

300627

25
24



UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS
INCORPORADA A LA U.N.A.M.

ESTUDIO DE USO COMPARATIVO DE LA
AMPICILINA Y EL TRIMETOPRIM CON
SULFAMETOXAZOL EN EL TRATAMIENTO
DE LAS INFECCIONES
GASTROINTESTINALES EN LA
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR
No. 35 DEL IMSS.

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
MARTA VIDAL LLADO

DIRECTOR: Q.F.B. ENRIQUE CALDERON G.

TESIS CON ~~ORIGEN~~ D. F.
FALLA DE ORIGEN

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Quiero agradecer antes que nada a Dios, por darme todo lo que tengo, a mi familia, amigos y a Carlos.

A mis directores de tesis y sinodales sin los cuales no hubiera sido posible este trabajo :

Q.F.B. Enrique Calderón

Dr. Mariano Ramírez

Q.F.B. Leticia Linares

y especialmente a la M. en C. Leticia Rodríguez y

a la Q.F.B. Guadalupe Solís

A todos mis amigos que me apoyaron durante la realización de este trabajo.

A todo el personal de la U.M.F. N° 35 del IMSS por su gran cooperación durante la elaboración del presente trabajo.

Finalmente a mis padres, ya que gracias a su esfuerzo pude terminar mis estudios, a Carlos y a toda mi familia por el ánimo que me dieron en los momentos que más lo necesité.

INDICE

1.- INTRODUCCION

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3.- HIPOTESIS

4.-OBJETIVOS

5.- ANTECEDENTES

- Estudios de uso de medicamentos
 - Descripción
 - Objetivos
 - Clasificación
 - Estado actual
- Situación actual de las infecciones gastrointestinales en México.
- Criterios utilizados en el diagnóstico y tratamiento de la diarrea aguda.
- Antibióticos
 - Definición
 - Mecanismos de acción
 - Mecanismos de resistencia

- Trimetoprim con sulfametoxazol
 - Mecanismo de acción
 - Mecanismo de resistencia
 - Farmacocinética
 - Reacciones adversas
 - Interacciones medicamentosas

- Ampicilina
 - Mecanismo de acción
 - Farmacocinética
 - Reacciones adversas
 - Interacciones medicamentosas

6.- METODOLOGIA

7.- RESULTADOS

8.- ANALISIS DE RESULTADOS

9.- CONCLUSIONES

10.-RECOMENDACIONES

11.-BIBLIOGRAFIA

12.-ANEXOS

INTRODUCCION

En la evaluación de las especies una de las piedras angulares ha sido la adaptación, entre cuyas manifestaciones se cuenta a la resistencia microbiana, la que a su vez ha sido asociada con el uso indiscriminado de antibióticos.

La solución de este problema, yace en dar un uso racional a este grupo de medicamentos, lo que a su vez requiere de contar con estudios que caracterizan la prescripción de los mismos. Sin embargo, en México no se dispone de estos, razón por la cual se plantea este estudio, de naturaleza fundamentalmente descriptiva. Con el fin de tener un acopio de datos de acuerdo con el objetivo perseguido, se decidió inicialmente, la realización de esta investigación, refiriéndola a uno de los Problemas de Salud Pública Nacional, las infecciones gastrointestinales, y su manejo en el primer nivel de atención a la salud, habiendo seleccionado a la Unidad de Medicina Familiar N° 35 para llevarlo a cabo. Sin embargo, el análisis de los consumos de antimicrobianos en esta, mostraron una amplia utilización de la ampicilina y el trimetoprim con sulfametoxazol, lo cual determinó el replanteamiento del estudio enfocándolo a estos dos fármacos.

Los resultados que derivan del presente estudio, además de caracterizar los hábitos farmacoterapéuticos seguidos por los médicos inscritos a esta clínica, permitirá conocer la repercusión sobre los costos por concepto del uso inadecuado de los fármacos objeto del estudio, lo que a su vez fundamentará, en su caso, las acciones a desarrollar orientadas al

uso racional de los fármacos antes mencionados y así mismo, pondrá de manifiesto la importancia de continuar y ampliar esta línea de estudios y con ello la incorporación del farmacéutico al equipo de salud.

En México, las condiciones socioeconómicas que prevalecen han contribuido al desarrollo de una polarización epidemiológica caracterizada por la presencia de patologías del primer y tercer mundo, destacando entre éstas últimas las infecciones gastrointestinales, las cuales ocupan el segundo lugar de importancia dentro de los veinte padecimientos de mayor incidencia en nuestra población lo que ha dado lugar a su consideración como uno de los Problemas de Salud Pública Nacional.

Derivado de lo anteriormente expuesto y tomando en consideración la naturaleza antolimitada de la mayoría de este tipo de infecciones, así como, los consumos elevados de ampicilina y trimetoprim con sulfametoxazol reportados en la farmacia de la Unidad de Medicina Familiar N° 35, es posible suponer una utilización inadecuada de estos medicamentos, lo que constituyó la motivación para la realización del presente estudio.

La Organización Mundial de la Salud promueve el uso racional de fármacos antimicrobianos y monitorea los problemas asociados con la aparición de cepas resistentes. Sin embargo, se necesitan programas de acción colectiva integrados por gobierno, industria farmacéutica, proveedores de servicios de salud y consumidores. Por

lo anteriormente mencionado creemos que los médicos tienen la responsabilidad de ser más selectivos en la prescripción de los fármacos antimicrobianos tanto en la práctica privada como en los hospitales.(1)

El concepto de que si un antibiótico es bueno, dos serán mejores y tres curarían de casi cualquier infección ha sido rebatido desde hace tiempo, sin embargo, existe quien lo sigue usando.(Concepto tomado de Roberts& Visconte publicado en E.U.A en 1992).(2)

Tales observaciones han llevado a los profesionales del área de la salud a interesarse cada vez más en el uso indiscriminado de los antibióticos y en la necesidad de crear programas de estudio de utilización de medicamentos. En México apenas se está iniciando este tipo de investigaciones, sin embargo el interés va en aumento día con día y es necesario tomar iniciativas a corto plazo. Ante esto es necesario la concientización de todos los miembros involucrados en esta situación para no incurrir en los mismos errores que hasta hoy se cometen, evitando secuelas de impacto biológico, económico y social.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones gastrointestinales en nuestro país son consideradas como uno de los Problemas de Salud Pública Nacional, connotación que obedece al hecho de que ocupan el segundo lugar en importancia dentro de las veinte principales causas de morbilidad, siendo los grupos de mayor riesgo la población infantil menor de cinco años y los adultos mayores de sesenta y cinco años.

El tratamiento de estas infecciones dependerá de la naturaleza autolimitada o no del padecimiento, en el primer caso el punto principal lo constituye la reconstitución de las alteraciones del equilibrio hidroelectrolíticos del paciente, requiriéndose en pocas ocasiones de la administración de los antimicrobianos, en tanto que en la segunda situación el uso de antimicrobianos es indispensable.

Entre los fármacos más utilizados en el tratamiento de este tipo de infecciones, dada la susceptibilidad de los microorganismos involucrados, se cuenta con el trimetoprim con sulfametoxazol y con la ampicilina. Sin embargo, existen reportes en la literatura acerca del incremento de la emergencia de cepas resistentes a la ampicilina, hecho sugerente de la existencia de un patrón de utilización inadecuada de este antibiótico.

En vista de que en México no se han realizado estudios que permitan caracterizar el uso del trimetoprim con sulfametoxazol y de la ampicilina en el tratamiento de las infecciones gastrointestinales y que por ende no ha sido posible comparar la frecuencia de utilización de estos antimicrobianos para el fin antes mencionado, se planea llevar a cabo un estudio comparativo de utilización de ambos fármacos en el tratamiento de las infecciones antes mencionadas consideradas problemas de salud en la Unidad de Medicina Familiar N° 35 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

HIPOTESIS

El uso del trimetoprim con sulfametoxazol en el tratamiento de infecciones gastrointestinales consideradas problema de salud de gran importancia en el paciente ambulatorio de una Unidad de Medicina Familiar del IMSS será mayor que en relación al uso de la ampicilina.

OBJETIVO GENERAL

Realizar un estudio de uso de la ampicilina y del trimetoprim con sulfametoxazol en el tratamiento de las infecciones gastrointestinales consideradas problema de salud importante, en el paciente ambulatorio de la Unidad de Medicina Familiar N° 35 del IMSS, en un periodo de 3 meses.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Caracterizar por grupo etáreo a la población expuesta a las acciones farmacológicas del trimetoprim con sulfametoxazol y de la ampicilina.
2. Detectar la frecuencia de utilización de la ampicilina y del trimetoprim con sulfametoxazol en el tratamiento de las infecciones gastrointestinales.
3. Caracterizar el uso del trimetoprim con sulfametoxazol y de la ampicilina en la población objeto de estudio por vía de administración, dosis e intervalo.
4. Detectar las interacciones medicamentosas potenciales ya que sea del trimetoprim con sulfametoxazol o de la ampicilina en el esquema terapéutico prescrito y estipulado en el expediente clínico.

5. Estimar la vigencia de los hábitos farmacoterapéuticos empleados para el trimetoprim con sulfametoxazol y la ampicilina durante el tiempo y el lugar del estudio.
6. Estimar el costo de utilización del trimetoprim con sulfametoxazol y de la ampicilina en el tratamiento de las infecciones gastrointestinales durante el periodo de estudio.

ANTECEDENTES

Los estudios de uso de medicamentos, a través del tiempo han demostrado su utilidad fundamentalmente como un elemento de colaboración para mejorar la calidad de la atención a la salud, ya que permiten identificar las tendencias farmacoterapéuticas empleadas y sus implicaciones en la salud de los pacientes, así como sus repercusiones económicas.(3)

De aquí que en países afectados por crisis económicas como en el caso de México, en los que resulta indispensable optimizar los recursos económicos y humanos, deban ser considerados especialmente importantes, siendo aún de mayor utilidad cuando estos se llevan al terreno de problemas de naturaleza infecciosa de dimensiones tan importantes que han merecido la designación de Problemas de Salud Pública Nacional, los cuales muy probablemente conllevan patrones de uso indiscriminado de los antibióticos con sus consabidas consecuencias.(3)

En relación al tratamiento farmacológico de las infecciones intestinales bacterianas, en cuya génesis están involucradas bacterias gram negativas, de naturaleza autolimitada, determina que resulte generalmente innecesario el empleo de agentes antimicrobianos, requiriéndose como única medida la corrección del equilibrio electrolítico. Sin embargo

en condiciones como, la severidad clínica del padecimiento, ancianidad o niños afectados por este tipo de procesos morbosos, determinan el empleo de antibióticos, siendo los más utilizados en base a la eficacia mostrada, la ampicilina y el trimetoprim con sulfametoxazol.(4)

La ampicilina, debe su utilización en el tratamiento de las infecciones gastrointestinales, no solamente al hecho de incluir en su espectro a los microorganismos causales, sino también a consideraciones de seguridad basadas en su mecanismo de acción: la inhibición de la biosíntesis de la pared celular. Hecho este último, que a su vez plantea como requisito para desplegar en forma óptima su actividad bactericida, que las bacterias se encuentren en su fase logarítmica.(5)

Sin embargo, el uso irracional que se ha hecho de este antibiótico ha traído como consecuencia la generación de cepas resistentes, obligando a limitar su uso y a emplear otro agente quimioterapéutico: el trimetoprim con sulfametoxazol. (6)

El mecanismo de acción del Trimetoprim con Sulfametoxazol, determina su actividad bactericida y la inclusión en su espectro es tanto de gérmenes gram positivos como gram negativos. Sin embargo, ha mostrado una mayor eficacia en el tratamiento de infecciones causadas por Escherichia coll., Shigella sp., Salmonella sp. y Proteus

mirabilis, fundamentando así su empleo en el tratamiento de las infecciones gastrointestinales y la consideración como el agente de elección en el tratamiento de infecciones recurrentes de las vías urinarias.(7)

ESTUDIOS DE USO DE MEDICAMENTOS

DESCRIPCION

Los estudios de uso de medicamentos consisten en el desarrollo de un proceso por medio del cual la calidad de la prescripción de los medicamentos es comparada contra determinados criterios o estándares.(8)

OBJETIVO

El propósito de los estudios de uso de los medicamentos es asegurar que la terapia sea una parte integral de la alta calidad de la atención médica. En ello debemos integrar el costo, intervenciones médicas necesarias que maximizan la posibilidad de una mejoría en el paciente. La terapia óptima necesita del uso apropiado del medicamento. Además este debe ser administrado en una dosis apropiada para el individuo basada en las consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, medicamentos usados concurrentemente y otros factores de riesgo.(8)

CLASIFICACION

Existen básicamente dos tipos de estudios de uso de medicamentos: los retrospectivos y los prospectivos. La definición de un estudio retrospectivo nos dice que es un proceso sistemático que captura, revisa, analiza e interpreta datos relacionados en el empleo de los medicamentos en un tiempo determinado. Este tiene muy poco impacto inmediato sobre el paciente, pero sirve para identificar las tendencias de prescripción seguidas por los médicos de un determinado sistema de atención a la salud. Sus resultados pueden hacer necesaria la implementación de medidas orientadas a la racionalización de la farmacoterapia.

El estudio prospectivo, por su parte, ocurre usualmente antes de que el medicamento sea dispensado, en la actualidad, una herramienta valiosa es un sistema computarizado que presenta una revisión y análisis de los datos generales e individuales. Esto repercute directamente sobre los individuos. El estudio de uso de los medicamentos prospectivo se basa por lo común en tendencias identificadas en un estudio retrospectivo previo, sin embargo también debe basarse en literatura publicada, experiencia clínica y en principios farmacológicos básicos.(9)

Algunos analistas han discutido los estudios de uso de medicamentos tanto retrospectivos como prospectivos como si fueran exclusivos. Sin embargo la integración de los dos sistemas tiene el potencial para la promoción de prácticas prescriptivas óptimas. El estudio retrospectivo puede detectar nuevas relaciones y problemas entre medicamentos y enfermedades, esta información puede ser programada en un estudio de uso de medicamentos prospectivo para el beneficio de los pacientes.(10)

ESTADO ACTUAL

Los estudios de uso de medicamentos han existido por más de veinte años de diferentes formas. Se han llevado a cabo muchas investigaciones, muchas instituciones y firmas comerciales tuvieron varias experiencias para formar una base de conocimientos.

Con el advenimiento del interés en farmacia como una especialidad en salud, la y publicación del compendio de interacciones medicamentosas al final de los años setenta, los programas de estudios de utilización de medicamentos se tienden a centrar principalmente en interacciones medicamentosas, uso indiscriminado de los medicamentos y reacciones adversas. La siguiente fase se acompañó por un reconocimiento de los problemas potenciales con los medicamentos, manifestándose una gran variedad de acciones gubernamentales. A mitad de los setenta, se desarrollaron los

estudios en hospitales que se enfocaron en las interacciones y en reacciones adversas de los medicamentos. El final de los setentas vio el comienzo de los programas en sectores privados.

Finalmente, en 1990 en la sección 4401 del acta Omnibus Budget Reconciliation se emite la ley en la que se establece que todo hospital que pertenezca al sistema Medicaid deberá llevar a cabo estudios de uso de medicamentos.

Ahora, los estudios de uso de medicamentos tienen más de veinte años de investigación y de implementación se ha hecho más factible como resultado de la amplia utilización de las computadoras en múltiples aspectos de la atención a la salud.

Sin embargo, a pesar de todo, todavía existe una gran brecha entre el objetivo de los estudios de utilización de medicamentos y su realización actual. Aún se necesita definir cuidadosamente los resultados que se desean antes de que se apliquen los criterios, se necesita considerar el significado y contexto de estos, su aplicación y tipos de intervenciones. Finalmente se debe asegurar que el esfuerzo que se está realizando con los estudios de uso de medicamentos es realmente efectivo y contribuye de manera importante a mejorar la calidad de la atención médica.(11)

SITUACION ACTUAL DE LAS INFECCIONES

GASTROINTESTINALES EN MEXICO

En México, la diarrea ocupa el primer lugar como causa de muerte en niños menores de cinco años, está considerada como Problema de Salud Pública Nacional ocupando el cuarto lugar de mortalidad, esta es precedida por enfermedades cardíacas, accidentes y tumores malignos, en los índices de morbilidad, como dijimos anteriormente ocupa el segundo lugar precedida por las infecciones respiratorias agudas, por lo tanto es un grave problema de salud, donde los principales involucrados son los niños y los ancianos.

Afortunadamente en los años sesenta se descubrió el transporte conjunto de glucosa y sodio en el intestino delgado, fenómeno que se manifiesta en cualquier tipo de diarrea. Esto llevó al descubrimiento inmediato de la terapia de rehidratación oral, con la que pueden prevenirse la mayoría de defunciones por diarrea. En México la fórmula comercial para preparar la solución de rehidratación lleva el nombre de "vida suero oral". Esto forma parte de un programa prioritario del Sector Salud llamado "Programa de Rehidratación Oral".

El desconocimiento de la naturaleza autolimitada de este grupo de patologías o bien la búsqueda de una rápida resolución de las mismas, así como la supresión o mitigación de la sintomatología, ha mostrado en un sinnúmero de casos, el empleo de anti-diarréicos, antieméticos, anticolinérgicos y antimicrobianos, los cuales ofrecen un beneficio mínimo al paciente y en cambio pueden incrementar la severidad del padecimiento, problema que se ha manifestado con los antibióticos a través de la aparición de las cepas resistentes.(12)

Así, en nuestro medio, es una conducta habitual que el paciente desde el momento en que se establece el diagnóstico de una infección intestinal sea sometido a una farmacoterapia como la antes mencionada, hecho que ha sido mostrado de manera fehaciente en un estudio llevado a cabo en dos unidades médicas de atención primaria en México se puso de manifiesto el abuso de medicamentos sintomáticos y antibióticos en el tratamiento de la diarrea de corta evolución. Se observó que el medio utilizaba poco o en forma inadecuada el recurso terapéutico de la rehidratación oral, considerado hoy en día como el tratamiento racional y científico de la diarrea aguda.(13)

En México más del 80% de los niños menores de dos años de edad que fallecen por diarrea aguda, han recibido atención médica, a pesar de lo cual casi la mitad de ellos fallecen en su hogar.(14)

CRITERIOS UTILIZADOS EN EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA DIARREA AGUDA

Existen cuatro mecanismos patofisiológicos que rompen el equilibrio hidroelectrolítico, llevándonos a la diarrea. Estos, son las bases del diagnóstico y la terapéutica:

1.-Un cambio en el transporte del ion activo ya sea por un decremento de absorción de sodio o un incremento en la secreción de cloruro.

2.-Un cambio en la motilidad intestinal.

3.-Incremento en la osmolaridad luminal.

4.-Incremento en la presión hidrostática del tejido.

Estos mecanismos se relacionan con cuatro grupos de diarreas: la secretoria, la osmótica, la exudativa y una motilidad intestinal alterada.

La diarrea secretoria, ocurre cuando una sustancia estimulante incrementa la secreción o disminuye la absorción agua y electrolitos. Las sustancias que causan un exceso de secreción incluyen péptidos intestinales vasoactivos (VIP) de un tumor pancreático, laxantes, hormonas, toxinas bacteriales y sales biliares excesivas. Muchos de

estos agentes estimulan el AMP cíclico intracelular e inhiben Na^+ , K^+ -ATPasa, llevando a un incremento en la secreción. Al mismo tiempo también se inhibe la absorción.

El mecanismo de la diarrea osmótica ocurre con la intolerancia a la lactosa, iones divalentes (antiácidos) o carbohidratos poco solubles (lactulosa).

La diarrea exudativa ocurre cuando existen enfermedades que causan la inflamación del intestino y existe una descarga de mucus, proteínas y sangre.

La motilidad intestinal puede ser alterada por tres mecanismos: Reducción en el tiempo de contacto del intestino delgado, vaciamiento prematuro del colon y bacterial overgrowth. (15)

En condiciones normales el ion que se absorbe principalmente es el sodio, y el que se secreta el cloruro. Tanto en la absorción como en la secreción, una ATPasa sodio-potasio activada secreta el sodio en la sangre y lo cambia por potasio. Luego, por las propiedades lipofílicas de las membranas, un acarreador específico transporta sodio y cloruro desde el fluido extracelular a los enterocitos. Los canales de cloruro abiertos por AMP cíclico permite el movimiento del cloruro dentro del lumen intestinal.

La vías paracelulares son otra ruta mayor de movimiento de iones. Así como los iones, monosacáridos y aminoácidos son transportados activamente, crean una presión osmótica llevando al agua y a los electrolitos a través de la pared intestinal. La glucosa juega un importante papel en la estimulación de la absorción de sodio. (15)

DIAGNOSTICO

La mayoría de los casos de diarrea aguda son autolimitados en forma independiente del agente etiológico, por lo que en la mayor proporción de los casos no se requieren estudios de laboratorio para identificar el agente causal. Además, el desarrollo de la gran mayoría de las pruebas de laboratorio clínico que se llevan a cabo para identificar y caracterizar a los microorganismos etiológicamente relacionados toma alrededor de 72 horas (a excepción del rotavirus), tiempo en el cual, el paciente habitualmente ya se ha recuperado.(16)

TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON DIARREA AGUDA

Los principios básicos son:

- Prevención de los disturbios del equilibrio hidroelectrolítico.
- Tratamiento de la deshidratación.

-Prevención del daño nutricional.

En vista de que la diarrea es un mecanismo de defensa del organismo para liberarlo de sustancias tóxicas o agentes patógenos, en la gran mayoría de los casos no se requiere de suprimirla. De aquí que, el manejo del paciente que presenta náuseas o vómito de poca importancia, consista en el empleo de la Terapia de Rehidratación oral, la cual consiste en la administración de una solución oral que contiene electrolitos y carbohidratos. En el caso de pacientes deshidratados severamente, la rehidratación se llevará a cabo por vía parenteral.

El manejo de la dieta deberá llevarse a cabo tomando en consideración el tipo de diarrea presentada por el paciente, ya que suprimir la ingesta de sólidos y productos lácteos solo resulta de utilidad en la diarrea osmótica.

La loperamida, los anticolinérgicos y el caolín, son medicamentos empleados para brindar el alivio sintomático. Sin embargo, el primero puede aumentar la severidad de la diarrea y la eficacia de los siguientes no se ha demostrado

Los antibióticos sólo están indicados en caso de sospecha de cólera.

Los antiparasitarios sólo están indicados para:

-Amebiasis, cuando se han identificado trofozoitos de *E. histolytica* en heces.

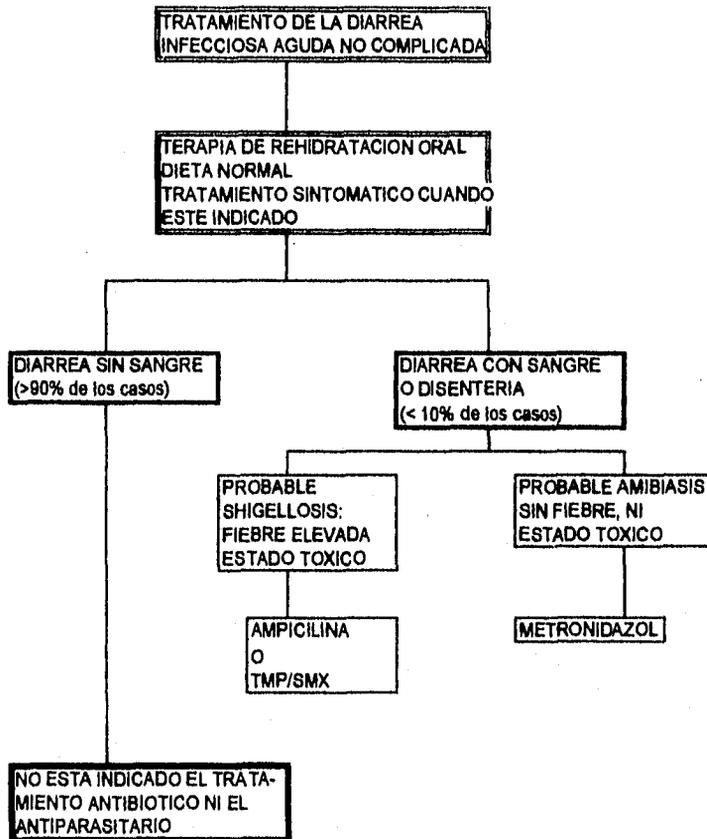
-Giardiasis

El uso de los llamados medicamentos antidiarréicos, antiespasmódicos, anticolinérgicos y antieméticos, frecuentemente se asocia con efectos colaterales indeseables que pueden ocasionar complicaciones graves: ileo paralítico, depresión respiratoria, impactación fecal intestinal, secuestro de sodio y hasta la muerte. Por todo lo anterior **NO DEBEN ADMINISTRARSE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DIARREICA.**

El uso indiscriminado de los antibióticos es causa de diarrea persistente,. además puede favorecer el desarrollo del síndrome urémico-hemolítico y de resistencia bacteriana.

El empleo de antibióticos en el tratamiento de la diarrea se considera irracional, puesto que estas infecciones son autolimitadas en su gran mayoría.

El ayuno o restricciones alimentarias, conllevan a la aparición o al agravamiento de la desnutrición infantil, que a su vez condiciona mayor frecuencia y gravedad de los episodios diarreicos.(17)



ANTIBIOTICOS

DEFINICION

Para definir un antibiótico, debemos tomar primero en cuenta los conceptos de simbiosis y antibiosis, todo microorganismo que crece en un medio está sometido a relaciones favorables y desfavorables debido a la presencia de otros microorganismos. En el primer caso, cuando la asociación es favorable se dice que existe simbiosis, en cambio, cuando esta asociación es desfavorable existe antibiosis, así toda sustancia producida por un microorganismo en estas condiciones se denomina antibiótico, por lo tanto podemos definir como antibiótico a cualquier sustancia química derivada o producida por microorganismos que tiene la capacidad a bajas concentraciones de inhibir el crecimiento o destruir las bacterias y otros microorganismos.(18)

MECANISMOS DE ACCION

Los mecanismos de acción de los antibióticos son cuatro:

1.-Inhibición de la biosíntesis de la pared celular

- Las bacterias están rodeadas por una formación de unos 20 nanómetros de espesor que es la pared celular, esta puede dar paso del medio externo a aminoácidos, purinas, pirimidinas, nucleótidos, aniones y cationes minerales, de manera que dentro de la célula existe una presión osmótica elevada, pero la bacteria se encuentra protegida por la pared celular.

Sin embargo, existen diferencias notables entre la pared celular de las bacterias gram positivas y las gram negativas, ya que las primeras tienen una estructura de mayor grosor, en tanto que las segundas presentan una membrana adicional, la membrana externa, la cual está formada principalmente por lípidos, aunque también contiene proteínas las cuales forman los canales membranales.

La biosíntesis de la pared celular se lleva a cabo en el interior de la célula bacteriana, salvo el último paso, que se realiza en el exterior de la membrana plásmica, la transeptidación.

Las penicilinas tienen como sitio de acción a la transpeptidasa, localizada en la parte externa de la membrana celular, ya que al unirse a esta enzima la acetila, de manera irreversible, evitando que suceda la unión entre los aminoácidos vecinos del ácido acetilmurámico.

Sin embargo, para que este grupo de fármacos pueda ejercer su efecto bactericida es necesaria la presencia de las autolisinas activas, las cuales catalizan la hidrólisis del material de la pared celular y de las bacterias.

Así mismo, es importante tener presente, que la actividad de las penicilinas solamente tiene lugar cuando las bacterias se encuentran en la fase logarítmica y nunca en reposo.

La insensibilidad a la penicilina de las bacterias gram negativas obedece a la presencia de la membrana externa, aunque fármacos tales como la ampicilina incluyen en su espectro de actividad a este tipo de bacterias por ser capaces de alcanzar a la transpeptidasa cruzando la membrana externa. (18, 19)

2.-Alteración de la permeabilidad de la membrana celular

- Por este mecanismo los antibióticos alteran las funciones de transporte activo y por ende afectan la composición interna de la célula, además rige la entrada y salida de elementos nutritivos, de manera que el antibiótico provoca el escape de iones y macromoléculas.

3.-Inhibición de la síntesis proteica

- Estos antibióticos actúan inhibiendo la función ribosómica, por lo que la multiplicación y vida de la bacteria queda afectada.

4.-Inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos

- Algunos antimicrobianos interfieren en la síntesis de los ácidos nucleicos en tres aspectos generales:
 1. Inhibición de la síntesis de purinas y pirimidinas de novo.
 2. Inhibidores de la interconversión de nucleótidos.
 3. Inhibidores de la función de las plantillas de DNA.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

El mecanismo de defensa que usan las bacterias al ser agredidas por los antibióticos es llamado resistencia bacteriana, esta la podemos definir como: estado o carencia de disminución de respuesta a los fármacos que normalmente inhiben el crecimiento o causan la muerte celular.

La resistencia puede ser natural o adquirida, la resistencia natural es un fenómeno determinado genéticamente y depende de la ausencia de un proceso estructural afectado por el antibiótico en cuestión, algunos autores consideran que está mal aplicado el término de resistencia natural y la llaman simplemente falta de susceptibilidad. La resistencia adquirida es de origen genético, por métodos estadísticos y genéticos se ha demostrado que la resistencia se debe a una mutación, es decir a un cambio genético producido por azar generalmente transmitido por herencia y que aparece espontáneamente en una población heterogénea. Esta resistencia, por lo tanto no surge debido a la administración del antibiótico, sino que este favorece su desarrollo al destruir a los demás microorganismos susceptibles.

La adquisición de resistencia a los agentes antimicrobianos, puede seguir diferentes patrones temporales. En algunos casos, una mutación de un sólo paso produce una alta resistencia. Por ejemplo, cuando la *Escherichia coli* o el *Staphilococcus aureus* se

exponen a la rifampicina emergen mutantes de alta resistencia que contienen un RNA polimerasa DNA-dependiente alterada que no se unen con el fármaco. En otros casos, la emergencia de mutantes resistentes puede ser un proceso gradual lento, con cada paso confiriendo solamente pequeñas alteraciones en la susceptibilidad. Como ya se mencionará, esto ha pasado con el gonococo, donde se produjo una reducción gradual en la accesibilidad de la penicilina G a los lugares blanco (proteínas de unión con la penicilina) en la envoltura celular del microorganismo. (20)

El material genético que da lugar a la resistencia puede estar ubicado dentro o fuera de los cromosomas, por lo que podemos tener resistencia cromosómica o extracromosómica.

La resistencia cromosómica se debe a una mutación espontánea en el cromosoma bacteriano que controla la susceptibilidad a un antibiótico determinado, este tipo de resistencia no es muy frecuente, correspondiéndole de un 10 a un 20% de las cepas resistentes halladas en bacteriología.

La resistencia extracromosómica se lleva a cabo con la intervención de elementos genéticos extracromosómicos denominados plásmidos que son moléculas de DNA circular que pueden existir en el citoplasma bacteriano o integrados al cromosoma y que cuando

codifican resistencia reciben el nombre de plásmidos determinantes R. Los citados plásmidos son mucho menores que los cromosomas, alrededor de un 2% de su peso. La transmisión del material genético se da por:

1.-Transducción: Este proceso se produce por la intervención de un bacteriófago que puede transportar DNA bacteriano incorporado en su cubierta protéica. Si este material genético incluye un gen para resistencia al fármaco, una célula bacteriana recién infectada puede hacerse resistente al agente y pasar la condición a su progenie.

2.-Conjugación: Se denomina conjugación al pasaje de genes de una célula a otra por contacto directo a través de un pilus o puente sexual. Ahora, se reconoce como un mecanismo importante en extremo para la diseminación de la resistencia antibiótica, ya que también puede transferirse así el DNA que codifica para la resistencia a múltiples drogas. El material genético transferible, consiste en dos juegos de secuencias de DNA, contenidos en plásmidos. El primero, codifica la resistencia real y se denomina plásmido determinante R. El segundo plásmido, denominado Factor de Transferencia de Resistencia (FTR), contiene la información necesaria para la conjugación bacteriana. Cada uno de estos dos plásmidos puede existir de modo independiente o combinarse para formar un factor R completo, que puede ser diseminado por conjugación bacteriana. Algunos genes que codifican proteínas que confieren resistencia a los agentes antimicrobianos, tienen la

capacidad de "saltar" de lugar en lugar en el genoma bacteriano, si el gen está rodeado por las denominadas secuencias de inserción. Se denomina transposón a un gen o genes con una secuencia de inserción en cada extremo. Estos pueden propagarse en forma amplia y rápida.

La transferencia de dicha información mediante conjugación se produce predominantemente entre bacilos gramnegativos y la resistencia se confiere sobre una célula susceptible como hecho único. La conjugación puede tener lugar en el tracto gastrointestinal, entre microorganismos no patógenos y patógenos. Aunque la eficiencia de la transferencia *in vitro* es lenta y aún más lenta *in vivo*, los antibióticos pueden ejercer una presión selectiva poderosa para permitir la emergencia de la cepa resistente. Por ello ha aumentado lentamente la proporción de bacterias entéricas que portan plásmidos para la resistencia a múltiples fármacos en los últimos 30 años. Las Enterobacteriaceae con resistencia múltiple se han convertido en un problema en todo el mundo, presionando a los médicos y creando una constante necesidad de nuevos antibióticos. La frecuencia de emergencia de estas cepas resistentes, fue más lenta en varias situaciones en las que el uso de antibióticos fue controlado; en algunos casos se produjo una reducción real.

3.-Transformación: Este método de transferencia de información genética implica la incorporación en las bacterias de DNA que está libre en el ambiente. Aunque

ciertas células bacterianas son capaces de excretar DNA transformado durante ciertas fases del crecimiento, la importancia de éste se desconoce. (20)

Trimetoprim con Sulfametoxazol

El desarrollo de esta combinación de antimicrobianos obedeció a consideraciones teóricas basadas en la inhibición secuencial de dos pasos implicados en la biosíntesis de los folatos.

El trimetoprim, un antipalúdico, ha gozado de una gran aceptación en combinación con dosis fijas de sulfametoxazol. La mezcla tiene un mayor espectro antibacteriano y potenciación de efectos de este tipo que cualquiera de los dos agentes solos.

El trimetoprim con sulfametoxazol fue puesto a la venta por primera vez en 1968 en Inglaterra, más tarde fue aceptado en Canadá y Estados Unidos. La denominación que recibe en la mayor parte del mundo es la de cotrimoxazol. (21)

MECANISMO DE ACCION

Para llevar a cabo la síntesis de proteínas, las bacterias requieren de la formación de DNA entre cuyos intermediarios están las purinas, las que a su vez se biosintetizan a partir del ácido fólico. Este, es obtenido a su vez a través de la incorporación del ácido p-aminobenzoico a la pteridina por acción de la dihidropteroato sintetasa, convirtiéndose en ácido dihidropteróico, el cual es precursor inmediato del ácido fólico que se transformará

en ácido dihidrofólico y por acción de la dihidrofolato reductasa formará el ácido tetrahidrofólico o factor tetrahidofolato, cuya función es la de servir de transportador reversible de fragmentos integrados por un átomo de carbono (metilos) que donará en diferentes reacciones biosintéticas, tales como las implicadas en la formación de purinas y aminoácidos.

Las sulfonamidas actúan inhibiendo competitivamente a la enzima dihidropteroato sintetasa impidiendo la formación del PABA. Sin embargo esta actividad considerada como bacteriostática, puede verse disminuida debido a la conversión de las reservas de tetrahidrofolatos a dihidrofolatos dando como resultado que se mantenga la multiplicación bacteriana aunque a velocidad decreciente.

Para evitar la acumulación de dihidrofolatos y su posterior conversión a tetrahidrofolatos en presencia de sulfonamidas es necesario tanto evitar la presencia de tetrahidrofolatos como su biosíntesis, lo que se logra administrando conjuntamente el trimetoprim, cuyo sitio de acción es la dihidrofolato reductasa. El trimetoprim tiene una alta afinidad por la enzima bacteriana, lo que determina que la concentración que tiene gran efecto sobre la bacteria tenga un efecto mínimo o nulo sobre la célula mamífera, esto está demostrado por el hecho que la concentración necesaria para inhibir el 50% de E.

coli fue 50,000 veces menor que la requerida para producir el mismo grado de inhibición de la enzima de los mamíferos.(22,23,24)

MECANISMOS DE RESISTENCIA

La frecuencia de desarrollo de resistencia al Trimetoprim con Sulfametoxazol es mucho menor a la que se produce a cada uno de estos componentes en forma individual. Los mecanismos de adquisición de resistencia son los que se presentan en el caso de las sulfonamidas:

- Los microorganismos pueden desarrollar una ruta metabólica que evite la reacción inhibida por el fármaco en este caso, las bacterias pueden utilizar ácido fólico preformado.
- Los microorganismos pueden desarrollar una enzima alterada que pueda llevar a cabo la función metabólica inhibida y que a la vez es afectada en menor escala por el fármaco.

La resistencia bacteriana adquirida a las sulfonamidas se observó originalmente en las infecciones gonocócicas, posteriormente surgió en diversos meningococos, estafilococos, estreptococos hemolíticos, neumococos y shigellas. Casi sin duda la resistencia surge al azar *in vivo* e *in vitro*, en la primera la resistencia adquirida suele ser

permanente. Al igual que con cualquier otro antimicrobiano, la resistencia bacteriana, puede evitarse haciendo un uso racional de esta asociación medicamentosa, es decir, utilizandola cuando sea considerada como el agente de elección o de uso alternativo y en estricto apego a los lineamientos posológicos vigentes, además de la concientizar al paciente de la importancia de acatarlos.(25)

FARMACOCINETICA

Los dos componentes del Trimetoprim con Sulfametoxazol se absorben casi totalmente en el tracto gastrointestinal, sin embargo el Trimetoprim tiene una velocidad de absorción mayor con respecto al Sulfametoxazol, esto puede deberse a la administración concurrente de los fármacos en una sola tableta. La concentración plasmática de los fármacos se alcanza al cabo de 1 a 4 horas cuando son administrados en proporción de 1:5, con esto se obtiene una concentración plasmática de 1:20, observándose así el máximo efecto sinérgico antibacteriano. Los tiempos de vida media para el Trimetoprim y el Sulfametoxazol son de 10.1 horas y 11.4 horas respectivamente.

El Sulfametoxazol se une a proteínas plasmáticas en un 40-42% y el Trimetoprim en un 66-70%, sin embargo la presencia del Sulfametoxazol disminuye la unión del Trimetoprim con las proteínas.

Los volúmenes de distribución son 0.36 L/Kg para el Sulfametoxazol y para el Trimetoprim de 1.84 L/Kg, este último valor sugiere una alta liposolubilidad en el fármaco. El Trimetoprim, después de ser distribuido por el tracto intestinal se distribuye ampliamente por diversos líquidos y tejidos corporales alcanzando incluso concentraciones mayores a las plasmáticas. El Sulfametoxazol, por otro lado no se distribuye tan ampliamente por lo que la concentración alcanzada por la mayoría de líquidos y tejidos corporales es del 20 al 30% de la concentración plasmática, sin embargo, podemos encontrar concentraciones elevadas del fármaco en pulmones y riñones.(24,26)

Los dos fármacos son excretados principalmente por vía renal, mediante filtración glomerular y secreción tubular renal, encontrándose que del 50 al 60% de la dosis del Trimetoprim se elimina en orina las primeras 24 horas, de este un 60 o 70% es fármaco inalterado y lo demás como metabolito inactivo, en el mismo tiempo se elimina de un 20 a 30% de Sulfametoxazol inalterado.(27)

REACCIONES ADVERSAS

Se han reportado diversas reacciones adversas al Trimetoprim con Sulfametoxazol, sin embargo las más importantes son las siguientes:

- Anemia
- Agranulocitosis
- Leucopenia
- Náusea y vómito
- Rash cutáneo

Sin embargo si nos referimos como en este caso al Trimetoprim con Sulfametoxazol en forma oral una de las más comunes es la colitis pseudomembranosa, uno de los casos reportados más impactante es el de una paciente que se reportó con diarrea después de dos semanas de tratamiento con Trimetoprim con Sulfametoxazol, se identificó que la causa era un edema mucoso provocado por el tratamiento, la paciente murió a los 32 días.(28)

Otra reacción adversa es la pancreatitis, presentándose también dolores de cabeza, fiebre, náusea y dolores abdominales, los síntomas desaparecen rápidamente cuando se suspende el tratamiento.(29)

Tanto el trimetoprim como el sulfametoxazol, se encuentran implicados en la nefrotoxicidad, especialmente en pacientes con trastornos renales preexistentes. Sin embargo, algunos datos sugieren que no existe ningún fundamento y que el uso conjunto de los medicamentos es efectivo y seguro. A pesar de esto se han reportado varios casos de reacciones adversas al Trimetoprim con Sulfametoxazol en riñón.(30)

En pacientes que presentan el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), podemos observar un aumento de incidencia de toxicidad el cual incluye fiebre, náusea y dolor de cabeza.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El uso concomitante de Trimetoprim con Sulfametoxazol con suspensiones de Caolín/pectina resultan en reducciones significantes de las concentraciones máximas en el plasma.(31)

Es importante resaltar que el uso del Trimetoprim con Sulfametoxazol, al igual que el de cualquier antibiótico que sea capaz de cambiar la flora intestinal, puede afectar la circulación enterohepática de los anticonceptivos orales y probablemente disminuya su eficacia.

USO CLINICO

El Trimetoprim con sulfametoxazol es útil en el tratamiento de las infecciones recurrentes de vías urinarias, bronquitis crónica y otras infecciones con microorganismos susceptibles como: Shigella, E.coli. También se ha demostrado su utilidad en neumonía, inclusive en pacientes inmunocomprometidos y pacientes afectados por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

DOSIS

La dosis usual de Trimetoprim con Sulfametoxazol para adolescentes y adultos es la siguiente:

Antibacteriana, oral: 160 mg de Trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol cada doce horas.

Antiprotozoarios, neumonía por *Pneumocystis carinii*, oral: 3.75 a 5 mg de Trimetoprim y 18.75 a 25 mg de sulfametoxazol por Kg de peso cada seis horas.

Existen estudios donde se encontró que una dosis menos frecuente de Trimetoprim con sulfametoxazol es efectiva y bien tolerada por los pacientes infectados por HIV. La dosis fue de 160 mg de Trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol tres veces por semana.

La dosis usual de Trimetoprim con sulfametoxazol es la siguiente:

Antibacteriana, oral: No se recomienda el uso a niños menores de dos meses. A niños hasta 40 Kg de peso la dosis es de 4 a 6 mg de trimetoprim y de 20 a 30 mg de sulfametoxazol por Kg de peso cada doce horas.

Antiprotozoal, *Pneumocystis carinii* neumonía, oral: 3.75 a 5 mg de Trimetoprim y 18.75 a 25 mg de sulfametoxazol por Kg de peso cada seis horas.

AMPICILINA

Penicilina, es el nombre aplicado a un grupo de sustancias antibióticas producidas por varias especies de hongos pertenecientes al género *penicillium*. Todas estas sustancias poseen un núcleo químico común, el ácido penicilámico, este tiene un sistema anular formado por la unión del anillo beta-lactámico tetragonal y un anillo pentagonal de tiazolidina, el primero constituye una estructura única de estos antibióticos por lo que se denominan beta-lactámicos. El citado núcleo está unido por un enlace peptídico a una cadena radical o lateral.

Los distintos tipos de penicilina resultan de la presencia de diferentes cadenas laterales y por otra parte, siendo la penicilina un ácido carboxílico puede formar sales con metales y bases orgánicas.

Las penicilinas de amplio espectro no pueden compararse con los antibióticos de amplio espectro como las tetraciclinas, estas abarcan una serie de bacterias gram negativas que no son susceptibles a las otras penicilinas que afectan principalmente a las bacterias gram positivas.

Las penicilinas de amplio espectro son aquellas que cubren además de gérmenes Gram (+) a algunos Gram (-), entre estas se encuentra la ampicilina.

MECANISMO DE ACCION

Como se mencionó con anterioridad, la ampicilina actúa únicamente sobre las bacterias que están en crecimiento y que la muerte bacteriana se debe principalmente a una desintegración de la pared celular. La ampicilina actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular de las bacterias durante su crecimiento. La ampicilina inhibe la síntesis del mucopéptido mureína o peptidoglucano que forma la pared celular bacteriana impidiendo los enlaces cruzados entre las capas de mucopéptidos, lo que realiza mediante la inhibición de la enzima transpeptidasa, responsable del último paso en la síntesis del mismo.

Dado que la unión peptídica Carbono-Nitrógeno de la penicilina y del enlace D-alanil-D-alanina de la cadena del pentapéptido constituyente del peptidoglucano son análogos en su función espacial, se ha postulado que se inhibe la transpeptidasa, que actúa como receptor de la droga, por un mecanismo de competición del sustrato.

Por otra parte, es necesario indicar que los citados componentes de la pared celular existen solamente en las bacterias, lo que explica la acción quimioterapéutica de la ampicilina respetando al organismo del huésped. El mecanismo de acción expuesto se refiere exclusivamente a las bacterias gram positivas, por lo que respecta a las gram negativas, éste no está completamente dilucidado. (32,33)

MECANISMO DE RESISTENCIA

La resistencia a la ampicilina, ocurre como resultado de la inactivación por hidrólisis de la beta-lactamasa. En general, los organismos gram positivos secretan una gran cantidad de beta-lactamasa extracelularmente, mientras que, los gram-negativos secretan cantidades pequeñas directamente en el espacio periplásmico entre las membranas celulares.

FARMACOCINETICA

La ampicilina se absorbe por vía bucal, especialmente en el duodeno, puesto que es acidorresistente, sin embargo no se absorbe completamente y los niveles plasmáticos son inferiores a los obtenidos por vía parenteral. La ampicilina, también se ve afectada por la

ingestión de alimentos, lo que reduce su nivel plasmático. 500 mg de ampicilina producen un nivel plasmático a las dos horas de ser ingerida de 2 mcg./ml.

La ampicilina, al igual de las demás penicilinas tiene la propiedad de combinarse con las proteínas del plasma sanguíneo en forma poco firme, constituyendo dicha combinación un depósito, pero también representa una inactividad en ese momento, la unión se efectúa con la fracción albúmina y la parte combinada se encuentra en equilibrio con la porción libre activa, de manera que a medida que la concentración de esta última disminuye por distribución, biotransformación y excreción, la droga se libera desde su combinación protéica. El volumen de distribución de la ampicilina es de 0.4 L/Kg.

La ampicilina se distribuye ampliamente en el organismo, las concentraciones en riñones y vías urinarias son grandes. El riñón excreta 90% del fármaco, la otra fracción es excretada por la bilis, ya que entra a la circulación enterohepática. También se excreta en la leche de la mujer. La insuficiencia renal puede prolongar la vida media plasmática caso en el cual se debe ajustar la dosis.

REACCIONES ADVERSAS

Con la administración de la ampicilina se pueden producir varios tipos de reacciones adversas, algunas de las más comunes son:

- **Agranulocitosis:** Esta ocurre entre la 1ª y 5ª semana de iniciado el tratamiento, se presenta principalmente con escalofríos y fiebre. El paciente recupera su estado normal entre 3 y 5 semanas después de la suspensión del medicamento.(34)
- **Colitis pseudomembranosa:** Generalmente se presenta en los 10 primeros días del tratamiento y los síntomas son escalofríos, vómito, fiebre, aumento de motilidad intestinal y distensión abdominal. Ocasionalmente los síntomas ceden dos semanas después de finalizado el tratamiento, sin embargo los síntomas pueden ser más severos en esta fase.(35)
- **Diarrea:** Se reporta una incidencia de un 10% de aumento de motilidad intestinal y un 5% de pacientes con diarrea cuando se administra 1 gramo al día no importando si se usa en forma oral o parenteral. El promedio de duración de la diarrea es de 9 días, sin embargo si el caso no está complicado con ningún otro problema termina al suspender el medicamento.(36)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Acetilcisteína (La ampicilina es inactivada)
- Alopurinol (Hipersensibilidad)
- Eritromicina: Enmascara el efecto bactericida de la ampicilina, sin embargo, esto no es significativo si la ampicilina se administra varias horas antes que la eritromicina.(37)
- Tetraciclina (Mismo efecto que el anterior)
- Probenecid: El uso concomitante del probenecid con la ampicilina provoca niveles mucho más altos y prolongados de esta última en el suero. Esta combinación se usa para erradicar a los portadores de tifoidea en donde el antibiótico tiende a concentrarse en el tracto biliar donde reside la Salmonella typhi.(38)

USO CLINICO

A pesar de que el espectro gram-positivo de la ampicilina es similar al de la penicilina G, esta es más efectiva en contra del Enterococcus faecalis y Listeria monocytogenes. La ampicilina es el antibiótico de elección para estreptococos y enterococos del grupo B a excepción de la endocarditis. La mayoría de los estafilococos son resistentes a la ampicilina.

Entre las bacterias gram-negativas, la ampicilina es efectiva, generalmente, en contra de la *Neisseria meningitidis* y la *Neisseria gonorrhoeae*.

Así mismo, se considera como antibiótico de elección en algunos casos de E. Coli, Salmonella y Shigella.(39)

DOSIS

La dosis usual de ampicilina para adolescentes y adultos es la siguiente:

Antibacterial, oral: 250 a 500 mg cada seis horas, máximo 4000 mg diarios.

La dosis usual pediátrica de ampicilina es la siguiente:

Antibacterial, oral: de 12.5 a 25 mg por Kg de peso cada seis horas.

CAUSAS Y TRATAMIENTOS MAS COMUNES EN LA DIARREA BACTERIANA

Shigellosis

A pesar de que muchos casos de shigellosis no requieren antimicrobianos por ser auto-limitable, algunos pacientes requerirán de tratamiento. Anteriormente, el antimicrobiano de elección era la ampicilina y el trimetoprim con sulfametoxazol se reservaba para los pacientes alérgicos o en el caso de cepas resistentes a la primera

resistentes a la primera. Sin embargo actualmente, más de un 50% de cepas de *Shigella* muestran resistencia a la ampicilina, razón por la cual el agente de elección es ahora, el Trimetoprim con sulfametoxazol. (40)

Salmonellosis

Los síntomas de la salmonella enterocolitis, usualmente son auto limitables, se resuelven espontáneamente en un periodo de 3 a 5 días sin ningún tratamiento. Además, en caso de usar antimicrobiano, se promueve el desarrollo del estado de portador, así como el desarrollo de microorganismos resistentes. Por todo esto no se recomienda el uso de antimicrobianos en la salmonella enterocolitis. (41)

Gastroenteritis por Escherichia coli

En los países en desarrollo la *E. coli* enteropatógena es una causa importante de diarrea. El agente antimicrobiano de elección para estos casos, aún no está claro, aún no existen datos contundentes de la eficacia de un agente sobre otro.

La *E. coli* enteroinvasiva es muy común en Sudamérica. La terapia indicada es Ampicilina oral 500 mg 4 veces al día para adultos, durante un periodo de 5 días. (42)

Enteritis por *Campylobacter jejuni*

Este es una causa frecuente de diarrea tanto en adultos como en niños, algunos estudios sugieren, incluso, que tiene una mayor incidencia que la Salmonella y la Shigella. En la mayoría de los casos es auto-limitable, sin embargo un 8% de los casos requieren antimicrobianos, siendo el medicamento de elección la eritromicina.(43)

Enteritis por *Yersinia enterocolitica*

Normalmente es auto-limitable y no se requiere de tratamiento antimicrobiano.(44)

METODOLOGIA

POBLACION OBJETO DE ESTUDIO

Todos aquellos pacientes que acudieron a recibir atención médica en la Unidad de Medicina Familiar N°35 del Instituto Mexicano del Seguro Social durante los tres meses en que se llevó a cabo el estudio (11 de octubre de 1993 a 11 de enero de 1994).

CRITERIOS DE INCLUSION

- Todo paciente cuyo diagnóstico corresponda a la clave 09 según la Clasificación Internacional de Enfermedades, incluyendo solamente gastroenteritis.
- Cuando los pacientes incluyan en su tratamiento farmacoterapéutico Trimetoprim con Sulfametoxazol y/o ampicilina en cualquiera de sus presentaciones.
- Durante el periodo comprendido entre 11 de octubre y 11 de diciembre de 1993
- Este diagnóstico fue detectado a través de la forma 430-6. (Anexo I)

PROCEDIMIENTO

1. A partir de la revisión diaria de la forma 430-6 (anexo 1), se detectaron los pacientes cuyo diagnóstico correspondió al número 09 de la Clasificación Internacional de Enfermedades.
2. Se recopilaron los expedientes clínicos de los pacientes detectados en el inciso anterior, que incluyeron en su tratamiento farmacoterapéutico al Trimetoprim con Sulfametoxazol y/o ampicilina.
3. La recopilación de los datos clínicos y sociodemográficos se llevó a cabo mediante la revisión diaria de los expedientes clínicos indicados en el inciso anterior, obteniéndose los siguientes datos:
 - Sexo
 - Edad
 - Dosis utilizada
 - Duración del tratamiento
 - Medicamentos administrados en forma concurrente
4. Comprobación de la vigencia de los hábitos farmacoterapéuticos empleados conjuntamente con los jefes de enseñanza. Utilizándose como criterios de evaluación los siguientes puntos:

- Para considerar recomendable la administración de antibióticos en caso de diarrea debe cumplirse alguno de los siguientes puntos:
 - Fiebre muy elevada y persistente
 - Presencia de diarrea por más de 5 días
 - Presencia de moco y sangre en las heces
- De no ser así no se justifica la administración de antibiótico y se debe recurrir únicamente a la administración de "*Vida Suero Oral*".

RESULTADOS

TABLA N°1

**CARACTERIZACION DE LA POBLACION OBJETO
DEL ESTUDIO POR GRUPO ETAREO**

EDAD	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
<1	7	5	12
1-4	10	15	25
5-14	14	4	18
15-24	15	17	32
25-44	44	22	66
45-64	12	8	20
>65	3	2	5
TOTAL	105	73	178

CARACTERIZACION DE LA POBLACION OBJETO
DEL ESTUDIO POR
GRUPO ETAREO

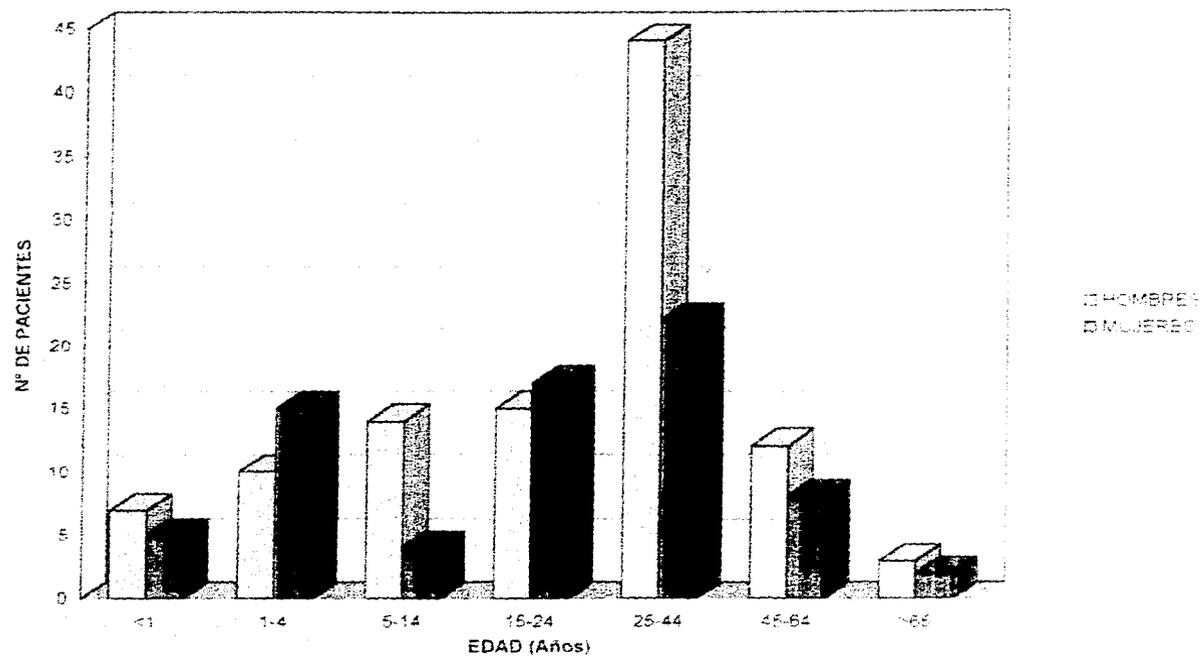


TABLA N°2

**FRECUENCIA DE LA PRECIPCION DE
AMPICILINA Y EL TMP/SMX EN LA
POBLACION OBJETO DEL ESTUDIO**

EDAD	AMPICILINA	TMP/SMX	TOTAL
<1	11	1	12
1-4	18	7	25
5-14	10	8	18
15-24	14	18	32
25-44	33	33	66
45-64	12	8	20
>65	2	3	5
TOTAL	100	78	178

FRECUENCIA DE LA PRESCRIPCION DE AMPICILINA Y TMP/SMX
EN LA POBLACION OBJETO DEL ESTUDIO

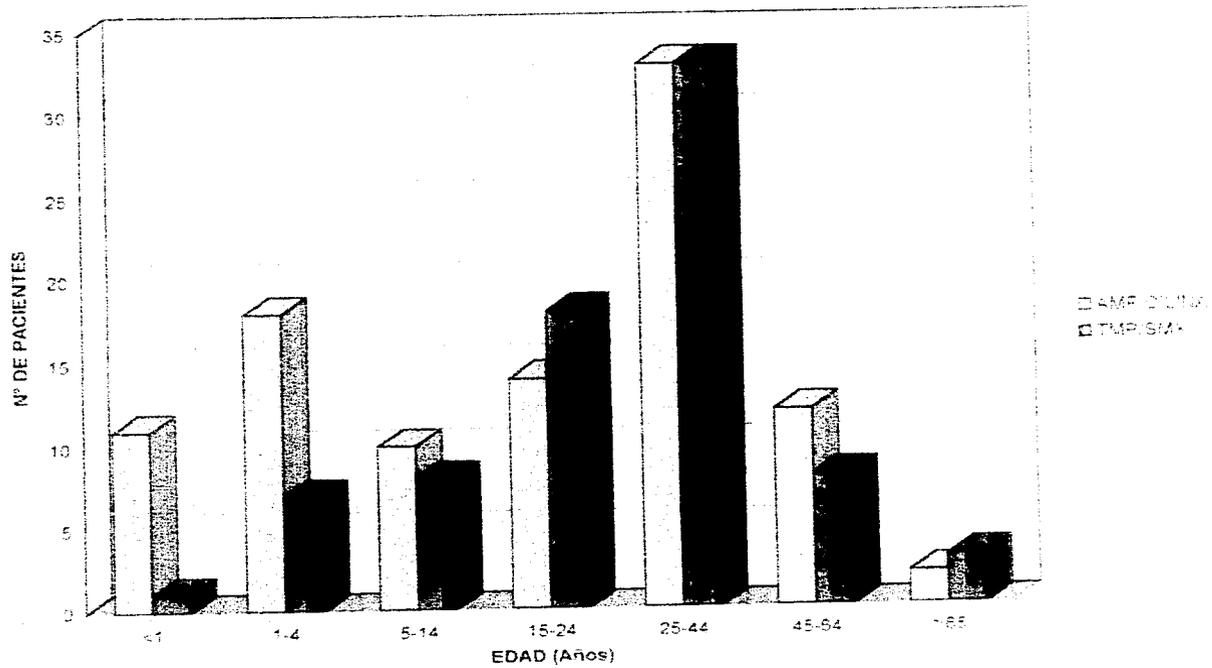


TABLA N°3

**DISTRIBUCION DE LA POBLACION INFANTIL OBJETO
DEL ESTUDIO DE ACUERDO A LA DOSIS ADMINISTRADA
DE AMPICILINA**

EDAD	50-100 Mg/Kg/Día	101-200 Mg/Kg/Día	TOTAL
<1	4	7	11
1-4	10	8	18
5-14	10		10
TOTAL	24	15	39

DISTRIBUCION DE LA POBLACION INFANTIL OBJETO DEL ESTUDIO DE ACUERDO A LA DOSIS ADMINISTRADA DE AMPICILINA

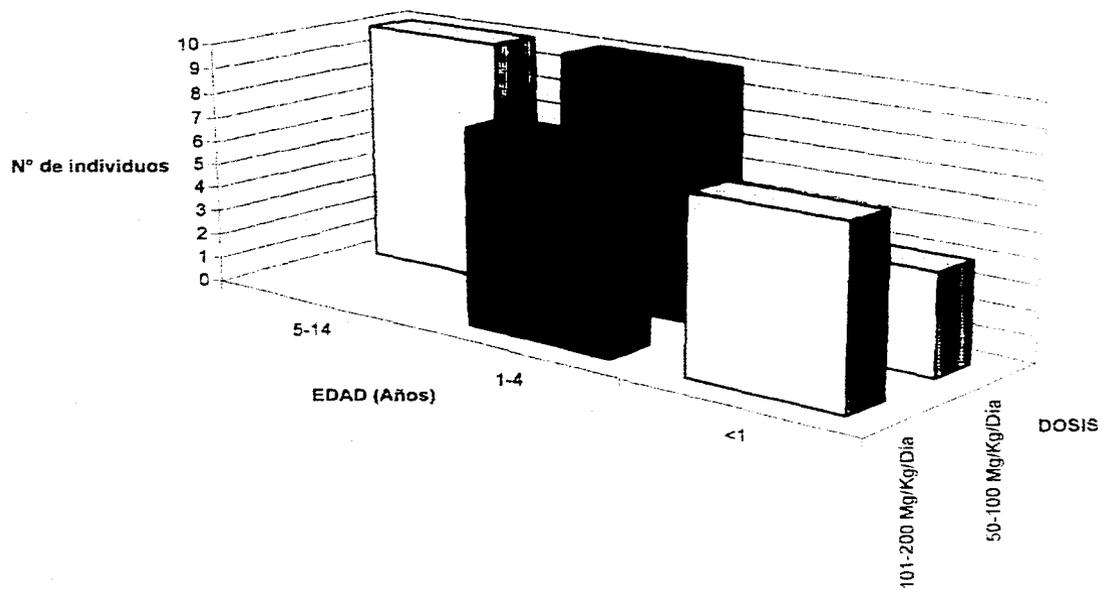


TABLA N°4

**DISTRIBUCION DE LA POBLACION ADULTA OBJETO
DEL ESTUDIO DE ACUERDO A LA DOSIS E INTERVALO
DE ADMINISTRACION DE LA AMPICILINA**

EDAD	500 mg/8Hrs	500 mg/6Hrs	TOTAL
15-24	2	12	14
25-44	4	29	33
45-64	2	10	12
>65		2	2
TOTAL	8	53	61

DISTRIBUCION DE LA POBLACION ADULTA OBJETO DEL ESTUDIO DE ACUERDO A LA DOSIS E INTERVALO DE ADMINISTRACION DE AMPICILINA

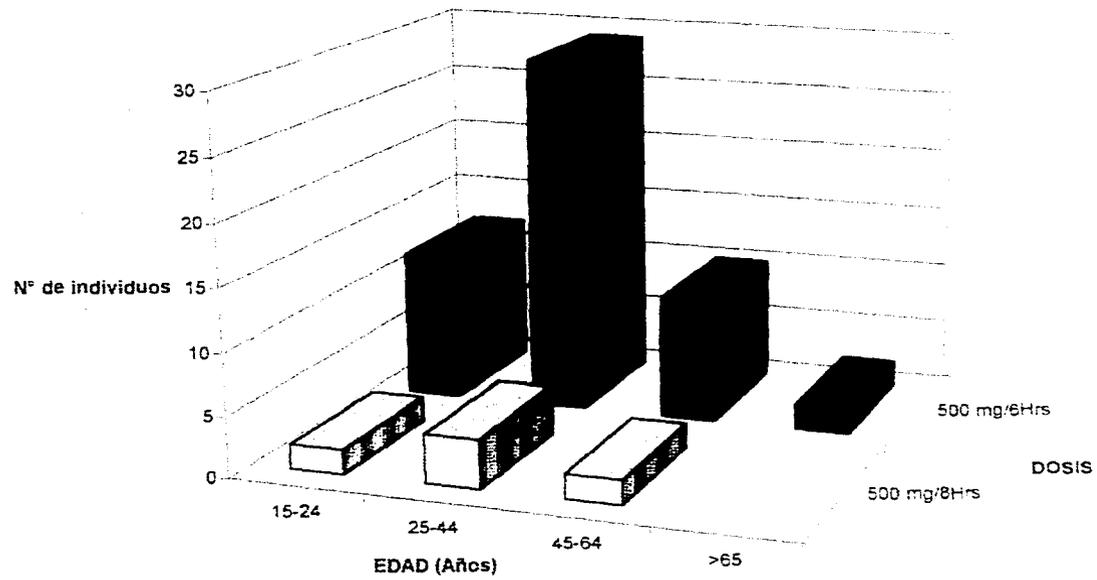


TABLA N°5

**DISTRIBUCION DE LA POBLACION INFANTIL OBJETO
DEL ESTUDIO DE ACUERDO A LA DOSIS ADMINISTRADA
DE TRIMETOPRIM CON SULFAMETOXAZOL.**

EDAD	4-8 mg/Kg/Día	8-12 mg/Kg/Día	12-16 mg/Kg/Día	TOTAL
<1	1			1
1-4	3	4		7
5-14	1	4	3	8
TOTAL	5	8	3	16

DISTRIBUCION DE LA POBLACION INFANTIL OBJETO DEL ESTUDIO DE ACUERDO A LA DOSIS ADMINISTRADA DE TMP/SMX

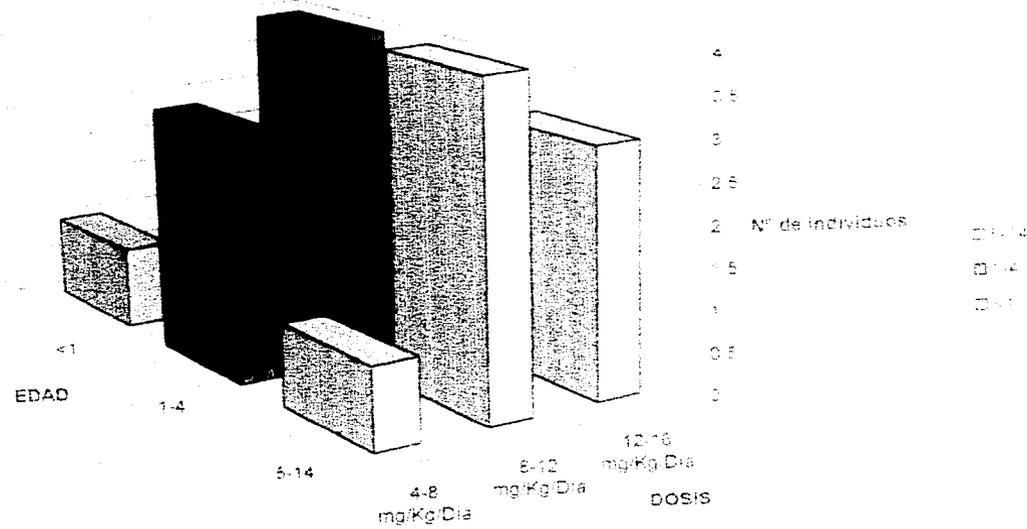
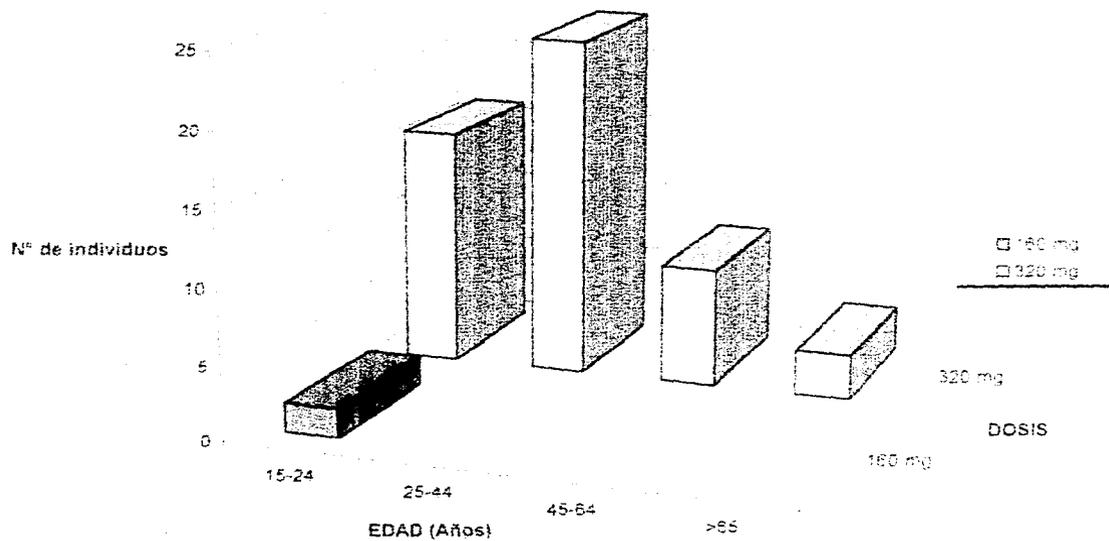


TABLA N°6

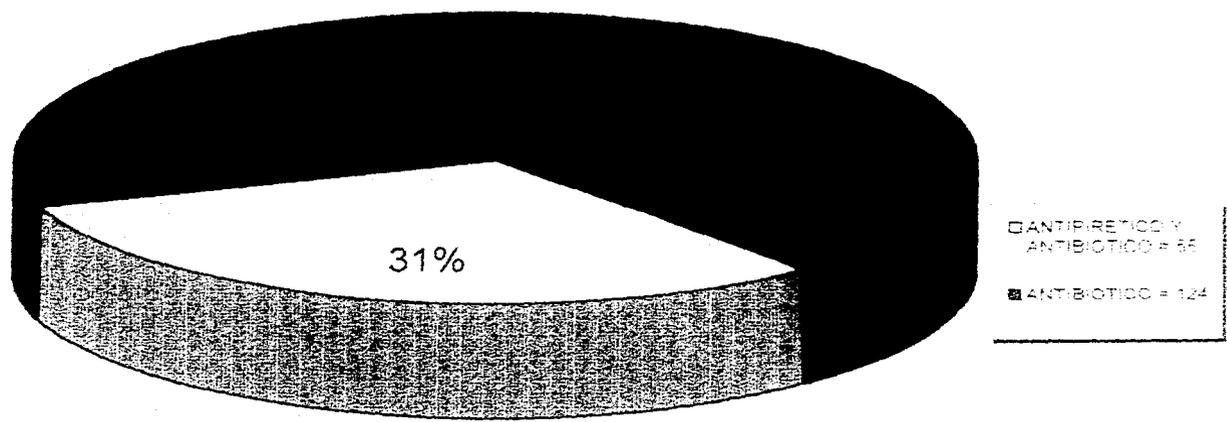
**DISTRIBUCION DE LA POBLACION ADULTA OBJETO
DEL ESTUDIO DE ACUERDO A LA DOSIS ADMINISTRADA
DE TRIMETOPRIM CON SULFAMETOXAZOL.**

EDAD	160 mg	320 mg	TOTAL
15-24	2	16	18
25-44		23	23
45-64		8	
>65		3	3
TOTAL	2	50	52

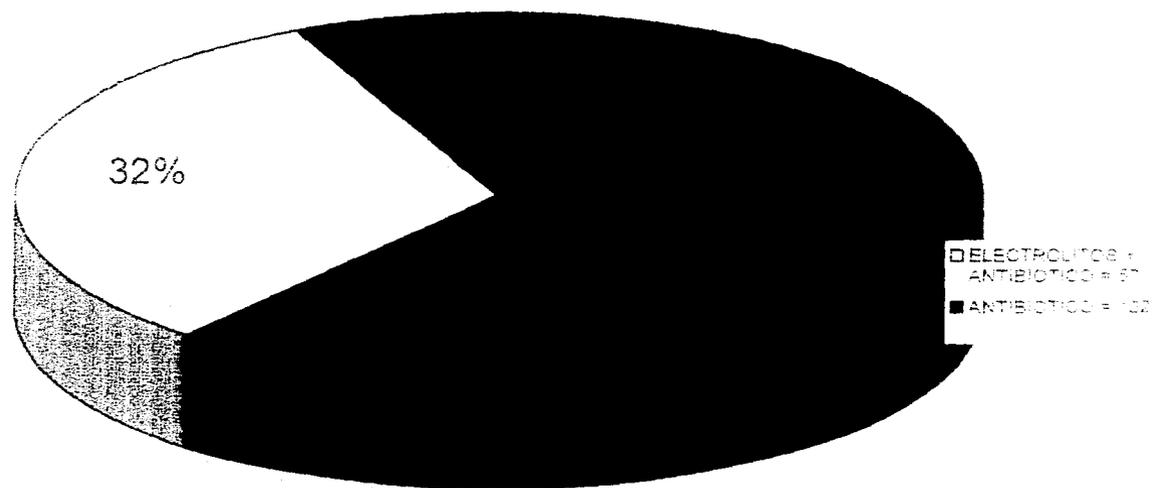
DISTRIBUCION DE LA POBLACION ADULTA OBJETO DEL ESTUDIO DE ACUERDO A LA DOSIS ADMINISTRADA DE TMP/SMX



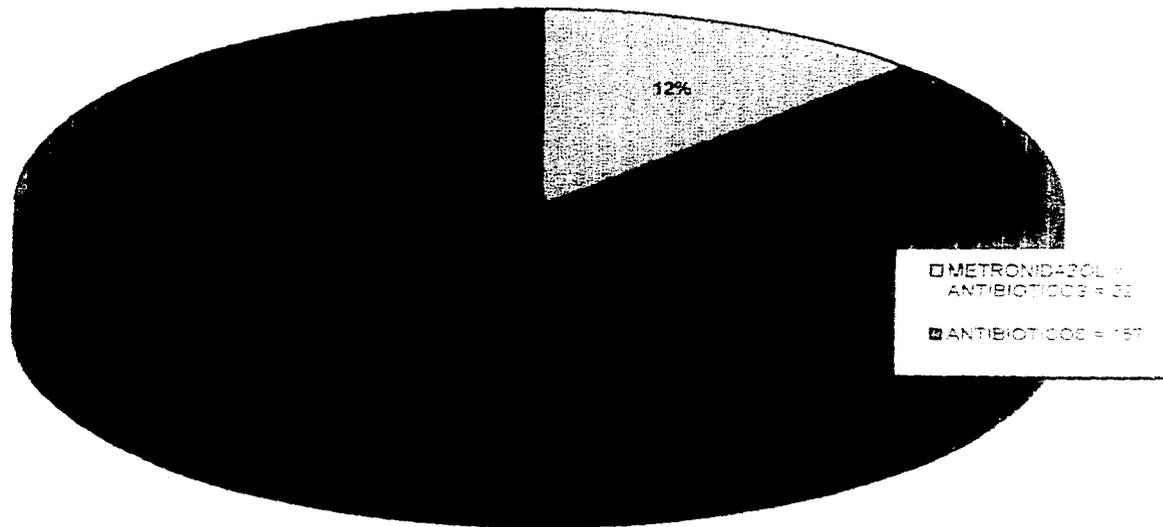
**CARACTERIZACION DE LA POBLACION OBJETO DE ESTUDIO QUE
RECIBIO CONCURRENTEMENTE ANTIPIRETICO Y TRIMETOPRIM CON SULFAMETOXAZOL
O AMPICILINA**



CARACTERIZACION DE LA POBLACION OBJETO DE ESTUDIO QUE
RECIBIO CONCURRENTEMENTE VIDA SUERO ORAL Y TRIMETOPRIN
CON SULFAMETOXAZOL Y/O AMPICILINA



CARACTERIZACION DE LA POBLACION OBJETO DE ESTUDIO QUE
RECIBIO CONCURRENTEMENTE METRONIDAZOL CON AMPICILINA Y/O
TRIMETOPRIM CON SULFAMETOXAZOL



**CARACTERIZACION DE LA POBLACION OBJETO DE ESTUDIO QUE
RECIBIO CONCURRENTEMENTE ANTIEMETICOS CON AMPICILINA
Y/O TRIMETOPRIM CON SULFAMETOXAZOL**

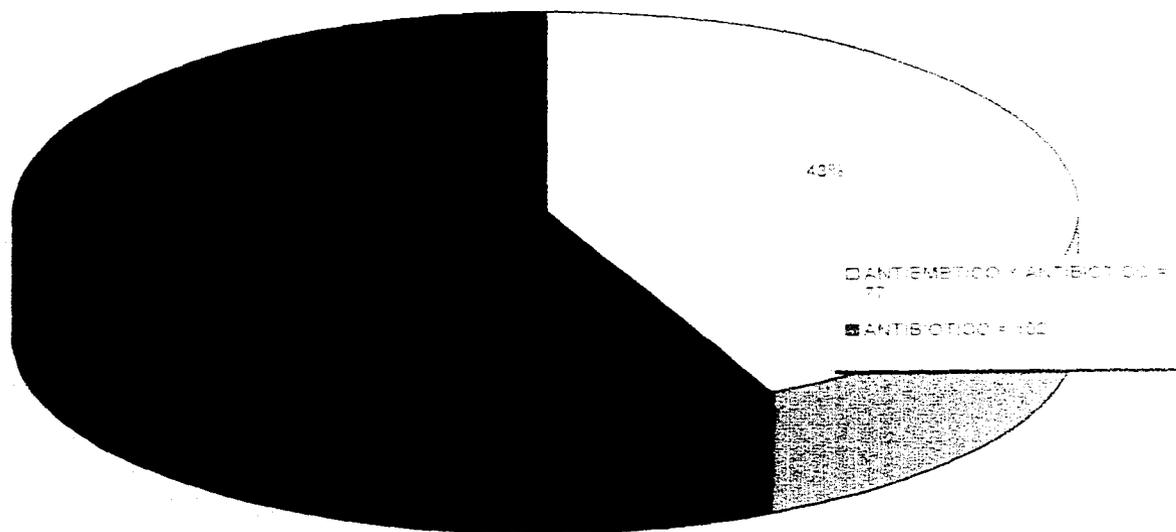


TABLA N°7**USO INADECUADO DE LA
AMPICILINA Y EL TMP/SMX EN LA
POBLACION OBJETO DEL ESTUDIO**

EDAD	AMPICILINA	uso inadecuado	TMP/SMX	uso inadecuado
<1	11	10	1	0
1-4	18	15	7	5
5-14	10	10	8	6
15-24	14	10	18	17
25-44	33	32	33	28
45-64	12	12	8	5
>65	2	2	3	2
TOTAL	100	91	78	63

**GASTO POR CONCEPTO DE ANTIBIOTICOS MAL
ADMINISTRADOS EN LA UNIDAD DE MEDICINA
FAMILIAR N°35 DEL IMSS.**

	AMPICILINA	TMP/SMX	
COSTO CAJA N\$	3.5	2.8	
CAJAS INAD.	145	115	TOTAL N\$
TOTAL POR UMF	507.5	322	829.5

ANALISIS DE RESULTADOS

Con base a los resultados obtenidos en el presente estudio y atendiendo a la tabla N°1, destaca el hecho que los adultos de 25 a 44 años representan el 37% de la población objeto del estudio, estos fueron seguidos por niños menores de 14 años (30%). Así mismo se observa que el 58.6% de los pacientes atendidos (105 de 179) pertenecen al sexo masculino.

Así mismo, es posible observar en la tabla N°2 que se prescribe un mayor porcentaje de ampicilina en relación al trimetoprim con sulfametoxazol en los sujetos objeto de estudio y ésta es administrada en una proporción mucho mayor en los niños. De 55 niños solamente 16 recibieron trimetoprim con sulfametoxazol (29%) en cambio en los adultos de 123 individuos, 62 recibieron trimetoprim con sulfametoxazol (51%).

En la tabla N°3 es posible observar que de un total de 39 niños menores de 14 años incluidos en el estudio a los que se les administró ampicilina se encontró que 15 de ellos recibieron una sobredosis de esta, es decir, 200 mg/kg/día en lugar de 50-100 mg/kg/día que es la dosis recomendada en el cuadro básico de medicamentos del Sector Salud.

Si observamos los resultados de los adultos en la tabla 4 con respecto a la dosis, nos encontraremos una pequeña divergencia de criterios entre la USPDI (United States Pharmacopeia) y cuadro básico el cual nos dice que un adulto debe tomar en caso de una infección de 3000 a 12000 mg al día repartida en intervalos de 4 a 6 hrs. Estos los

médicos no prescribieron estas dosis el máximo que encontramos es de 2000 mg al día. Sin embargo en la USPDI encontraremos que la dosis máxima recomendada para adulto es de 720 mg diarios. En este estudio la dosis mínima suministrada es de 1500 mg.

En las tablas 5 y 6 los cuadros de dosis administradas de trimetoprim con sulfametoxazol podremos notar que las dosis son mucho más homogéneas que en el caso de la ampicilina así como correctas en lo que respecta a edades y pesos. Esto puede deberse a que las dosis a prescribir son totalmente homogéneas a pesar de consultar diferentes fuentes.

En la gráfica 7 podemos observar que sólo en el 31% de los casos en que se administró uno de los dos antibióticos objetos del estudio se detectó presencia de fiebre y se prescribió un antipirético, aquí podemos empezar a dudar de que todos los pacientes que recibieron el antibiótico lo requirieran realmente, pues uno de los puntos que se consideraron para afirmar que la prescripción era adecuada fue la presencia de fiebre. Otro de los puntos tomados en cuenta fue la persistencia de fiebre por más de tres días, sin embargo en la descripción de síntomas en el expediente clínico del paciente ninguno presentó alguna anotación al respecto.

En la gráfica 8 podemos ver que sólo en el 32% de los casos se administró rehidratación oral cuando este debe ser la primera opción en una diarrea, especialmente

cuando hablamos de niños. Además la administración de éste aunque corresponde al mismo porcentaje de los antipiréticos administrados no se prescribieron al mismo tiempo.

En la gráfica N° 10 nos encontramos con que el 12% de los individuos objeto de estudio recibieron concurrentemente un antibiótico y metronidazol y aunque no existen evidencias para asegurarlo, una segunda hipótesis de estudio pudiera ser que cada médico tiene su propio criterio farmacoterapéutico, que exhibe con características específicas y recurrentes, por lo que a través de observaciones durante la elaboración del presente estudio, nos hace pensar que es probable que el 12% de los pacientes referidos en la gráfica N° 12, hayan sido atendidos por un porcentaje minoritario de médicos.

Así mismo, observamos que el paciente, además de el antibiótico, antiemético y demás medicamentos prescritos, suele recibir uno más, el antiemético, el cual se prescribe aproximadamente en un 50% de los casos.

No debemos olvidar que lo único recomendado en el tratamiento de gastroenteritis es el obtener un equilibrio hidroelectrolítico adecuado y siendo estas en el 95% de los casos autolimitables no existen bases para utilizar todos los medicamentos ya mencionados.

Si observamos la tabla N° 11 podemos darnos cuenta que sólo con 24 de los pacientes existía una razón real para administrarles antibiótico, por presencia de fiebre alta, fiebre por más de 3 días, diarrea con sangre lo cual nos lleva a una probable de shigellosis de por lo que el resultado final después de las evaluaciones resultó que un 13%

de las prescripciones se administró el antibiótico en forma correcta, si consideramos que normalmente en la farmacia de la Unidad de Medicina Familiar se suministran 1 caja de ampicilina o trimetoprim con sulfametoxazol por receta para niño y 2 para adulto encontramos que en el período de tres meses en que se realizó el estudio se tuvo un gasto por concepto de antibióticos mal administrados en la diarrea de N\$829.5.

CONCLUSIONES

Mediante la realización del presente estudio del uso de antibióticos en la diarrea aguda realizado durante el periodo correspondiente al 11 de octubre de 1993 y 11 de enero de 1994 en la Unidad de Medicina Familiar N° 35 del IMSS, podemos establecer que son los adultos y en su mayoría del sexo masculino quienes acuden a este servicio por causa de diarrea. A pesar que al principio del estudio se esperaban más niños y ancianos que adultos esto fue lo contrario, una explicación pudiera ser que ni los niños, ni los ancianos requieren de justificantes médicos para faltar al trabajo, el adulto si. Sólo en el IMSS se dan incapacidades de trabajo, no así en salubridad, por lo que es posible que si se realiza un estudio similar en una unidad de la SSA encontraremos algunas diferencias.

También se constató que se utiliza mayor cantidad de ampicilina en niños que en adultos, este abuso inicial del antibiótico nos puede llevar a la formación de cepas resistentes y además puede presentarse una infección secundaria por un microorganismo oportunista como la candidiasis. Inclusive, como ya sabemos uno de los efectos secundarios que puede producir la ampicilina es diarrea, así que lo único que se provocaría es un agravamiento de la sintomatología.

Se pudo verificar que la administración de ampicilina es inadecuada en un 91% de los casos estudiados.

A pesar de que en fuentes bibliográficas, incluyendo ediciones del IMSS (17), se señala repetidamente que no se deben usar antibióticos en el caso de diarreas, a menos que exista presencia de sangre con fiebre estos se siguen usando de manera indiscriminada.

Por otra parte se comprobó que los datos del paciente no estaban completos en muchas ocasiones, les faltaba peso, temperatura, y en la gran mayoría de los casos el expediente no reportaba los días que duraba el tratamiento, en este punto se investigó en la farmacia y se nos comentó que como promedio se prescribía dos cajas de ampicilina de 250 mg a niños y 4 cajas a adultos, así como cuando se les administraban suspensiones era uno o dos frascos dependiendo de la edad del niño. El trimetoprim con sulfametoxazol se administran 2 cajas por adulto y una por niños o una suspensión promedio.

Otro aspecto preocupante que fue observado durante este estudio es la cantidad de combinaciones en las cuales podemos encontrar como pudimos observar en las gráficas antipiréticos (que en ocasiones se dan de forma preventiva según se indica en el expediente), anticolinérgicos y antihelmínticos.

Como comentamos en los análisis de resultados, el uso de la rehidratación oral no es muy popular entre los médicos y puesto que del 90 al 95% de diarreas son autolimitantes, no es posible que esta sea una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en nuestro país, la solución es muy sencilla, el uso adecuado de la rehidratación oral, en lugar de la utilización de medicamentos inútiles en estos casos,

medicamentos que administrados en forma adecuada salvan vidas, pero utilización en forma inadecuada, llevan a la aparición de infecciones oportunistas, problemas con cepas resistentes, y al final a la ineffectividad de los mismos, por lo cual es necesario desarrollar antimicrobianos cada vez más potentes y más caros.

Como último punto, podemos observar fácilmente en las gráficas que nuestra hipótesis era equivocada ya que encontramos una mayor incidencia en la utilización de ampicilina, que, sin contar lo que ya hemos repetido en varias ocasiones, la administración errónea, ésta se sigue usando aunque en los casos adecuados el tratamiento de primera elección es el TMP/SMX esto se debe a la cada vez más frecuente detección de cepas farmacorresistentes a la ampicilina.

RECOMENDACIONES

1.-Con el fin de poder tener un seguimiento real de cualquier paciente se deben incluir todos los datos de éste en el expediente clínico, así como la sintomatología y la prescripción completas.

2.-Se sugiere tener un criterio mucho más estricto en el momento de administrar antibióticos.

3.-Para poder establecer un patrón definido de la terapéutica que se debe seguir con respecto al tratamiento de la diarrea aguda se sugiere que se establezca un comité de manejo de antibióticos para detectar patrones de prescripción inadecuada, así como establecer, la terapéutica adecuada no sólo para las infecciones gastrointestinales , sino para las enfermedades más recurrentes sino en cada UMF si hacerlo por regiones predeterminadas.

4.-Se recomienda no prescribir ningún medicamento que no sea absolutamente necesario para la recuperación de paciente.

5.-Se sugiere que se establezcan programas de enseñanza y/o capacitación continua(conferencias, etc..) para un uso racional de los medicamentos, no sólo a nivel estudiante de medicina, sino a médicos e inclusive a enfermeras.

6.-Se recomienda tratar de conscientizar a la gente que acude a las UMF que es preferible no tomar ningún medicamento innecesario, pues puede haber repercusiones más graves que la causa inicial.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kunin C.M.: Resistance to antimicrobial drugs-A worldwide calamity. Ann intern. Med. 1993; 118(7): 557-561
- 2.- Roberts A.W. & Visconte J.A.: The rational and irrational use of systemic antimicrobial drugs . American Journal of Hospital Pharmacy.29:828 (oct) 1992.
- 3.- Abrams William B.: Clinical pharmacology and therapeutics. Merck Sharp & Dome Research Laboratories. 3:21. 1991.
- 4.-Di Piro Joseph, Talbert Robert: Pharmacotherapy, a pathophysiologic approach. Ed. Elsevier. 81: 1166-1178, 1989
- 5.-Goodman Luis, Gilman Alfred: Bases farmacológicas de la terapeutica. Ed. Interamericana,5ª edición, 1975.
- 6.-Kunin C.M.:The responsibility of the infectious disease community for the optimal use of antimicrobial agents.The Journal of Infectious Diseases,151:388-397 (March)1985
- 7.-Goodman Luis, Gilman Alfred: Bases farmacológicas de la terapeutica. Ed. Interamericana,5ª edición, 1975.
- 8.- Novitch Mark, Kakamazoo MD:Drug Utilization Review.U.S. Departmet of Health, Education and Welfare. 50:5 (2) panel 1.pag.626.1990
- 9.- Novitch Mark, Kakamazoo MD:Drug Utilization Review Statements of Issues. U.S. Departmet of Health, Education and Welfare. 50 (2): 576.1990

- 10.- Novitch Mark, Kakamazoo MD: Drug Utilization Review: State of the article from an academic perspective. U.S. Department of Health, Education and Welfare. 50 (2). 616.1990
- 11.- Novitch Mark, Kakamazoo MD: Drug Utilization Review: a view from de DUR management organization sector. U.S. Department of Health, Education and Welfare. 50 (2). 620,625.1990
- 12.- Mota Hernández F.: Las enfermedades diarreicas y el cólera. Boletín Médico del Hospital Infantil Mexicano. 49:809-812, 1992.
- 13- Montoya Cabrera Miguel Angel: Efectos colaterales de los medicamentos mas frecuentemente usados en diarrea e IRA : Gaceta Médica de México. 128 (5):583-587 (Sep-Oct) 1992.
- 14.- Reyes H., Tomé P. Et al : Factores de riesgo de mortalidad en diarrea e infecciones respiratorias agudas en niños menores de cinco años. Gaceta Médica de México. 128(5): 593 (sep-oct) 1992.
- 15.- Di Piro Joseph, Talbert Robert: Pharmacotherapy, a patophysologic aproach. Ed. Elsevier. 81: 567, 1989
- 16.-Muñoz Onofre, Torres Javier: Avances en los criterios diagnósticos y terapéuticos en diarrea aguda. Gaceta Médica de México. 128 (5):573-581(Sep-Oct) 1992
- 17.-Mota Hernández F. Et al: Guía de manejo efectivo de pacientes con enfermedad diarreica. Instituto Mexicano del Seguro Social. 15-20.1993

- 18.-Litter Manuel: Farmacología experimental y clínica. Ed. El Ateneo. 7ª edición: 1444-1450. 1987.
- 19.-Bevan John A.: Fundamentos de farmacología. De. Harla. 2a. Edic.: 540-550, México, 1982
- 20.-Goodman Luis, Gilman Alfred: Bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Interamericana. 5ª edición: 994. 1975.
- 21.- Hervay R.: Sinergism in the folate pathway. Reviews of Infectious Diseases. 4: 255-260. 1982.
- 22.-Burchall James: Mechanism of action of trimetoprim sulfametoxazol. The Journal of Infectious Diseases. 128 : (5):437-441. 1973.
- 23.-Marín Pérez M.: Uso de la penicilina G sódica cristalina-Consumo de penicilina en un hospital de 2º nivel IMSS. México 1992
- 24.-Angehrn Peter: Nature of bactericidal action of sulfonamides and trimetoprim alone and in combination. The Journal of Infectious Diseases. vol 128.498-501.1973
- 25.-Hitchings George: Mechanism of action of trimetoprim sulfametoxazol. The Journal Infectious Diseases. 128: 433-436.1973
- 26.-Frisch J.M.: Experience with adverse reaction to trimetoprim sulfametoxazol. The Journal of Infectious Diseases. 128.:607-611.1973

- 27.-Litter Manuel: Farmacología experimental y clínica. Ed. El Ateneo. 7ª edición: 1574-1579.1987.
- 28.-Cameron A. & Thomas M.: Pseudomembranous colitis and cotrimoxazole. Medical Journal. 1:1321.1977
- 29.-Bartels R.H., Van De Spek J.A. & Oosten H.R.: Acute pancreatitis due to sulfametoxazol-trimethoprim. Medical Journal. 85:1006-1007.1992
- 30.-Rosenfeld J.P. et al: Effect of long term co-trimoxazole suspension. Int. Journal of Clinic Pharmacology Therapeutics and Toxicology. 25:320-321. 1987.
- 31.-Gutpa K.C., Desai N.K., Satoskar R.S. et al: Effect of pectin and Kaolin on bioavailability of co-trimoxazole suspension. Int. Journal of Clinic Pharmacology Therapeutics and Toxicology. 25: 320.321. 1987.
- 32.-Bevan John A.: Fundamentos de farmacología. De. Harla. 2a. Edic.: 540-550, México, 1982
- 33.-Goodman Luis, Gilman Alfred: Bases farmacológicas de la terapeutica. Ed. Interamericana. 5ª edición: 994. 1975
- 34.-Graf M. & Tarlov A.: Agranulocytosis with monohistiocytosis associated with ampicillin therapy. Annals of Internal Medicin. 69:91-95.1968.
- 35.-Prince A.S. & Neu H.C.: Antobiotic associated pseudomembranous colitis in children. Pedriatic Clinic of North America. 26:261-268. 1979.

- 36.-Gurwith M.J., Rabin H.R. & Love K.: Diarrhea associated with clindamycine and ampicillin therapy; Preliminary results of cooperative study. Journal of infeccious diseases. 135(Suppl.):104-110.1967
- 37.-Hansten P.D. & Horn J.R.:Drug interacctions. Lea &Febiger, Philadelphia. 1989.
- 38.-Johnson D.W., Kuale P.A., Afable, et al: Single dose antibiotic treatment of asynthomatic gonhorrea in hospitalized woman. New England Journal of Medicine. 1:283.1970.
- 39.-Anon: The choice of antimicrobial drugs. Med. Lett. Drugs Ther. 30:33-40.1988
- 40.-Tolle S.W. & Elliot D.L.: The evaluation and managemente of acute diarrhea. West Journal of Medicine. 140:293-297.1984
- 41.-Aserkoff B. & Bennet J.V.: Effect of antibiotic therapy in acute salmonellosis on the fecal excretion of salmonellae. New England Journal of Medicine.281:636-640.1969
- 42.-Suarez J. Salamone F.R.: Management and prevention of bacterial diarrhea. Clinical Pharmacology. 7: 746-759.1989.
- 43.-San Joaquin V.H. & Marks M.I.: New agents in diarrhea. Pediatric Infectious Diseases. 1:53-65. 1982.
- 44.-Tolle S.W. & Elliot D.L.: The evaluation and managemente of acute diarrhea. West Journal of Medicine.140:293-297.1984



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA

CONTROL E INFORME
DE CONSULTA EXTERNA

UNIDAD	FECHA		MATRICULA DEL MEDICO		CATEG. VER. A.	CATEG. VER. B.	ACERCA	OTRO
	DIA	MES	AÑO	TITULAR				

CLAVE PRESUPUESTAL	NOMBRE DEL MEDICO
--------------------	-------------------

4. PASE A SERVICIOS DE LA UNIDAD 1.- ENT. 2.- PLANIFICACION FAM. 3.- ENT. CRON. D. 4.- MED. TRABAJO 5.- ESPECIALIDAD 6.- ESTOMATOLOGIA 7.- MED. PRIV. 8.- DIETOLOGIA 9.- TRAB. SOCIAL 10.- PSICOLOGIA 11.- OPTOMETRIA 12.- OTROS	9. PLANIFICACION FAMILIAR CON RIESGO I 1.- HORM. SUBS. 2.- OUL. SUBS. 3.- SAEP SUB. 6.- VASC. TA. VEZ 7.- HORM. T. VEZ 8.- HORM. T. SUB. 9.- OUL. T. VEZ 10.- OUL. SUBS. 11.- SAEP T. VEZ 12.- VASC. SUB.	10. ACCIDENTES Y LESIONES 1.- RIEGA 2.- TRABAJO 3.- VIA PUBLICA 4.- RECEPCION 5.- ESCUELA 6.- OTROS
--	--	---

N.º PROGRESIVO	HORA CITA	1.ª VEZ	2.ª VEZ	RECIBO CONSULTA	RECIBO EXAMEN	RECIBO PASE A SERVICIOS DE LA UNIDAD	PASE A OTRA UNIDAD	ALTA	RECETA	DIAS INCAPACIDAD	PLANIF. FAMILIAR	LABORATORIOS Y TEMPS	NUMERO DE AFILIACION Y NOMBRE	ACERCA	CODIFICA CEN. MOTIVO DE LA CONSULTA

1															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
2															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
3															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
4															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
5															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
6															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
7															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
8															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
9															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
10															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
11															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				

