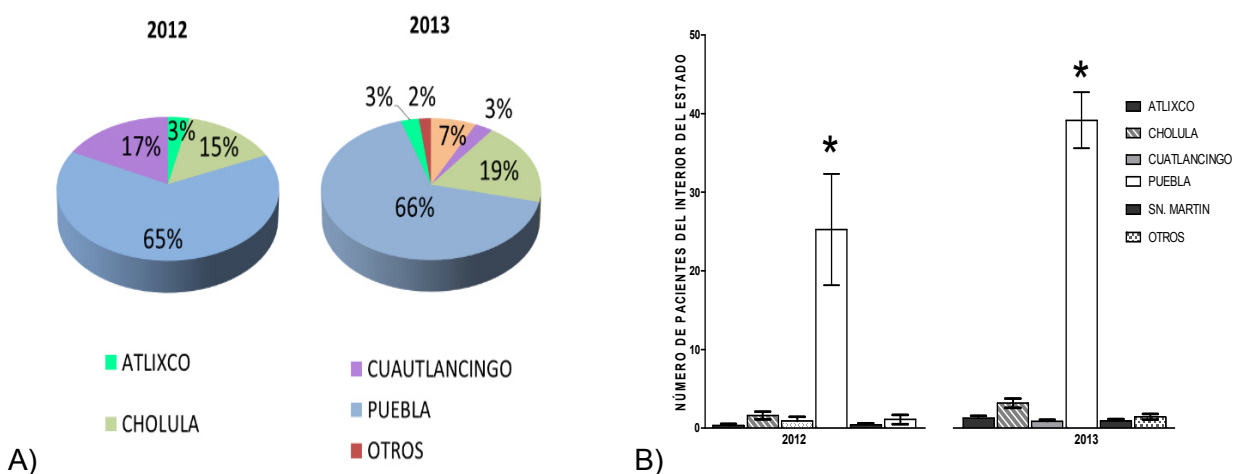
Frecuencias de visitas de pacientes del estado de Puebla y de otros estados que convergente en él para el diagnóstico de patologías transitorias ver Fig 10.



**Figura 10 Pacientes de otros estados que visitan el hospital para tratamiento.**

A) Porcentaje de frecuencias de pacientes de estados aledaños, B) El número de pacientes que más asisten son provenientes del estado de Puebla y en menor número de estado que México y Tlaxcala. Los valores representan  $\pm$  EEM. Análisis estadístico ANOVA de 1 vía \*  $p < 0.05$ .

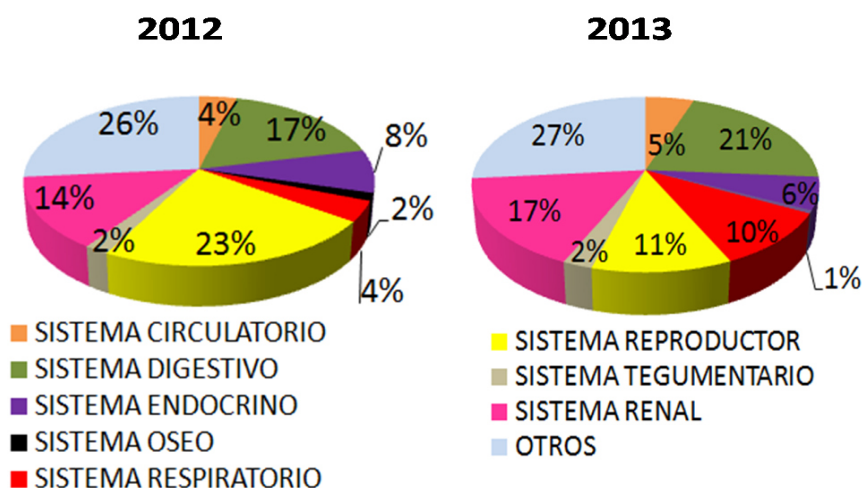
Frecuencias de visitas de pacientes provenientes de la zona metropolitana de Puebla que ingresan al hospital para recibir tratamiento ver Fig11.



**Figura 11 Pacientes provenientes del interior del municipio.**

A) Porcentaje de la afluencia de pacientes del interior del estado ocupando como primer lugar los residentes de Puebla, B) Pacientes del municipio de Puebla son significativamente más frecuentes en comparación de otros municipio en el años 2012 y 2013. Los valores representan  $\pm$ EEM. Análisis estadísticos ANOVA de 1 vía pos hoc Tukey \*  $p < 0.05$ .

En los aspectos observados en la idoneidad del antibiótico la tipificación sobre los sistemas afectados y tratados con la ceftriaxona son poco coherentes en el diagnóstico ver fig. 12.



**Figura 12 Uso de la ceftriaxona en pacientes clasificados de acuerdo a su diagnóstico de ingreso.**

En estos dos años evaluados este fármaco se ha ocupado en patologías algunas no relacionadas con su ficha técnica, las clasificamos para una mejor descripción por sistema fisiológico afectado. En el año 2012 prevalecen afectaciones en sistemas como reproductor, digestivo y renal, en el grupo de otros se incluyen patologías a las cuales no se relaciona con implicaciones bacterianas. Una prevaecía semejante se observa en el 2013 en el grupo de otros.

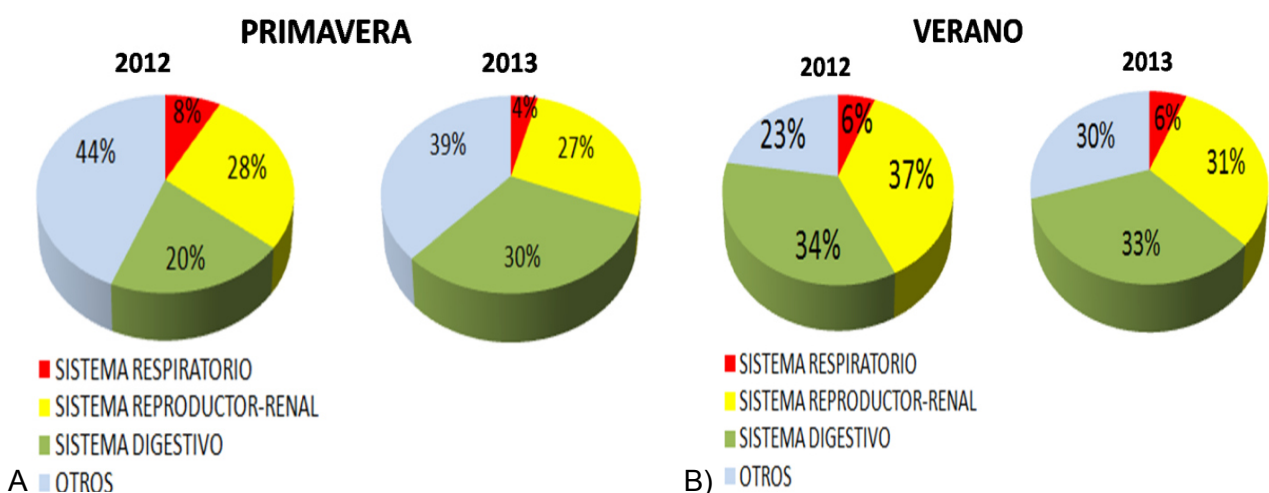
Sistema respiratorio	Bronquitis aguda, Epiglotitis, Laringitis, Amigdalitis, EPOC, Bronquialitis, Derrame pleural.
Sistema digestivo	Shigelosis, Salmonelosis, Fiebre tifoidea, Cólera, Infecciones por <i>Escherichia coli</i> , Campilobacteriosis, Leptospirosis.
Sistema reproductor	Clamidia, Gonorrea, Hepatitis B, Hepatitis C, Herpes genital, Sifilis, Tricomoniasis, Vaginosis bacteriana.

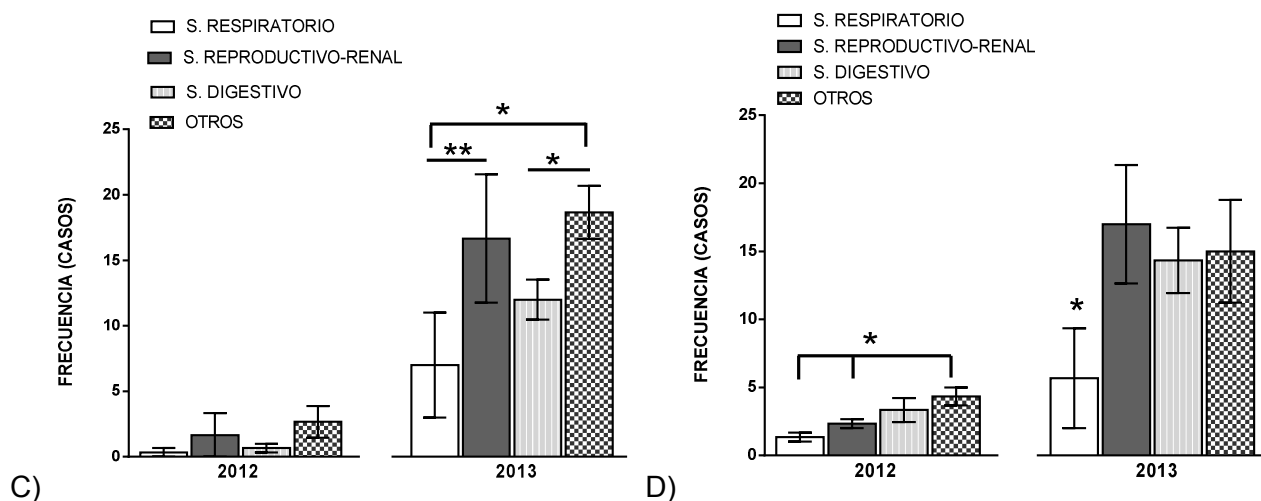
Sistema renal	Pielonefritis, Uretritis, Cistitis, Prostatitis, Bacteriuria.
Sistema tegumentario	Impetigo, Miositis, Gangrena, Fasciitis.
Sistema circulatorio	Bacteremia, Endocarditis infecciosa, Sepsis.
Sistema óseo	Osteomielitis.
Sistema endocrino	Inflamación de las glándulas suprarrenales, Hipertiroidismo.
Otros	Edema cerebral, Lesión de menisco, Fractura de hueso, Esguince cervical, Probable cáncer de mama, Hernia discal.

**Tabla 9 Patologías por sistemas que combate la ceftriaxona.**

La ceftriaxona actúa sobre patologías bacterianas del sistema reproductor, renal, digestivo, respiratorio, tegumentario. En el sistema circulatorio endocrino y óseo es muy raro encontrar bacterias solo se debería por algún sistema externo pero sería fatal al paciente.

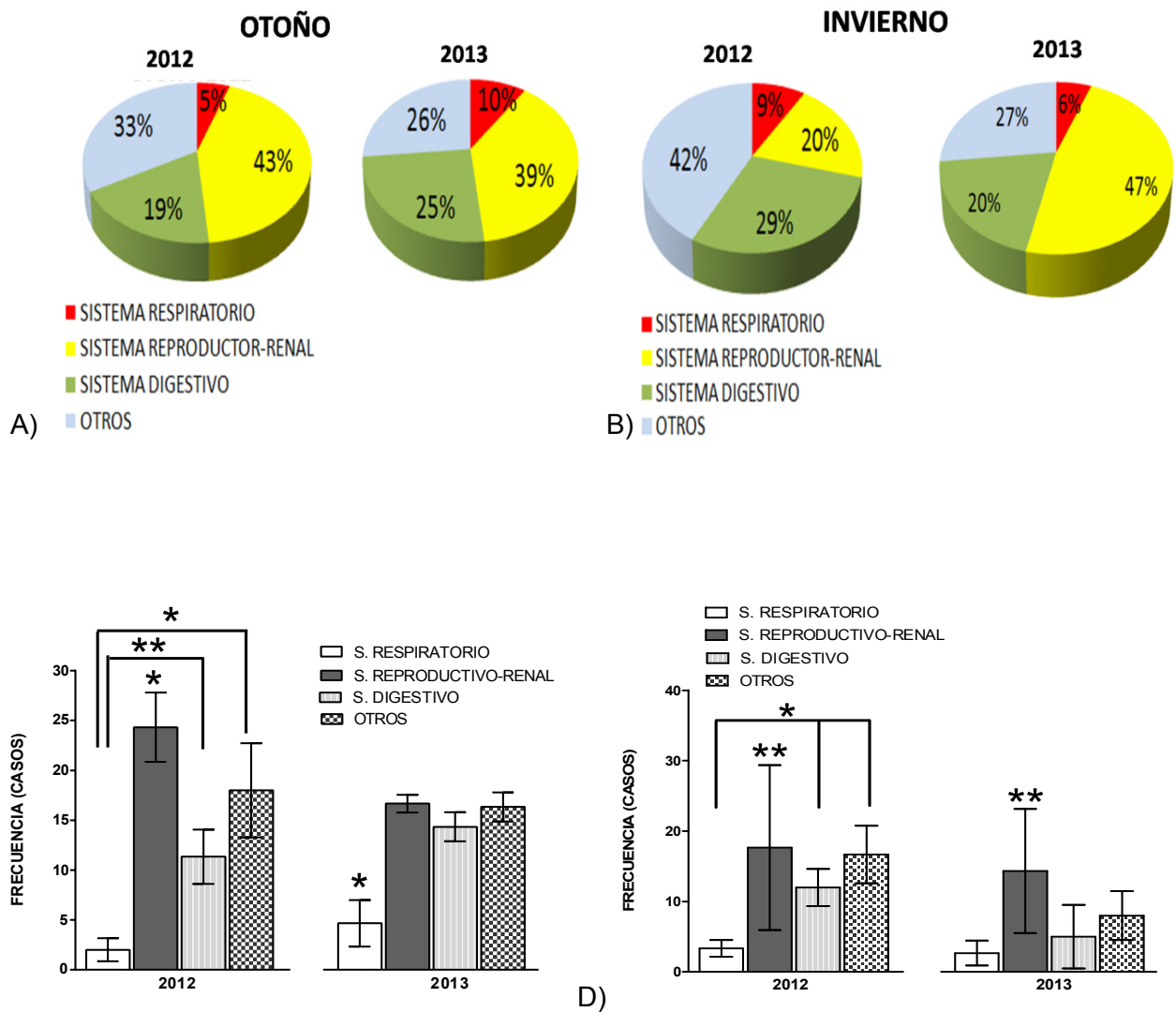
La descripción farmacoepidemiológica nos permite reconocer el incremento de patologías relacionadas a los sistemas fisiológicos afectados en relación a la estación del año.





**Figura 13 Frecuencia de patologías en la estación de primavera y verano.**

A) En el periodo primavera las patologías que más predominaron fueron el grupo de otros, en segundo lugar el digestivos y en tercer lugar el sistema reproductor-renal. Mostrando que el uso de antibiótico se utiliza en una amplia variedad de patologías que no tienen ninguna relación bacteriana, B) En el periodo de verano predomina el sistema digestivo en segundo lugar el reproductor renal y en tercero el grupo de otros para ambos años, C) La relación existente entre los sistemas afectados es semejante en ambos años debido que incrementa las enfermedades digestivas causadas por microorganismo presentes en alimentos causado por el clima presente en esta estación del año, se analizaron 16 casos totales en el año 2012 y 163 casos totales en 2013 durante la primavera, D) En el año 2013 se incrementó el número de casos de patologías referidos a estos sistemas, con un total de 34 casos analizados en el 2012 y 156 casos totales en el 2013 durante el verano. Los valores representan  $\pm$  EEM. Análisis estadístico ANOVA de 1 vía pos hoc Tukey \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .



**Figura 14 Frecuencia de patologías en la estación de otoño e invierno.**

A) La relación en base al porcentaje de casos entre ambos años se mantiene, predominando el sistema reproductivo-renal en otoño, B) En la estación de invierno es notable el incremento de patologías relacionadas a enfermedades respiratorias en el 2012 y digestivas en el 2013, C) Durante el 2012 el número de casos presentan una variabilidad evidente con respecto al 2013 predominado afectaciones el sistema reproductivo renal, digestivo y otros, se analizaron un total de 167 durante el 2012 y 156 en el año 2013, D) Se denota un incremento en patologías del sistema reproductivo-renal con respecto a los otros sistemas, se analizaron un total de 149 durante el 2012 y 90 en el 2013. Los valores representan  $\pm$  EEM. Análisis estadístico ANOVA de 1 vía \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

## 18.0 DISCUSIÓN

El medicamento dentro de un contexto socio-cultural y sanitario es un recurso terapéutico y es un agente capaz de producir iatrogenia (que a pesar de haber sido realizado debidamente no se ha conseguido la recuperación de la salud del paciente) y un indicador socio-sanitario. La investigación sobre la eficacia de los medicamentos, mediante los ensayos clínicos, ha crecido mucho en los últimos años. Sin embargo, las condiciones de los ensayos clínicos no corresponden exactamente a la práctica habitual, porque las poblaciones incluidas en los primeros no son necesariamente representativas de la población que recibe el fármaco una vez comercializado y porque las condiciones en las que se realizan estos estudios no son las mismas que las habituales.

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) tienen por objeto examinar en qué grado se pueden transferir a la práctica habitual los conocimientos adquiridos en los ensayos clínicos. También son una forma de auditoría terapéutica, cuyo fin es identificar áreas de intervención informativa, educativa o de otro tipo, para mejorar la calidad de la terapéutica en la práctica clínica **(Laporte y cols., 1993)**.

Centramos nuestra atención en realizar un estudio cualitativo que nos permitiera no solo describir el uso de un medicamento en un ámbito determinado, sino identificar los factores relacionados con dicho uso, de manera que es un paso más respecto a los estudios de consumo, a efecto de contrastar la hipótesis.

Consideramos a nuestra investigación bajo el concepto de prescripción-indicación y de indicación-prescripción. Este estudio nos permite profundizar en un potencial problema detectado y conocer algunas de las razones de la prescripción de fármacos. En ellos se parte de una patología o indicación (indicación-prescripción) y se identificaron las prescripciones asociadas a la misma, o bien partimos de un fármaco o grupo de fármacos (prescripción-indicación) y analizamos las indicaciones para la cual es utilizada la ceftriaxona.

Diseñamos el estudio de manera retrospectiva, mediante la revisión de historias clínicas o de las historias farmacoterapéuticas obtenidas de los registros informatizados en un sistema de dosis unitaria en la mayoría de los casos 1 g de ceftriaxona por vía intravenosa, donde se incluyen los pacientes no ambulatorios que recibieron el fármaco como dosis única o un tratamiento de más de un día, en pacientes neonatales, pediátricos, adultos y geriátricos, excluyendo a aquellos pacientes que ingresaron a consulta externa o cirugía ambulatoria y aquellos pacientes que fallecieron en el hospital.

Prospectivo, mediante el seguimiento de un corte de pacientes con una patología determinada o la detección en tiempo real de todas las prescripciones de ceftriaxona. Este diseño nos permitió, analizar otros factores relacionados con el uso de la cefalosporina (por ejemplo, seguimiento de las indicaciones de medicación por parte de los pacientes), pero son escasas las circunstancias en la que se les realizó este seguimiento para poder realizar intervenciones oportunas que aumentaran los beneficios de la utilización de este antibiótico por ser un estudio retrospectivo; esto quiere decir, que son pacientes que estuvieron internados meses antes y que ya fueron dados de alta (por ejemplo, sugerencias sobre la selección o la posología del fármaco y evaluación del impacto de patología).

Los objetivos de estos estudios pueden estar dirigidos a aspectos concretos, como la evaluación del cumplimiento de la prescripción por parte de los pacientes, a la detección de errores de medicación en todas sus vertientes, o a la detección de problemas relacionados con la medicación en un contexto de atención farmacéutica (**Tognoni, 1983**).

Sin embargo lo que denotamos en este hospital privado de la ciudad de Puebla es la desatención con problemas relacionados con el uso masivo de este antibiótico con la posible aparición de reacciones adversas y de resistencia bacteriana; las consecuencias de un uso incorrecto de este antibiótico puede ser el fracaso terapéutico desde un inicio, generar multirresistencia, toxicidad y recaída de la infección. Aunque, las cefalosporinas son la más grande y diversa familia debido a su amplio espectro bacteriano por lo mismo son muy utilizados en los hospitales.

En las últimas décadas, ha habido un consumo mayor de antibióticos cada vez mayor en todo el mundo, más de la mitad de los medicamentos utilizados en México se prescriben de forma inapropiada y la mitad de los pacientes no siguen las indicaciones del médico según lo que informa la OMS. Se estima que el 50 % de antibióticos son utilizados en humanos de los cuales el 80 % se utilizan en la comunidad y el 20-50 % de estos son innecesarios **(OMS, 2014)**.

El uso irracional de los antibióticos ha provocado un aumento de personas enfermas en un lugar y tiempo determinado (morbilidad) que puede conllevar a la mortalidad debida por alguna patología determinada, así como un incremento en costos de operación como la polifarmacia. No obstante, la ceftriaxona ha provocado resistencia en algunas bacterias y con ello su ineficacia, debido a errores de medicación, días de tratamientos muy cortos comparados con la literatura sobre el medicamento, poli-fármacos, uso excesivo de antibiótico, auto medicación y diagnósticos que no son de origen bacteriano como se muestra en las tablas recopiladas del hospital. Entre otros factores están los asociados con el paciente como pueden ser la falta de conocimiento sobre el diagnóstico, confusión entre medicamentos similares, confusión por abreviaturas, errores del propio etiquetado del medicamento, duración excesiva del tratamiento, cantidad excesiva del fármaco, vía de administración incorrecta, interpretación errónea de la receta médica y medicamentos que necesitan que se dispensen con receta médica **(Mestanza y cols., 1992)**.

Por otro lado, la OMS propone la creación de organismos nacionales que se dediquen a supervisar el uso correcto de los medicamentos, creación de comités hospitalarios como el de farmacovigilancia y el COFAT (comité de farmacia hospitalaria y terapéutica) y capacitación a los responsables de farmacia **(OMS, 2014)**, pero en la práctica en México pareciese que no existen. Asimismo se debe retomar una postura disciplinada en la aplicación correcta del uso racional, se tiene que plantear algunas preguntas como ¿el antibiótico es necesario?, ¿es la mejor opción?, ¿cuáles son las dosis, frecuencia y duración correcta del antibiótico? ¿qué tipo de patología se trata?.

Consideramos que estos problemas se deben a la falta de auditorías terapéuticas. Este instrumento mejora el uso de los fármacos en cualquier ámbito asistencial, cuyos elementos esenciales son: definición precisa del problema potencial detectado a partir de estudios descriptivos o analíticos previos. Establecimiento previo de los criterios de uso correcto de los fármacos a analizar (indicación, posología, duración del tratamiento) o de la patología a estudiar (guías de práctica clínica y protocolos de tratamiento).

Determinación del grado de coincidencia de uso real de los fármacos objeto del estudio y las definidas previamente como correctas o del grado de adecuación del perfil farmacoterapéutico de los pacientes que presentan determinada patología a las recomendaciones de tratamiento de la misma.

Es muy útil en este tipo de estudios implicar a los prescriptores en su diseño y realización ya que de esta forma estaremos planteando directamente una estrategia de intervención educativa. Es importante la aplicación de criterios de priorización a la hora de seleccionar los fármacos y las patologías objeto de auditoría, para que de su realización puedan derivarse consecuencias relevantes respecto a la mejora de la calidad del uso de los medicamentos **(Altimiras y cols., 1992)**.

## **19.0 CONCLUSIÓN**

Consideramos que el uso de ceftriaxona en un hospital privado del estado de Puebla incurre en el error clínico de la medicación asociado a la prescripción de dosis incorrectas, tratamientos cortos, diagnósticos no asociados con el efecto terapéutico del medicamento y falta de seguimiento farmacoterapéutico. Exhortamos a la realización de protocolos en la elección de antibióticos en aquellas patologías que se consideran como bacterianas, la aplicación de guías de práctica clínica vigentes por secretaria de salud, así como la implementación de un área de farmacovigilancia como

lo establece la NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia, realizar estudios de utilización de otros medicamentos por parte de la farmacia para observar el uso correcto de los medicamentos y proponer otras actividades dentro del hospital como puede ser la atención farmacéutica, conciliación de medicamentos y gestión de medicamentos a los pacientes y personal del hospital por parte de farmacéuticos para disminuir los errores de medicación.

En base a los parámetros evaluados solo el diagnóstico de la patología lo podemos correlacionar con un uso irracional del medicamento debido a que la mayoría de casos estudiados recibieron dosis únicas, los reportes se encuentran incompletos, no se anexan reacciones adversas al medicamento (RAM) y problemas relacionados con el medicamento (PRM). Lo que podría derivar en un considerable gasto para el hospital en prescripciones erróneas.

## 20.0 BIBLIOGRAFÍA

- Altimiras J, Duque A, Pastor E. (1992). Use of ranitidine in prophylaxis of gastroduodenal damage. Pharmacological epidemiological approach to improve drug therapy. 1, 1 - 10.
- Andraca Perera R. & Rodríguez Gil E. & Fundora Santana A. (2001). Cefalosporinas. Farmacodivulgacion. 35, 219 - 224.
- Ariza X. & Castellote J. & Tamayo J. & Girbau A. (2012). Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. Journal of Hepatology. 56, 825 - 832.
- Arthur J. Atkinson Jr. (2007). Principles of clinical Pharmacology. Introduction to clinical pharmacology. 1, 1 - 5.
- Bae K. & Moon S. & Park W. (2012). Ceftriaxone-Induced Neurotoxicity: Case Report, Pharmacokinetic Considerations, and Literature Review. Chungbuk National University. 27, 1120 - 1123.
- Berkowitz F. (1995). Third generation cephalosporin resistant gram negative bacilli in the feces of hospitalized children. 14, 97 - 100.
- Campos C. & Cuadra T. & Rodríguez G. & Fernández J. (2007). Penicillin and cephalosporin production: a historical perspective. Revista latinoamericana de microbiología. 49, 88 - 98.
- Cordies L. & Machado A. & Hamilton M. (1998). Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. Acta Médica. Mexico. 8, 13 - 27.
- Currie C. (2001). Community of ants, fungi, and bacteria: a multilateral approach to studying symbiosis. Annu Review. Microbiology. 55, 357 - 380.
- Elkomy A. & Aboubakr. M. (2011). Evaluation of Ceftriaxone Nephrotoxicity in Albino Rats. Antimicrob Agents Chemothe. 5, 153 - 163.
- Elsayed M. & Elkomy A. & Aboubakr M. (2007). Evaluation of ceftriaxone Nephrotoxicity in albino rats.

- Department of pharmacology Benha University, Egypt, 5. 153 - 163.
- Faridah M. (1997). The Evolution of Resistance to Cephalosporins. Department of Medical Microbiology, Faculty of Medical the University of Chicago. 24 N, 487 - 493.
- Francisco Mestanza & Oscar Pamo (1992). Estudio muestra del consumo de medicamentos y automedicación en lima metropolitana .revista médica herediana. 3, 1 - 10.
- Fruciano E. (2002). Giuseppe Brotzu y el descubrimiento de las cefalosporinas. European Conference of medical and Health Libraries. 8, 16 - 21.
- Galbis J. (2004). Absorción distribución, y excreción de fármacos. Panorama actual de la química farmacéutica. 4, 65-116.
- Gennaro. (2003). Cefalosporinas. En Remington Farmacia (1817 - 1818). México: Medica Panamericana.
- Golparian D. & Hestner A. (2010). Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea. Euro Surveill.16, 197 - 199.
- Jayesh J. Maradiya, Harshad V. Goriya, Shailesh K. Bhavsar, Urvesh D. Patel, and Aswin M. Thaker. (2010). Pharmacokinetics of ceftriaxone in calves. Department of Pharmacology and Toxicology, College of Veterinary Science and Animal Husbandry. 1, 1 - 9.
- Keizo Y. & Tomoo S. (2009). History of Antimicrobial Agents and Resistant Bacteria. 52, 103 - 108.
- Ki Bae Kim, Sun Moon Kim, Woori Park, JiSeon Kim, Soon Kil Kwon, and Hye-Young Kim. (2012). Ceftiaxone-Induced Neurotoxicity: Case Report, Pharmacokinetic Considerations, and Literature Review. Neuroscience. 1, 1120 - 1123.
- Klein N. (1995) Third generation cephalosporins. Med Clin North Am. 79, 705 - 19.
- Laporte JR, Tognoni G. (1993) Principios de Epidemiología del Medicamento. 1, 1 - 20.

- Imirante B & Ferrer C. (2012). Profilaxis antibiótica y tratamiento de las infecciones quirúrgicas. *Medicina perioperatoria*. 14, 127 - 135.
- Lorenzo P. & Moreno A. (2008). Antibióticos beta-lactámicos. En *Farmacología básica y clínica* (815 - 818). Buenos Aires: Panamericana.
- Lorenzo Zaffiri, Jared Gardner, Luis H. Toledo Pereyra (2012). History of antibiotics. *Universidad of Michigan*. 25, 67 - 77.
- Macaluso A. & Bernabucci M. Collini S. (2013) Analgesic Effect of a Single Preoperative Dose of the Antibiotic Ceftriaxone in Humans. *The Journal of Pain*. 14, 604 - 612.
- Mandel, Douglas, & Bennet. (2000). Principles and Practice of Infectious diseases. 34, 631 - 647.
- Mendoza N. (2008). Cefalosporinas. *Revista Mexicana*. 3, 608 - 610.
- Moreno C. González R. & Beltran C. (2009). Antimicrobial resistance mechanisms in respiratory pathogens, *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*. 69, 185 - 192.
- Porta H, Hartsema A. (1987). The contribution of epidemiology a contribution to the study of drugs. *Drug Inte R Clin Pharm*. 21, 1 - 4.
- Quintero G. & Nieto J. (2001). Terapia antimicrobiana. En *Infección en cirugía* (85 - 86). Bogotá: Médica internacional.
- Rawls S., Tallarida R. & Robinson W. (2007). The beta-lactam antibiotic, ceftriaxone attenuates morphine evoked hyperthermia in rats. In *British Journal of Pharmacology*. 151, 1095 - 1102.
- Richard E. Lenski (1998). Bacterial evolution and the cost of antibiotic resistance. In *Center for Microbial Ecology*. (265 - 270). Michigan State University, USA. Internal microbial.
- Rosenthal & Tan. (2011). *Microbiology and immunology*. (892 - 900). Philadelphia PA. Elsevier Mosby.
- Secretaria de salud (2010). "Acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y

- dispensación de antibióticos” 6. Diario Oficial de la federación. México DF.
- Serradell, Bjornson, Hartzema. (1987). Drug utilization study methodologies: national and international perspectives. *Drug Intell Clin Pharm.* 21, 994 - 1001.
- Shalviri G. & Yousefian S. (2012). “Adverse events induced by ceftriaxone: a 10-year review of reported cases to Iranian Pharmacovigilance Centre”. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 37. 448 - 451.
- Shann S & Wilson J. (2003). “Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone”. *Sex Transm Infect.* 79. 415 - 416.
- Spitzer W (1988). *Clinical Epidemiology* (editorial). *J.Chron’ Dis.* 1988; 39:41.
- Tognoni G. (1983) *Drug Use and Monitoring, en Evaluation of Health Care.* WW Holland edit. Oxford: Oxford University Press. 1983.
- Vázquez D. (1986). Biosíntesis del peptidoglicano: mecanismos de acción y selectividad de los antibióticos inhibidores. En: *Bioquímica y Biología Molecular Salvat, Barcelona.* 133 - 140.
- Wolff. (2010). Cefaloporinas. *Dermatología en medicina general* (2198 - 2199). Madrid España. Médica Panamericana.
- Yao Y. & Yun R. & Wang Y. (2012). Fatal adverse effects of injected ceftriaxone sodium in China. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 21, 1197 - 1201.
- Zaforteza C. & Nicolau Jaime A. (2002). *Farmacocinética y Farmacodinamia.* 4, 1 - 19. Campus Extensuib virtual. Universitat de les illes Baears.
- Zalua Rodríguez Riera, Blanca Idelmis Tolón Murguía, Miguel Antonio López López (2013) “Antibióticos cefalosporánicos: Actualidades y perspectivas” *Revista CENIC ciencias biológicas.* 44. Número 1. Disponible en línea.
- Zhang Y. (2007). *Mechanisms of Antibiotic Resistance in the Microbial World .3,* 1-10. Baltimore, USA.

## 21.0 APENDICE

### 21.1 Antecedentes legislativos

- NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.
- NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico
- NOM-240-SSA1-2012, Instalación y operación de la tecnovigilancia.

Reglamento de insumos para la salud

**ARTÍCULO 1o.** El presente ordenamiento tiene por objeto reglamentar el control sanitario de los Insumos y de los remedios herbolarios, así como el de los Establecimientos, actividades y servicios relacionados con los mismos.

**ARTÍCULO 29.** La receta médica deberá contener impreso el nombre y los domicilios completos y el número de cédula profesional de quien prescribe, así como llevar la fecha y la firma autógrafa del emisor.

**ARTÍCULO 30.** El emisor de la receta al prescribir, indicará la dosis, presentación, vía de administración, frecuencia y tiempo de duración del tratamiento.

**ARTÍCULO 31.** El emisor de la receta prescribirá los medicamentos de conformidad con lo siguiente:

I. Cuando se trate de los incluidos en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables a que hace referencia el artículo 75 de este ordenamiento, deberá anotar la Denominación Genérica y, si lo desea, podrá indicar la Denominación Distintiva de su preferencia, y

II. En el caso de los que no estén incluidos en el Catálogo referido en la fracción anterior, podrá indistintamente expresar la Denominación Distintiva o conjuntamente las Denominaciones Genérica y Distintiva.

Cuando en la receta se exprese la Denominación Distintiva del medicamento, su venta o suministro deberá ajustarse precisamente a esta denominación y sólo podrá sustituirse cuando lo autorice expresamente quien lo prescribe.

**ARTÍCULO 32.** La prescripción en las instituciones públicas se ajustará a lo que en cada una de ellas se señale, debiéndose utilizar en todos los casos únicamente las denominaciones genéricas de los medicamentos incluidos en el Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel o en el Catálogo de Insumos para el segundo y tercer nivel. Por excepción, y con la autorización que corresponda, podrán prescribirse otros medicamentos.

**ARTÍCULO 33.** Los medicamentos que presenten en sus etiquetas o envases la leyenda en la que se indique que para su venta o suministro se requiere receta médica, sólo podrán venderse con esta condición.

**ARTÍCULO 34.** No podrán venderse al público los medicamentos presentados como muestra médica, original de obsequio y los destinados para uso exclusivo de las instituciones públicas de salud y de seguridad social.

**ARTÍCULO 35.** No podrán expendirse, en la modalidad de libre acceso, los medicamentos que para su adquisición requieren de receta especial o de receta médica.

**ARTÍCULO 38.** Las reacciones adversas de los medicamentos u otros Insumos que se presenten durante la comercialización o uso de éstos, las notificadas por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica y las reportadas por los organismos sanitarios internacionales, deberán hacerse del conocimiento inmediato de la Secretaría por el titular del registro, por los distribuidores o comercializadores de los Insumos.

**ARTÍCULO 39.** La investigación en materia de medicamentos, incluidos aquellos que sean o contengan estupefacientes y psicotrópicos, se sujetará a lo dispuesto en el Título Quinto de la Ley y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

**ARTÍCULO 40.** La destrucción de Insumos que sean o contengan estupefacientes o psicotrópicos deberá comunicarse a la Secretaría y realizarse en presencia de un verificador sanitario, quien constatará que sean destruidos.

En caso de que la verificación no se realice dentro de los diez días siguientes a la fecha de presentación de la solicitud, el solicitante podrá realizar la destrucción con la presencia de un Tercero Autorizado por la Secretaría para tal efecto.

**ARTÍCULO 41.** Los Insumos que sean o contengan antineoplásicos, hormonas, betalactámicos, cefalosforínicos, inmunodepresores, hemoderivados, biológicos virales y biológicos microbianos, antes de su disposición final deberán ser inactivados, excepto si son incinerados, de tal manera que no originen riesgo a la salud. Los residuos peligrosos deberán tratarse conforme a la Norma correspondiente.

**ARTÍCULO 42.** La destrucción o inactivación de los Insumos se realizará conforme a la Norma correspondiente y, en todos los casos, los costos que se originen serán asumidos por el Establecimiento que los tenga en posesión.

**ARTÍCULO 44.** La obtención, elaboración, fabricación, preparación, mezclado, acondicionamiento, envasado, manipulación, almacenamiento, comercialización, importación, exportación, prescripción médica, suministro, posesión, transporte, empleo, uso, consumo y, en general, todo acto relacionado con estupefacientes y psicotrópicos, con excepción de los que carecen de valor terapéutico y se utilizan corrientemente en la industria, sólo podrá realizarse con fines médicos y científicos, previa autorización de la Secretaría.

**ARTÍCULO 45.** La guarda y custodia de materia prima o medicamentos que sean o contengan estupefacientes o psicotrópicos, es responsabilidad de quien los posea, mismo que deberá contar con los documentos oficiales que comprueben su tenencia legítima, los que deberá conservar durante un plazo de tres años.

**ARTÍCULO 46.** Los Establecimientos públicos y privados que se destinen al proceso, importen, exporten o utilicen estupefacientes o psicotrópicos para uso humano contarán con libros de control autorizados por la Secretaría y con sistema de seguridad para su guarda y custodia.

Para los efectos del presente Reglamento se entiende por libros de control la compilación de registros gráficos obtenidos por cualquier sistema autorizado, siempre y cuando contengan los datos necesarios para el control de estupefacientes y psicotrópicos.

**ARTÍCULO 61.** Se considera Medicamento Vitamínico al producto que en su composición contiene únicamente vitaminas o minerales como mono o polifármacos, solos o en asociación, indicados para prevenir o tratar padecimientos por insuficiencias de los mismos, cuya presentación es en forma farmacéutica.

Las Normas correspondientes determinarán la ingesta diaria recomendada, las dosis máximas de vitaminas y de minerales y otras especificaciones.

**ARTÍCULO 72.** Para efectos de lo dispuesto en el artículo 376 bis, fracción I de la Ley, los medicamentos destinados al mercado de genéricos serán únicamente las especialidades farmacéuticas que, en términos del presente Reglamento, sean intercambiables.

**ARTÍCULO 73.** El Consejo de Salubridad General y la Secretaría, mediante publicación en el **Diario Oficial de la Federación**, determinarán, periódicamente, las pruebas que deberán aplicarse para considerar a los medicamentos como intercambiables, según la naturaleza y forma farmacéutica de cada uno de éstos. Los criterios y requisitos a que deberán sujetarse dichas pruebas se establecerán en las Normas correspondientes.

**ARTÍCULO 121.** Los responsables sanitarios de las fábricas o laboratorios de medicamentos y productos biológicos para uso humano y de las fábricas o laboratorios de materias primas para la elaboración de medicamentos o productos biológicos para uso humano, tendrán las siguientes obligaciones:

- I. Supervisar que el proceso de fabricación de los Insumos se ajuste a los requisitos establecidos en la Norma correspondiente;
- II. Autorizar por escrito los procedimientos normalizados de operación;
- III. Establecer y supervisar la aplicación de los procedimientos que permitan la liberación de materias primas, medicamentos en proceso y productos terminados;
- IV. Autorizar por escrito los procedimientos vinculados con el proceso de los fármacos y medicamentos que sean o contengan estupefacientes o psicotrópicos, y
- V. Estar presentes durante las visitas de verificación que practique la Secretaría o designar, por escrito, a quien habrá de representarlos en ellas, en caso de ausencia.

**ARTÍCULO 122.** Los responsables sanitarios de los laboratorios de control químico, biológico, farmacéutico o de toxicología, para el estudio y experimentación de medicamentos y materias primas o auxiliares de la regulación sanitaria, tendrán las siguientes obligaciones:

- I. Supervisar que se cumpla con las buenas prácticas de laboratorio de control de calidad de los Insumos y se ajusten a los requisitos establecidos en la Norma correspondiente, y
- II. Cumplir con lo establecido en las fracciones II, IV y V del artículo anterior.

**ARTÍCULO 123.** Los responsables sanitarios deberán supervisar que se cumpla con las buenas prácticas de almacenamiento de los Insumos, conforme a lo establecido en la Norma correspondiente.

**ARTÍCULO 124.** Los responsables sanitarios de las droguerías tendrán las siguientes obligaciones:

- I. Verificar que los medicamentos cuenten con registro sanitario, número de Lote y fecha de caducidad;
- II. Preservar los Insumos en las condiciones indicadas en el etiquetado;
- III. Verificar, cuando menos una vez al día, el funcionamiento y temperatura del refrigerador para la adecuada conservación de los medicamentos que así lo requieran y llevar el registro por día en una libreta foliada o sistema automático de control;
- IV. Vigilar que el equipo esté calibrado y el material limpio;
- V. Identificar y almacenar las sustancias que se empleen en las fórmulas magistrales;
- VI. Preparar las fórmulas magistrales y verificar que sean registradas en el libro para el control de recetas autorizado por la Secretaría;
- VII. Verificar que en el libro de control de estupefacientes y psicotrópicos estén asentadas las entradas y salidas de los mismos, de acuerdo con lo que establece el artículo 117 de este Reglamento, avalándolas con su firma autógrafa;
- VIII. Supervisar que el proceso de preparación de los Insumos, se ajuste a los requisitos establecidos en la Norma correspondiente;
- IX. Autorizar por escrito los procedimientos normalizados de operación;
- X. Establecer y supervisar la aplicación de los procedimientos que permitan la liberación de materias primas, medicamentos procesados y productos terminados;

**XI.** Autorizar por escrito los procedimientos vinculados con el proceso de los fármacos y medicamentos que sean o contengan estupefacientes o psicotrópicos;

**XII.** Estar presentes durante las visitas de verificación que practique la Secretaría, y

**XIII.** Analizar la receta médica y, en caso de considerarlo necesario, solicitar las aclaraciones que procedan a quien la haya expedido.

**ARTÍCULO 125.** Los responsables sanitarios de farmacias y boticas deberán cumplir con lo establecido en las fracciones I, II, III, IV, XII y XIII del artículo anterior. Cuando expendan medicamentos que sean o contengan estupefacientes o psicotrópicos deberán observar, además, lo establecido en la fracción VII del artículo 124 de este Reglamento.

**ARTÍCULO 126.** Cuando los responsables sanitarios dejen de prestar sus servicios, éstos o los titulares de la licencia o los propietarios de los Establecimientos, deberán informarlo a la Secretaría, en el formato que se expida para tal efecto, dentro de los diez días posteriores a la fecha de la baja, y dentro de los treinta días posteriores a esa fecha, los propietarios o titulares avisarán de la designación del nuevo responsable.

**ARTÍCULO 127.** Los Establecimientos determinarán autónomamente los horarios de los responsables sanitarios, pero, en ningún caso, su responsabilidad se verá modificada, aun cuando se trate de infracciones que se cometan fuera de los horarios habituales del responsable o de visitas de verificación que se realicen cuando el responsable no estuviere presente.

Los responsables sanitarios y los titulares de las licencias o propietarios de los Establecimientos serán responsables de que en todo momento, dentro del horario de funcionamiento del Establecimiento, se encuentren personas que puedan informar a la autoridad sanitaria sobre el funcionamiento del Establecimiento, en caso de una visita de verificación.