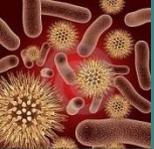


CONCEPTOS FARMACOLÓGICOS EN EL MANEJO DE ANTIBIÓTICOS EN PEDIATRÍA

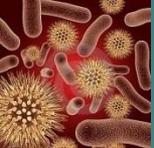
**UBIER EDUARDO GÓMEZ CALZADA, MD
TOXICÓLOGO CLÍNICO
DOCENTE DE FARMACOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA**





William Whitering médico inglés 1741-1799

“Es mucho más fácil escribir sobre una enfermedad que sobre un medicamento. La primera está en manos de la naturaleza; el segundo estará siempre a merced de los antojos, el descuido y los desatinos de la humanidad”



REGLAS DE ORO PARA EL USO DE ANTIBIÓTICOS EN INFECCIONES

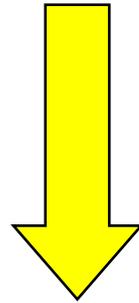
1. Conocer la epidemiología local.
2. Iniciar pronto y en forma acertada.
3. Escoger el antibiótico de acuerdo al germen y su mecanismo de resistencia.
4. Con cultivo (+) De-escalar.
5. Usar dosis, intervalos y tiempos óptimos de tratamiento.
6. Utilizar medicamentos de calidad.



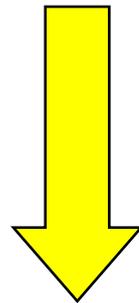
CIDEIM

PROBLEMA MEDICO

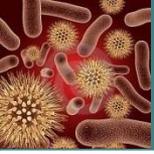
PACIENTE



MEDICAMENTO



RESPUESTA



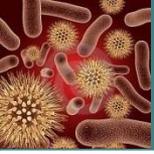
ANTIBIÓTICOS DE CALIDAD

- Es de buena fe asumir:
 - Veracidad de la información del medicamento
 - Que el medicamento contiene:
 - El ingrediente activo correcto
 - La dosis correcta
- Que no contiene:
 - Altos niveles de impurezas
 - Impurezas desconocidas o no caracterizadas

JARABE PARA LA TOS MATA 180 PERSONAS

Panamá – dietilen glicol, en vez de glicerol, importado de China en jarabes antitusivos y antialérgicos

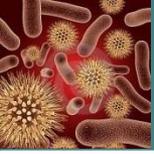




IMPORTANCIA EN EL MUNDO

Alianza Europea para el Acceso a Medicamentos Seguros (EAASM):

- 62% de los medicamentos que se venden a través de la Red son falsos.
- 95,6% de las farmacias virtuales operan de forma ilegal.
- 90% de las páginas web vende sin receta fármacos que requieren prescripción médica



IMPORTANCIA EN COLOMBIA

Medicamentos Subestándar

Adulterados

Fraudulentos

Biodisponibilidad deficiente

Problemas con medicamentos de contrabando

Problemas con almacenamiento y transporte

Medicamentos falsificados

Problemas con medicamentos vencidos

MEDICAMENTOS FALSOS

TRES DROGUERÍAS Y UNA LITOGRAFÍA FUERON ALLANADAS

Capturados traficantes de medicamentos falsos

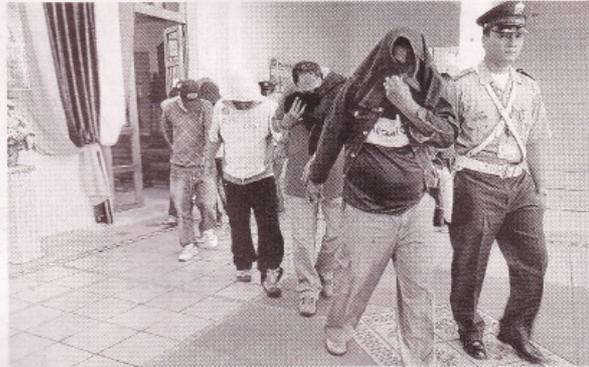
BUARAMANGA

Seis meses duró la investigación de la Policía Metropolitana de Bucaramanga, en coordinación con la Dijín y la Fiscalía General de la Nación, contra una red de traficantes de medicamentos en Santander.

El comandante de la Policía, general Yesid Vásquez Prada, dijo ayer en rueda de prensa que capturaron a 11 personas, integrantes de una banda que delinquía desde hacía dos años, en 10 allanamientos realizados simultáneamente en Bucaramanga, Girón y Floridablanca.

Los detenidos se dedicaban a comercializar medicamentos vencidos, adulterados y de contrabando, especialmente de alto costo para enfermedades como sida y cáncer.

En el operativo, se decomisaron 35.000 pastillas falsas, que “se vendían en droguerías y estamos investigando si hacen parte de la red. Dentro de los inmuebles allanados, hay tres droguerías y una litografía”, explicó el general. Los capturados, entre ellos tres mujeres, están a disposición



Cortesía Policía metropolitana de Bucaramanga

Seis meses duró la investigación que dio como fruto la captura de once personas en Bucaramanga y sus alrededores.

35.000

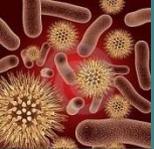
medicamentos vencidos y sin registro sanitario eran comercializados en droguerías como nuevos, a precios más económicos.

judicial.

El oficial agregó que, de acuerdo con las autoridades de salud, estos medicamentos

son de uso hospitalario, de nivel institucional y control especial: “eran medicamentos vencidos y sin registro sanitario, mientras otros eran muestras médicas prohibidas para la venta, y otros tenían su fecha caducada”.

Tras el operativo, apoyado por el Invima y la Secretaría de Salud, el general aseguró ser “el inicio de otros golpes certeros que vienen en camino para desarticular la banda desde el primer escalón”.



DATOS DE REGISTRO FALSOS



U.S. Department of Health & Human Services

www.hhs.gov

FDA U.S. Food and Drug Administration

Search go

[FDA Home](#) | [Food](#) | [Drugs](#) | [Medical Devices](#) | [Vaccines, Blood & Biologics](#) | [Animal & Veterinary](#) | [Cosmetics](#) | [Radiation-Emitting Products](#)

News & Events

[Email this page](#) [Print this page](#) [Change Font Size](#)

[FDA Home](#) > [News & Events](#) > [Newsroom](#) > [Press Announcements](#)

FDA NEWS RELEASE

FOR IMMEDIATE RELEASE

Feb. 25, 2009

Media Inquiries:

Rita Chappelle, 301-796-4672

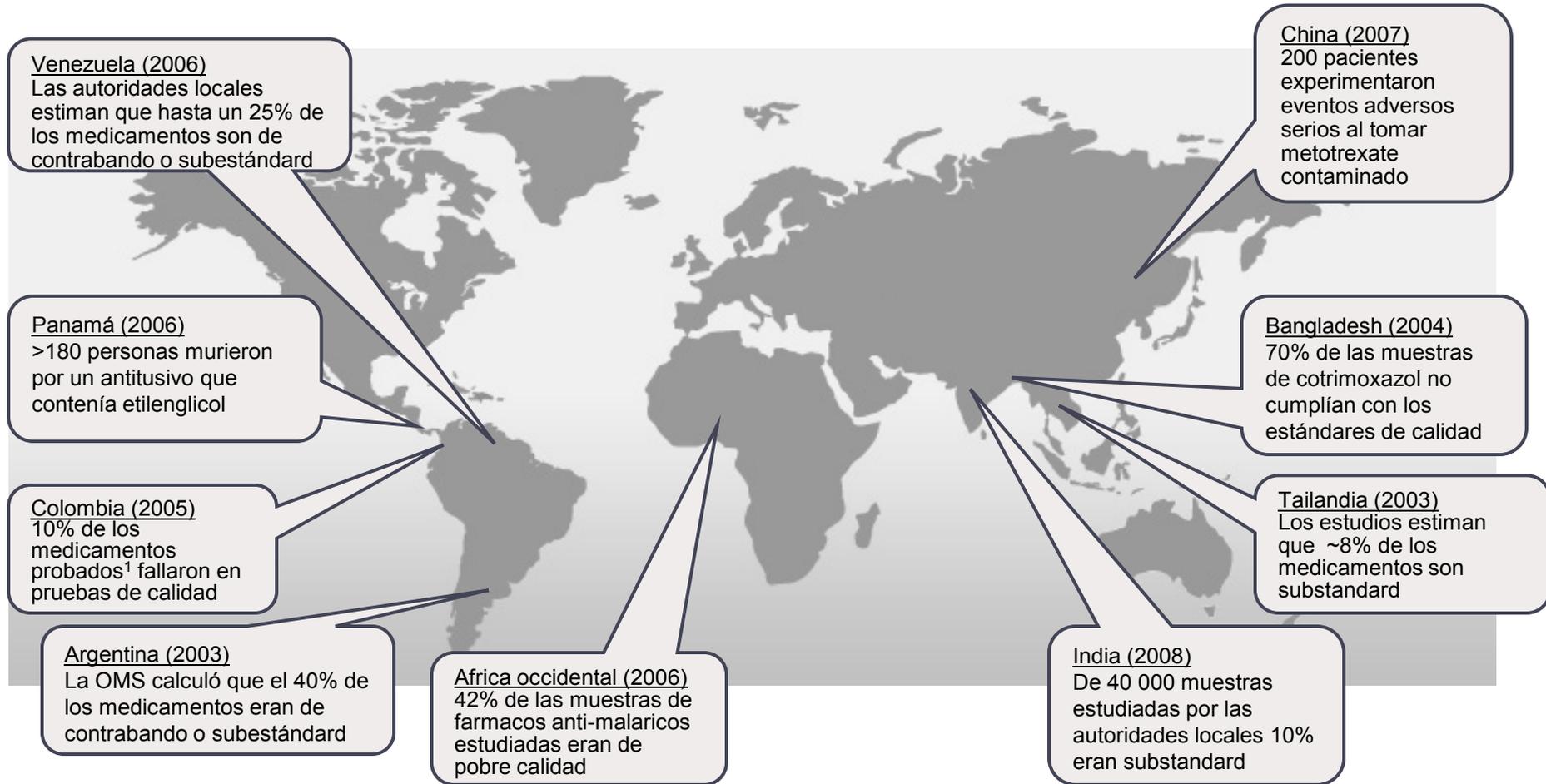
Consumer Inquiries:

888-INFO-FDA

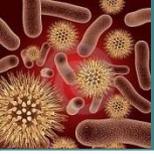
FDA Takes New Regulatory Action Against Ranbaxy's Paonta Sahib Plant in India ***Agency halts review of drug applications from plant due to evidence of falsified data; invokes Application Integrity Policy***

The U.S. Food and Drug Administration today announced that a facility owned by India-based Ranbaxy Laboratories falsified data and test results in approved and pending drug applications. The facility, Paonta Sahib, has been under an FDA Import Alert since September 2008.

MEDICAMENTOS CON PROBLEMAS DE CALIDAD



¹ fluoxetina, cefalexina, hidroclorotiazida, glibenclamida, lovastatina, verapamilo, diclofenaco, tamoxifeno, ketoconazol, ibuprofeno, vecuronio



INNOVADOR DE CALIDAD

Experiencia clínica exhaustiva:

- Medicamentos evaluados en pruebas clínicas. en muchos pacientes e indicaciones.
- Programas de Fase IV en ejecución.

Enfasis en el usuario:

- Farmacovigilancia.
- Monitoreo del uso.
- Educación médica.
- Respaldo al paciente.

COMPARACIÓN ANTIBIÓTICOS GENÉRICOS VS INNOVADOR

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

Determination of Therapeutic Equivalence of Generic Products of Gentamicin in the Neutropenic Mouse Thigh Infection Model

Andrés F. Zuluaga^{1,2}, María Agudelo², John J. Cardeño², Carlos A. Rodríguez^{1,2}, Omar Vesga^{1,2,3*}

¹ Department of Pharmacology and Toxicology, University of Antioquia Medical School, Medellín, Colombia, ² Grupo Investigador de Problemas en Enfermedades Infecciosas, University of Antioquia Medical School, Medellín, Colombia, ³ Section of Infectious Diseases, Department of Medicine, Hospital Universitario San Vicente de Paul and University of Antioquia Medical School, Medellín, Colombia

Abstract

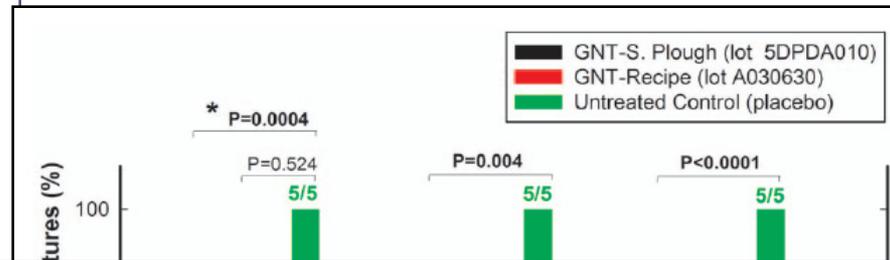
Background: Drug regulatory agencies (DRA) support prescription of generic products of intravenous antibiotics assuming therapeutic equivalence from pharmaceutical equivalence. Recent reports of deaths associated with generic heparin and metoprolol have raised concerns about the efficacy and safety of DRA-approved drugs.

Methodology/Principal Findings: To challenge the assumption that pharmaceutical equivalence predicts therapeutic equivalence, we determined *in vitro* and *in vivo* the efficacy of the innovator product and 20 pharmaceutical equivalent generics of gentamicin. The data showed that, while only 1 generic product failed *in vitro* (MIC = 453 vs. 0.7 mg/L, $P < 0.05$), 10 products (including gentamicin reference powder) failed *in vivo* against *E. coli* due to significantly inferior efficacy ($F_{50\%} = 4.81$ to 5.32 vs. 5.09 log₁₀ CFU/g, $P < 0.043$). Although the design lacked power to detect differences in survival after thigh infection with *P. aeruginosa*, dissemination to vital organs was significantly higher in animals treated with generic gentamicin despite 4 days of maximally effective treatment.

Conclusion: Pharmaceutical equivalence does not predict therapeutic equivalence of generic gentamicin. Stricter criteria based on solid experimental evidence should be required before approval for human use.

Citation: Zuluaga AF, Agudelo M, Cardeño JJ, Rodríguez CA, Vesga O (2010) Determination of Therapeutic Equivalence of Generic Products of Gentamicin in the Neutropenic Mouse Thigh Infection Model. PLoS ONE 5(5): e10744. doi:10.1371/journal.pone.010744

Editor: Adam L. Batzer, Columbia University, United States of America



Conclusion: Pharmaceutical equivalence does not predict therapeutic equivalence of generic gentamicin. Stricter criteria based on solid experimental evidence should be required before approval for human use.

Wyeth and Biotin-Mycos Squibb (BMS), respectively. Vesga has received honoraria for lecture and financial support to participate in international meetings from GlaxoSmithKline, Pfizer, BMS, AstraZeneca, MSD, Sanofi-Aventis and Wyeth, and has been a member of advisory boards for Wyeth. None of these or any other pharmaceutical companies supported the present study.

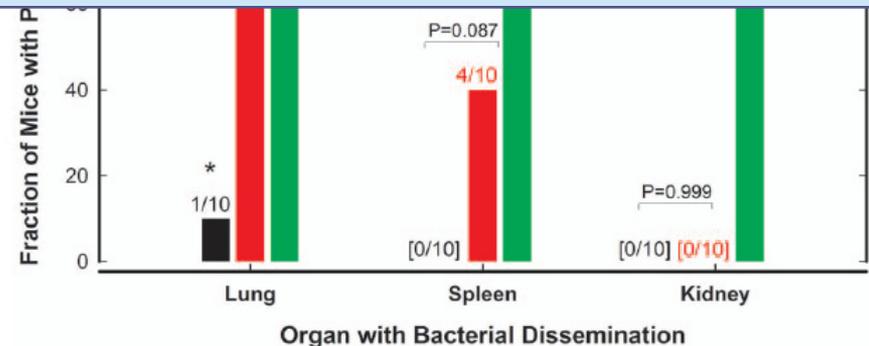
* E-mail: omarvesga@udea.edu.co

Introduction

There has been a dramatic increase in clinical use of generic medicines since 1980, but there are not systematic evaluations of their therapeutic efficacy compared with innovator products [1,2]. Although essential to reduce health budget costs and to promote pharmaceutical competition and employment, generic drugs remain a topic of intense controversy as a result of the accelerated approval process for human use (which some disagree with) and sporadic reports of failures and deaths associated with their use [3–5]. There is an unsurpassable point in this controversy: forcing the manufacturers of generic drugs to go through the same process required to bring innovator drugs to market implies a cost overrun calculated in 150 to 800 million dollars that would hinder their primary objective, i.e., “to regulate and reduce the medicine’s price” [6]. The solution has been a very short, straightforward and inexpensive process created to approve generic versions of innovator products, which requires no comparative preclinical or

clinical safety and/or efficacy studies, hoping that generics would generate results similar to those obtained with the innovator drug [7]. In consequence, therapeutic equivalence is assumed after demonstration of pharmaceutical equivalence and bioequivalence with respect to a gold standard, usually the innovator [8–10]. Furthermore, only the active pharmaceutical ingredient (API) is considered responsible for pharmaceutical equivalence, without special attention to binders, diluents, excipients (fillers), impurities, and contaminants present in all formulations that may vary widely between generics and innovators affecting safety and efficacy [3,11–13]. Of note, drug regulatory agencies (DRA) waive the requirement of bioequivalence for pharmaceutically equivalent intravenous solutions because their bioavailability is considered “self-evident” [14].

Antimicrobials are concentration-dependent, highly bactericidal antibiotics that act mainly by inhibition of protein synthesis [15]. In many countries, gentamicin is the compound most frequently prescribed from this group to treat infections as



COMPARACIÓN ANTIBIÓTICOS GENÉRICOS VS INNOVADOR

Rodríguez et al. *BMC Infectious Diseases* 2010, **10**:153
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/153>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

In vitro and in vivo comparison of the anti-staphylococcal efficacy of generic products and the innovator of oxacillin

Carlos A Rodríguez^{1,3}, María Agudelo^{1,3}, Andrés F Zuluaga^{1,3} and Omar Vesga^{4,1,2,3}

Abstract

Background: Oxacillin continues to be an important agent in the treatment of staphylococcal infections; many generic products are available and the only requirement for their approval is demonstration of pharmaceutical equivalence. We tested the assumption that pharmaceutical equivalence predicts therapeutic equivalence by comparing 11 generics with the innovator product in terms of concentration of the active pharmaceutical ingredient (API), minimal inhibitory (MIC) and bactericidal concentrations (MBC), and antibacterial efficacy in the neutropenic mouse thigh infection model.

Methods: The API in each product was measured by using HPLC and the bactericidal effect was measured by using

Results: 4 generic products failed pharmaceutical equivalence due to significant differences in potency; however, all products were undistinguishable from the innovator in terms of MIC and MBC.

results, bacteriostatic dose (BD) and dose needed to kill the first log of bacteria (1LKD) were also determined.

Results: 4 generic products failed pharmaceutical equivalence due to significant differences in potency; however, all products were undistinguishable from the innovator in terms of MIC and MBC. Independently of their status with respect to pharmaceutical equivalence or in vitro activity, all generics failed therapeutic equivalence in vivo, displaying significantly lower E_{max} and requiring greater BD and 1LKD, or fitting to a non-sigmoidal model.

Conclusions: Pharmaceutical or in vitro equivalence did not entail therapeutic equivalence for oxacillin generic products, indicating that criteria for approval deserve review to include evaluation of in vivo efficacy.

Background

Penicillinase-resistant penicillins, including the isoxazolyl penicillin oxacillin (OXA), have been the mainstay treatment of β -lactamase producing *Staphylococcus aureus* infections since the 1960s, although their usefulness is nowadays reduced by the emergence and worldwide dissemination of methicillin-resistant strains (MRSA) [1]. The patents of these drugs expired long ago and many generic products are currently available while the innovator

has abandoned production of this essential antibiotic. The only requirement by drug regulatory agencies (DRA) to authorize marketing of generic intravenous drugs is the demonstration of pharmaceutical equivalence, defined as containing identical amounts of the same active ingredients in the same dosage form and manufactured in compliance with current Good Manufacturing Practices guidelines. Bioequivalence tests are waived, as bioavailability of intravenous formulations is by definition 100% [2-4], and therapeutic equivalence (defined as having the same efficacy and safety profile of the comparator) is assumed from pharmaceutical equivalence without further testing.

* Correspondence: omar.vesga@uniand.edu.co

¹Profesora, Department of Pharmacology & Toxicology, University of Antioquia Medical School, Calle 67 # 52-50, Italo 630 Medellín, Colombia

Full list of author information is available at the end of the article



© 2010 Rodríguez et al; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

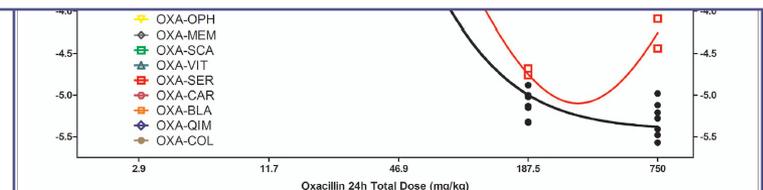
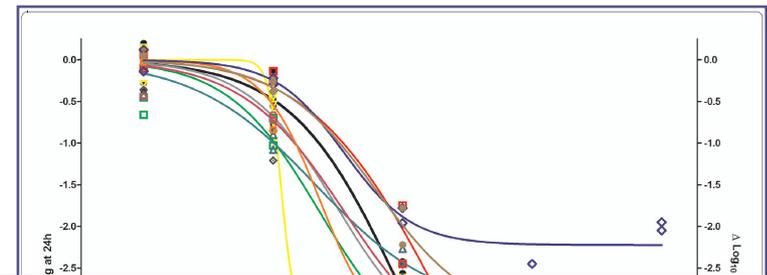


Figure 3 Dose-response relationship of the innovator and 9 generic products of oxacillin in the neutropenic mouse thigh infection model. OXA-BMS (innovator, black curve) and 8 generics fitted to Hill's sigmoid model, while generic product OXA-SER fitted to the Gaussian U-shaped model (red curve). Regardless of pharmaceutical equivalence and in vitro activity, all generics displayed significantly inferior bactericidal efficacy ($P < 0.0001$) or different pharmacodynamic behavior (Gaussian instead of sigmoid) compared with the innovator, thus lacking therapeutic equivalence.

COMPARACIÓN ANTIBIÓTICOS GENÉRICOS VS INNOVADOR

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Aug. 2010, p. 3271–3279
0066-4804/10/\$12.00 doi:10.1128/AAC.01044-09
Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 54, No. 8

Generic Vancomycin Products Fail *In Vivo* despite Being Pharmaceutical Equivalents of the Innovator^V

Omar Vesga,^{1,2*} María Agudelo,^{1,3} Beatriz E. Salazar,^{1,4}
Carlos A. Rodríguez,^{1,3} and Andrés F. Zuluaga^{1,5}

GRIFE (Grupo Investigador de Problemas en Enfermedades Infecciosas),¹ Sección de Infecciosas, Departamento de
Internal Medicine and Pharmacology,² Biomedical Sciences Corporation,³ Department of Microbiology and
Parasitology,⁴ and Department of Pharmacology and Toxicology,⁵ University of
Antioquia Medical School, Medellín, Colombia

Received 24 July 2009/Returned for modification 23 October 2009/Accepted 1 June 2010

Generic versions of intravenous antibiotics are not required to demonstrate therapeutic equivalence with the innovator because therapeutic equivalence is assumed from pharmaceutical equivalence. To test such assumptions, we studied three generic versions of vancomycin in simultaneous experiments with the innovator and determined the concentration and potency of the active pharmaceutical ingredient by microbiological assay, single-dose pharmacokinetics in infected mice, antibacterial effect by broth microdilution and time-kill curves (TKC), and pharmacodynamics against two wild-type strains of *Staphylococcus aureus* by using the neutropenic mouse thigh infection model. The main outcome measure was the comparison of magnitudes and patterns of *in vivo* efficacy between generic products and the innovator. Except for one product exhibiting slightly greater concentration, vancomycin generics were undistinguishable from the innovator based on concentration and potency, protein binding, *in vitro* antibacterial effect determined by minimal inhibitory or bactericidal concentrations and TKC, and serum pharmacokinetics. Despite such similarities, all generic products failed *in vivo* to kill *S. aureus*, while the innovator displayed the expected bactericidal efficacy: maximum antibacterial effect (E_{max}) (95% confidence interval [CI]) was 2.04 (1.89 to 2.19), 2.59 (2.21 to 2.95), and 3.48 (2.92 to 4.04) versus

Despite such similarities, all generic products failed *in vivo* to kill *S. aureus*, while the innovator displayed the expected bactericidal efficacy.

The World Health Organization (WHO) and all drug regulatory agencies (DRA) support commercialization of generic medicines because they control costs and are irreplaceable therapeutic options in countries lacking the innovator product (10, 41). WHO defines two products as therapeutically equivalent “if they are pharmaceutically equivalent and, after administration in the same molar dose, their effects with respect to both efficacy and safety are essentially the same, as determined from appropriate bioequivalence, pharmacodynamic, clinical, or *in vitro* studies” (41). Parenteral formulations, however, are not required to demonstrate therapeutic equivalence because it “may be considered self-evident” (41).

Such assumptions have never been challenged, but there are reasons to do so for parenteral antimicrobials. First, many antibacterials are secreted in nature by microorganisms, and industrial production of the active pharmaceutical ingredient (API) involves complex processes for biosynthesis, purification, and manufacture, hard to replicate even for the designer (22). Second, two molecules may look similar without being identical, displaying different biological effects (2). Third, makers of generic drugs do not necessarily know the nature, com-

position, and pharmacological interactions of excipients employed by the innovator to avoid polymorphs of the API (33). Fourth, while most medicines interact with the host only, antimicrobials also confront the invader organism, a dynamic triangle with numerous possibilities of biologic variation (3, 11, 17). Thus, mixing the exactitude of chemistry with the variability of biology could generate unpredictable effects in seriously sick patients, but differences between the generic and the innovator might pass unnoticed among the complexity of infectious diseases in which death is one of the expected outcomes.

Vancomycin (VAN) is a fermentation product of *Amycolatopsis orientalis*, an actinomycete discovered in 1955 in a dirt sample sent from Borneo to scientists at Eli Lilly (24, 27). Infusion reactions were common initially, but technology led the innovator to a safer product (8). Differences in composition are well known (36) and even advertised (Baxter promotional material; Baxter, Bogotá, Colombia), but DRA worldwide support commercialization of vancomycin generics based on scant *in vitro* data claiming unaltered efficacy (9). After 50 years of unparalleled performance of vancomycin against Gram-positive pathogens, *in vitro* susceptibility has certainly decreased, and nowadays more than 20 clinical studies blame vancomycin for ineffectiveness and claim success for new, very expensive replacements (15). Without exception, all these studies fail to mention the manufacturer of the vancomycin products involved, despite the fact that most hospitals around

* Corresponding author. Mailing address: Calle 62 No. 52-59, Lab. 630, SILE, UdeA, Medellín, Colombia. Phone: (574) 219-6540. Fax: (574) 219-6565. E-mail: omar.vesga@u.udea.edu.co.

^V Published ahead of print on 14 June 2010.

COMPARACIÓN ANTIBIÓTICOS GENÉRICOS VS INNOVADORES



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 61 (2008) 366–368

DIAGNOSTIC
MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS
DISEASE

www.elsevier.com/locate/diagmicrob

In vitro potency evaluations of various piperacillin/tazobactam generic products compared to the contemporary branded (Zosyn[®], Wyeth) formulation [Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 61, 76–79, 2008]

Ronald N. Jones^{a,b}, Thomas R. Fritsche^a, Gary J. Moet^a

^aJMI Laboratories, North Liberty, IA 52317, USA

^bTufts University School of Medicine, Boston, MA 02111, USA

Abstract

Twenty-three generic intravenous piperacillin/tazobactam products were compared for in vitro activity to the branded formulation (Zosyn[®], Wyeth, Philadelphia, PA) by disk diffusion and incremental broth microdilution assay methods. All but 1 lot demonstrated significantly decreased activity (–5 to –35%), necessitating further investigations regarding the chemical purity, potency, and therapeutic equivalence of these products worldwide. The average –16% activity across all generic lots was equivalent to underdosing piperacillin/tazobactam by 2.6 g daily for serious clinical infections (4.5 g Q6 h).

© 2008 Published by Elsevier Inc.

Keywords: Piperacillin/tazobactam; Generic; Branded agent; Activity in vitro

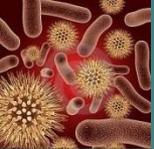
Piperacillin/tazobactam is a widely used intravenous penicillin-β-lactamase inhibitor combination delivered as an 8:1 ratio, usually 4 g of piperacillin and 0.5 g of tazobactam every 6 h (Jones and Barry, 1989; Kuck et al., 1989; Package Insert, 2007). Alternative dosing regimens may contain 2 or 3 g of piperacillin and 0.25 or 0.375 g of tazobactam (Package Insert, 2007). The original worldwide sponsor/developer of this product (trade name Zosyn[®] or Tazodin[®]) was Wyeth Pharmaceuticals, Philadelphia, PA, and the patent rights to this combination vary geographically. Recently, generic formulations containing piperacillin/tazobactam have been introduced into various global markets but have been questioned as to bioequivalence when compared with the branded product (Ye et al., 2006). Also, the original sponsor's product (Zosyn[®]) has been reformulated to provide improved quality using proprietary techniques (Package Insert, 2007).

We studied “nonbranded” generic formulation samples of piperacillin/tazobactam for antimicrobial potency against 4 selected assay organisms (replicate testing) and directly compared them with the current Zosyn[®] formulation (Package Insert, 2007) purchased from a drug wholesale distributor in the United States. Generic piperacillin/tazobactam products (26 samples from 23 lots) were forwarded to JMI Laboratories, North Liberty, IA, from China (2 samples), Greece (3), India (5), Jordan (1), Philippines (10), Portugal (1), Spain (2), and Taiwan (2).

Reference susceptibility testing methods were applied as described by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M7-A9, M7-A7, and M100-S17 (CLSI, 2006a, 2006b, 2007). Broth microdilution tests (CLSI, 2006a) used reconstituted product sample vial contents as the stock solution to prepare panels having expanded log₂ dilution schedules over the MIC range of 32 to 0.108 μg/mL. The complete dilution schedule was 32, 28, 24, 20, 16, 14, 12, 10, 8, 7, 6, 5, 4, 3.5, 3, 2.5, 2, 1.75, 1.5, 1.25, 1, 0.875, 0.75, 0.625, 0.5, 0.438, 0.375, 0.313, 0.25, 0.219, 0.188, and a growth control. Four assay strains were used (Table 2), each having a reference piperacillin/tazobactam MIC between 1 and 4 μg/mL, 0.25 to 8 μg/mL using CLSI quality control

* Corresponding author: JMI Laboratories, North Liberty, IA 52317, USA. Tel.: +1 319 463 4370; fax: +1 319 431 4371.

E-mail address: ronald.jones@jmi-labs.com (R.N. Jones).



COMPARACIÓN ANTIBIÓTICOS GENÉRICOS VS INNOVADORES

In vitro potency evaluations of various piperacillin/tazobactam generic products compared with the contemporary branded (Zosyn(R), Wyeth) formulation.

[Jones RN](#), [Fritsche TR](#), [Moet GJ](#).

JMI Laboratories, North Liberty, IA 52317, USA; Tufts University School of Medicine, Boston, MA 02111, USA.

Twenty-three generic intravenous piperacillin/tazobactam products were compared for in vitro activity to the branded formulation (Zosyn(R), Wyeth, Philadelphia, PA) by disk diffusion and incremental broth microdilution assay methods. **All but 1 lot demonstrated significantly decreased activity (-5 to -35%)** necessitating further investigations regarding the chemical purity, potency, and therapeutic equivalence of these products worldwide. The average -16% activity across all generic lots was equivalent to underdosing piperacillin/tazobactam by 2.6 g daily for serious clinical infections (4.5 g Q6 h).

PMID: 18221852 [PubMed - in process]

Diag Microbiol Infect Dis. 2008 May; 61(1): 76-9. Epub 2008 Jan 24



COMPARACIÓN ANTIBIÓTICOS GENÉRICOS VS INNOVADORES

Predicting the clinical efficacy of generic formulations of ceftriaxone.

[Schito GC](#), [Keenan MH](#).

Institute of Microbiology, University of Genoa, Italy. giancarlo.schito@unige.it

Time above MIC ($T > MIC$) is regarded as the best pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) parameter for predicting the clinical efficacy of cephalosporins. The concentration of non-protein-bound proprietary ceftriaxone (Rocephin, Roche) in body fluids exceeds this PK/PD criterion for the treatment of *Streptococcus pneumoniae* respiratory infections. However, the pharmaceutical quality of several generic products may be inferior to Rocephin. We have calculated the variations in fluid concentrations of 34 generic formulations of ceftriaxone and, by mathematical modelling, the implications for attainment of recommended PK/PD criteria, specifically: Treatment of *S. pneumoniae* infections based on the time that non-protein-bound ceftriaxone concentration in pleural fluid exceeds the CLSI (NCCLS) breakpoint of 4 mg/L for identification of resistant isolates. Impact upon Monte Carlo simulations in plasma for the treatment of *S. pneumoniae* infections based on $T > MIC$ for 50% dosing interval. Rocephin exceeded the required PK/PD parameters at the mean and two standard deviation levels in both investigations. In contrast, most generic products failed to achieve required PK/PD levels in both investigations.

Rocephin exceeded the required PK/PD parameters at the mean and two standard deviation levels in both investigations. In contrast, most generic products failed to achieve required PK/PD levels in both investigations. As a consequence, some generic formulations of ceftriaxone may increase risks of clinical failure and/or emergence of resistant isolates.

COMPARACIÓN ANTIBIÓTICOS GENÉRICOS VS INNOVADORES



CIDEIM
Centro Internacional de Estudios e Investigaciones Médicas

Presentation No. K-312

Generic antibiotics are a risk factor for mortality in *Acinetobacter baumannii* infections in Colombian intensive care units (ICUs)

J. A. TORRES, J. D. TAFUR, D. F. BRICEÑO, R. PACHECO and M. V. VILLEGAS

International Center for Medical Research & Training, CIDEIM, Cali, Colombia

Contact Info

Maria V. Villegas, MD, MSc
Carrera 125 # 19 - 225
Cali, Colombia
maria.villegas@gmail.com
+57 (2) 555-2164

Abstract

Background: *A. baumannii* is a major problem in Colombian hospitals, especially in the ICU. Prognostic factors have been described elsewhere, but not in Colombia. We describe the determinants for 7-day mortality and mortality at discharge in a cohort of patients from tertiary care institutions.

Methods: We conducted a prospective study of adult patients with nosocomial infections caused by *A. baumannii* (NIAb) between 2007 and 2009 at 10 hospital ICUs in 5 major cities. Demographic, clinical and laboratory data were collected. Clinical outcomes analyzed included overall mortality at 7 days of treatment and at discharge.

Results: 114 adult patients with NIAb were included. Median age was 50 (20-89) and 62.3% were severely ill (APACHE II score > 15). Mean time from hospital admission to diagnosis of NIAb was 19.6 days with a median ICU stay of 36.5 > 90% of isolates were from blood or respiratory tract, and 22.7% were trauma patients. Resistance to carbapenems was >50%. At 7 days, soft tissue infection (OR 13.5; CI95% 1.3-137), therapy with generic antibiotics (OR 4.9; CI95% 1.5-15.7) and hospitalization in a public hospital (OR 13.2; CI95% 1.7-102) were associated with mortality in the univariate analysis, and only the latter remained statistically significant in the multivariate (OR 12.8; CI95% 1.9-27.4). At discharge, therapy with generics (OR 5.2; CI95% 2.1-12.9), generic meropenem (OR 7.3; CI95% 1.9-27.5) and hospitalization in a public hospital (OR 9.4; CI95% 2.6-33) were associated with mortality but only the use of generic meropenem (OR 7.3; CI95% 1.9-27.4) was significant in the multivariate analysis.

Conclusions: In Colombia, patients with NIAb tend to be severely ill and have prolonged hospitalizations as described elsewhere. Many strains are multi-drug resistant. The use of generics appears to be a risk factor for mortality.

Introduction

- *A. baumannii* has become one of the most important nosocomial pathogens in recent years, especially in patients who are critically ill and immunocompromised.
- Nosocomial infections caused by *A. baumannii* (NIAb) are an emerging problem in Colombian hospitals, especially in the ICU where multi-drug resistance has reached dramatic proportions.
- Prognostic factors have been described in other countries, but not in Colombia.
- Here we describe the determinants for mortality at 7 days and at discharge in a cohort of patients from tertiary care institutions.

Materials & Methods

- This is prospective observational study started on January 2007 at 10 hospital ICU's in 5 major cities in Colombia.
- This is a preliminary analysis at January 2009. 2x2 and 2x2 tables (RR [CI 95%]) were done with the χ^2 . Variables with $P < 0.10$ in the univariate analysis were used for further analysis in a model of multivariate logistic regression, keeping variables with $P < 0.05$ in the LR test. This was done using the backward method.

Study Overview



Table 1. Demographic characteristics of subjects with *A. baumannii* infection (n=114)

Age -yr Median	50.3 (20-89)
Days between hospital admission and culture (Median)	19.6 (5-102)
ICU stay -days Median	36.5 (1-102)
Patients that received generics (%)	58.3
ApACHE II - (N)	62.3
Severity mortality (%)	62.3
Sample type - (N)	26
Blood	47.4
Lung	6.1
Nosocomial site	6.1
Skin	6.8
Other	1.8
Comorbidity (%)	10.0
Diabetes Mellitus	10.0
Chronic renal insufficiency	9.9
CAD	7.9
COPD	7.9
Hypertension	6.9
Hemorrhagic disease	6.1
Caf	5.2
Sustainer	3.5

Results

Clinical outcome of subjects with *A. baumannii* infection (n=114)

Clinical outcome in patients with a positive *A. baumannii* culture for (n=42)

Site	AMBIOTIC		OR (95% CI)
	Genetic	Generic	
Blood	14 (33.3)	12 (28.6)	1.2 (0.4-3.5)
Lung	1 (2.4)	0 (0)	0.1 (0-1.1)
Nosocomial site	1 (2.4)	0 (0)	0.1 (0-1.1)
Skin	1 (2.4)	0 (0)	0.1 (0-1.1)
Other	1 (2.4)	0 (0)	0.1 (0-1.1)

OR 4.4 95% CI 1.2 - 16.5 P=0.025
Time since -days (I=culture - last flap culture):
Median: 3 (2-9)

7 days	AMBIOTIC		GENERIC		OR (95% CI)
	Genetic	Generic	Genetic	Generic	
Survived	14 (33.3)	12 (28.6)	14 (33.3)	12 (28.6)	1.2 (0.4-3.5)
Deceased	1 (2.4)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)	0.1 (0-1.1)
Discharged	1 (2.4)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)	0.1 (0-1.1)
Other	1 (2.4)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)	0.1 (0-1.1)

DISCHARGE	AMBIOTIC		GENERIC		OR (95% CI)
	Genetic	Generic	Genetic	Generic	
Survived	14 (33.3)	12 (28.6)	14 (33.3)	12 (28.6)	1.2 (0.4-3.5)
Deceased	1 (2.4)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)	0.1 (0-1.1)
Discharged	1 (2.4)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)	0.1 (0-1.1)
Other	1 (2.4)	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)	0.1 (0-1.1)

Conclusions

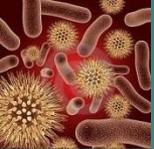
- In Colombia, patients with NIAb tend to be severely ill and have prolonged hospitalizations as described in other countries.
- Many strains are multi-drug resistant. However, in our study, resistance did not predict mortality.
- In this study, the use of generics was associated with microbiologic failure at discharge.
- The use of generics appears to be a risk factor for mortality at 7 days and at discharge in this study.
- Although we did not test any generic antibiotics for potency in this study, counterfeit anti-infective drugs are a widespread and under-recognized problem in some developing countries. This may contribute to morbidity, mortality and drug resistance.

References

1. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 Oct;51(10):3471-84.
2. Jones RN, Fritsche TR, Moet GJ. In vitro potency evaluations of various piperacillin/tazobactam generic products compared with the contemporary branded (Zoamy, Wyeth) formulation. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008 May;61(1):76-9.
3. Newton PN, Green MD, Fernandez FM, Day NP, White NJ. Counterfeit anti-infective drugs. *Lancet Infect Dis* 2006 Sep;6(9):602-13.

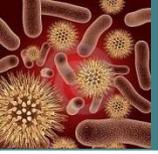
Acknowledgements

In CIDEIM we would like to thank Lydia Chavez MD, PhD, D, Epidemiologist for the epidemiological review of the data. And also we would like to thank The Colombian Nosocomial Bacterial Resistance Study Group is co-ordinated by the following hospitals and persons: Bogotá, Hospital Central de la Policía; Henry Meadanos, Flor Ángela Ceballos, Martha Patricia Meléndez, Luz Angélica Quiñones, Alba Lucía Izquierdo, Nancy Botía, Soraida Bello, Hospital Santa Cecilia Beatriz E. Pérez, Guillermo Ortiz, Luz María Ospina Hospital Militar Central Inesey Gómez, María Wilma González, Angélica Posada, Melina Balbuena, Sandra Valdivia, Alina Rodríguez, Helvia Pardo, Clara García, Fernando Guzmán, Jairo Pérez, Mercedes, Hospital Pablo Tobo Uribe, Carlos Espinoza, Jinet López, Jorge Durand, Wilmar Castro, Ana Lucía Carera, Lina Mariana Castañeda, Clotilde Luc, Américo, Adán Betancourt, Juan David Villa, Jorge Rojas, Ana Claudia Quijano, Nancy Carolina González, Magda Ospina, Rodrigo Aguilera Hospital General de Medellín, María Villegas, Luz Marina Méndez, Victoria García, Dora Pérez, Baldo David Trujillo, Alberto Pérez, Sergio A. Vélez, Cali, Hospital Universitario del Valle Ernesto Martínez, José Milán Ochoa, Lina Barrera, Cristian Payares, Luz Marina Gallardo, Alba Lucía Meléndez, Nancy Villaverde Fundación Clínica Valle del Lili, Fernando Rosas, Alejandra Trujillo, Iván Jaime Schewer, Mariana Posada, Iván Diego Hidalgo, José García, Susana Vargas, Fundación San Carlos, Andrés E. López, Claudia Borrero, Adriana Prieto, La Florida, René Hernández, Luz Arángel Villal, Henry Pérez Uribe, Hospital Universitario de Santander, Agustín Trujillo, Marian Fanny Álvarez, Martha Jairo, Piedad Alvarado, Martín Mejía, Baratarquilla, Clínica General del Herón Iván Zubizarra, Rubén Camargo, Adriana Marín, Angélica Mendoza, Pereira, Hospital Universitario San Jorge, Carmen Elina Llanos, Myriam Gómez, Rodrigo Cabral, Araceli Cano, Juan Cobo, Martha Lucía Gómez, Bogotá, Hospital Federal Lina Acosta, Chusella Schewer, Amparo Ovalle, María del Rosario Aldana, Pablo López.



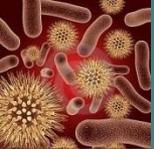
¿PORQUÉ ANALIZAR LA BIOEQUIVALENCIA?

Las diferencias en la formulación y manufactura de un medicamento inciden en la respuesta alcanzada en términos de inicio y duración de acción.



EXCIPIENTES

- Cambios en los excipientes pueden alterar:
 - La estabilidad de la formulación
 - Las interacciones medicamentosas
 - Los desenlaces clínicos
- Se necesita considerar
 - Los excipientes empleados
 - La cantidad usada
 - La calidad de los excipientes



INTERACCIONES

- ❖ La administración de β -lactámicos conjuntamente con aminoglucósidos puede generar sustancial inactivación del aminoglucósido y a una alta carga particulada.

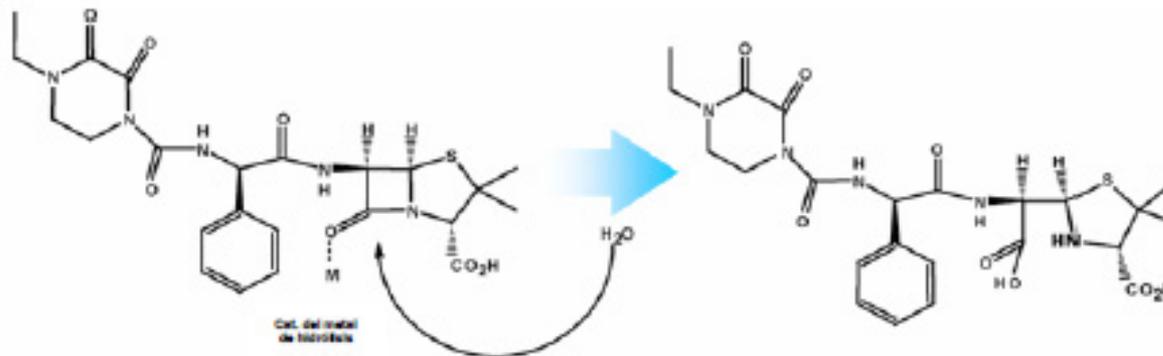
Desai NR, Vencl-Joncic M, Koczona K, et al. 2007a. Screening of Zinc in commercial intravenous diluents commonly used for reconstitution and admixing of injectable dosage forms, and flushing of administration devices (poster). *Am Pharm Assoc Ann Meet (Atlanta GA)*, 167

Desai NR, Shah SM, Koczona K, et al. 2007b. Zinc content of commercial diluents widely used in drug admixtures prepared for intravenous infusion. *Int J Pharma Compound*, 11:4226-432.

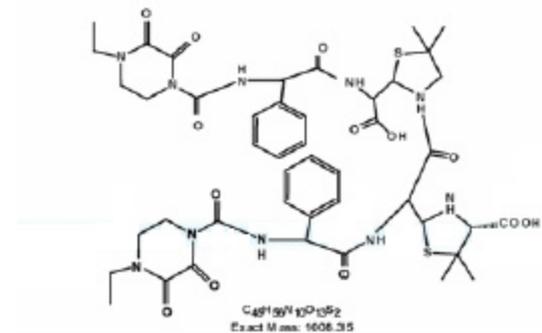
CAUSAS DE LA VARIACIÓN DE LAS PARTÍCULAS



Piperacilina-COO-Na⁺ con variaciones de pH se convierte a piperacilina menos soluble



La reacción catalizada del metal produce un dímero insoluble



CONCENTRACIONES DE ZINC EN LOS DILUYENTES

Figura 1: Niveles de Zinc Detectados en la Inyección de Cloruro de Sodio 0.9%, Muestras USP

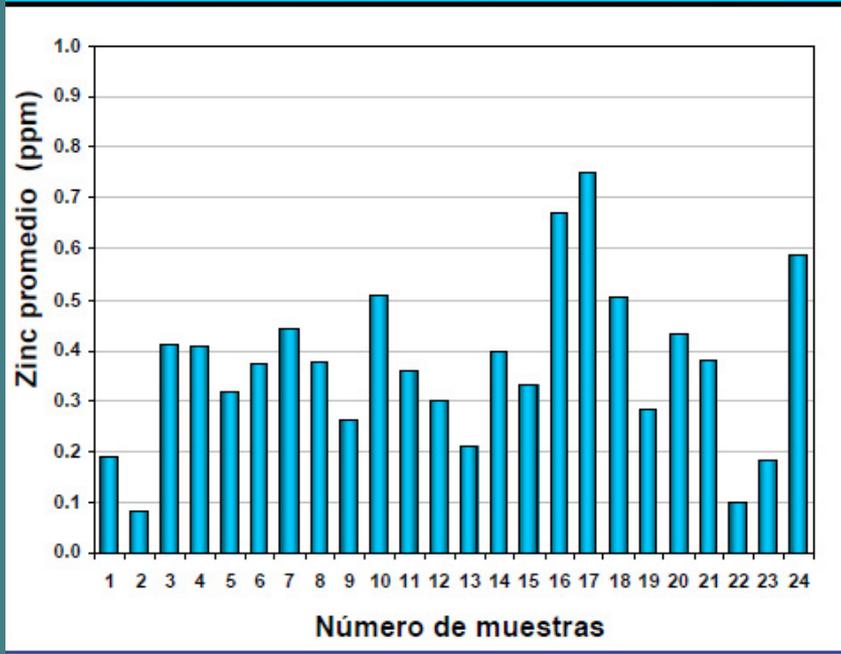
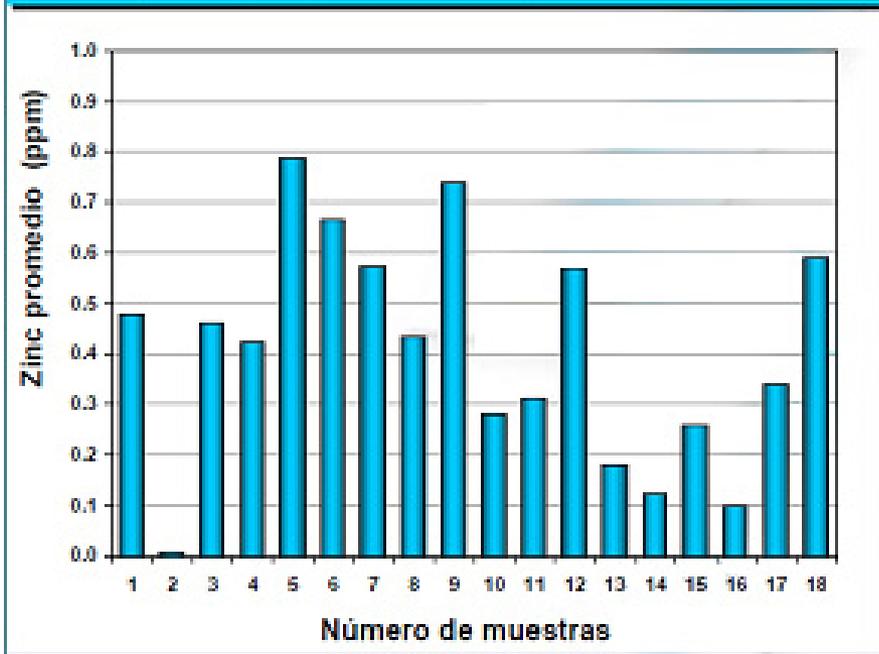


Figura 2: Niveles de Zinc Detectados en la Inyección de Dextrosa 5%, Muestras USP



Los iones metálicos (particularmente zinc) potencian la apertura del anillo de beta-lactamasa de la piperacilina, un precursor de la formación de dímeros insolubles.

USP Data on file. Wyeth Pharmaceuticals Inc., Philadelphia, Pa.

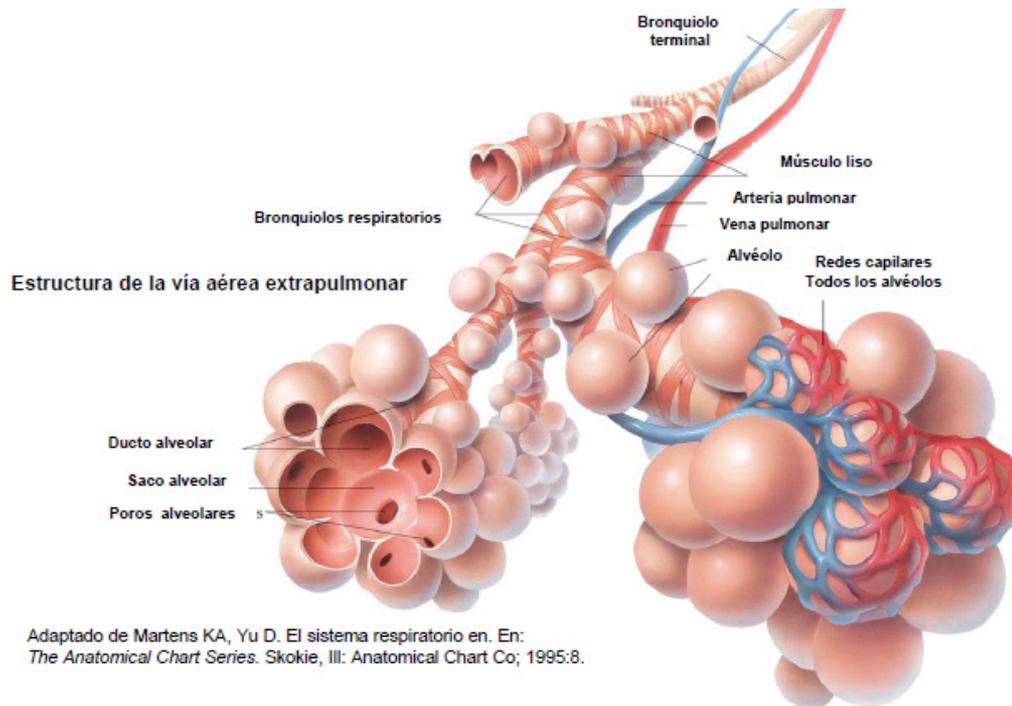
El material particulado suministrado IV puede causar:

- Flebitis
- Granulomas pulmonares
- Disfunción pulmonar grave
- Disminución de la densidad capilar funcional
(músculo estriado post-isquémico)

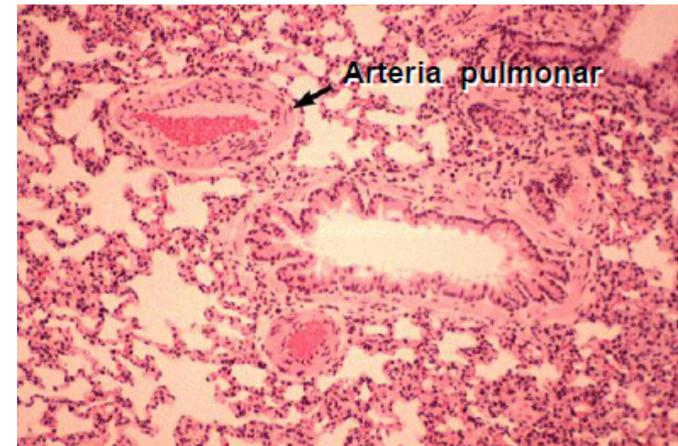
Lehr HA, et al. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002; 165: 518

POTENCIAL DAÑO INDUCIDO POR EL MATERIAL PARTICULADO

- ❖ Bloqueo mecánico de arteriolas y capilares de pequeño calibre.
- ❖ Activación de plaquetas y/o neutrófilos.
- ❖ Generación de microtrombos oclusivos.
- ❖ Efectos indirectos sobre la actividad vasomotora.



Adaptado de Martens KA, Yu D. El sistema respiratorio en. En: *The Anatomical Chart Series*. Skokie, Ill: Anatomical Chart Co; 1995:8.



Fotomicrografía de la arteria pulmonar con autorización. George TJ, Wojciech P. Revisión de Histología. Derechos de autor ©2000. Página Web de la Universidad de Florida Website. Disponible en: <http://medinfo.ufl.edu/year1/histo/images/b3b.jpg>. Acceso Marzo 21, 2007.

REGISTROS SANITARIOS DE PIPERACILINA-TAZOBACTAM ANTIBIÓTICO INNOVADOR

Datos de Interés del Medicamento

Forma Farmaceutica	PL - POLVO LIOFILIZADO	Franja	VERDE
Indicaciones	<p>TRATAMIENTO DE LAS SIGUIENTES INFECCIONES BACTERIANAS SISTÉMICAS Y/O LOCALES CAUSADAS POR MICROORGANISMOS GRAM-POSITIVOS Y GRAM-NEGATIVOS AERÓBICOS Y ANAERÓBICOS SUSCEPTIBLES A PIPERACILINA / TAZOBACTAM O PIPERACILINA: ADULTOS: INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR, INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO, INFECCIONES INTRA-ABDOMINALES, INFECCIONES DE LA PIEL Y TEJIDOS BLANDOS, SEPTICEMIA BACTERIANA, INFECCIONES GINECOLÓGICAS, INCLUYENDO ENDOMETRITIS POSPARTO Y ENFERMEDAD PÉLVICA INFLAMATORIA (EPI), NEUTROPENIA FEBRIL EN COMBINACIÓN CON UN AMINOGLICÓSIDO, INFECCIONES ÓSEAS Y ARTICULARES, INFECCIONES POLIMICROBIANAS (AEROBIOS Y ANAEROBIOS GRAM-POSITIVOS / GRAM-NEGATIVOS). NIÑOS: NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN COMBINACIÓN CON UN AMINOGLICÓSIDO, INFECCIÓN INTRA-ABDOMINAL EN NIÑOS DE 2 AÑOS O MAYORES. "INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDO BLANDO NO COMPLICADAS Y COMPLICADAS QUE INCLUYE: CELULITIS, ABSCESOS CUTÁNEOS, INFECCIONES EN PIE DIABÉTICO/ ISQUÉMICO CAUSADAS POR MICROORGANISMOS RESISTENTES A LA PIPERACILINA Y STAPHYLOCOCCUS AUREUS PRODUCTOR DE β-LACTAMASAS"</p>		
Contraindicaciones	<p>PACIENTES CON HISTORIA DE REACCIONES ALÉRGICAS A CUALQUIERA DE LAS PENICILINAS, CEFALOSPORINAS O INHIBIDORES DE BETALACTAMASA. PUEDE OCASIONAR COLITIS SEUDOMEMBRANOSA.</p>		
Inserto ? <input checked="" type="checkbox"/>	Vida Útil TRES AÑOS	Condicion Venta CON FORMULA FACULTATIVA	Generico ? <input type="checkbox"/>
Via Administracion	IV - INTRAVENOSA		

REGISTRO SANITARIOS DE PIPERACILINA-TAZOBACTAM COPIA

Datos Generales del Producto

Expediente	19953325	Nombre producto	PIPERACILINA TAZOBACTAM 4.5G POLVO PAA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE				
Registro Sanitario	INVIMA 2006M-0005629	Vencimiento	2016/05/08	Modalidad	IMPORTAR Y VENDER	Estado Registro	Vigente
Observaciones	LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN APARECER EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES MAS LA FECHA DE VENCIMIENTO Y UNA FRANJA VERDE CON LA LEYENDA MEDICAMENTO ESENCIAL.						

Datos de Interés del Medicamento

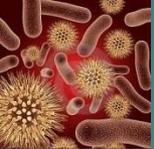
Forma Farmaceutica	PO - POLVOS	Franja	VERDE
Indicaciones	TRATAMIENTO DE INFECCIONES PRODUCIDAS POR GÉRMENES SUSCEPTIBLES A PIPERACILINA/TAZOBACTAM CAUSADAS POR GÉRMENES PRODUCTORES DE BETALACTAMASA.		
Contraindicaciones	PACIENTES CON HISTORIA DE REACCIONES ALÉRGICAS A CUALQUIERA DE LAS PENICILINAS, CEFALOSPORINAS O INHIBIDORES DE BETALACTAMASA. PUEDE OCASIONAR COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA. <u>INFECCIONES INTRAABDOMINALES SEVERAS EN NIÑOS.</u>		
Inserto ? <input checked="" type="checkbox"/>	Vida Util	<u>2 AÑOS</u>	Condicion Venta
			CON FORMULA FACULTATIVA
			Generico ? <input checked="" type="checkbox"/>

REGISTROS SANITARIOS DE PIPERACILINA-TAZOBACTAM

COPIA

Datos de Interés del Medicamento

Forma Farmaceutica	PO - POLVOS	Franja	VERDE			
Indicaciones	<p>TRATAMIENTO DE LAS SIGUIENTES INFECCIONES BACTERIANAS SISTÉMICAS Y/O LOCALES CAUSADAS POR MICROORGANISMOS GRAM-POSITIVOS Y GRAM-NEGATIVOS AERÓBICOS Y ANAERÓBICOS SUSCEPTIBLES A PIPERACILINA / TAZOBACTAM O PIPERACILINA; ADULTOS; INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR, INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO, INFECCIONES INTRA-ABDOMINALES, INFECCIONES DE LA PIEL Y TEJIDOS BLANDOS, SEPTICEMIA BACTERIANA, INFECCIONES GINECOLÓGICAS, INCLUYENDO ENDOMETRITIS POSPARTO Y ENFERMEDAD PÉLVICA INFLAMATORIA (EPI), NEUTROPENIA FEBRIL EN COMBINACIÓN CON UN AMINOGLICÓSIDO, INFECCIONES ÓSEAS Y ARTICULARES, INFECCIONES POLIMICROBIANAS (AEROBIOS Y ANAEROBIOS GRAM-POSITIVOS / GRAM-NEGATIVOS), <u>NIÑOS; NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN COMBINACIÓN CON UN AMINOGLICOSIDO, INFECCIÓN INTRA-ABDOMINAL EN NIÑOS DE 2 AÑOS O MAYORES. "INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDO BLANDO NO COMPLICADAS Y COMPLICADAS QUE INCLUYE: CELULITIS, ABSCESOS CUTÁNEOS, INFECCIONES EN PIE DIABÉTICO/ ISQUÉMICO CAUSADAS POR MICROORGANISMOS RESISTENTES A LA PIPERACILINA Y STAPHYLOCOCCUS AUREUS PRODUCTOR DE β-LACTAMASAS"</u></p>					
Contraindicaciones	<p>PACIENTES CON HISTORIA DE REACCIONES ALÉRGICAS A CUALQUIERA DE LAS PENICILINAS, CEFALOSPORINAS O INHIBIDORES DE BETALACTAMASA. PUEDE OCASIONAR COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA. <u>INFECCIONES INTRAABDOMINALES SEVERAS EN NIÑOS.</u></p>					
Inserto ? <input type="checkbox"/>	Vida Útil	DOS 2 <u>AÑOS</u>	Condicion Venta	CON FORMULA FACULTATIVA	Generico ?	<input checked="" type="checkbox"/>
Via Administracion	IV - INTRAVENOSA					



“Cualquier ganancia potencial del uso de medicinas genéricas se justifica solamente si esas formas de presentación tienen el mismo valor terapéutico que el producto con marca registrada”

Drug and Ther Bull 1997;35 #2

Premio Nobel de Medicina 1946

"for the discovery of penicillin and its curative effect in various infectious diseases"



Alexander Fleming

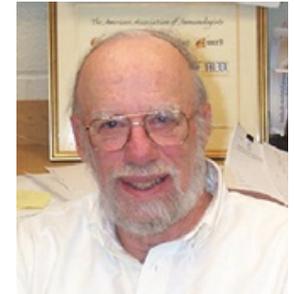
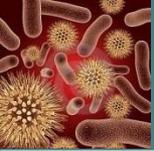


Ernst Chain



Howard Florey

Desarrollaron la Penicilina G, primer betalactámico



❖ 1940 - 1950: Harry Eagle

❖ Identifica conceptos de farmacocinética y farmacodinámica (PK/PD)

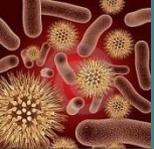
■ Identificó antibióticos:

- Tiempo dependientes: Penicilina
- Concentración de pendiente: Estreptomina

❖ El uso correcto de antibióticos requiere:

- Administrar dosis que produzcan las concentraciones deseadas en el sitio de acción (farmacocinética).
- Entender como producen un efecto (farmacodinámica).

El objetivo de la terapéutica es alcanzar un efecto benéfico con mínimos efectos adversos.



Dosis de gentamicina en el niño según edad

- Neonato: dosis inicial 5 mg/kg
Dosis de mantenimiento:
 - <28 semanas: 2.5 mg/kg/cada 48-72 h
 - <30 semanas: 2.5 mg/kg/día
 - 30 a 35 semanas 3.5 mg/kg/día
 - <1 semana a término 5 mg/kg/día
- >1 semana a 10 años: dosis inicial 8 mg/kg
Dosis de mantenimiento:
 - 6 mg/kg/día

FALLO TERAPÉUTICO EN ANTIBIÓTICOS

- Dosis/intervalos erróneos.
- Resistencia bacteriana.
- Diagnóstico incorrecto
- Tratamiento erróneo.
- Tiempo insuficiente.
- Interacciones medicamentosas
- Inmunocomprometidos.
- Cuerpos extraños.
- Interacciones alimentarias.



ACIN
ASOCIACIÓN COLOMBIANA
DE INFECCIÓN Y
MIA



INFORME ESPECIAL ACIN

FALLO TERAPÉUTICO

MARZO DE 2008

Ublar Eduardo Gómez Calzada
M.D. Toxicólogo Clínico
H.U.S.V.P.

Nancy Yaneth Angulo Castañeda
M.D. Toxicóloga Clínica
IPS Universitaria U. de A.

Las normas que rigen el empleo de los fármacos han evolucionado desde el siglo pasado a fin de asegurar la inocuidad y eficacia de los productos, que se emplean en el cuidado de la salud de la población general. Sin embargo cuando no se logra el objetivo terapéutico luego del empleo de un fármaco específico, existe la tendencia de asumir, que se debe a un problema relacionado con la calidad del medicamento. Tal conducta no resulta aconsejable, pues se debe tener presente que para llegar a concluir de manera inequívoca la existencia de un fallo terapéutico, es necesario analizar de forma sistemática, una serie de posibilidades: interacciones farmacológicas, resistencia, tolerancia, fragilidad, uso inadecuado y defectos farmacéuticos tales como medicamentos subestándar con baja biodisponibilidad, adulterados o falsificados. Un genérico es un producto que puede ser elaborado una vez vencida la patente del medicamento original, reuniendo todas las condiciones de calidad y equivalencia del innovador. Además de lo anterior se deben considerar los fármacos vencidos y las alteraciones en la calidad por procesos inadecuados de almacenamiento y transporte. La Organización Mundial de la Salud (OMS) conciente de ésta situación ha propuesto establecer un "Observatorio de Calidad de los Medicamentos" en colaboración con orga-

nizaciones involucradas en el suministro de medicamentos esenciales (ej. UNICEF, Banco Mundial, Unión Europea y ONGs). En concordancia con lo anterior el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, adelanta desde el año 2004 el programa Demuestra la Calidad, el cual busca en la etapa de post-comercialización, verificar la calidad, identificación y condiciones de almacenamiento de los medicamentos. De acuerdo con el mecanismo que genere un fallo terapéutico es necesario considerar tres niveles, que pueden estar interrelacionados:

1. Factores relacionados con el medicamento:

Algunos criterios de calidad del medicamento son: pureza, actividad, uniformidad de la forma farmacéutica, biodisponibilidad y estabilidad. Todos estos aspectos pueden verse afectados por el proceso de fabricación, emvasado y almacenamiento entre otros. Las deficiencias en calidad pueden propiciar un fallo terapéutico, generar reacciones adversas, tóxicas, inducir daño a los pacientes o prolongar la duración de su patología y generar un nuevo problema de salud aumentando los costos. Entre los factores relacionados con el medicamento que se deben tener presentes, están:

• Medicamentos adulterados o con defectos farmacéuticos: Un medicamento es adulterado cuando se aparta de las nor-

mas de calidad de su registro, se produce en condiciones sanitarias deficientes, contiene cualquier sustancia nociva, en su fabricación se sustituyó total o parcialmente alguno de los principios activos o se empleó una sustancia que disminuye su calidad o eficacia.

• Medicamento fraudulento

Es el medicamento que no contiene el principio activo, no corresponde al fabricante al que se atribuye su producción o se comercializa bajo un nombre dado, cuando en realidad se trata de otro medicamento. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que cada año 100.000 personas mueren como consecuencia del consumo de los medicamentos falsos y el 7% de todos los medicamentos que se comercializan a nivel mundial son falsificados.

• Biodisponibilidad deficiente

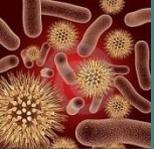
La biodisponibilidad es la cantidad inalterada de un fármaco que alcanza la circulación sistémica, luego de su administración por cualquier vía. El concepto de biodisponibilidad comprende dos aspectos: la cantidad absorbida, medida como el área bajo la curva (ABC) en una representación gráfica de concentraciones plasmáticas versus tiempo y la velocidad de absorción, representada por la concentración plasmática máxima alcanzada (C_{max}) y el tiempo requerido para alcanzar dicha concentración máxima (T_{max}). La relevancia clínica de estos conceptos, es mejor ilustrada cuando se consideran las defici-

INTERACCIONES ALIMENTO - ANTIBIÓTICO

ANTIBIÓTICO	DOSIS	INTERVALO	OBSERVACIONES
Ampicilina	50-100 mg/kg/día	6 horas	Estómago vacío
Amoxicilina	25-50 mg/kg/día	8-12 horas	Con las comidas
Amoxicilina/Clav	20-40 25-45	8 horas 12 horas	Con las comidas
Ampicilina/Sulb	<30 kg 25-50 mg/kg/día >30 kg 375 mg	12 horas	Con o sin las comidas
Dicloxacilina	25-50 mg/kg/día >40 kg 125-500 mg	6 horas	Estómago vacío
Cefalexina	25-50 mg/kg/día	6 horas	Estómago vacío
Cefuroxima axetil	20 mg/kg/día	12 horas	Con las comidas
Doxiciclina	Solo en > de 8 años 100 mg	12 horas	Con comidas, pero 3 h. separado de lácteos.
Ciprofloxacina	20-30 mg/kg/día	12 horas	Con o sin las comidas Evitar la leche y yogurt
Acido nalidíxico	55 mg/kg/día Profilaxis 30 mg/kg/día	6 horas 12 horas	Estómago vacío Con alimentos si hay intolerancia

INTERACCIONES ALIMENTO - ANTIBIÓTICO

ANTIBIÓTICO	DOSIS	INTERVALO	OBSERVACIONES
Eritromicina Estolato	30-50 mg/kg/día	6-12 horas	Estómago lleno o vacío
Eritromicina Etilsuccinato	<7 días 20 mg/kg/día >7 días, <2000 g: 20 mg/kg/día >7 días, >2000 g: 30 mg/kg/día	12 horas 12 horas 8 horas	Estómago lleno o vacío
Claritromicina	15 mg/kg/día	12 horas	Con o sin las comidas
Azitromicina Infecciones respiratorias Otitis media	10 mg/kg/primer día 5 mg/kg/2° al 5° día 30 mg/kg/día	24 horas Dosis única	Con o sin las comidas No administrar con antiácidos
Azitromicina Mono dosis (Zitromax® MD)	2 gm	Dosis única	Estómago vacío 1 hora antes o 2 horas después de comida



Flebitis por Claritromicina

Recomendaciones Hospital San Vicente Fundación

- Se debe reconstituir en agua estéril para inyección, luego de reconstituido puede ser diluido en Solución Salina al 0.9% o en Dextrosa al 5%.
- La concentración máxima para la administración de la solución es de 2 mg/ml.
- El tiempo de infusión mínimo debe ser de una hora.
- El medicamento siempre se debe proteger de la luz, luego de la dilución la solución es estable por 6 horas a temperatura ambiente.
- No administrar antes, durante o después de: Ceftazidima, Cefuroxima, Heparina, Fenitoina sódica y Furosemida

AUTHORS' CONCLUSIONS

Implications for practice

Three to six days treatment with oral antibiotics has comparable efficacy to the standard duration 10 days of oral penicillin in treating children with acute GABHS pharyngitis. The shorter duration of antibiotic treatment can be more convenient to the patient, will improve compliance and reduce failure rate, returns to the physician, and ultimately overall cost. If the clinician chooses azithromycin for three days, a dose of 20 mg/kg/day should be used rather than 10 mg/kg/day. No conclusions can be drawn on the comparison of complication rates of acute rheumatic fever and acute poststreptococcal glomerulonephritis. In areas where the prevalence of rheumatic heart disease is still high, our results must be interpreted with caution. In high-income countries, it is safe and efficacious to treat children with acute GABHS pharyngitis with short duration (three to six days) antibiotics, with close follow up.

Advantages of Azithromycin Over Erythromycin in Improving the Gastric Emptying Half-Time in Adult Patients With Gastroparesis

Jean M. Larson, MD¹, Anna Tavakkoli, BS¹, Walter E. Drane, MD², Phillip P. Toskas, MD¹ and Baharak Moshiree, MD, MS^{1*}

¹Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Florida, Gainesville, Florida, USA, ²Department of Radiology, University of Florida, Gainesville, Florida, USA

Background/Aims

Current therapy for gastroparesis with prokinetic agents is limited by options and side effects. One macrolide, erythromycin (ERY), is associated with possible sudden cardiac death from QT prolongation due to P450 iso-enzyme inhibition. An alternative, azithromycin (AZI), lacks P450 inhibition. We compared the effect on gastric emptying half-times (t_{1/2}) between AZI and ERY in patients diagnosed with gastroparesis by gastric emptying scintigraphy.

Methods

Patients stopped medications known to affect gastric emptying prior to the study, and then ingested 1 scrambled egg meal labeled with 18.5-37 MBq of technetium-99m sulfur colloid followed by continuous imaging for 120 minutes, at 1 minute per frame. A simple linear fit was applied to the rate of gastric emptying, and gastric emptying t_{1/2} was calculated (normal = 45-90 minutes). At 75-90 minutes, if the stomach had clearly not emptied, patients were given either ERY (n = 60) or AZI (n = 60) 250 mg IV and a new post-treatment gastric emptying t_{1/2} was calculated.

Results

Comparison of gastric emptying t_{1/2} showed a similar positive effect (mean gastric emptying t_{1/2} for AZI = 10.4 ± 7.2 minutes; mean gastric emptying t_{1/2} for ERY = 11.9 ± 8.4 minutes; p = 0.30).

Conclusions

AZI is equivalent to ERY in accelerating the gastric emptying of adult patients with gastroparesis. Given the longer duration of action, better side effect profile and lack of P450 interaction for AZI as compared with ERY, further research should eval-

Conclusions

AZI is equivalent to ERY in accelerating the gastric emptying of adult patients with gastroparesis. Given the longer duration of action, better side effect profile and lack of P450 interaction for AZI as compared with ERY, further research should evaluate the long term effectiveness and safety of AZI as a gastroparesis treatment.

(J Neurogastroenterol Motil 2010;16:407-413)

Received: August 24, 2010 | Revised: October 7, 2010 | Accepted: October 7, 2010

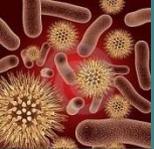
© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

*Correspondence: Baharak Moshiree, MD, MS

Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Florida, 1600 SW Archer Rd, Gainesville, Florida 32610, USA
Tel: +1-352-273-9400, Fax: +1-352-392-3618, E-mail: moshib@medicine.ufl.edu

Financial support: This study was supported by Clinical and Translational Science Institute, NIH Grant number 1UL1RR029890.

Conflicts of interest: None.



EFFECTOS DE LOS ALIMENTOS EN LOS MEDICAMENTOS REDUCCIÓN DE LA ABSORCIÓN

- Quinolonas y Tetraciclinas:
 - No dar con aluminio, calcio, magnesio o zinc, leche, antiácidos, sucralfate y nutrición enteral.

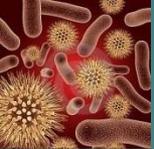
Si es imperativa su administración preferir la ofloxacina y la doxiciclina o minociclina

EFECTOS DE LOS ALIMENTOS EN LOS MEDICAMENTOS

INHIBICIÓN ENZIMÁTICA

- La quinolonas disminuyen el metabolismo de la cafeína:
 - La cafeína está en muchos productos como el café, el té, el chocolate, bebidas colas, tabletas para disminuir de peso o para “estar alerta”, analgésicos, y medicamentos para el resfriado.





FLUOROQUINOLONAS EN NIÑOS

“Las fluoroquinolonas son medicamentos interesantes para la profilaxis oral, debido a su biodisponibilidad, amplio espectro antibacteriano, respeto de la flora intestinal anaeróbica, acción bactericida, buena tolerancia y ausencia de efecto mielosupresor.¹¹ Sin embargo, su empleo se contraindica para la profilaxis en pacientes por debajo los 18 años de edad debido a su posible interferencia con el desarrollo osteocartilaginoso”.

¹¹Barone, Angelica. Antibacterila prophylaxis in neutropenic children with cancer. *Pediatric Reports* 2011; volume 3:e3

Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998;16:1179-87.

SINDROME SEROTONINÉRGICO

Table 1. Drugs and Drug Interactions Associated with the Serotonin Syndrome.

Drugs associated with the serotonin syndrome

Selective serotonin-reuptake inhibitors: sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and citalopram

Antidepressant drugs: trazodone, nefazodone, buspirone, clomipramine, and venlafaxine

Monoamine oxidase inhibitors: phenelzine, moclobemide, clorgiline, and isocarboxazid

Anticonvulsants: valproate

Analgesics: meperidine, fentanyl, tramadol, and pentazocine

Antiemetic agents: ondansetron, granisetron, and metoclopramide

Antimigraine drugs: sumatriptan

Respiratory medications: ributramine

Antibiotics: linezolid (a monoamine oxidase inhibitor) and ritonavir (through inhibition of cytochrome P-450 enzyme isoform 3A4)

lysergic acid diethylamide (LSD), 5-methoxydiisopropyltryptamine ("foxy methoxy"), Syrian rue (contains harmine and harmaline, both monoamine oxidase inhibitors)

Dietary supplements and herbal products: tryptophan, *Hypericum perforatum* (St. John's wort), Panax ginseng (ginseng)

Other: lithium

Drug interactions associated with severe serotonin syndrome

Zoloft, Prozac, Sarafem, Luvox, Paxil, Celexa, Desyrel, Serzone, Buspar, Anaf-ranil, Effexor, Nardil, Manerix, Marplan, Depakote, Demerol, Duragesic, Sublimaze, Ultram, Talwin, Zofran, Kytril, Reglan, Imitrex, Meridia, Redux, Pondimin, Zyvox, Norvir, Parnate, Tofranil, Remeron

Phenelzine and meperidine

Tranlycypromine and imipramine

Phenelzine and selective serotonin-reuptake inhibitors

Paroxetine and buspirone

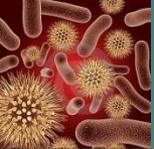
Linezolid and citalopram

Moclobemide and selective serotonin-reuptake inhibitors

Tramadol, venlafaxine, and mirtazapine

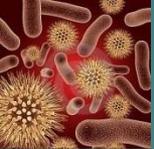
SUSTRATOS DE LA CYP3A4

- ❖ Bloqueadores de los canales de calcio
 - Diltiazem
 - Nifedipino
 - Felodipino
 - Verapamilo
 - ❖ Inmunosupresores
 - Ciclosporina
 - Tacrolimus
 - Sirolimus
 - ❖ Quimioterapéuticos
 - Ciclofosfamida
 - Docetaxel
 - Doxorubicina
 - Etopósido
 - Iofosfamida
 - Paclitaxel
 - Tamoxifeno
 - Tenipósido
 - Vinblastina
 - ❖ Benzodiacepinas
 - Flunitrazepam
 - Midazolam
 - Alprazolam
 - Triazolam
 - Clonazepam
 - ❖ Azoles antifúngicos
 - Ketoconazol
 - Itraconazol
 - ❖ Antidepresivos tricíclicos
 - Amitriptilina
 - Imipramina
 - Clomipramina
 - ❖ Antibióticos macrólidos
 - Eritromicina
 - Claritromicina
 - ❖ ISRS
 - Fluoxetina
 - Sertralina
 - Citalopram
 - ❖ Estatinas
 - Atorvastatina
 - Lovastatina
 - Simvastatina
 - ❖ Inhibidores de la PDE5
 - Sildenafil
 - ❖ Buspirona
 - ❖ Haloperidol
 - ❖ Venlafaxina
 - ❖ Amiodarona
 - ❖ Etinilestradiol
 - ❖ Quinina
 - ❖ Inhibidores de la proteasa
 - Indinavir
 - Ritonavir
 - Saquinavir
 - Nelfinavir
 - ❖ Mirtazapina
 - ❖ Nefazodona
 - ❖ Pimozide
 - ❖ Reboxetina
 - ❖ Zopiclona
- ❖ Nevirapina
 - ❖ Alfentanil
 - ❖ Budesonida
 - ❖ Esomeprazol
 - ❖ Omeprazol
 - ❖ Finasterida
 - ❖ Glibenclamida
 - ❖ Cisaprida
 - ❖ Fenobarbital
 - ❖ Carbamazepina
 - ❖ Codeína
 - ❖ Dextrometorfano
 - ❖ Digoxina
 - ❖ Montelukast
 - ❖ Ondansetron
 - ❖ Acetaminofén
 - ❖ Quinidina
 - ❖ Testosterona
 - ❖ Teofilina
 - ❖ Valproato
 - ❖ Warfarina



INHIBIDORES DE LA CYP3A4

- ❖ Fluconazol
- ❖ Ritonavir
- ❖ Antibióticos macrólidos
 - Eritromicina
 - Telitromicina
 - Claritromicina
- ❖ Azoles antifúngicos
 - Ketoconazol
 - Itraconazol
- ❖ Nefazodona
- ❖ Aprepitant
- ❖ Quercetina
- ❖ Amiodarona
- ❖ Aprepitant
- ❖ Ciprofloxacina
- ❖ Ciclosporina
- ❖ Diltiazem
- ❖ Imatinib
- ❖ Equinacea
- ❖ Enoxacina
- ❖ Ergotamina
- ❖ Metronidazol
- ❖ Mifepristona
- ❖ Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos
 - Efavirenz
 - Nevirapina
- ❖ Gestodeno
- ❖ Inhibidores de la proteasa.
 - Saquinavir
 - Indinavir
- ❖ ISRS:
 - Fluoxetina
- ❖ Verapamilo



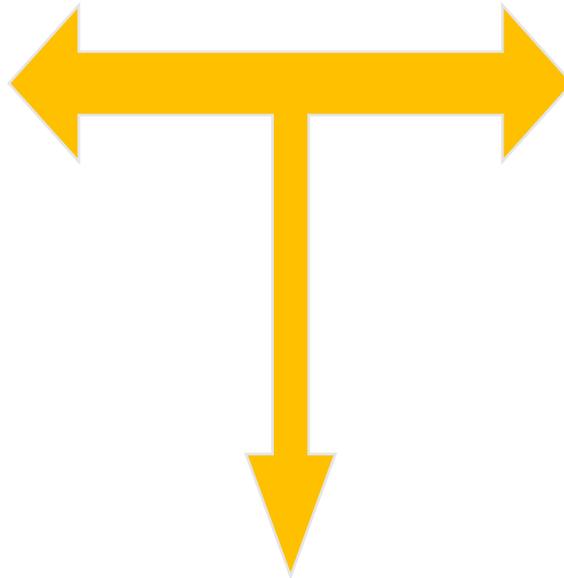
INDUCTORES DE LA CYP3A4

- ❖ Barbitúricos
 - Fenobarbital
- ❖ Carbamazepina
- ❖ Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa
 - Efavirenz
 - Nevirapina
 - Etravirina
- ❖ Fenitoína
- ❖ Rifampicina
- ❖ Modafinilo
- ❖ Dexametasona
- ❖ Felbamato
- ❖ Glucocorticoides
- ❖ Griseofulvina
- ❖ Pioglitazona
- ❖ Primidona
- ❖ Topiramato
- ❖ Troglitazona
- ❖ Rifabutina

CYP 3A4

Substratos

Montelukast
Teofilina
Acetaminofén
Eritromicina
Claritromicina
Omeprazol



Inhibidores

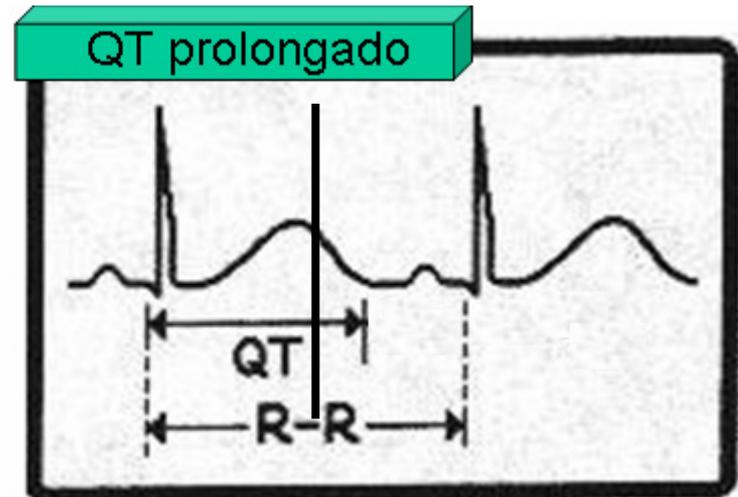
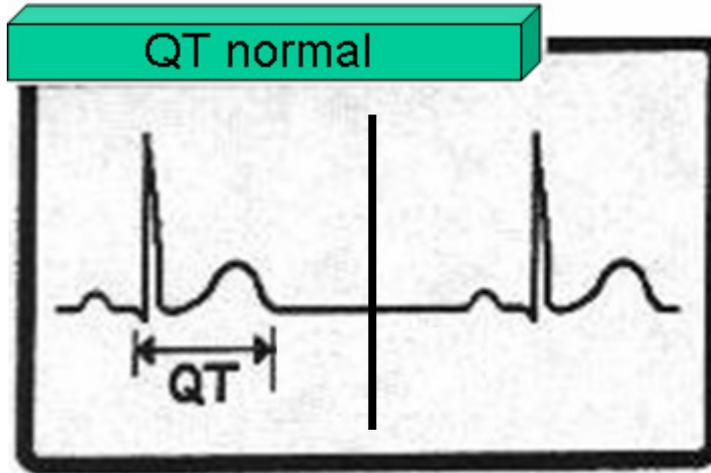
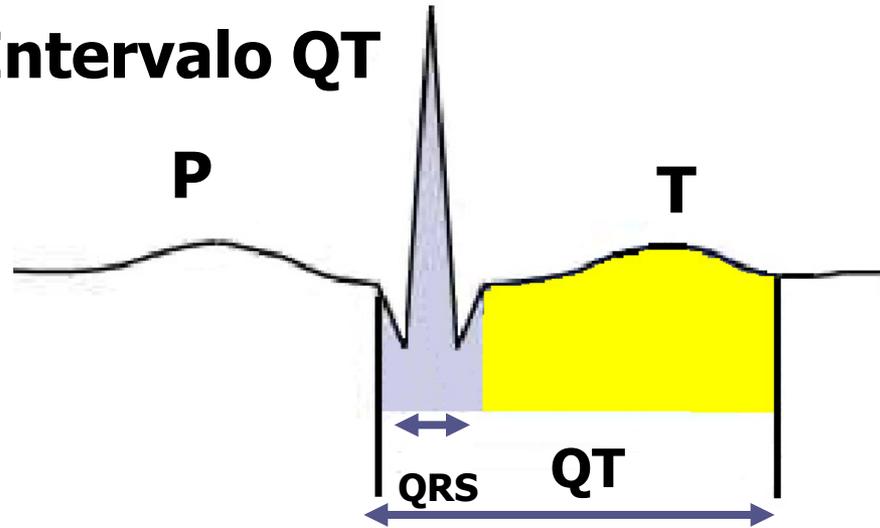
Metronidazol

Inductores

Rifampicina
Fenobarbital
CBZ - Fenitoína

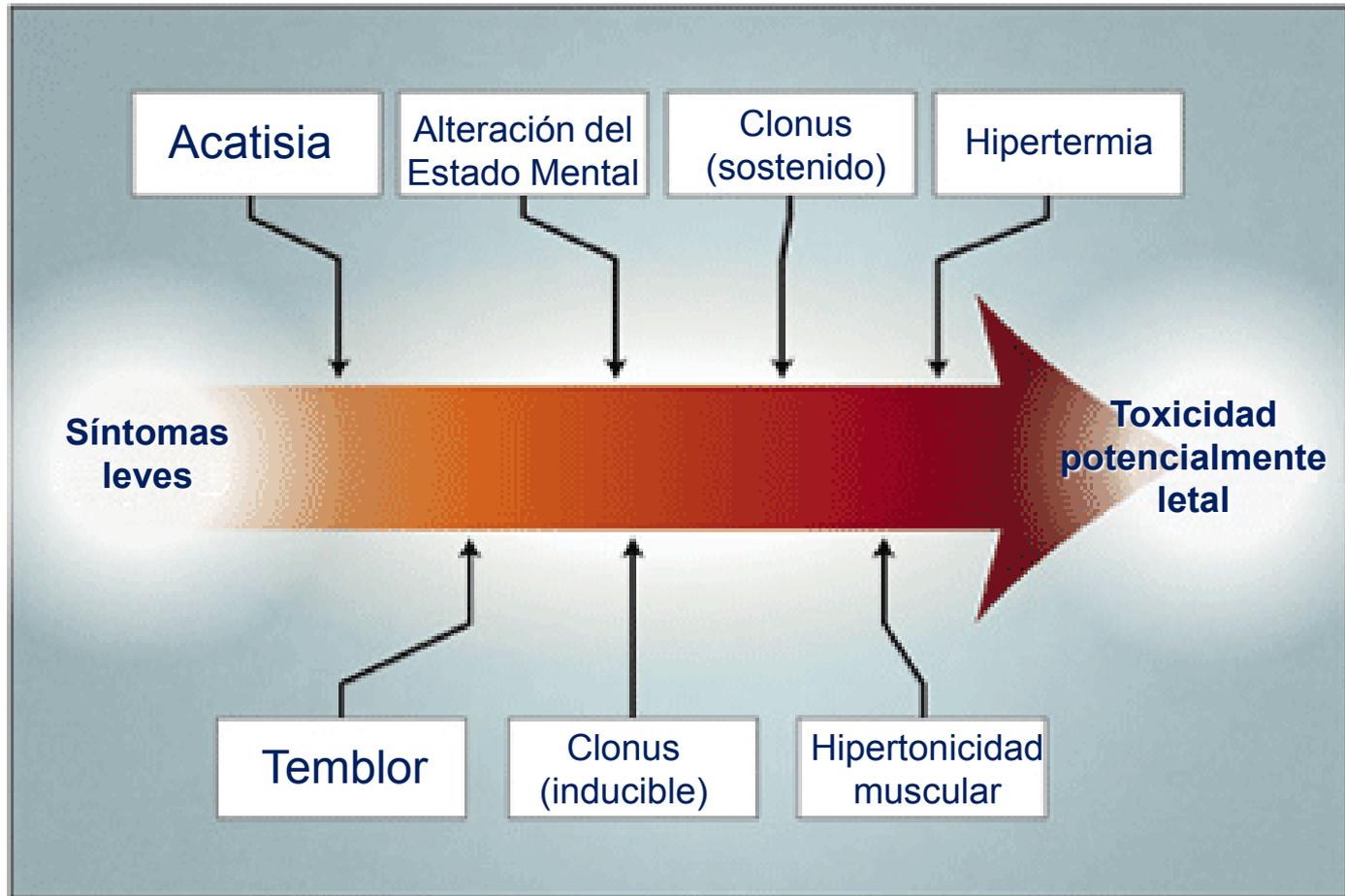
INTERVALO QTm - QTc

Intervalo QT



Eritromicina y claritromicina prolongan el QT

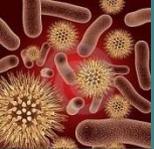
SINDROME SEROTONINÉRGICO



- ❖ Importancia de considerar índices PK/PD
 - Disminuyen efectos tóxicos.
 - Disminuye la resistencia a antibióticos
 - Gran soporte bibliográfico
 - Referencias PUBMED: 20704 (antibiotic PK/PD)
 - Capítulos de libros: Mandell, Harrison, Armstrong.
- ❖ Desarrollo de nuevos medicamentos.

Anti-infective pharmacodynamics – maximizing efficacy, minimizing toxicity

The art and science of designing dosing regimens of antimicrobial agents while minimizing toxicity have recently converged as pharmacokinetic and pharmacodynamic principles. These show that there are two major pathways governing the *in vivo* activity of antimicrobial agents – time-dependent agents such as β -lactams, with efficacy occurring when non-protein-bound drug concentrations exceed MICs of pathogens for greater than 40–50% of the dosing interval, and concentration-dependent agents, with clinical success occurring when AUC:MIC ratios exceed threshold values.

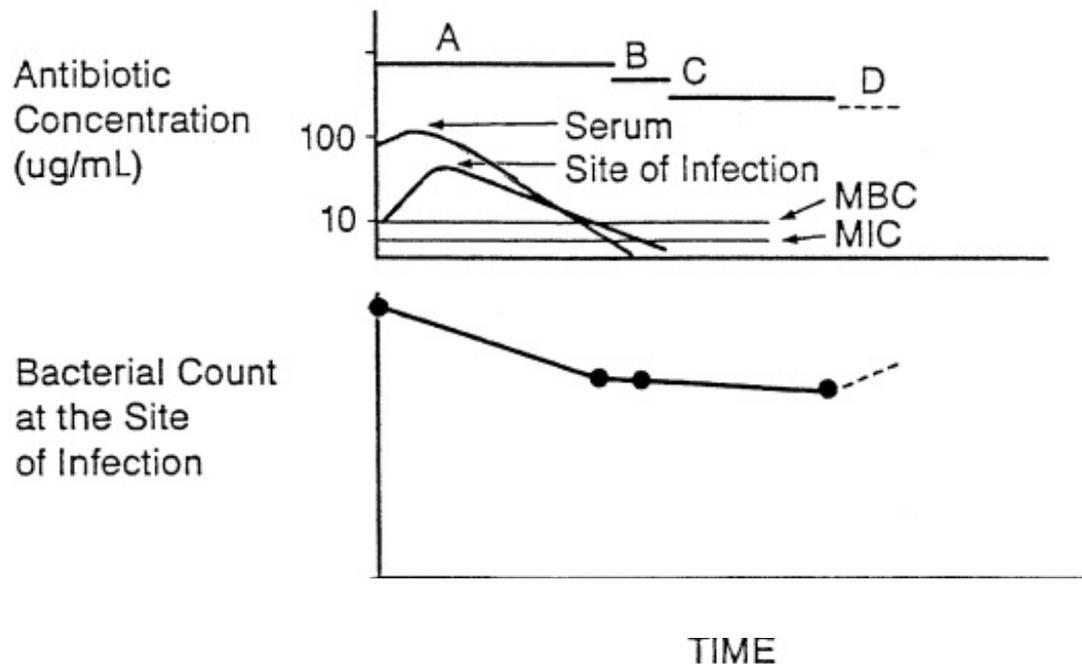


SUSCEPTIBILIDAD IN VITRO

- ❖ MIC: Es la concentración del antibiótico requerida para impedir el crecimiento bacteriano a partir de la incubación de 10^{5-6} bacterias en fase de crecimiento rápido.
- ❖ Se utiliza para determinar la sensibilidad bacteriana a un agente antibiótico específico.

SUSCEPTIBILIDAD IN VITRO

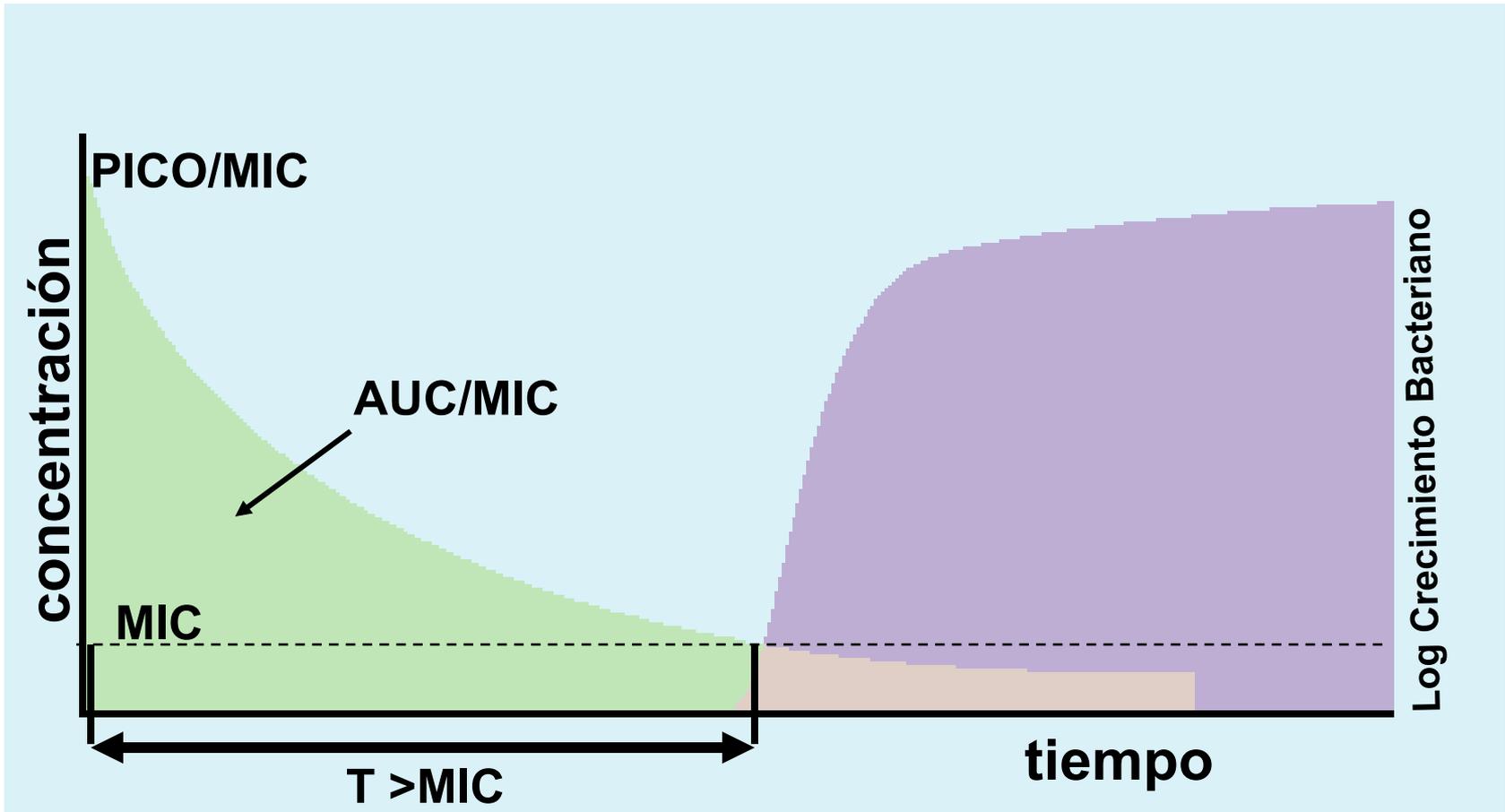
- ❖ **MBC: Concentración bactericida mínima:** Se refiere a la concentración al agente antibiótico necesaria para producir una disminución del tamaño original del inoculo bacteriano en un porcentaje mayor o igual al 99.9%.



❖ PROBLEMAS:

- Ciertas bacterias tienen MIC muy cercano a las concentraciones tóxicas:
 - Ejemplo: Vancomicina
- En diversas zonas y tejidos lograr el MIC es muy difícil (SNC).

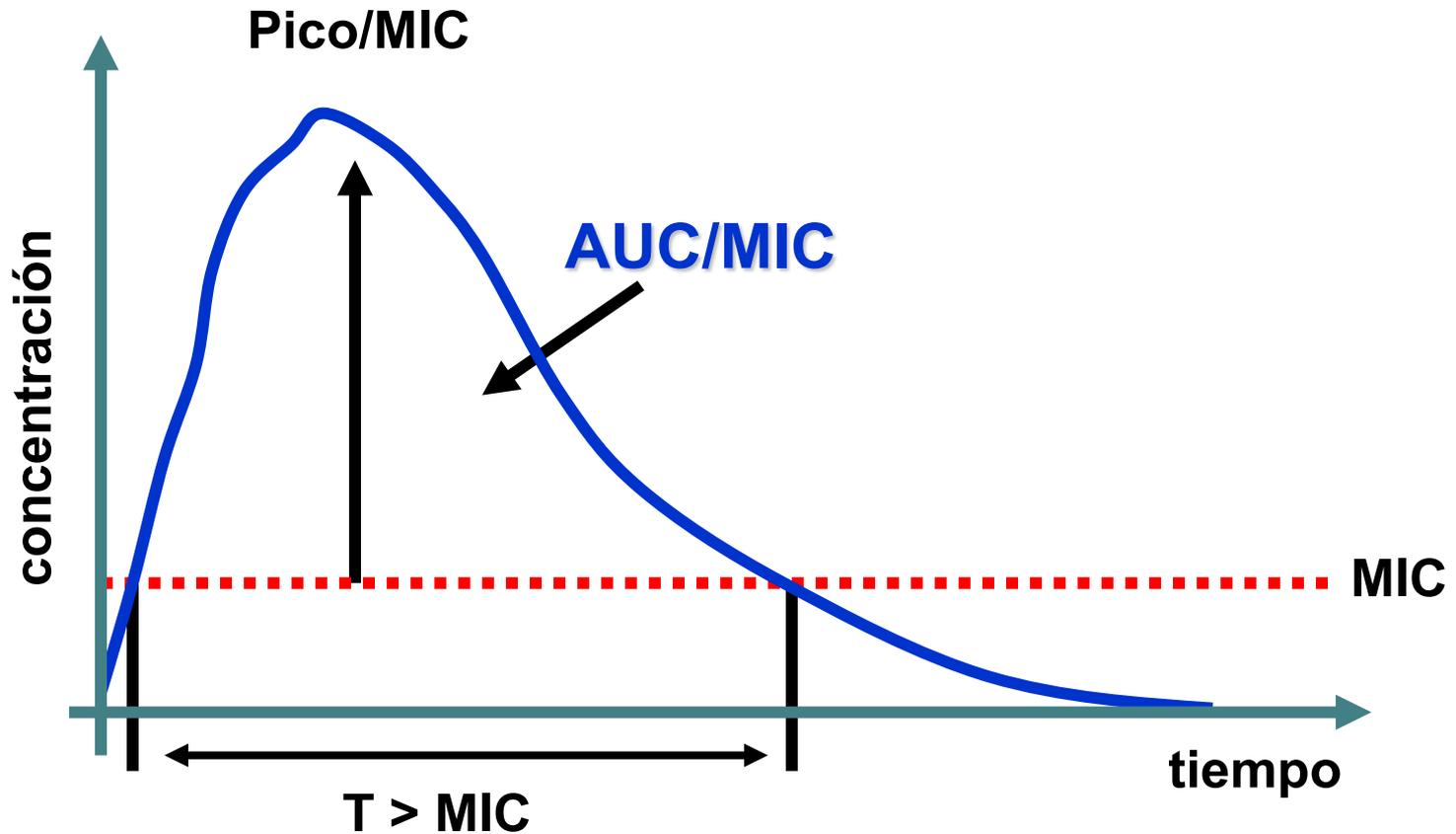
ANTIBIÓTICO TIEMPO DEPENDIENTE



Antibiótico tiempo - dependiente: La concentración excede la MIC más del 40-50% del intervalo entre las dosis

MIC: Concentración Inhibitoria Mínima

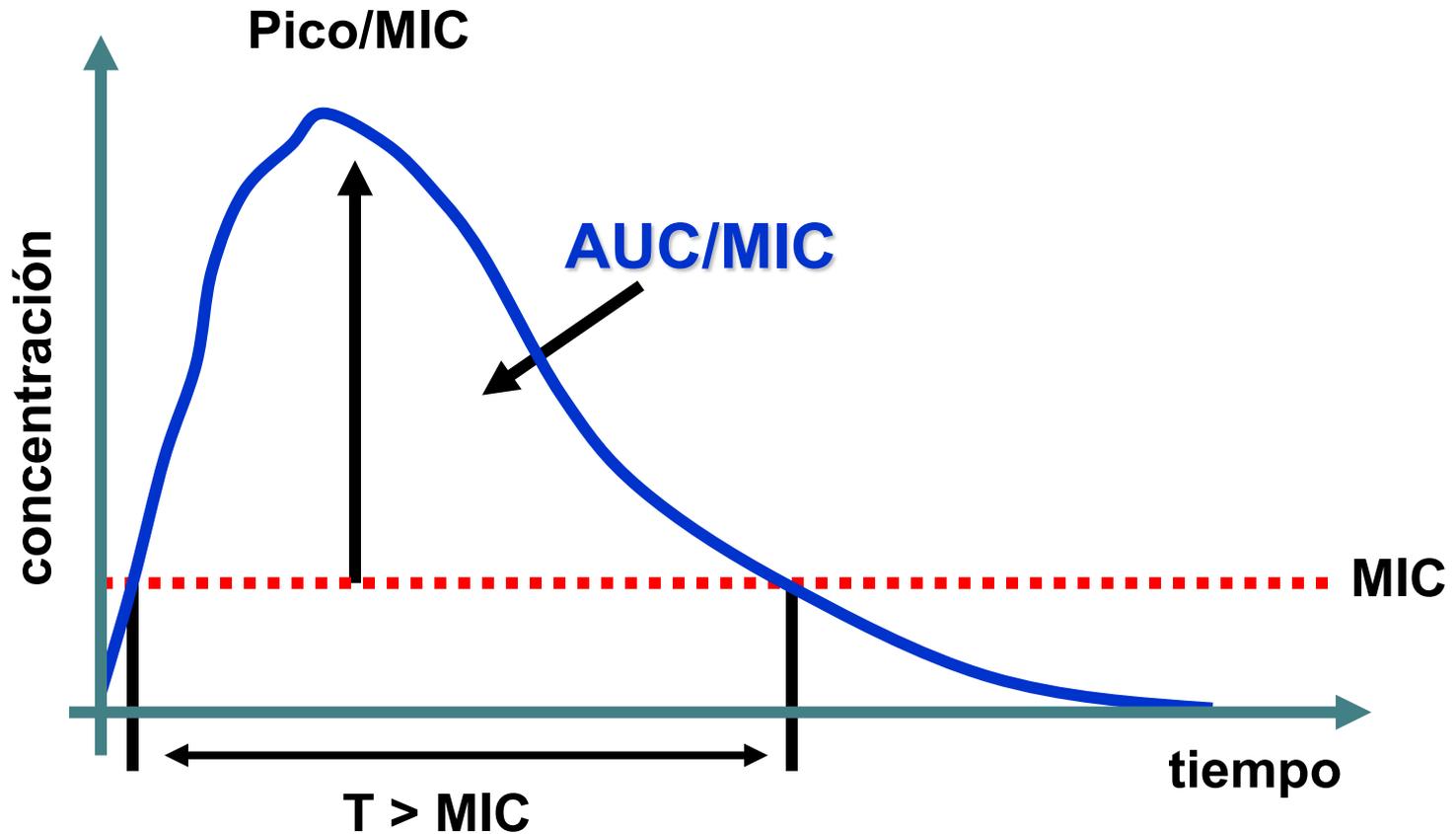
ANTIBIÓTICO CONCENTRACIÓN DEPENDIENTE



Antibiótico concentración-dependiente:

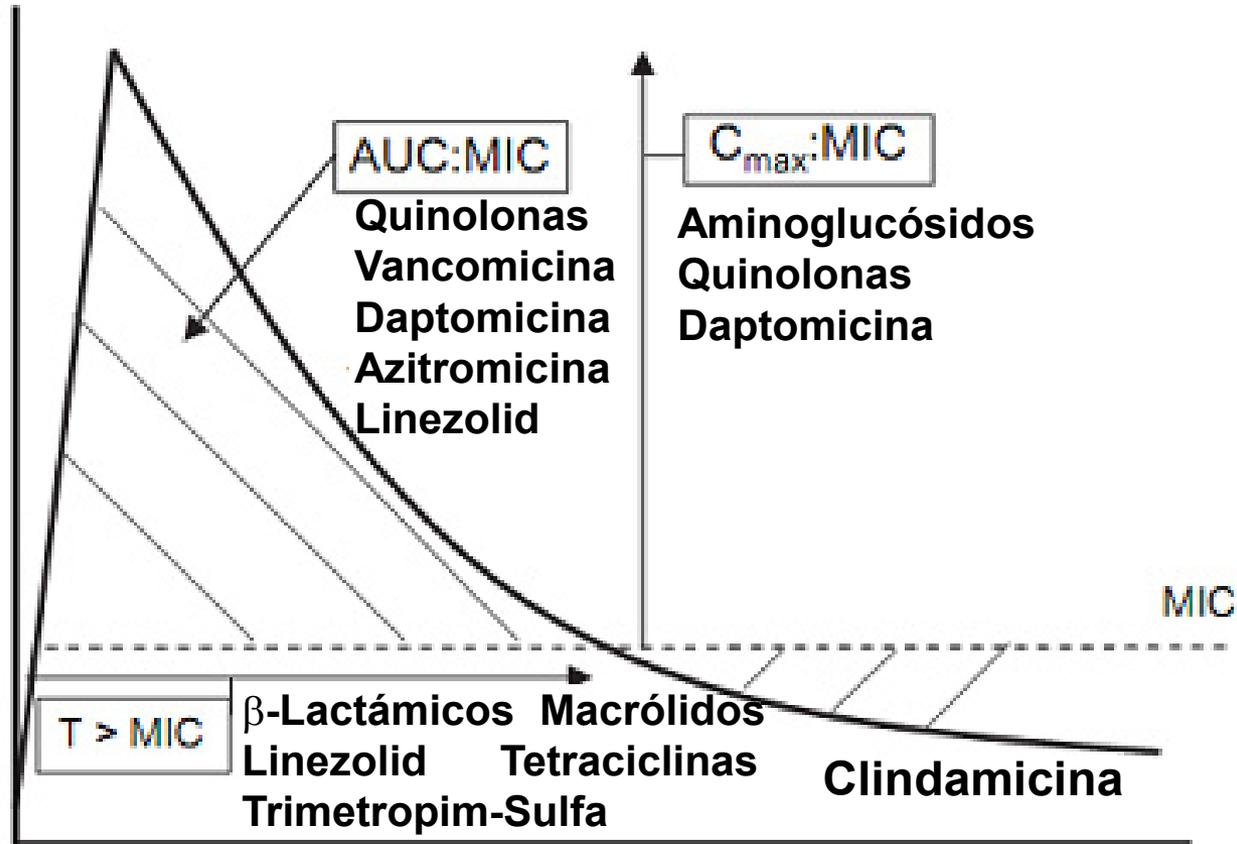
La proporción AUC/MIC excede el valor umbral.

ANTIBIÓTICO CONCENTRACIÓN DEPENDIENTE

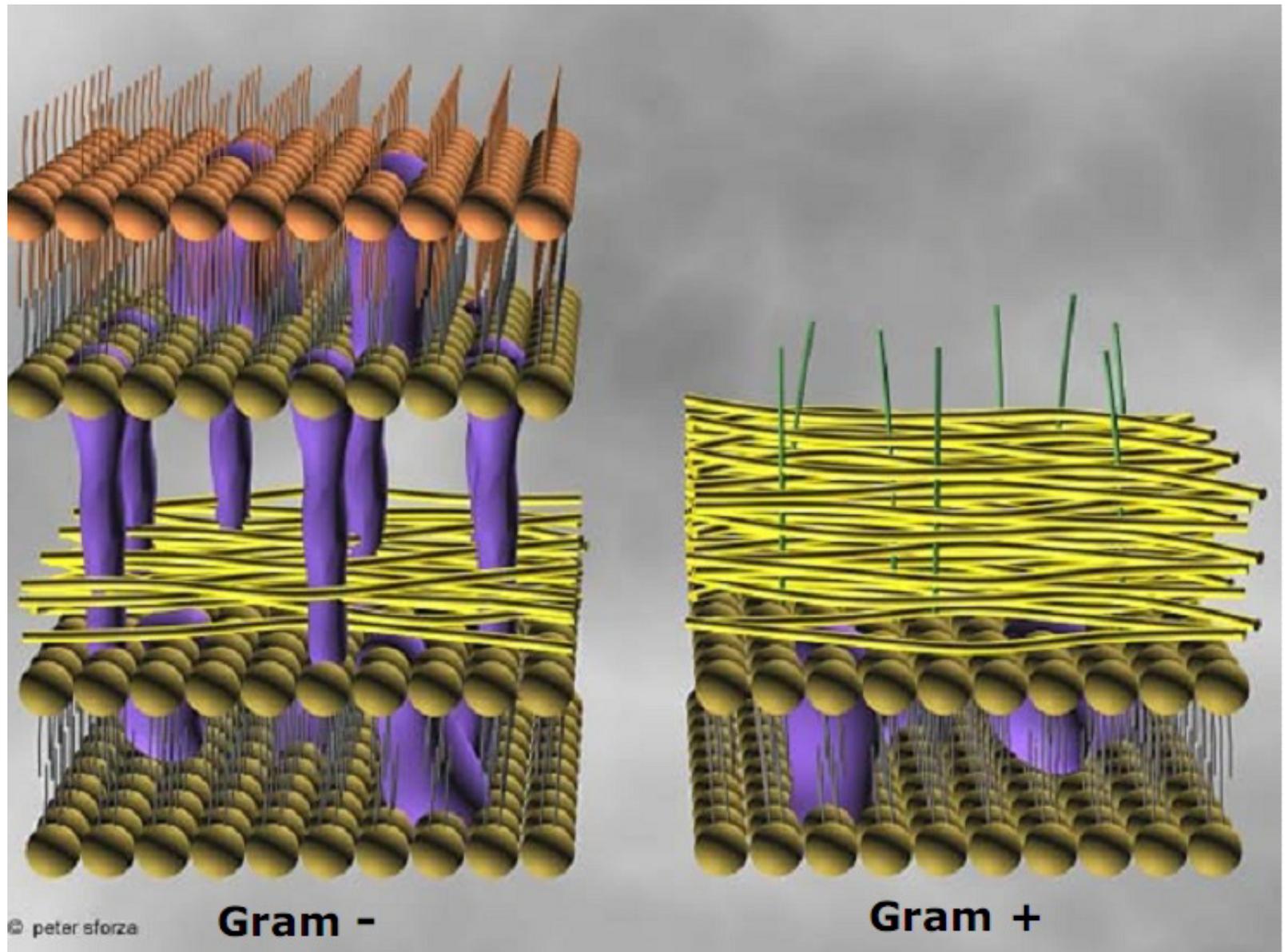
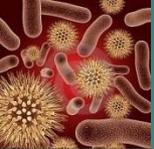


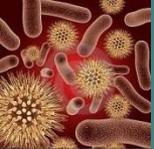
AUC/CIM: el cociente de dividir el área bajo la curva (AUC) de concentración sérica de 24 h del antibiótico por la MIC del microorganismo, predice la eficacia bacteriológica y clínica de aminoglucósidos, fluoroquinolonas y azitromicina.

CONCEPTOS DE CINETICA Y DINAMIA EN ANTIBIOTICOTERAPIA



AUC:MIC debe exceder 25-30 para Gram positivos,
100-125 para Gram negativos





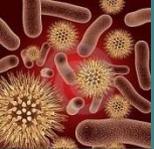
ELIMINACION DE FÁRMACOS

❖ Renal

- Penicilinas
- Cefalosporinas
- Carbapenems
- Aztreonam
- Vancomicina
- Daptomicina
- Aminoglucósidos
- Fluoroquinolonas
- Trimetropim-sulfa
- Polimixinas
- Tetraciclinas
- Nitrofurantoína

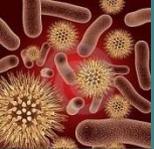
❖ Fecal

- Nafcilina
- Ceftriaxona
- Tetraciclinas-Tigecilina
- Macrólidos-Azálidos
- Linezolid
- Quinupristin-dalfopristin
- Rifampicina
- Moxifloxacina
- Clindamicina
- Metronidazol



ELIGIENDO EL ANTIBIÓTICO ADECUADO EN EL COMPROMISO RENAL

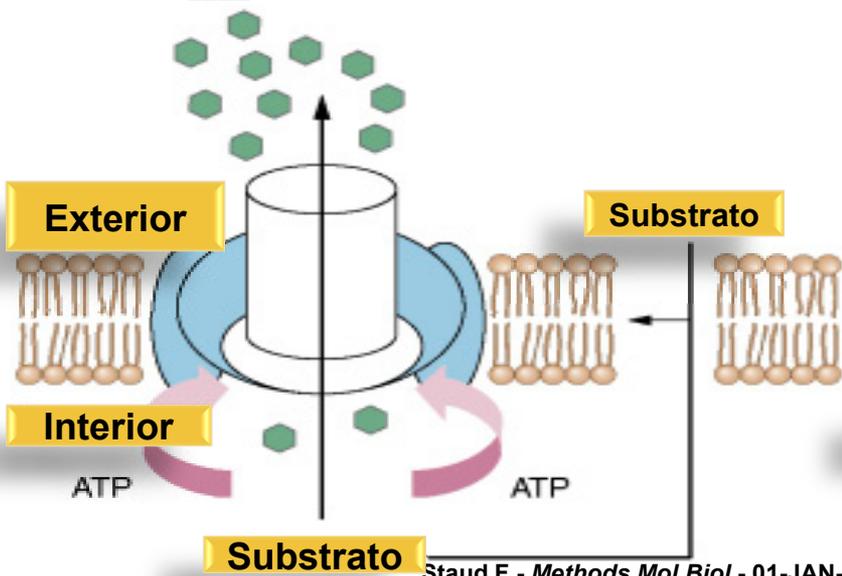
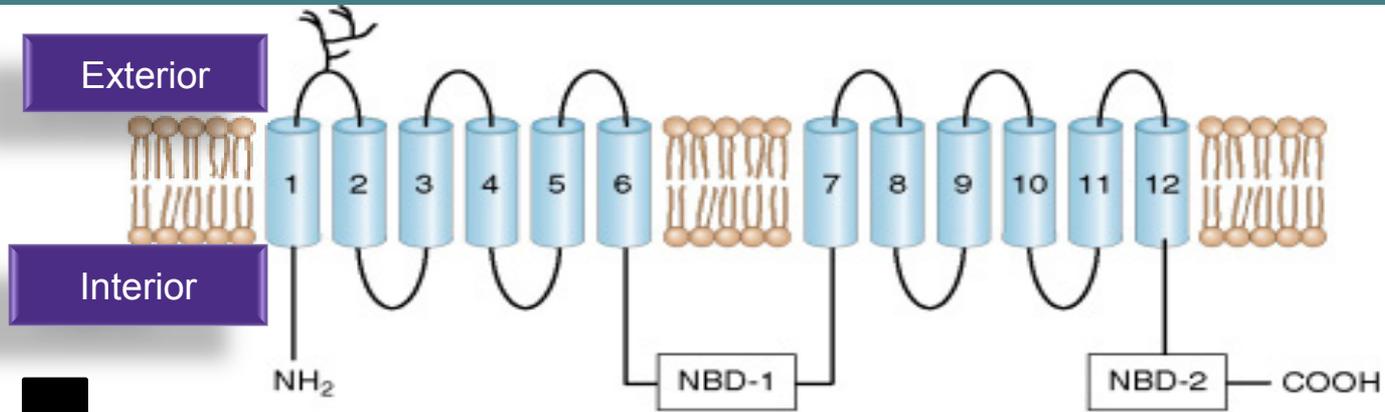
- Contraindicados:
 - Tetraciclinas (excepto doxiciclina)
 - Nitrofurantoína
 - Acido nalidíxico
- Requiere modificación de la dosis:
 - Aminoglucósidos
 - Vancomicina
 - Penicilinas (excepto antiestafilococcicas)
 - Trimetropim-sulfa
 - Meropenem
 - Quinolonas



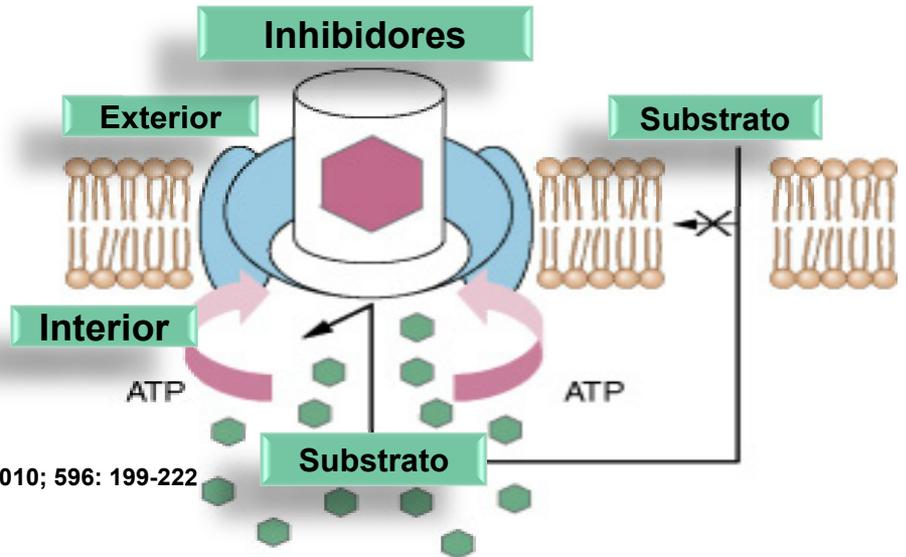
INTERACCIONES EN LA ELIMINACIÓN

- Los antibióticos bases débiles se eliminan en pH urinario ácido.
 - Cloroquina.
- Los antibióticos ácidos débiles se eliminan en pH urinario básico.
 - Acido nalidixico, nitrofurantoina, sulfas.

GLICOPROTEÍNA-P



Staud F - *Methods Mol Biol* - 01-JAN-2010; 596: 199-222



Staud F - *Methods Mol Biol* - 01-JAN-2010; 596: 199-222

GLICOPROTEÍNA-P

J Pharmacol Sci 113, 315–324 (2010)

Journal of Pharmacological Sciences
©2010 The Japanese Pharmacological Society

Full Paper

Inhibition of P-glycoprotein-Mediated Efflux of Digoxin and Its Metabolites by Macrolide Antibiotics

Jeff Hughes¹ and Andrew Crowe^{1,*}

¹School of Pharmacy, Curtin University and Curtin Health Innovation Research Institute (CHIRI),
BLDG 306, Perth, Western Australia 6102, Australia

Received April 19, 2010; Accepted June 1, 2010

Clarithromycin and roxithromycin are likely to exhibit drug interactions with digoxin via inhibition of efflux mechanisms. Azithromycin appears to have little influence on P-gp-mediated digoxin absorption or excretion and would be the safest macrolide to use concurrently with oral digoxin.

10-fold greater P-gp inhibitors. Clarithromycin and roxithromycin are likely to exhibit drug interactions with digoxin via inhibition of efflux mechanisms. Azithromycin appears to have little influence on P-gp-mediated digoxin absorption or excretion and would be the safest macrolide to use concurrently with oral digoxin.

Keywords: azithromycin, erythromycin, clarithromycin, P-glycoprotein, Caco-2

Introduction

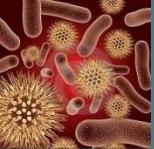
Digoxin is one of the most commonly prescribed drugs for the management of atrial fibrillation and chronic congestive cardiac failure. Likewise, macrolide antibiotics (azithromycin, clarithromycin, erythromycin, and roxithromycin) are commonly prescribed antibiotics used by tens of millions of patients every year. The high level of use of these agents means the chance of co-prescription is also high, and on the basis of recent case reports, so is the potential for serious digoxin toxicity.

Digoxin improves the quality of life of patients with cardiac failure, but digoxin toxicity remains a common cause of hospital admissions (1–3). Abad-Santos and others reported that digitalis toxicity accounted for 3% of the mild adverse drug reactions in their hospital's emergency ward, 5% of moderate ones, and 4% of serious

ones, making it the second most common cause of drug-related hospital admissions (3). Due to digoxin's narrow therapeutic index, toxicity is common and often life-threatening (4). Hyperkalaemia, a hallmark of acute intoxication due to paralysis of the sodium-potassium ATPase pump, is often absent in chronic intoxication. In such cases hypokalaemia is more likely to occur due to chronic blockade of this ATPase in the nephrons, allowing renal excretion of excess extracellular potassium, in addition to the frequent concomitant use of potassium wasting diuretics (5).

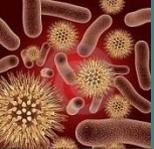
Following intravenous administration, 50%–70% of digoxin is excreted unchanged in the urine, thus a decrease in renal function predisposes to digitalis toxicity (6). Therapeutic levels are considered to range between 0.8–2.0 µg/L, although a lower range of 0.5–0.8 µg/L has been proposed for patients with heart failure (7), whilst levels greater than 3.0 µg/L are considered toxic. Several factors are reported to modify the sensitivity of the myocardium to digoxin, which can enhance digitalis toxicity, such as electrolyte imbalances, decreased lean

*Corresponding author. A.P.Crowe@curtin.edu.au
Published online in J-STAGE
doi: 10.1254/jphs.10109FP



SUSTRATOS DE LA GLICOPROTEÍNA P

Aldosterona	Digitoxina	Fenotiazinas	Quetiapina
Amitriptilina	Digoxina	Fexofenadina	Quinidina
Amoxicilina	Diltiazem	Greprofloxacina	Ranitidina
Amprenavir	Docetaxel	Indinavir	Rifampicina
Carbamazepina	L-Dopa	Irinotecan	Ritonavir
Ciclosporina	Doxorubicina	Lanzoprazol	Saquinavir
Ciprofloxacina	Enoxacina	Loperamida	Tacrolimus
Cloroquina	Eritromicina	Losartan	Tenipósido
Colchicina	Estradiol	Morfina	Vinblastina
Corticoesteroides	Fenitoína	Ondansetron	Vincristina



Algunos Inhibidores de Glicoproteína P

Ajo	Felodipino	Maproptilina	Propranolol
Amiodarona	Fenotiazinas	Metadona	Quinidina
Amitriptilina	Fentanilo	Midazolam	Ritonavir (inicial)
Bromocriptina	Flufenazina	Naranja, zumo	Saquinavir
Ciclosporina	Haloperidol	Nefazodona	Simvastatina
Ciproheptadina	Hidrocortisona	Nelfinavir	Tamoxifeno
Claritromicina	Hidroxicina	Ofloxacina	Té verde (catequinas)
Cloroquina	Imipramina	Omeprazol	Testosterona
Clorpromazina	Itraconazol	Pantoprazol	Trifluoperazina
Desipramina	Ketoconazol	Pimozida	Verapamilo
Diltiazem	Lanzoprasol	Pomelo, zumo	Vinblastina
Eritromicina	Lidocaína	Progesterona	Vitamina E
Espironolactona	Lovastatina	Propafenona	

Kelly L. Cozza, Scott C. Armstrong, Jessica R. Oesterheld. Principios de Interacción Farmacológica para la práctica médica 2006 Grupo Ars XXI de Comunicación

Sustratos

Amprenavir

Ciprofloxacina

Cloroquina

Eritromicina

Grepafloxacina

Indinavir

Rifampicina

Ritonavir

Inhibidores

Claritromicina

Cloroquina

Eritromicina

Itraconazol

Ketoconazol

Ofloxacina

Saquinavir

Ritonavir (inicial)

TIPOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIOTICOS

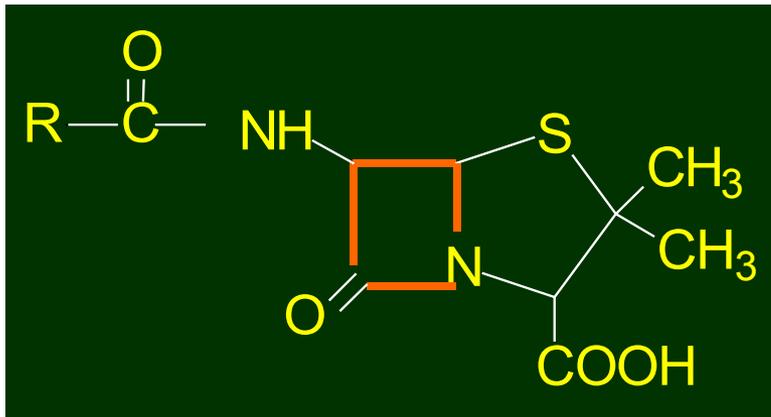


BETALACTAMASAS

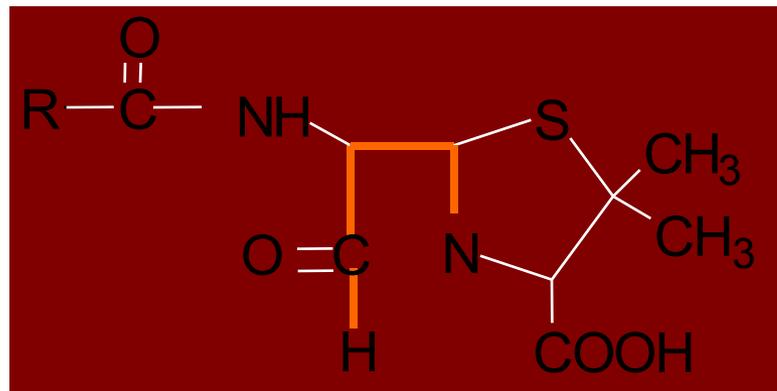
MECANISMOS DE RESISTENCIA

Modificación química del antibiótico...

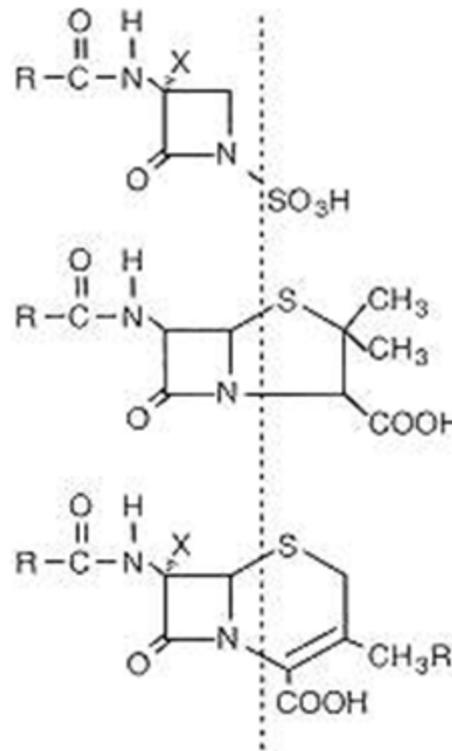
Inactivación de los β -lactámicos por β -lactamasas



Activa



Inactiva



Monobactam

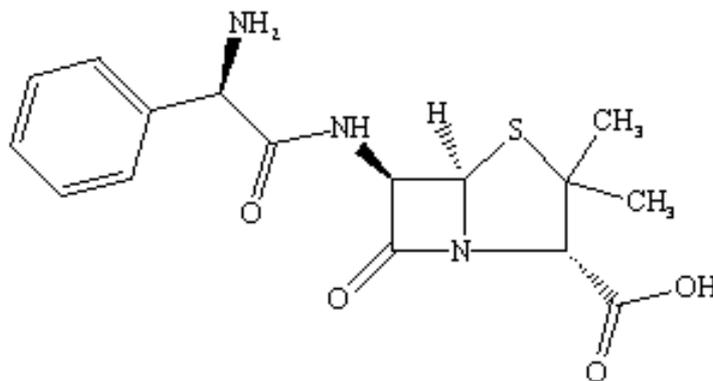
Penicilina

Cefalosporina

MECANISMOS DE RESISTENCIA

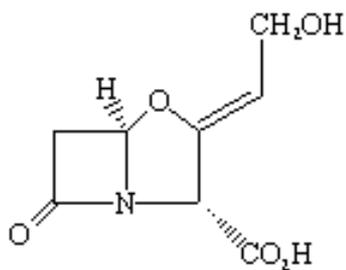
Modificación química del antibiótico...

Inactivación de los β -lactámicos por β -lactamasas

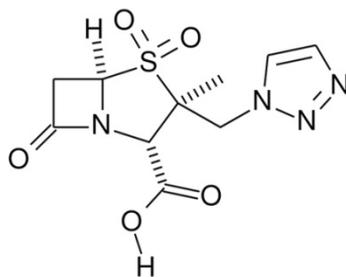


Ampicilina

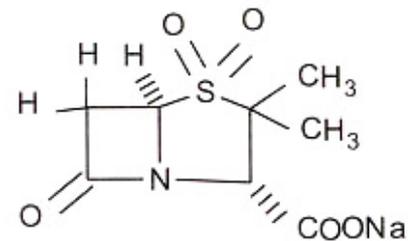
Inhibidores (competitivos) de β -lactamasas



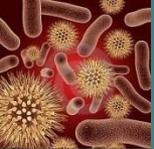
Ac. Clavulánico



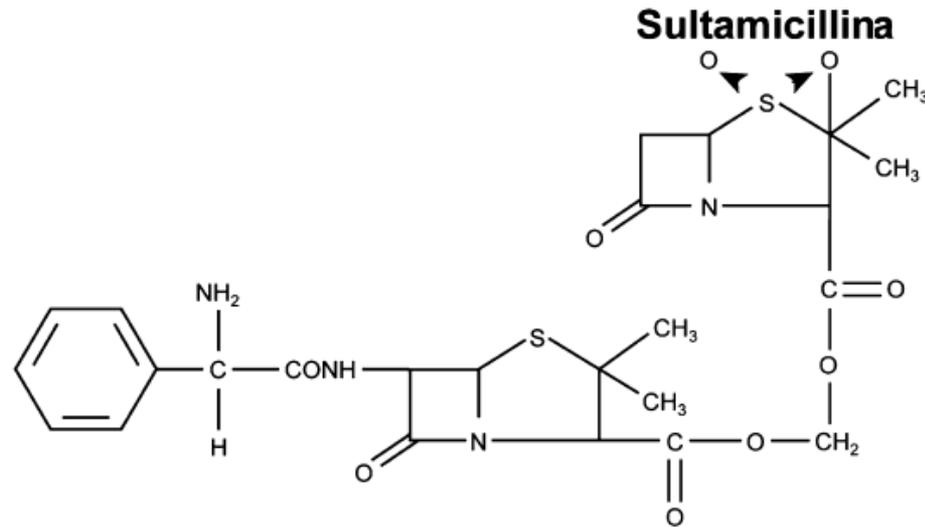
Tazobactama



Sulbactam



ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA SULTAMICILINA, AMPICILINA Y SULBACTAM

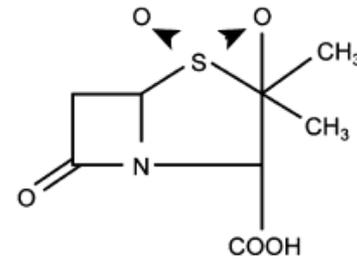
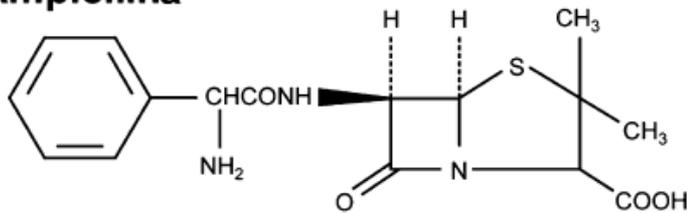


ORAL

Esterasa

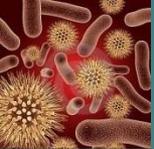


Ampicilina



Sulbactam

PARENTERAL



AZITROMICINA - INDICACIONES

ITRS

Otitis Media
Sinusitis
Amigdalitis
Faringitis

ITRI

Bronquitis
Neumonias

INFECCIONES

PIEL

TEJ. BLANDOS

ETS

Chlamydia Trachomatis
Neisseria Gonorrhoea
Chancro Blando.

* Que toleren la terapia oral e infecciones por microorganismos susceptibles

MACROLIDOS E INFLAMACIÓN

Allergol Immunopathol (Madr). 2010;38(2):92-98

Allergologia et

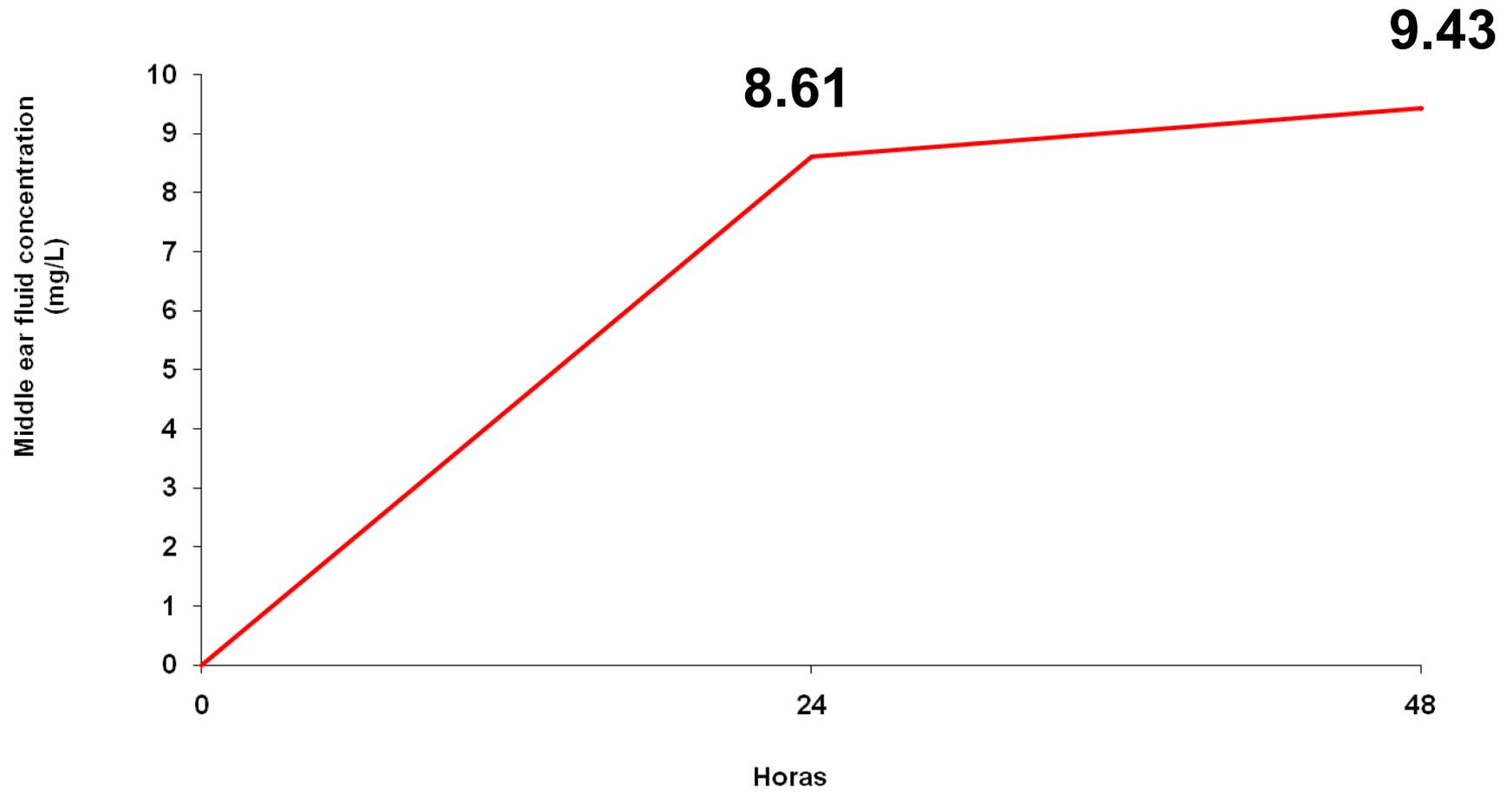
Allergologia et
immunopathologia

At present, many studies have concluded that the macrolides exert anti-inflammatory and immune regulating actions in pulmonary inflammatory disorders such as asthma, cystic fibrosis, DPB, etc.

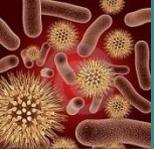
In this sense, both in vitro and in vivo data show these drugs to down-regulate prolonged inflammatory response; reduce airway mucus secretion^{30,31}; inhibit the bacterial adhesion biofilm³²; reduce the production of reactive oxygen species^{33,34}; inhibit neutrophil activation and mobilisation with an acceleration of the apoptotic process^{35,36}; and also block the activation of nuclear transcription factors.^{37,38} In turn, they exert a sustained suppressive effect upon cytokine secretion by the human bronchial epithelial cells³⁹⁻⁴¹, inhibiting or activating kinase-regulated extracellular signaling.^{42,43}

0301-0546/\$ - see front matter © 2009 SEICAP. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.
doi:10.1016/j.aller.2009.12.002

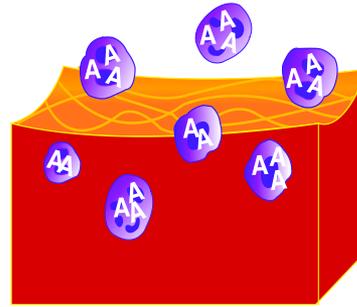
NIVELES DE AZITROMICINA EN EL OIDO MEDIO DESPÚES DE UNA DOSIS DE 10 MG/KG DÍA 1 Y 5 MG/KG DÍA 2



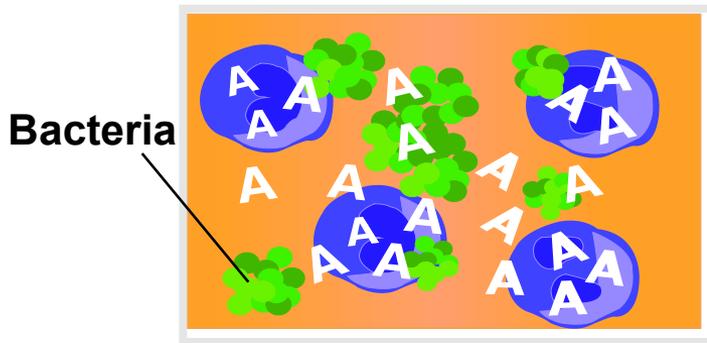
Adapted from: Pukander J et al. *J Antimicrob Chemother.* 1996;37(suppl C):53-61.



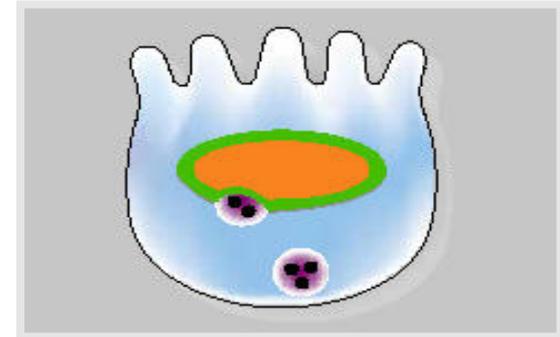
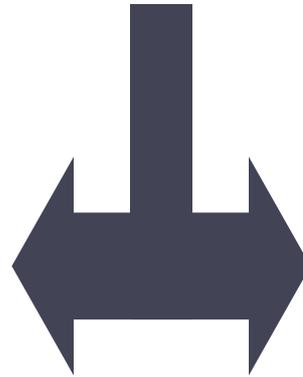
LIBERACIÓN FAGOCÍTICA DE LA AZITROMICINA



Los fagocitos migran al tejido infectado

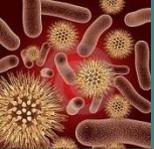


Los fagocitos liberan azitromicina en presencia de las bacterias

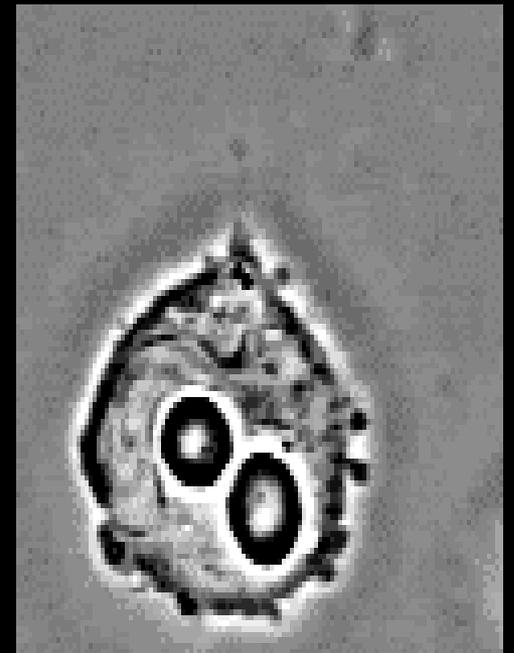
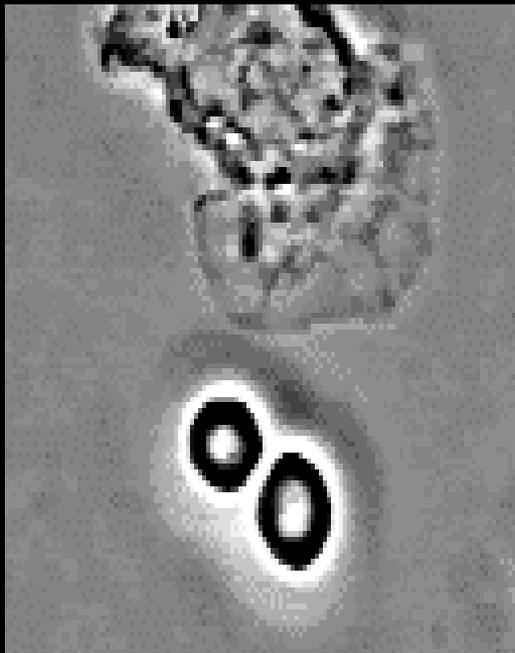


Fusión de la azitromicina lisosomal con las vacuolas fagocíticas

Adapted from: Schentag JJ and Ballow CH. *Am J Med.* 1991;91(suppl 3A):5S-11S;
Pechère JC. Survival Strategies of *Salmonella* in Macrophages. In: Pechère JC, ed. *Intracellular Bacterial Infections*. Worthing, West Sussex, UK: Cambridge Medical Publications; 1996:29-34.



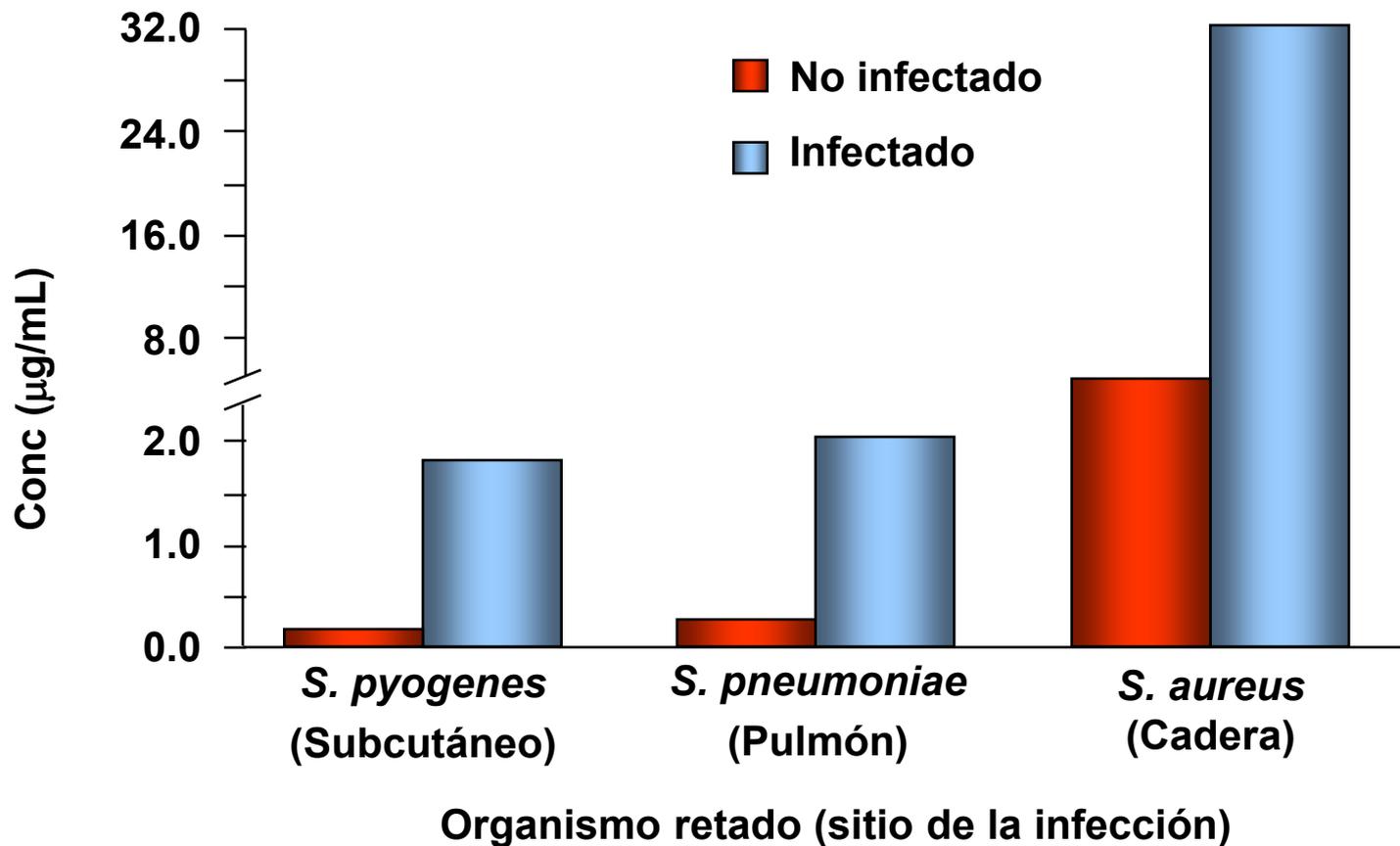
CAPTACIÓN FAGOCÍTICA DE LA AZITROMICINA

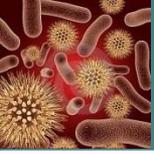


©James A. Sullivan

www.cellsalive.com

CONCENTRACIÓN COMPARATIVA DE AZITROMICINA EN SITIOS INFECTADOS Y NO INFECTADOS





RESISTENCIA A LOS MACRÓLIDOS LA PARADOJA “IN VITRO – IN VIVO” Y RESULTADOS CLÍNCOS

- A pesar de la resistencia in vitro, se ha documentado un excelente resultado, debido a:
- Alta concentración intracelular de azitromicina en los fagocitos^a
- Concentraciones tisulares 10-100 veces mayor que las concentracones séricas^b

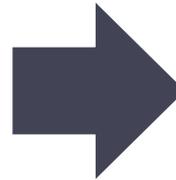
^aAmsden GW. *Int J Antimicrob Agents*. 1999;11(suppl 1):S7-S14.

^bFoulds G et al. *J Antimicrob Chemother*. 1990;25(suppl A):73-82.

β -Lactámicos y Resistencia

- Los β -lactámicos tienen 3 mecanismos de resistencia:

- **Inactivación con β -Lactamasas**



- Disminución de la permeabilidad
- Modificación del sitio diana por alteración de las PBP

Antimicrobianos que bloquean mecanismos de resistencia

- **Inhibidores de β -lactamasa**
 - Sulbactam
 - Ácido Clavulánico
 - Tazobactam
- **Se unen irreversiblemente a β -lactamasas (suicidas)**
- **Protegen a los antibióticos β -lactámicos.**

INHIBIDORES DE β -LACTAMASAS

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Apr. 1999, p. 882–889

0066-4804/99/\$04.00+0

Copyright © 1999, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 43, No. 4

Clavulanate Induces Expression of the *Pseudomonas aeruginosa* AmpC Cephalosporinase at Physiologically Relevant Concentrations and Antagonizes the Antibacterial Activity of Ticarcillin

PHILIP D. LISTER,* VICTORIA M. GARDNER, AND CHRISTINE C. SANDERS

Center for Research in Anti-Infectives and Biotechnology, Department of Medical Microbiology and Immunology, Creighton University School of Medicine, Omaha, Nebraska 68178

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Jan. 1990, p. 156–158

0066-4804/90/010156-03\$02.00/0

Copyright © 1990, American Society for Microbiology

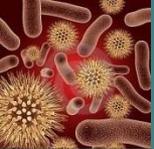
Vol. 34, No. 1

Diverse Potential of β -Lactamase Inhibitors To Induce Class I Enzymes

DAVID A. WEBER AND CHRISTINE C. SANDERS*

Department of Medical Microbiology, Creighton University School of Medicine, Omaha, Nebraska 68178

- ❖ Clavulanato puede inducir producción de β -lactamasas en Bacilos gram negativos llevando al antagonismo.
- ❖ Este fenómeno no se encuentra con sulbactam



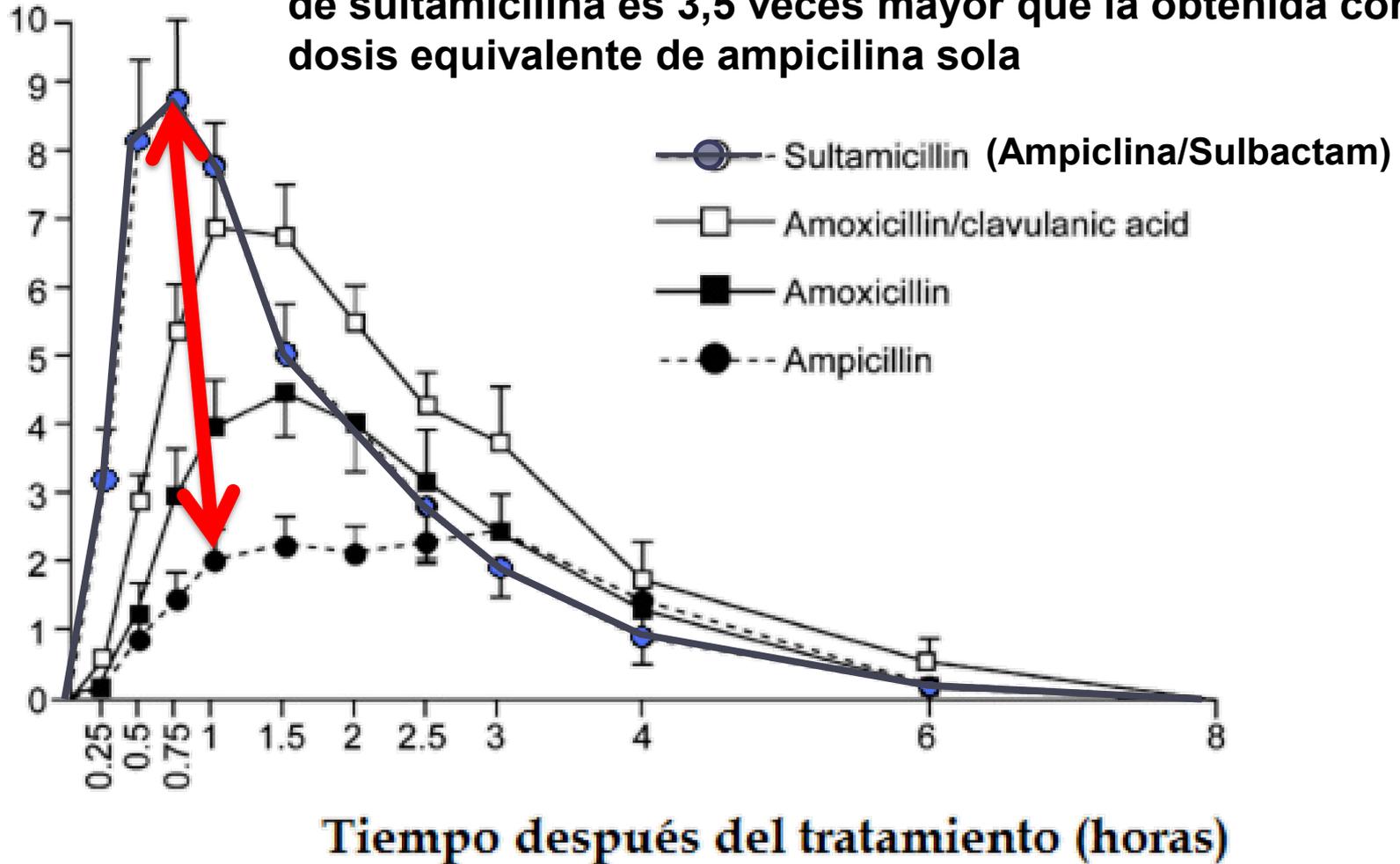
INHIBIDORES DE β -LACTAMASAS: RESUMEN

Inhibidor de β -lactamasa	Sulbactam	Tazobactam	Clavulanato
Actividad contra β lactamasas transmitidas por plásmidos	+	++	++
Actividad contra β lactamasas cromosomales	+	+	+/-
Actividad Bactericida Intrínseca	+	-	-
Inducción de β -lactamasas	-	-	+
Riesgo de antagonismo con β -lactámicos	-	-	+

AMPICILINA-SULBACTAM - FARMACOCINÉTICA

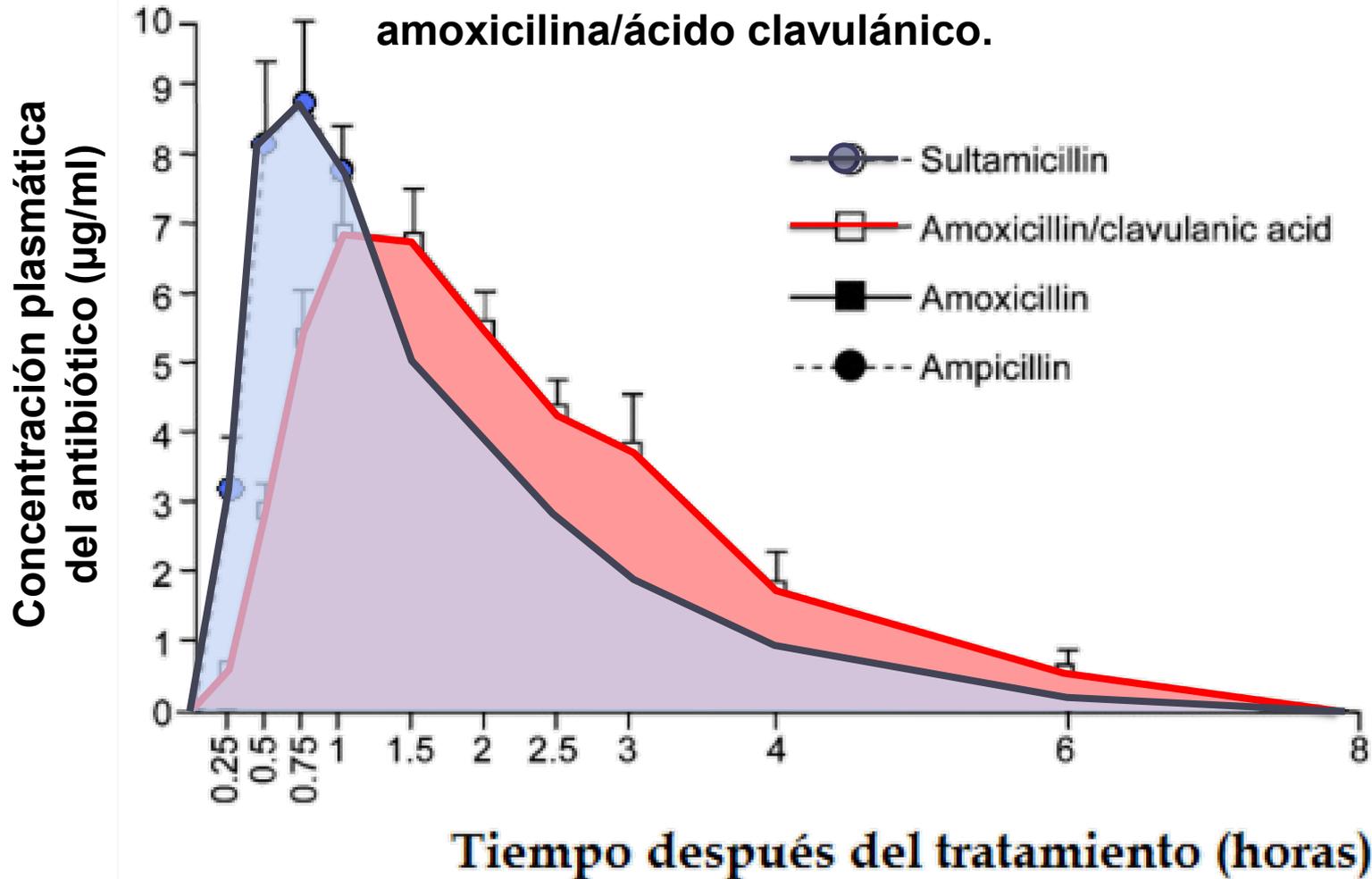
La C_{max} de ampicilina obtenida tras la administración de sultamicilina es 3,5 veces mayor que la obtenida con una dosis equivalente de ampicilina sola

Concentración plasmática del antibiótico (µg/ml)



AMPICILINA-SULBACTAM - FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad, medida por el área bajo la curva (AUC) de concentración de sultamicilina es del 90% vs 72% para amoxicilina/ácido clavulánico.



❖ Sultamicilina: Cmax elevadas

- Buena penetración tisular.
- Las concentraciones alcanzadas en tejidos son superiores a las de ambos componentes por separado.
- Las concentraciones tisulares se mantienen por encima de las MIC de microorganismos susceptibles, varias horas después de que han descendido las plasmáticas.

❖ Efecto postantibiótico (EPA)

- EPA prolongado (3 días) si existe exposición de 50 – 100 µg/ml por > 2 horas

❖ **Ventaja sobre otras aminopenicilinas**

- Ampicilina requiere dosificación cada 6 horas
- Amoxicilina, sola o asociada con ácido clavulánico debe darse cada 8 horas
 - Mandell, Principles and practice of infectious diseases. Chapter 21. 311-314

❖ **Con Ampicilina/sulbactam el intervalo de dosificación más largo facilita el correcto cumplimiento, adherencia a la terapéutica y disminuye eventos adversos.**

Adultos y niños mayores de 8 años :375-750mg cada 12 h.
En niños menores de 8 años: 25- 50/mg/kg/día, dividida en dos dosis.

INTERACCION NIMESULIDA Y AMOXICILINA CLAVULANATO

Datos Generales del Producto							
Expediente	21420	Nombre producto	NIMESULIDASUSPENSIÓN				
Registro Sanitario	INVIMA 2006 M-004583 R1	Vencimiento	2016/06/21	Modalidad	FABRICAR Y VENDER	Estado Registro	Vigente
Observaciones	LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN APARECER EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES MAS LA FECHA DE VENCIMIENTO.						
Datos de Interés del Medicamento							
Forma Farmaceutica	SS - SUSPENSIONES	Franja		NINGUNA			
Indicaciones	INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON OSTEOARTRITIS Y ENFERMEDADES REUMÁTICAS Y PARA EL ALIVIO DEL DOLOR Y LAS MOLESTIAS ASOCIADAS A TRAUMA, ODONTALGIAS, INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS Y DISMENORREA. SOLAMENTE PUEDE SER USADO EN ADULTOS PARA REDUCIR LA FIEBRE.						
Contraindicaciones	HIPERSENSIBILIDAD CONOCIDA AL PRINCIPIO ACTIVO. HISTORIA DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD (POR EJEMPLO; BRONCOESPASMO, RINITIS, URTICARIA Y ANGIOEDEMA) COMO RESPUESTA A LA ASPIRINA O A OTROS FÁRMACOS ANTIINFLAMTORIOS NO ESTEROIDES. ÚLCERA PÉPTICA ACTIVA; HISTORIA DE ÚLCERAS RECURRENTE, CON HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL O ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMTORIA. TRASTORNOS SEVEROS DE LA COAGULACIÓN. INSUFICIENCIA RENAL SEVERA. INSUFICIENCIA HEPÁTICA. EL MEDICAMENTO ESTÁ RESTRINGIDO PARA USO EN PEDIATRÍA EN NIÑOS MENORES DE TRES (3) AÑOS.						
Inserto ? <input type="checkbox"/>	Vida Util	DOS 2 AÑOS	Condicion Venta	CON FORMULA FACULTATIVA	Generico ? <input type="checkbox"/>		
Via Administracion	PO - ORAL						

INTERACCIONES: NIMESULIDE LA SANTÉ® no debe ser administrado concomitantemente con fármacos potencialmente hepatotóxicos, con otros AINES, con otros analgésicos, ni en pacientes con alcoholismo y/o drogadicción. Durante el tratamiento con nimesulida, se debe recomendar a los pacientes evitar el uso de otros analgésicos. **Se contraindica el uso de nimesulida concomitantemente con Amoxicilina-Clavulanato; en caso de haber recibido tratamiento previo con Amoxicilina-Clavulanato, se deben esperar mínimo ocho (8) semanas una vez se haya finalizado el tratamiento con Amoxicilina-Clavulanato para iniciar el tratamiento con nimesulida, ya que este antibiótico puede incrementar el riesgo de alteraciones hepáticas.**

AMPICILINA-SULBACTAM: ESPECTRO

Gram (+)

- ❖ *Streptococcus*
 - *S. pneumoniae* (neumococo)
 - *S. agalactiae* (embarazadas)
 - *S. pyogenes* (amigdalitis, fascitis necrosante).
- ❖ *Enterococcus sp.*
- ❖ *Listeria monocytogenes*
- ❖ *Staphylococcus*
 - Sensible a oxacilina

Gram (-)

- ❖ *Haemophilus influenzae*
- ❖ *Moraxella catarrhalis*
- ❖ *E. coli*
- ❖ *Proteus spp.*
- ❖ *Providencia sp.*
- ❖ *Morganella morganii*
- ❖ *Neisseria gonorrhoeae*
- ❖ *Acinetobacter baumannii*

Anaerobios

- ❖ *Clostridium sp*
- ❖ *Peptococcus sp*
- ❖ *Pepto-streptococcus*
- ❖ *Bacteroides sp.*
- ❖ *Enterococcus sp.*

Sulbactam

SULBACTAM-AMPICILINA: EVIDENCIA EN IRA (Adultos)

Referencia	Sitio de Infección	Tratamiento	Eficacia Clínica	Erradicación bacteriológica
APMIS Suppl 1989;5:45-50	Amigdalitis, faringitis, absceso periamigdalino	500 mg VO cada 12 horas por 10 días	Cura 55/55 (100%) Seguimiento 40/42 (95%)	24/29 (83%) 17/25 (68%)
J Int Med Res 1992;20(Suppl 1):53A-61A	Infección aguda leve a moderada ORL	750 – 1500 mg VO cada 12 horas > 5 días	Cura 46/55 (84%) Mejoría 9/5 (16%)	No se evaluó
Infez Med 2002;10:45-8	Sinusitis aguda	375 g mg VO cada 12 horas por 5 – 7 días	Mejoría + curación 28 + 21 / 66 (74%)	No se evaluó
Braz J Otorhino- laryngol 2006;72:104-11	Sinusitis aguda Otitis media Faringitis	375 g mg VO cada 12 horas por 10 días. Evaluación en 30 días	Cura al fin de tratamiento (64%) Cura en la evaluación (97%)	No se evaluó

Erradicación bacteriológica: Cultivos microbiológicos negativos al finalizar el tratamiento

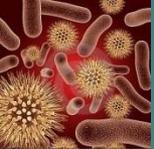
SULBACTAM-AMPICLINA: EVIDENCIA EN IRA (Niños)

Referencia	Sitio de Infección	Tratamiento	Eficacia Clínica	Erradicación bacteriológica
Pediatr Infect Dis 1986;5:33-8	Otitis Media aguda	50 mg/kg/día VO, 10 días, bid/tid	Alivio de síntomas 41/54 (84%)	No se evaluó
J Int Med Res 1990;18(Suppl 4):78D-84D	Otitis Media aguda	50 mg/kg/día o 500 mg/día VO, 10 días, bid/tid	Cura al fin de tratamiento 47/51 (92%) Cura en el seguimiento 36/46 (78%)	No se evaluó
J Int Med Res 1992;20(Suppl 1):12A-23A	IRA leve a moderada	25 mg/kg/día VO, > 7 días, bid	Cura 93/100 (93%) Mejoría 6/100 (6%)	49/49 (100%) de aislamientos
J Int Med Res 1992;20(Suppl 1):24A-30A	IRA leve a moderada	25 mg/kg/día VO, > 7 días, bid	Cura 42/49 (86%) Mejoría 7/49 (14%)	32/44 (74%) de aislamientos
J Int Med Res 1992;20(Suppl 1):31A-43A	Otitis Media aguda	50 mg/kg/día VO, 10-11 días, bid	Cura 17/26 (65%) Mejoría 9/26 (35%)	23/23 (100%) de aislamientos
Pediatr Infect Dis J 1993;12:24-8	Otitis Media aguda	50 mg/kg/día VO, 10-11 días, bid	Libre de efusión: Fin tratamiento 43/81 (53%) Seguimiento 48/84 (57%)	No se evaluó



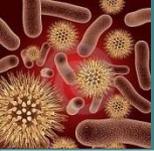
AMPI-SULBACTAM: COMPARACIÓN CON AMOXICILINA - CLAVULANATO

Referencia	Estudio	Tratamiento	Eficacia Clínica	Seguridad
Braz J Otorhino-laryngol 2006;72:104-11 Ferreira et al	Sinusitis aguda Otitis media Faringitis Prospectivo, aleatorizado, etiqueta abierta, multicentrico N= 97 Ampi-Sulbactam = 48	Ampi-Sulbactam 375 g mg VO cada 12 horas por 10 días. Vs Amoxicilina/ clavulanato (AMC) 500 mg VO cada 8 horas por 10 días	Cura al fin de tratamiento Ampi-Sulbactam : 64% AMC = 62% Cura en la evaluación a 30 días: Ampi-Sulbactam = 97% AMC = 93%	Diarrea Ampi-Sulbactam = 29% AMC = 71% P= 0,02
Infez Med 2002;10:45-8 Topuz et al	Sinusitis aguda Prospectivo, aleatorizado, ciego N= 108 Ampi-Sulbactam = 66	Ampi-Sulbactam 375 g mg VO cada 12 horas por 5 – 7 días Vs Amoxicilina/ clavulanato (AMC) 500 mg VO cada 8 horas por 5 – 7 días	Mejoría + curación Ampi-Sulbactam = 74% AMC = 67%	No se evaluó



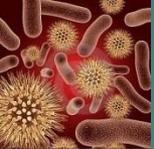
CLINDAMICINA

- Buena penetración en tejidos destacando el óseo y pulmonar.
- No atraviesa barrera hematoencefálica sí la placentaria.
- Puede ser bactericida o bacteriostática (depende de concentración).
- En macrófagos y neutrófilos alcanza concentraciones superiores a las séricas
- Lugar de unión sub 50S igual que los macrólidos
- Presenta gran actividad sobre anaerobios estrictos (bactericida).



CLINDAMICINA

- Tratamiento de infecciones de origen dental y periodontal, como: abscesos dentales, abscesos periodontales, pericoronitis infecciosa, celulitis facial, abscesos faciales y osteomielitis de los maxilares.
- La clindamicina es el antibiótico de elección en esquemas profilácticos en pacientes alérgicos a la penicilina, con antecedentes de fiebre reumática o endocarditis bacteriana.



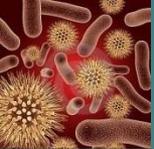
CLINDAMICINA Y HALITOSIS

- El 90% de las causas de halitosis residen en la boca.
- Las proteínas se descomponen en otros agentes más simples como aminoácidos y péptidos produciendo sustancias volátiles (ácidos grasos y componentes de sulfuro) relacionadas con su descomposición.
- Entre ellas se pueden mencionar: el ácido propiónico (olor del vómito), ácido butírico (olor de manteca rancia o de carne podrida), ácido valérico.

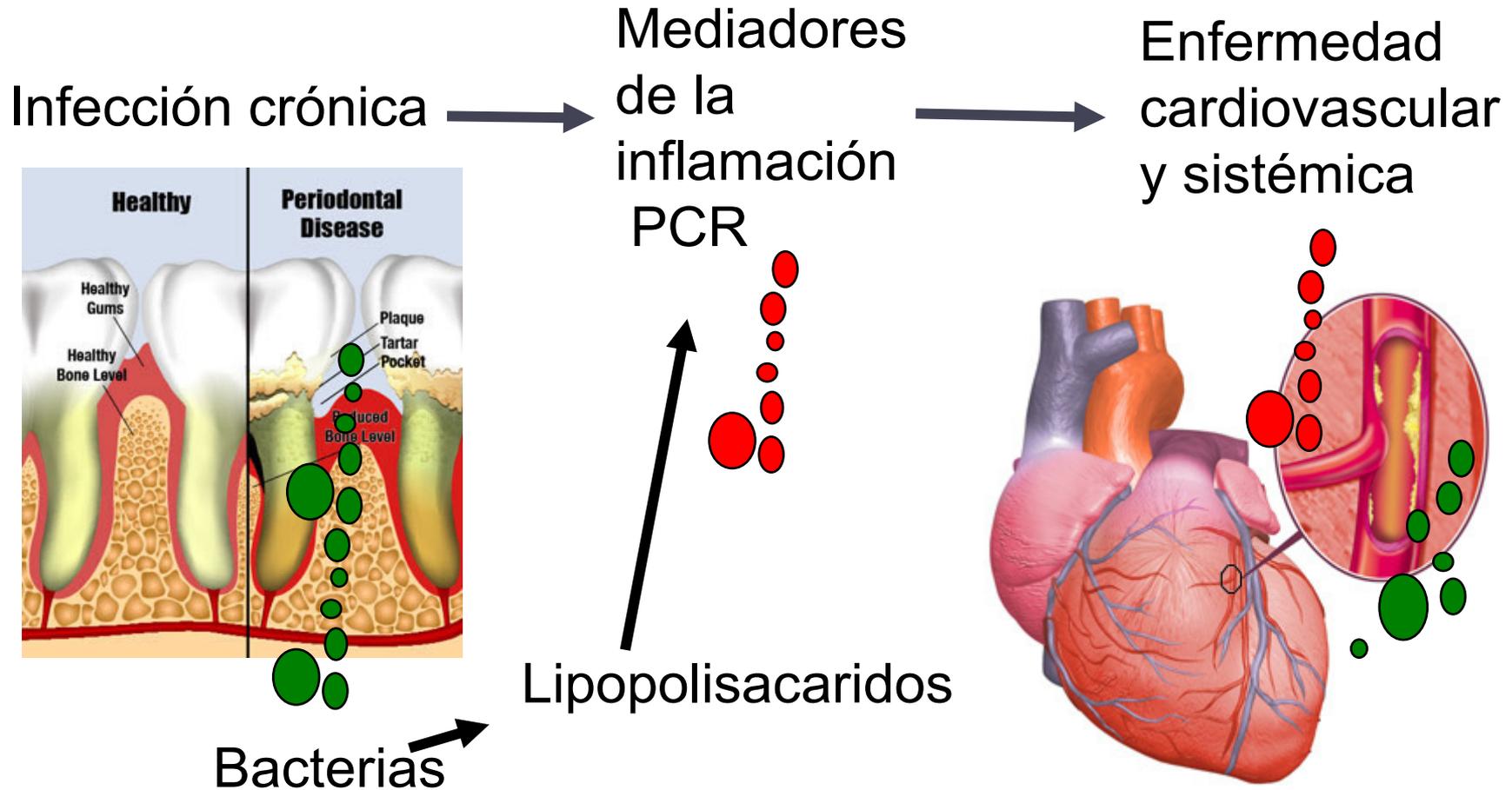


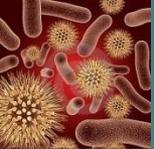
FLORA ORAL IMPLICADA EN LA HALITOSIS

- *Porphyromonas gingivales*
- *Peptoestrectococcus.*
- *Prevotella intermedia*
- *Prevotella loesehil*
- *Bacteroides forsytus*
- *Treponema denticola*
- *Otras: eubobacterias, fusobacterias y peptoestreptococos*



CONEXIÓN ENFERMEDAD PERIODONTAL- INFLAMACIÓN- ENFERMEDAD SISTÉMICA





FUENTES DE INFORMACIÓN

Vademecum internacional:

www.vademecum.medicom.es

British National Formulary:

www.bnf.org/bnf

Consejo General de Colegios Oficiales de

Farmacéuticos: www.portalfarma.com

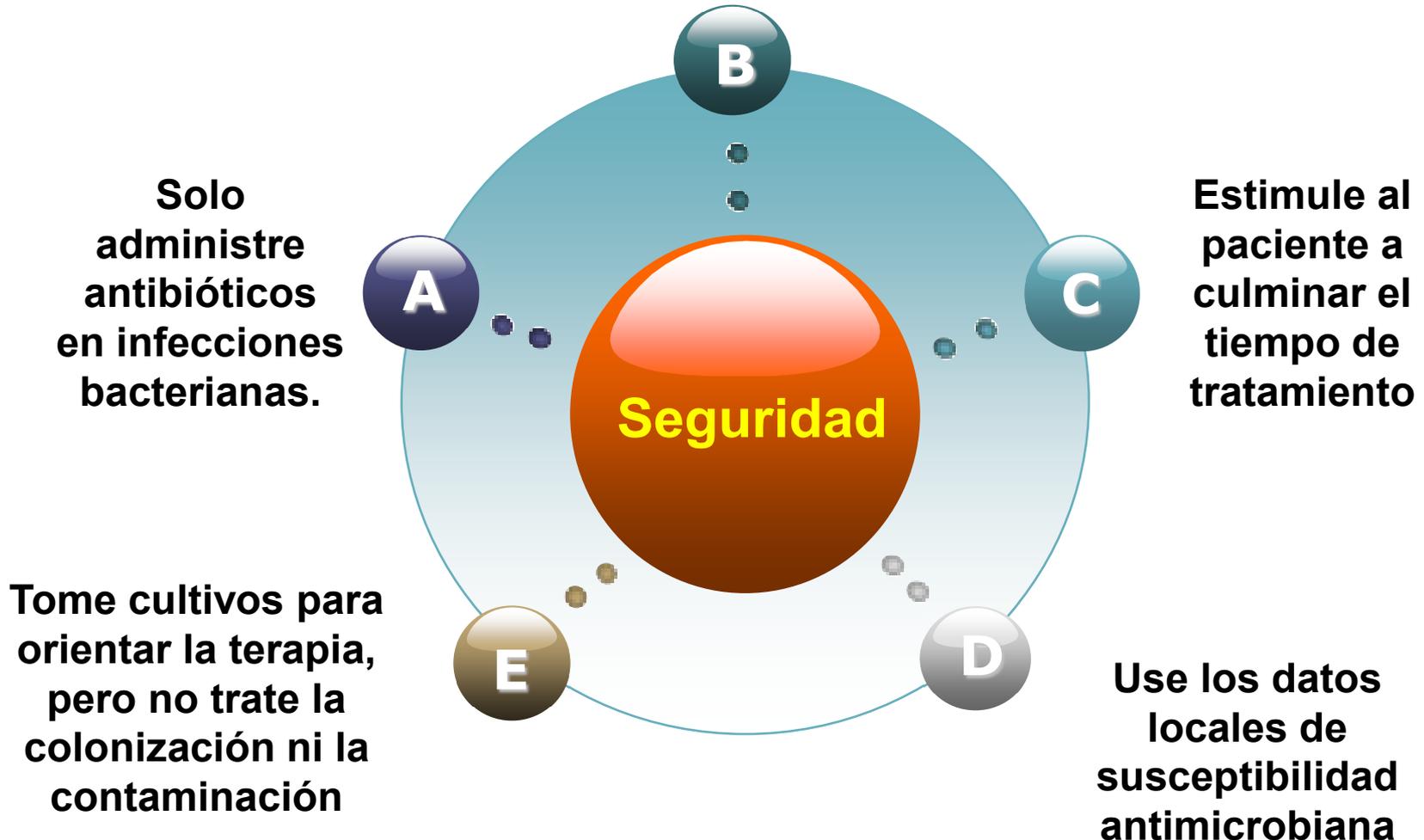
Microbisome: www.microbisome.com

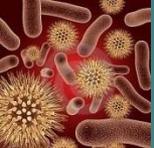
www.iqb.es/ interacciones medicamentosas

www.safefetus.com

USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS

Si quiere erradicar la infección use la dosis y el intervalo de dosis apropiados: Use dosis altas en intervalos cortos





PASOS PARA FORMULAR ANTIBIÓTICOS

Why	¿Por qué?	¿Realmente existe un proceso infeccioso bacteriano que requiere antibióticos?
Wait	¡Espere!	¿Es posible tomar muestras para cultivos y exámenes diagnósticos antes de iniciar los antibióticos?
What	¿Qué?	¿El Germen más frecuentemente implicado es...?
Who	¿Quién?	Características individuales del paciente a considerarse para formular un antibiótico.
Where	¿Dónde?	¿Llegará y actuará el antibiótico en el tejido comprometido por infección?
Which	¿Cuál?	¿Cuál es el antibiótico más indicado?
Way	¿Qué vía?	¿Cuál será la vía de administración más adecuada?
When	¿Cuándo?	¿Cómo ordeno los antibióticos, cuál es el intervalo de dosificación, administración y duración del tratamiento?
Warning	¡Cuidado!	Advierta a su paciente sobre posibles eventos adversos y signos de alarma e indicaciones de consulta en caso de no mejoría



PRIMUM NON NOCERE

