

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD

PÚBLICA Y MICROBIOLOGÍA MÉDICA



**UNIVERSIDAD
DE SALAMANCA**

**Investigación del consumo de antimicrobianos de
uso tópico en España. Estudio especial de los
colirios y su impacto en situaciones especiales**

Sofía García Sáenz

Salamanca 2010

A Nico, Sofía y Cristina

A mis padres

Agradecimientos:

Deseo en primer lugar agradecer al Director de la Tesis, al Profesor José Prieto Prieto todo el esfuerzo, apoyo, consejos y orientación recibida para la realización de este estudio así como la amistad que siempre me ha demostrado.

Así mismo a la Dr^a María José Fresnadillo, codirectora de la misma, por los comentarios y puntualizaciones realizadas con el objeto de conseguir una mejor explotación de la información.

A la Universidad Complutense de Madrid, concretamente:

A Pilar Mori de Biblioteconomía y Documentación y a José González experto en Industria Farmacéutica por su ayuda en la recogida de datos.

A David Martínez de Medicina Preventiva por su colaboración en el diseño de una hoja de recogida de datos y en el procesado informático.

Al Departamento de Microbiología I (grupo del Profesor Prieto) por las facilidades en la realización de los proyectos propuestos.

A M^a Carmen Ramos muy especialmente, por su inestimable, desinteresada y cariñosa ayuda en la organización del material y preparación de la memoria.

A mi hermana Natalia y Luis, por su asesoramiento y apoyo.

A mi marido, Nicolás, por su generosidad y ánimo incondicional durante la realización de esta tesis, y a mis hijas, Sofía y Cristina.

Finalmente a mis padres, que como profesionales de la Universidad me inculcaron el valor que para todo tipo de profesión tiene el alcanzar el grado de Doctor. A ellos debo todo y hoy quiero manifestarlo aquí.

Índice

I.- INTRODUCCIÓN	1
1. FISIOPATOLOGÍA DEL OJO	2
2. FISIOPATOLOGÍA DE LA PELICULA LAGRIMAL	4
3. IMPACTO DE LAS INFECCIONES EN GENERAL	12
4. INFECCIONES EN OFTALMOLOGÍA	15
4.1. Generalidades.....	15
4.1.1. Etiología.....	17
4.1.2. Patogenia	18
4.1.3. Clínica.....	19
4.1.4. Tratamiento.....	20
4.2. Conjuntivitis, Queratitis, Blefaritis	22
4.2.1. Conjuntivitis	22
4.2.2. Queratitis	26
4.2.3. Blefaritis	30
5. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	30
6. ANTIMICROBIANOS.....	34
6.1. Antibióticos de uso oftalmológico	36
6.1.1. Relación y características	36
6.1.1.1. Aminoglucósidos	36
6.1.1.2. Ácido fusídico	38
6.1.1.3. Macrólidos	38
6.1.1.4. Tetraciclinas	39
6.1.1.5. Cloranfenicol.....	40

6.1.1.6. Antibióticos polipeptídicos	41
6.1.1.7. Sulfonamidas.....	42
6.1.1.8. Rifampicina.....	43
6.1.1.9. Vancomicina	43
6.1.1.10. Betalactámicos	44
6.1.2. Quinolonas.....	45
6.1.2.1. Clasificación	46
6.1.2.2. Mecanismo de acción.....	47
6.1.2.3. Factores que influyen en su actividad.....	48
6.1.2.4. Indicaciones clínicas	48
6.1.2.5. Efectos secundarios.....	50
6.1.2.6. Precauciones	50
6.1.2.7. Contraindicaciones.....	51
6.1.2.8. Fluoroquinolonas más utilizadas en oftalmología	51
6.1.2.8.1. Lomefloxacino	51
6.1.2.8.2. Norfloxacino	52
6.1.2.8.3. Ofloxacino.....	53
6.1.2.8.4. Ciprofloxacino	53
6.1.2.8.5. Moxifloxacino	54
6.1.2.8.6. Levofloxacino.....	55
6.1.2.8.7. Gatifloxacino.....	56
6.2. Otras sustancias no antibióticas	57

7. FARMACOLOGÍA DE LOS ANTIMICROBIANOS.....	58
7.1. Parámetros farmacocinéticas	60
7.2. Parámetros farmacodinámicos	62
8. FARMACOCINÉTICA OCULAR	64
8.1. Penetración de antimicrobianos en el ojo	66
8.2. Vías de administración.....	67
8.3. Concentración en diferentes tejidos y estructuras	74
9. EFECTOS DE LAS CONCENTRACIONES DE ANTIMICROBIANOS SOBRE LAS BACTERIAS.....	74
9.1. Definiciones	74
9.2. Efectos sobre la bacteria	75
9.3. Efectos sobre la virulencia bacteriana	76
10. RESISTENCIAS.....	77
11. CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS	84
11.1. Consumo a nivel mundial	85
11.2. Consumo en España.....	86
11.2.1. Consumo por Comunidades Autónomas.....	93
11.2.2. Consumo de antimicrobianos por vía tópica	93
II.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	96
1. JUSTIFICACIÓN	97
2. OBJETIVOS	98
2.1. Objetivo general.....	98
2.2. Objetivos específicos	99

III.- MATERIAL Y MÉTODOS	101
1. ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS.....	102
2. ESTUDIOS DE CONSUMO.....	103
2.1. Tipo de estudio.....	103
2.2. Obtención de datos.....	103
2.3. Muestra	104
2.4. Variables a estudio.....	105
2.4.1. Variables referentes al consumo.....	105
2.4.2. Variables relativas a los medicamentos.....	106
2.5. Otras variables	106
2.5. Método	107
3. SIMULACIONES FARMACODINÁMICAS	111
3.1. Aislados bacterianos	111
3.2. Agente antimicrobiano.....	112
3.3. Estudio de sensibilidad	112
3.4. Sistema cinético <i>in vitro</i>	113
3.5. Simulaciones farmacocinéticas.....	115
3.6. Experimento.....	118
3.7. Análisis farmacocinético.....	118
3.8. Análisis estadístico	121
4. ACTIVIDAD ECOLÓGICA ANTIMICROBIANA SOBRE NEUMOCOCO	121
5. RECURSOS.....	123

IV.- RESULTADOS	124
1. MICROBIOLÓGICOS	125
2. COSTE DEL CONSUMO GENERAL Y TÓPICO.....	128
2.1. Valoración de antiinfecciosos tópicos	128
2.2. Consumo valorado en millones de euros	130
2.3. Consumo medido en envases	132
2.4. Resultados de antiinfecciosos oftalmológicos tópicos	134
3. EL PROBLEMA DE LOS TÓPICOS CON ASOCIACIONES	144
3.1. Estudio descriptivo de la muestra	144
3.1.1. Vías de administración	145
3.2. Composición de los preparados farmacéuticos.....	145
3.3. Situación y precio de los fármacos	156
4. ESTUDIO DEL CONSUMO DE ASOCIACIONES EN TÓPICOS.....	159
4.1. Consumo nacional.....	159
4.1.1. Consumo mensual	160
4.1.2. Consumo según vía de administración.....	161
4.1.3. Asociaciones.....	163
4.1.4. Estado administrativo de los fármacos	164
4.2. Consumo Autonómico	166
4.2.1. Comunidad de Madrid.....	166
4.2.2. Comunidad de Castilla y León	169
5. COMPARACIÓN CONSUMO-COSTE DE TÓPICOS OFTALMOLÓGICOS.....	174
5.1. Coste-Consumo geográfico y estacional.....	175

6. SIMULADORES. ESTIMACIÓN DE LA RESPUESTA MICROBIANA DE MOXIFLOXACINO Y LEVOFLOXACINO.....	179
7. ACTIVIDAD ECOLÓGICA ANTIMICROBIANA SOBRE NEUMOCOCO	182
V.- DISCUSIÓN.....	185
VI.- CONCLUSIONES	204
VII.- BIBLIOGRAFÍA.....	208
VIII.- ANEXO	236
1. ANEXO I. SIGNIFICADO DE LAS ABREVIATURAS.....	..237

Introducción

1. FISIOPATOLOGÍA DEL OJO

El ojo y las estructuras con él relacionadas constituyen una unidad compleja y bien coordinada. Cada elemento de esta unidad participa directamente en la función visual y en su protección.¹

El globo ocular está formado por tres capas concéntricas, cada una de las cuales cumple con una función distinta.

La túnica externa está formada por delante por la córnea transparente y por detrás, por la esclera. Tiene por función proteger el contenido ocular y mantener la forma del globo ocular.¹ La capa esclerocorneal más externa es protectora, resistente y contribuye a la capacidad refractiva del ojo.²

La túnica media es la úvea, que está formada por la coroides, el cuerpo ciliar y el iris. Es una capa vascular con una función nutritiva y de soporte. La coroides es la parte posterior de la úvea. Se trata de una membrana delgada y esponjosa, conformada principalmente por vasos sanguíneos de diversos calibres. Su función principal es nutrir a las otras dos capas del globo ocular, así como recoger los productos de desecho.¹ El cuerpo ciliar, por su parte, regula la composición y producción del humor acuoso e interviene en el entorno iónico y en el metabolismo del cristalino, la córnea y la malla trabecular. El humor acuoso se forma a partir del plasma sanguíneo. Su velocidad de formación en el ser humano es de aproximadamente 2 μ l/min. Es la fuente de nutrientes del cristalino y la córnea y proporciona una vía para la eliminación de productos de desecho. Carece de las células, pigmentos y proteínas que tiene la sangre, con lo cual se facilita el paso de la luz.¹ El humor acuoso ayuda a mantener una presión intraocular adecuada.³ Una obstrucción en la normal salida del humor acuoso va

a causar un aumento de la presión intraocular,¹ y la neuropatía glaucomatosa, por tanto el cuerpo ciliar es el principal objetivo farmacológico en el tratamiento del glaucoma.⁴ El iris actúa como un diafragma móvil entre las cámara anterior y posterior del ojo, regulando la cantidad de luz que llega a la retina.

La túnica interna del globo ocular es la retina. Esta capa fotosensible contiene los fotorreceptores y los elementos neurales que inician el procesamiento de la información visual.⁵ La retina, genera impulsos nerviosos como respuesta a los estímulos luminosos, que son transmitidos al cerebro para su interpretación. La retina puede subdividirse en dos unidades: la retina neurosensorial y el epitelio pigmentario de vital importancia para la función visual normal.¹

Dentro de las tres capas descritas se encuentra el cristalino. El cristalino es un cuerpo transparente y avascular que, junto con la córnea, enfoca la luz incidente en los elementos sensoriales de la retina. El cristalino separa el humor acuoso (que ocupa las cavidades anteriores del globo ocular: cámara anterior y cámara posterior) del humor vítreo (que ocupa la cavidad posterior del globo ocular).^{1,6}

El humor vítreo es un tejido conectivo especializado que ocupa la mayor parte del volumen del ojo, tiene dos funciones básicas, una actuar como fuente de nutrición del cristalino y la retina; y otra amortiguar los traumas dirigidos al globo ocular, al absorber y redistribuir las fuerzas aplicadas a los tejidos oculares circundantes.^{1,7} El vítreo normal es un inhibidor de la angiogénesis, esta propiedad se encuentra reducida en la vitreorretinopatía diabética. Con el envejecimiento el humor vítreo experimenta una licuefacción progresiva, de

modo que hacia los 80-90 años de edad más de la mitad del vítreo es líquido. Este proceso también se ve acelerado en otras situaciones, como tras cirugía intraocular o en pacientes miopes. La miopía se asocia a una licuefacción del vítreo más rápidamente progresiva que da lugar a un desprendimiento del vítreo posterior temprano.

Los líquidos oculares están separados de la sangre por barreras formadas por uniones herméticas entre las células epiteliales y endoteliales. Estas barreras se denominan hematoacuosa y hematorretiniana, dependiendo de su localización en el ojo. Estas barreras pueden alterarse secundariamente a agresiones oculares por traumatismo o cirugía intraocular, inflamaciones como uveítis que provocan un aumento del contenido proteico en el humor acuoso, haciendo necesaria la administración de fármacos para combatirlo.³

2. FISIOPATOLOGÍA DE LA PELÍCULA LAGRIMAL

La película lagrimal normal tiene un volumen de 6-9 μ l, y está compuesta por agua en un 98%, el pH normal varía entre 6,5 y 7,6 siendo la media en torno a 7,2, con una osmolaridad media de 302 mOsm/l y un índice de refracción de 1,336⁸.

Las principales funciones de la película lagrimal son: 1.- Proporcionar una superficie óptica lisa en la interfase aire-ojo, de hecho es la primera superficie refractiva ocular 2.- Actuar como medio para la eliminación de detritus , atrapando partículas extrañas para expulsarlas del ojo, transportándolos hasta los puntos lagrimales. 3.- Proteger la superficie ocular ya que contiene gran cantidad de enzimas de acción antibacteriana que defienden frente a las agresiones de los

agentes microbianos, lubrica la interfase entre la córnea y los párpados para evitar la deshidratación de la superficie ocular y permitir un movimiento suave de los párpados sobre la córnea y 4.- Aportar al epitelio corneal oxígeno, glucosa, sales y minerales entre otros compuestos.

La película lagrimal es una estructura trilaminar conocida desde 1892 gracias a los trabajos de Terson⁹, aunque es Wolff en 1946, quien establece la existencia de una capa lipídica anterior, una fase acuosa media y una capa de mucina posterior (**FIGURA 1**).

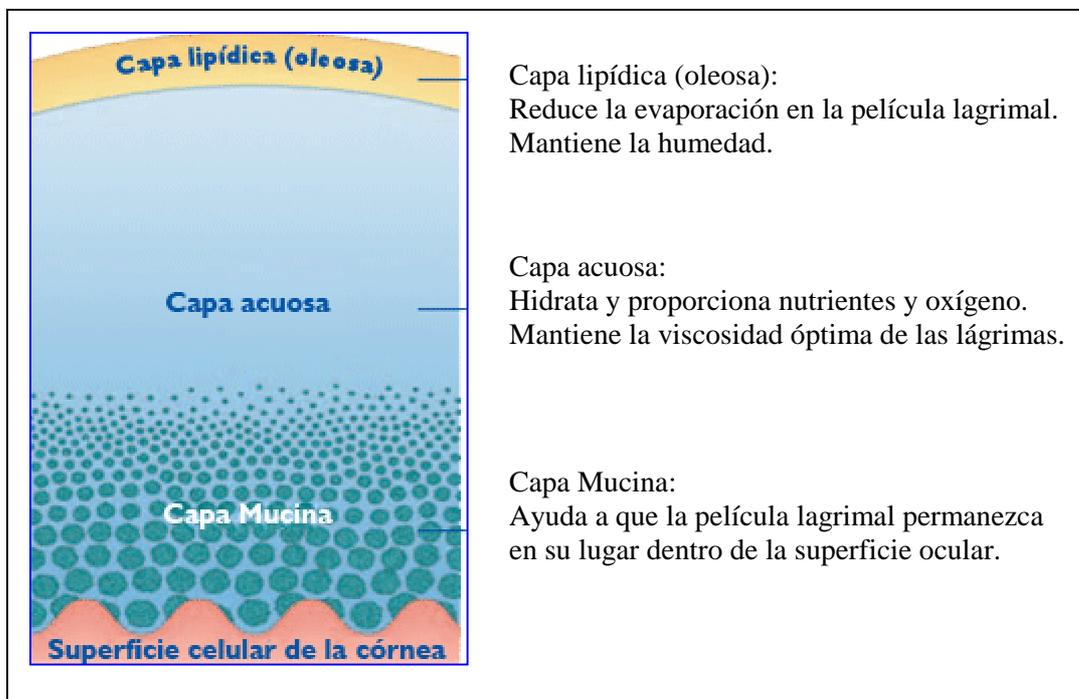


FIGURA 1.- Composición de la película lagrimal. Funciones

(www.visine.es/.../imgs/functionofthetearfilm.gif)

Hoy en día la lágrima es considerada un gel de mucina, en la que ésta es más abundante en las inmediaciones de la córnea, con una capa lipídica sobre

ella. Las mediciones del grosor de la película lagrimal son muy variables y actualmente no hay consenso aunque se estima que está entre 7-9 μ .

Dentro de esta estructura trilaminar distinguimos⁸:

1. Capa lipídica.- es la capa anterior, más externa, de la película lagrimal, contiene lípidos polares (fosfolípidos) y no polares o de baja polaridad (ésteres de cera, colesterol y triglicéridos) secretados por las glándulas de Meibomio, principalmente, y también por las de Zeis. Podemos dividirla en superficie interna o hidrofílica polar, que constituye la superficie activa pues está en contacto con la capa acuosa, y la superficie externa o hidrofóbica no polar que está en contacto con la conjuntiva palpebral, hacia la interfase aérea. Las funciones de esta capa son: retrasar la evaporación; contribuir a las propiedades ópticas de la película lagrimal debido a su posición en la interfase aire-lágrima; mantener una barrera hidrófoba que evita el rebosamiento de las lágrimas al aumentar la tensión superficial y prevenir la lesión de la piel del borde palpebral al mantener un menisco lagrimal estable en contacto con el borde libre.
2. Capa acuosa.- es la capa media y supone en volumen el componente más abundante de la lágrima. Se produce por las secreciones de las glándulas lagrimales principal y accesorias de Krause ubicadas en la conjuntiva de los fondos de saco y Wolfring, localizadas en la conjuntiva tarsal, así como los epitelios corneal y conjuntival. Está formada por electrolitos (Na^+ , K^+ , HCO_3^- , Ca^{++} , Mg^{++}) agua, proteínas (IgA, IgM, IgE, IgG, albúmina, fosfolipasa A_2 del grupo II, lipocalinas, defensinas, y lactoferrina. La lactoferrina es una proteína específica de la lágrima,

detectada por primera vez por Masson en 1966¹⁰, se segrega por los ácinos de la glándula lagrimal principal, representa el 25% del total de las proteínas contenidas en la lágrima, su concentración normal es de 2 g/l y actúa como un indicador de la función lagrimal. Su acción bacteriostática fue explicada en 1974 por Bröckhuysen, caracterizada por su capacidad para ligar el hierro, lo que determina que los iones metálicos esenciales no estén disponibles para el metabolismo microbiano y por tanto puedan ser utilizados por los microorganismos¹¹. Y también está la lisozima o muramidasa, potente enzima bacteriolítica cuyo descubrimiento se atribuye a Ridley en 1928 aunque fue descubierta por Fleming y Allison en 1922 en otras secreciones¹², proteína que solo está presente en la especie humana y en algunos monos¹¹ así como otros solutos (urea, glucosa, lactato, citrato, ascorbato y aminoácidos). Las funciones de esta capa son: aportar oxígeno al epitelio corneal avascular; mantener una composición de electrolitos constante en todo el epitelio de la superficie ocular; proporcionar defensa antibacteriana y antivírica, alisar las irregularidades de la superficie corneal anterior, eliminar los desechos mediante lavado y modular la función de las células epiteliales corneales y conjuntivales.

3. La capa de mucina.- Esta capa interna recubre los micropliegues de las células del epitelio corneal superficial y forma una fina malla sobre la superficie conjuntival. Contiene proteínas, electrolitos, agua y mucinas (glicoproteínas de alto peso molecular, estructuralmente formadas por un componente proteico que ocupa aproximadamente el 50% y un

componente azucarado, que constituye algo más de la mitad de la glicoproteína). Las mucinas son secretadas por las células caliciformes conjuntivales (Goblet), del epitelio conjuntival y corneal, y en una pequeñísima proporción por las glándulas lagrimales de Henle y Manz. Las células no caliciformes de la superficie ocular (corneal y conjuntival) también producen mucinas no secretadas sino asociadas a la membrana y expresadas por la membrana celular. En el cuerpo humano se han aislado hasta ahora 17 genes para mucinas¹³. Se sabe que el epitelio corneal forma el MUC1 y que el epitelio conjuntival humano expresa al menos cinco de ellos MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, MUC7, como ha demostrado Corrales, aunque no exista aún acuerdo en el número de genes de mucinas que expresa la conjuntiva. Los mecanismos que controlan la secreción de mucina en las células caliciformes son desconocidos. Las funciones de esta capa son las siguientes: conversión del epitelio corneal de una capa hidrófoba a una hidrófila, que es esencial para la distribución homogénea y espontánea de la película lagrimal; interacción con la capa lipídica lagrimal para reducir la tensión superficial, estabilizando de esta forma la película lagrimal; lubricación de los párpados cuando recubren el globo ocular y atrapar células superficiales exfoliadas, partículas extrañas y microorganismos disminuyendo su capacidad para adherirse al epitelio siendo la última línea de defensa contra las proteasas de estos agentes patógenos^{14,15}.

El volumen en estado de equilibrio de las lágrimas es variable con la edad, y también de si el ojo está o no anestesiado. La patología de la película lagrimal

puede ser debida a alteraciones cualitativas o cuantitativas como consecuencia de: modificaciones en la cantidad de sus constituyentes y composición, por dispersión no homogénea como consecuencia de irregularidades de la superficie corneal, o por su distribución ineficaz por incongruencia párpado globo ocular.

El grosor de la capa lipídica, se encuentra aumentado en patologías como blefaritis seborreica, blefaroconjuntivitis crónica, conjuntivitis infecciosa y en portadores de lentes de contacto. En el ojo seco el grosor de la capa lipídica se encuentra disminuido.¹⁶

En circunstancias fisiológicas, la lisozima lagrimal disminuye en el anciano. En circunstancias patológicas la lisozima disminuye en las conjuntivitis y en el ojo seco.¹⁷

La producción de lactoferrina tiende a disminuir con la edad, en el síndrome de ojo seco, en el síndrome de Sjögren y en la patología ocular externa¹⁰.

La producción de mucina se ve afectada en procesos autoinmunes, penfigoide, Steven Johnson, tracoma, quemaduras químicas y enfermedades inducidas por medicamentos.¹⁸ También es deficiente en la avitaminosis A y cuando hay destrucción conjuntival. Es excesiva, sin embargo, en el hipertiroidismo, cuando hay estimulación por un cuerpo extraño, en la conjuntivitis alérgica, vernal y en la papilar gigante.

La incongruencia entre el párpado y el globo ocular se debe a disfunción palpebral congénita, traumática o neurógena o a un mecanismo de parpadeo ausente o disfuncional.

La evaluación de la película lagrimal se lleva a cabo mediante la inspección, el estudio de la producción de lágrimas y la valoración de su composición, determinación de las proteínas de la lágrima, lisozima y lactoferrina así como de la IgE con kits específicos, análisis de la secreción mucosa con técnicas de citología de impresión; en ocasiones la obtención de una biopsia conjuntival ayuda a establecer el diagnóstico diferencial con algunos cuadros de conjuntivitis mucocicatrizantes y la escintigrafía, utilizada para el estudio de la glándula lagrimal.¹⁰

Drenaje de la lágrima: el aparato lagrimal

El aparato lagrimal está conformado por las estructuras responsables de la producción, distribución y eliminación de la lágrima en el segmento ocular externo. Para su estudio, se consideran dos subsistemas a saber: el secretor y el excretor.

- **Sistema secretor:**

Está formado por la glándula lagrimal principal, sus conductillos, puntos secretores y glándulas lagrimales accesorias.

La glándula lagrimal principal aporta el componente secretor acuoso principal a la película lagrimal. Está situada en una concavidad superficial del hueso frontal (es decir, en el interior de la fosa glandular lagrimal), bajo el reborde orbitario superoexterno. La glándula lagrimal queda dividida por la extensión lateral del músculo elevador y por las extensiones del músculo de Müller, con un lóbulo orbitario en la parte superior y un lóbulo palpebral en la inferior, que originan los canalículos secretores, los cuales desembocan

en el fórnix superotemporal en forma de puntos secretores (15 en total para cada ojo).

Además de la glándula lagrimal principal en los fondos de saco conjuntivales y a lo largo del borde tarsal superior existen glándulas lagrimales accesorias. En el fondo de saco conjuntival superior se pueden observar alrededor de 20 a 40 glándulas accesorias de Krause. En el párpado inferior, el número de glándulas accesorias es menor. Es característica la presencia de varias glándulas lagrimales accesorias de Wolfring a lo largo del borde tarsal superior en el párpado superior. La glándula lagrimal principal y las glándulas lagrimales accesorias de Krause y Wolfring proporcionan el componente acuoso de la película lagrimal.

- **Sistema excretor:**

Está formado por los puntos lagrimales, conductillos lagrimales, el saco lagrimal y el canal lacrimonasal.

La vía lagrimal excretora se inicia en una abertura de 0.3mm que existe en la porción interna de cada párpado, denominada punto. El punto del párpado inferior se localiza en una zona ligeramente más externa que el del párpado superior. Los puntos son las aberturas de los canalículos que, a su vez, son estructuras de drenaje delicadas de alrededor de 10mm de longitud y 0.5-1.0mm de diámetro; atraviesan la parte interna de los párpados y alcanzan el saco nasolagrimal. Los canalículos están revestidos por epitelio plano estratificado y rodeados por el músculo orbicular.

En alrededor del 90% de las personas, los canalículos superior e inferior se unen para formar un canalículo común antes de alcanzar el saco nasolagrimal, que efectúa un giro de 118 grados en dirección anterior y se introduce en el saco lagrimal con un ángulo medio de 58 grados.

El saco y el conducto nasolagrimal representan porciones de una misma estructura continua. El saco tiene unas dimensiones aproximadas de 12mm en sentido vertical y de 4-8mm en sentido anteroposterior; se localiza en la fosa del saco lagrimal constituido por los huesos unguis y maxilar. La fosa y el conducto nasolagrimal son más estrechos en las mujeres, lo que posiblemente explica la mayor frecuencia de cuadros de obstrucción nasolagrimal en personas de sexo femenino.

El conducto nasolagrimal se extiende a través de los huesos unguis, maxilar y cornete inferior a lo largo de un trayecto de alrededor de 12mm hasta alcanzar este último. Entre el 10 y el 25% del volumen segregado de las lágrimas se pierde mediante evaporación en condiciones normales. Las lágrimas restantes se drenan a través del sistema excretor lagrimal hasta desembocar en el meato inferior de la cavidad nasal.

3. IMPACTO DE LAS INFECCIONES EN GENERAL

La enfermedad infecciosa se ha definido como el conjunto de manifestaciones clínicas producidas por la invasión y multiplicación de un agente infeccioso en un organismo huésped.¹⁹

A principios del siglo XX las infecciones provocaban el 30 por ciento de la mortalidad total, así, en 1900 las cuatro primeras causas de muerte en países desarrollados, eran debidas a una enfermedad infecciosa: gastroenteritis, gripe, neumonía y tuberculosis.^{20,21} A lo largo del pasado siglo, el número de fallecimientos causados por enfermedades infecciosas se redujo en más de un 90%, aumentando la esperanza de vida media de la población en casi 30 años.^{21,22} En 1997 la enfermedad infecciosa no figuro como causa responsable de mortalidad dentro de las tres primeras posiciones²³, esto se debió a la introducción progresiva de los antibióticos en su tratamiento.

Aún hoy mueren más de 15 millones de personas en el mundo anualmente a consecuencia de contraer una enfermedad infectocontagiosa.^{24,25} Y cada año es descubierta una nueva enfermedad de origen infeccioso imputada a los cambios ambientales, existiendo actualmente al menos 40 enfermedades que se desconocían hace tan solo una generación.²⁶

La elevada incidencia y alta morbimortalidad de estas enfermedades origina un problema sanitario y económico mundial del que aún hoy día no podemos escapar. En los países desarrollados, estos procesos suponen entre el 25 y el 40% de los motivos por los que se acude al centro sanitario²⁷ y ocasionan cerca de un 5% del total de muertes. En los países en desarrollo, estos procesos son la primera causa de enfermedad^{23,28,29} y pueden provocar discapacidades permanentes como consecuencia de las deficiencias en condiciones higiénico-sanitarias que favorecen la transmisión de este tipo de patologías y a la falta de acceso a los antimicrobianos, ante infecciones consideradas banales

(conjuntivitis, otitis, etc.).³⁰ En estos países las enfermedades infecciosas ocasionan más de un 45% del total de las muertes.³¹

En España, cuando se compara en el último siglo la esperanza de vida en 1990 con la que teníamos en 1900, se observa un incremento de 42 años, pasando de los 35 a los 77 años. Resulta muy significativo el decrecimiento del 95% de las muertes relacionadas con las enfermedades infecciosas, habiendo aumentado las no relacionadas con estas, en un 134%.³²

Hoy en día, ni los países, ni el ámbito hospitalario con respecto al exterior, son estancos, produciéndose un flujo continuo de microorganismos. En el primer caso debido a los viajeros y en el segundo al trasiego de población, desde y a la comunidad, tanto de pacientes, visitas, personal sanitario (urgencias, hospitalización domiciliaria, etc.) o como de otras instituciones (traslado desde otros hospitales, centros penitenciarios y residencias de la 3ª edad, por ejemplo). Es tal el nivel de asistencia y condiciones en las instituciones socio-sanitarias, que las infecciones ahí se parecen más a una infección nosocomial que a una comunitaria. De hecho, ahora ya, nos referimos a ellas de una forma especial, “infección asociada a cuidados sanitarios”, precisando un cambio en su estrategia de tratamiento sobre lo que venía siendo habitual.³³

Otro problema añadido a la infección es el de las resistencias bacterianas, que además suelen ser múltiples, es decir, afectando a varios antibióticos a la vez. Podemos observar como en los últimos 20 años se ha producido un incremento en el número de infecciones ocasionadas por microorganismos resistentes a los antibióticos tanto en bacterias gramnegativas como grampositivas. Entre las gramnegativas destaca la aparición de enterobacterias

resistentes a quinolonas, cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido y *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenemas y otros antibióticos.²⁰

Entre los grampositivos, destacan por su importancia *Staphylococcus aureus* y otras especies de estafilococos, *Streptococcus pneumoniae*, y enterococos. Así por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), resistente *per se*, a todos los β -lactámicos, suele presentar a la vez resistencia a otras clases de antibióticos como quinolonas o aminoglucósidos, pues pueden ser transferidas conjuntamente a través de un mismo “cassette cromosómico de resistencia”.³⁴⁻³⁸

En algunos casos, la diseminación de estos microorganismos multirresistentes en la comunidad, constituye un problema de gran repercusión a nivel epidemiológico y terapéutico tanto en la comunidad como en el hospital²⁰. Su frecuencia y la resistencia a los antibióticos han aumentado en la última década, por lo que el desarrollo de antibióticos con actividad frente a este tipo de patógenos ha alcanzado gran importancia.³⁹

4. INFECCIONES EN OFTALMOLOGÍA

4.1. Generalidades

Las enfermedades infecciosas oculares son padecimientos comunes que producen una importantísima morbilidad en personas de ambos sexos y a cualquier edad. Son responsables de un elevado número de las consultas diarias al médico de atención primaria, encargado de su diagnóstico en el que es

fundamental la historia clínica, tratamiento y derivación al oftalmólogo en caso de nula respuesta al tratamiento o ante procesos en los que hay afectación corneal, para evitar consecuencias fatales en la visión del paciente.

Señalamos las infecciones de las distintas partes del ojo y anejos importantes en la **TABLA 1**.

Infecciones Oftalmológicas oculares y perioculares	
<i>Estructura afectada</i>	<i>Enfermedad</i>
<i>Infecciones oculares</i>	
Conjuntiva	Conjuntivitis
Córnea	Queratitis
Esclera	Epiescleritis y escleritis
Tracto uveal, iris y coroides	Uveítis anterior
Coroides y retina	Uveítis posterior
Toda la úvea y cavidades contiguas	Endoftalmitis y panoftalmitis
<i>Infecciones de los anejos</i>	
Párpados	Blefaritis, orzuelo, Chalación Absceso palpebral
Aparato lagrimal:	
Glándula lagrimal	Dacrioadenitis
Canalículo lagrimal	Canaliculitis
Saco lagrimal	Dacriocistitis
Órbita:	Celulitis orbitaria, celulitis preseptal

TABLA 1.- Infecciones oculares y perioculares

4.1. 1. Etiología

Los diferentes microorganismos responsables de la patología ocular son bacterias, virus, hongos y parásitos. Dentro de las bacterias es difícil asumir la participación de la microbiota conjuntival en la etiología de la patología ocular a no ser que existan circunstancias favorecedoras.⁴⁰ Esta se encuentra formada por estafilococos coagulasa negativos, así como inusuales microorganismos que se encuentran en la nasofaringe.⁴¹ La enfermedad se asocia típicamente a microorganismos grampositivos que son los agentes causales más frecuentes, como *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium*, *Neisseria*. Entre los gramnegativos *Haemophilus*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Es menos frecuente observar otros microorganismos entre ellos *Proteus*, *Mycobacterium fortuitum*, *Nocardia*, *Moraxella*, *Streptococcus* β hemolíticos y *Chlamydia trachomatis*. En el adulto los agentes más importantes son *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *S. epidermidis*. En niños los agentes etiológicos más específicos incluyen a *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *S. aureus*.⁴⁰

Los principales agentes causantes de infecciones oftalmológicas graves que cursan con afectación del medio intraocular (endoftalmitis) y de los tejidos blandos perioculares (celulitis orbitaria o preseptal) son los patógenos grampositivos. Estas graves infecciones pueden aparecer secundariamente a una cirugía intraocular (catarata, glaucoma, trasplante de córnea, vitrectomía), a un traumatismo con perforación del globo ocular, o de tipo endógena causada por un foco infeccioso a distancia.⁴²

Los agentes víricos implicados son los virus Herpes simplex, Herpes varicela-zoster, Adenovirus, Virus de Epstein-Barr, Poxvirus, Paramixovirus.

Con menos frecuencia se producen las infecciones por hongos cuyas especies más frecuentes son las levaduras como las *Candidas* y los hongos filamentosos como los *Aspergillus*.

Dentro de los parásitos como agentes responsables están *Acanthamoeba*, ameba de vida libre, que puede ocasionar una queratitis crónica tras un traumatismo, *Onchocerca volvulus*, *Leishmania brasiliensis*, *Phthirus pubis*, *Demodex folliculorum*.

4.1.2. Patogenia

En el desarrollo de una infección bacteriana intervienen por una parte la patogenicidad, virulencia, metabolismo e inóculo del agente infectante y por otra los mecanismos de defensa del huésped.

En las infecciones bacterianas de los ojos al igual que en otras enfermedades infecciosas, intervienen en su producción los diferentes factores de virulencia de los microorganismos de manera coordinada.

Podemos distinguir dos etapas, la primera de colonización e invasión dentro de la cual diferenciamos cuatro pasos. El primer paso es la fijación o adherencia del microorganismo a las células mediante las fimbrias, adhesinas y glicocalix, el siguiente paso es la penetración en las células como ocurre las especies *Staphylococcus* que elaboran exotoxinas que dan lugar a la reacción de hipersensibilidad llegando a interesar a la conjuntiva, el tercer paso es la diseminación. Por ejemplo *S. pneumoniae* o *H. influenzae*, gracias a la presencia

de cápsula antifagocitaria, resisten al mecanismo de la fagocitosis, y el último paso es la adaptación y evasión de las defensas del huésped.

La segunda etapa o de capacidad de producir daño por parte del agente causal, puede deberse a la acción directa del microorganismo mediante la formación de sustancias tóxicas o por acción indirecta como consecuencia de la respuesta del huésped.⁴²

Otro mecanismo como la infección por contigüidad o por diseminación hematológica es más grave pero menos frecuente.

4.1.3. Clínica

Como sucede en cualquier otra enfermedad bacteriana, las manifestaciones y la gravedad de las infecciones oculares dependen de la virulencia del agente patógeno y de la respuesta defensiva por parte del huésped.

La sintomatología puede presentarse de forma aguda o crónica, intermitente o continua, constante o verse aumentada según el momento del día; por ejemplo en la blefaritis es más intensa por la mañana, mientras que en la conjuntivitis empeora por la tarde. De la misma forma puede verse agravada por la estancia en atmósferas secas, así la calefacción en invierno, determinadas actividades como la lectura o ver la televisión.⁴³ El análisis de todas las circunstancias acompañantes nos orientan hacia el diagnóstico de las diferentes patologías, pero no del agente etiológico responsable.

Entre los diferentes síntomas que encontramos en las infecciones oculares señalamos:

- Sensación de sequedad en los ojos, que puede asociarse a sequedad en otras mucosas.
- Dolor ocular debiendo valorar el tipo, la cronicidad, localización, comienzo, frecuencia, duración y condiciones que lo aumentan.
- Sensación de cuerpo extraño, o de arenilla en los ojos
- Irritación ocular
- Disminución de la agudeza visual
- Fotofobia
- Escozor, picor o quemazón
- Secreción que puede variar entre purulenta, mucopurulenta, fibrinosa y serosanguinolenta.
- Lagrimeo
- Tumefacción y edema palpebral

En ocasiones se acompañan de sintomatología general como la presencia de fiebre.

4.1.4. Tratamiento

A parte de las recomendaciones generales y locales propias en cada forma clínica de presentación de las infecciones oculares, el tratamiento de la infección consiste en la administración de antimicrobianos, siendo aconsejable utilizar siempre que sea posible un solo antimicrobiano.

En la elección del antimicrobiano inicialmente se atenderá a los siguientes criterios: frecuencia, cuadro clínico y tinción de Gram.

En caso de conocer el agente causal el antimicrobiano será específico para éste y la elección del mismo vendrá determinada por el resultado de las pruebas de sensibilidad.

Por lo general la manera de administración más utilizada es la vía tópica mediante el uso de colirios o pomadas, aunque en ocasiones y ante la gravedad del cuadro puede ser necesaria la vía parenteral e intravenosa como por ejemplo ante una celulitis orbitaria.⁴⁴

En principio, no todos los antibióticos tienen o actúan con el mismo mecanismo de acción sobre la bacteria y no todos tienen una capacidad de penetración ocular suficiente para ser elegidos como tratamiento.⁴⁵ Por ello, a igualdad de sensibilidad antimicrobiana se elegirán los antimicrobianos mejor tolerados, los que posean una mayor concentración en el foco y los que al mismo tiempo sean más económicos.⁴⁶

Y así por ejemplo diremos que, en las blefaritis están indicados aquellos antimicrobianos capaces de erradicar los estafilococos como la mupirocina, la bacitracina, la gentamicina o la eritromicina. En las conjuntivitis por gram negativos la gentamicina, la tobramicina o el ciprofloxacino. Y en infecciones por gram positivos la eritromicina, la bacitracina, el cloranfenicol, o la neomicina/polimixina. La conjuntivitis gonocócica requiere un tratamiento sistémico con cefotaxima o ceftriaxona, y tópico con la gentamicina o la eritromicina. En el tracoma se utiliza la azitromicina o como alternativo la doxiciclina⁴³. En las queratitis, el carácter grave y la evolución a veces muy rápida de las úlceras bacterianas no permite esperar los dos tres días precisos para tener resultados de los cultivos. Y el objetivo que se persigue con el tratamiento

es detener las alteraciones estructurales adicionales, promover la curación del estroma y la reepitelización corneal.⁴⁷

4.2. CONJUNTIVITIS, QUERATITIS, BLEFARITIS

4.2.1. Conjuntivitis

Es la inflamación de la conjuntiva por agentes patógenos. (TABLA 2)
Dentro de las conjuntivitis infecciosas son las bacterias el agente responsable más frecuente, por tanto son las conjuntivitis bacterianas las que se presentan con mayor frecuencia en clínica.

	Conjuntivitis purulenta	Conjuntivitis no purulenta
Recién nacido	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia</i> <i>S. pneumoniae</i>	Herpes simple <i>Chlamydia</i>
Niño mayor, Adolescente y Adulto	<i>H. influenzae</i> <i>Sreptococcus</i> <i>N. gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia</i> <i>S. aureus</i>	Adenovirus Enterovirus Herpes simple/varicela Virus del sarampión Enfermedad sistémica

TABLA 2.- Etiología más frecuente de conjuntivitis por grupos de edad

La invasión de la conjuntiva por agentes bacterianos es una de las causas más frecuentes de ojo rojo. Cuando aparece la hiperemia inicial, la molestia es ser leve o moderada y unilateral, extendiéndose en pocos días al otro ojo.

También suele aparecer secreción conjuntival espesa que produce visión borrosa que se aclara con el parpadeo.⁴⁸

Los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia en las conjuntivitis bacteriana en el adulto son los *S. pneumoniae*, mientras que en los niños las bacterias más frecuentes son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *S. aureus*.⁴⁰

La conjuntivitis bacteriana se presenta normalmente con síntomas agudos. La afectación suele ser bilateral, aunque de forma asimétrica, y un ojo puede verse afectado uno o dos días antes que el otro. Dentro de las manifestaciones clínicas de la conjuntivitis pueden observarse: hiperemia difusa, inyección conjuntival, sensación de arenilla o cuerpo extraño, secreción conjuntival, edema palpebral y conjuntival (quemosis). Algunas presentan folículos linfoides o pequeñas estructuras avasculares bien definidas de color blanco-grisáceas. Y otras presentan papilas o estructuras avasculares de color rojo e hiperplasia epitelial. No suele haber dolor ni disminución de la visión. La fotofobia suele indicar afección corneal.⁴⁹ (Tabla 3).

Las conjuntivitis víricas sin embargo, se presentan con lagrimeo agudo, ojo rojo y malestar. La afectación es bilateral en el 70% de los pacientes. Normalmente aparece poco después de una infección vírica del tracto respiratorio superior. La secreción es acuosa y, a menudo, se puede observar petequias subconjuntivales. Con frecuencia se observa linfadenopatía submandibular y periauricular dolorosa a la palpación. **(TABLA 3).**

	C. bacteriana	C. vírica
Hiperemia	+/+	+/+
Secreción	mucopurulenta o purulenta	+/+ serosa o fibrinoide
Quemosis	+	No/+
Reacción conjuntival	papilas	folículos +/+
Pseudomembranas	+/+ a veces en infecciones por cocos	No/+ en periodo de estado
Membranas	difteria ocular	No
Flictenúlas	No	No
Microhemorragias	No	+/+
Ptosis palpebral	+/+	No/+
Edema palpebral	+	++
Adenopatías	+/+	No/+

TABLA 3.- Síntomas diferenciales de las conjuntivitis agudas

Atendiendo al tipo y cuantía de la secreción diferenciamos:

Conjuntivitis purulenta o hiperaguda se acompaña de secreción purulenta en gran cantidad, causada por *N. gonorrhoeae* y a veces por *N. meningitidis*; es más raro por otros microorganismos. El diagnóstico se lleva a cabo mediante el estudio microscópico del raspado conjuntival en el que observamos diplococos gram negativos en el interior de las células polimorfonucleares y sobre las células epiteliales.

Conjuntivitis catarral o mucopurulenta aguda presenta inicialmente una secreción acuosa que pasa después a mucoide y en casos graves se hace mucopurulenta. La producción nocturna hace que se acumule y se seque en los bordes palpebrales. Es más frecuente en primavera y otoño, siendo los agentes causales más comunes *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*. Los hallazgos etiológicos deben ser confirmados microbiológicamente mediante tinción y cultivo antes de la instauración del tratamiento.

Conjuntivitis catarral subaguda en este caso la secreción es acuosa. Causada por *Haemophilus*. Es muy frecuente en los niños y suele asociarse con infecciones respiratorias de vías altas y otitis. Los raspados de la conjuntiva muestran junto a leucocitos polimorfonucleares pequeños bastones gram negativos indicativos de *H. influenzae* o bacilos largos y delgados sobre las células epiteliales (parasitismo epitelial) propio de *H. aegyptius*.

Conjuntivitis catarral crónica. La presencia de secreción en esta forma es mínima. Entre los microorganismos responsables están el *S. aureus*, *Moraxella lacunata* y *M. liquefaciens*. Una variedad de este cuadro es la conjuntivitis angular por *Haemophilus*.

Conjuntivitis membranosa y pseudomembranosa caracterizada por la presencia de un exudado fibrinoso a veces extenso que afecta a toda la conjuntiva, o se localiza en áreas bien delimitadas. La conjuntivitis membranosa suele deberse a la ulceración o necrosis de la conjuntiva, acompañada de trasudación de células inflamatorias y fibrina en su interior. *S. pyogenes* y *C. diphtheriae* son los agentes más frecuentes.

Conjuntivitis por *Chlamydias* *C. trachomatis* y *C. psittaci* son las especies que pueden infectar la conjuntiva humana. *C. trachomatis* es responsable del tracoma, la enfermedad oculogenital que cursa con conjuntivitis de inclusión, el linfogranuloma venéreo y la neumonía. El tracoma es una conjuntivitis folicular difusa crónica, cuyo diagnóstico es clínico. La *conjuntivitis de inclusión* en el adulto, suele manifestarse como conjuntivitis folicular aguda con secreción mucopurulenta y adenopatía preauricular. En el raspado conjuntival se ven leucocitos polimorfonucleares y cuerpos de inclusión intraepitelial.

Las pruebas de laboratorio no suelen ser necesarias y el tratamiento inicial de la conjuntivitis bacteriana consiste en el empleo de antibióticos tópicos de amplio espectro, en colirio, 1 a 2 gotas cada hora durante 2-3 días, para después disminuir la dosis a 1 gota cada 3 horas durante 4-5 días más, y utilizando por las noches el mismo antibiótico en pomada. Por las mañanas debe hacerse un lavado de las secreciones con solución salina. Los pacientes que utilicen lentes de contacto han de evitar el uso de éstas mientras dure el tratamiento.⁵⁰

4.2.2. Queratitis

Es la inflamación de la córnea, en forma de úlcera, queratitis superficial o profunda y endotelitis, generalmente después de un traumatismo o pérdida de resistencia del epitelio corneal.

Las queratitis son infecciones corneales que pueden conducir a ceguera como consecuencia de la cicatrización corneal.

Cuando se desarrolla una úlcera corneal bacteriana, suele aparecer quemosis e inyección conjuntival, edema palpebral y perilesional, disminución

de la visión, intenso dolor ocular, lagrimeo, fotofobia, secreción purulenta y sensación de cuerpo extraño.

Dependiendo de la gravedad puede existir adelgazamiento del estroma corneal, hipopion e incluso perforación ocular.

La queratitis bacteriana, es responsable del 65-90% de todas las infecciones corneales bacterianas.

En algunos casos sobre todo en infecciones por gonococos, neumococos y *Haemophilus*, aparecen úlceras corneales en el marco de una conjuntivitis bacteriana, siendo más prominente la inflamación conjuntival, y puede darse secreción abundante, quemosis y membranas.⁴⁸

S. pneumoniae desarrolla en 24-48 horas una úlcera con una típica base grisácea, que infiltra el estroma corneal, con extensión hacia el centro de la córnea con pus amarillo-blanco e inicia la curación en el borde opuesto.

Las enzimas proteolíticas de *P. aeruginosa* causan úlceras redondeadas muy dolorosas y destructivas, con una base necrótica y con secreción mucopurulenta verdosa adherente, que evolucionan rápidamente hacia la perforación. *Morganella morganii* produce úlceras similares.

Los factores tóxicos o de hipersensibilidad de *S. aureus* producen queratitis con úlceras extensas a veces en regiones paralímbicas.

Treponema pallidum, *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias atípicas causan queratitis intersticial. En la lepra la queratitis es más frecuente en la forma lepromatosa.

Nocardia ocasionalmente produce úlceras superficiales a veces con hipopion asociado.

Los microorganismos (TABLA 4) acceden tras conjuntivitis, dacriocistitis, infección intraoperatoria, enfermedad infecciosa aguda, bacteriana, vírica, fúngica y parasitaria.

Bacterias	Virus
<i>Staphylococcus aureus</i>	Herpes simples; Herpes varicela-zoster
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Adenovirus
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Virus de Epstein-Barr
S. del grupo viridans	Poxvirus
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Paramixovirus
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Hongos
<i>Moraxella lacunata</i>	<i>Aspergillus</i> sp
<i>M. nonliquefaciens</i>	<i>Fusarium</i> sp
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Candida</i> sp
<i>Treponema pallidum</i>	Parásitos
<i>Mycobacterium</i>	<i>Acanthamoeba</i>
<i>Nocardia</i> sp	<i>Onchocerca volvulus</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Leishmania brasiliensis</i>

TABLA 4.- Microorganismos más frecuentes responsables de queratitis

Las bacterias que con más frecuencia producen úlceras corneales en una córnea no comprometida son *S. pneumoniae* en un 80% de los casos, *P. aeruginosa*, *Moraxella*, *Streptococcus* β hemolíticos y *K. pneumoniae*.

En la córnea comprometida, *S. aureus* es la causa más frecuente de úlceras corneales centrales; sin embargo, hay una gran variedad de microorganismos que pueden producir afección grave como *S. epidermidis*, *Streptococcus* α y β hemolíticos, *P. aeruginosa*, *Proteus*, *Enterobacter aerogenes*. Otros como *Escherichia* y *Nocardia*.⁴⁸

Los siguientes microorganismos son más frecuentes en los portadores de lentes de contacto: *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Serratia marcescens*, Otras enterobacterias *E. coli*, *Klebsiella* y *Proteus*.

En niños los microorganismos causantes de queratitis son similares a los que se ven en los adultos. Los factores de riesgo son los mismos que para los adultos: traumatismos, cirugía corneal, uso de lentes de contacto y enfermedad sistémica.

Sólo unos pocos microorganismos pueden penetrar el epitelio intacto. *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheriae*, *H. aegyptus* y *Listeria*. Es raro que los organismos alcancen el estroma corneal a través de una diseminación hematológica, en cuyo caso producen típicamente una infección perilímbica.

El diagnóstico requiere frotis y cultivo de la úlcera.

El tratamiento debe ser precoz y a menos que la tinción de Gram sea sugestiva administrar un antibiótico de amplio espectro cefazolina, tobramicina o gentamicina, ciprofloxacino u ofloxacino junto con un midriático tópico. No se deben utilizar corticoides en las primeras fases de la infección.

4.2.3. Blefaritis

Se caracteriza por la inflamación del borde del párpado y se debe a una disfunción de las glándulas de Meibomio o bien a una hipersensibilidad estafilocócica. La blefaritis normalmente es simétrica y bilateral. Los síntomas principales son ardor y sensación de arenilla en los ojos. No hay secreción, aunque pueden aparecer costras por las mañanas.

El tratamiento puede ser suficiente con lubricantes tópicos e higiene del párpado, empleando compresas calientes y frotando la base de las pestañas con bastoncillos de algodón mojados en agua caliente y champú para niños o los distintos preparados de higiene palpebral que existen en el mercado. En la blefaritis bacteriana debe aplicarse una pomada antibacteriana en el fondo de saco conjuntival o en los bordes palpebrales. A veces, se precisa tratamiento por vía sistémica que suele realizarse tras cultivar los microorganismos del borde palpebral y determinar su sensibilidad antimicrobiana.⁵¹

5. *Streptococcus pneumoniae*

Aunque no es el agente etiológico más frecuente, se suele utilizar como un buen indicador de selección de resistencias en Atención Primaria. Desde su descubrimiento hace más de cien años, la investigación con este microorganismo ha llevado a una mayor comprensión de la genética molecular, la resistencia a antibióticos y la inmunoprofilaxis con vacunas. No obstante la enfermedad por neumococo continúa siendo en la actualidad una causa importante de morbilidad y mortalidad.⁵²

Son cocos grampositivos, alfa-hemolíticos, anaerobios facultativos, no esporulados, encapsulados que pertenecen al género *Streptococcus*. Presentan forma oval con un diámetro de 0,5 a 1,25 μm y se disponen en parejas diplococos o en cadenas cortas, y con la extremidad distal de cada par con forma de punta de lanza.

Presentan un crecimiento muy pobre en medios de cultivo ordinario necesitando medios enriquecidos con sangre. *S. pneumoniae* puede fermentar varios hidratos de carbono, siendo el ácido láctico el principal derivado metabólico. *S. pneumoniae* crece mal en medios con altas concentraciones de glucosa debido a que el ácido láctico alcanza rápidamente valores tóxicos. Sus condiciones de crecimiento en cuanto a temperatura, pH y presencia de oxígeno son más restringidas que las de otros microorganismos.⁵³

En condiciones de aerobiosis, tiene tendencia a acumular peróxido de hidrógeno, al carecer de catalasa, por ello crece mejor en una atmósfera que contenga un 5-10% de CO_2 .

Tras incubación en sangre o agar chocolate durante 18 horas a 37°C en presencia de 5% de CO_2 , aparecen colonias circulares, pequeñas y elevadas, de 0,1 mm de diámetro con una superficie lisa y brillante y con borde entero.

Cuando se produce una excesiva síntesis de polisacárido capsular, frecuentemente en cepas del serotipo 3, se observan colonias grandes, redondas, mucosas de apariencia característica que pueden alcanzar un diámetro de 3 mm.

Todas las colonias presentan autólisis espontánea con la edad, presentando un aspecto de hoyo en el centro.

S. pneumoniae se caracteriza por:

1.- la presencia de una cápsula con acción antifagocítica⁵⁴, que es el primer componente bacteriano frente al que reaccionan los organismos invadidos, desarrollando anticuerpos específicos. Las cápsulas tienden a ser mayores durante la fase exponencial de crecimiento, cuando la síntesis del polisacárido es máxima. Los polisacáridos capsulares en base a sus diferencias antigénicas tipospecíficas, se han utilizado para la clasificación serológica de las cepas y, en la actualidad, se han identificado más de 90 serotipos,⁵⁵ a los cuales nos referiremos con la nomenclatura danesa, aceptada a nivel mundial desde principios de la década de 1980, que les clasifica en serogrupos/serotipos de acuerdo a sus características estructurales y antigénicas. Aunque, sólo 20 de los 90 serotipos descritos actualmente causan el 90% de las enfermedades.⁵⁶ Actualmente el serotipaje es importante en cuanto a realización de estudios epidemiológicos y en la preparación de vacunas donde se utilizan aquellos polisacáridos capsulares purificados de los serotipos que se aíslan con más frecuencia.

2.- estructuras antigénicas como: el ácido teicoico, es un factor de virulencia de destrucción tisular que activa la vía alternativa del complemento. En la pared del neumococo existen dos formas de ácido teicoico una expuesta en la superficie celular y otra forma similar que se encuentra unida de forma covalente a los lípidos de la membrana citoplasmática. El primero es conocido como el polisacárido C que hace precipitar a una fracción de las globulinas séricas en presencia de calcio, el segundo como antígeno de Forssman ó antígeno

F, porque puede producir una reacción cruzada con los antígenos de superficie de Forssman de las células de los mamíferos y la proteína M.

La patogenicidad de *S. pneumoniae* depende como principal factor de virulencia de la cápsula de polisacáridos que interfiere con la fagocitosis, y no directamente de los factores tóxicos. La pérdida de la cápsula da lugar a neumococos susceptibles a la fagocitosis y, por tanto no virulentos⁵⁷. Los anticuerpos dirigidos contra los polisacáridos capsulares específicos de tipo protegen frente a la enfermedad por cepas inmunológicamente relacionadas⁵⁸. También existen otros factores extracelulares e intracelulares implicados en la patogénesis de la enfermedad neumocócica⁵⁹, como son los componentes de la pared celular, las proteínas fijadoras de colina, las proteínas de unión a penicilina, las hemolisinas, la neuraminidasa, la IgA proteasa y el pili neumocócico entre otros.

S. pneumoniae es una causa importante de infecciones adquiridas en la comunidad, incluyendo neumonía, otitis media, sinusitis, meningitis bacteriana aguda⁶⁰. La mayor parte de las infecciones están producidas por la diseminación endógena desde la nasofaringe o la orofaringe colonizadas a regiones alejadas. Puede ser aislado en la faringe en el 30-70% de las personas en condiciones aparentemente normales.⁶¹ La colonización es más elevada en niños pequeños. Su proximidad con el ojo puede explicar su frecuencia en las infecciones de este. Puede presentarse como agente saprofito en el párpado o en el saco conjuntival.

Por norma general *S. pneumoniae* ha sido bastante sensible a numerosos antibióticos, pero en las dos últimas décadas han ido emergiendo de forma progresiva neumococos resistentes a algunos antibacterianos, e incluso con

resistencia a más de un grupo de antibióticos. En *S. pneumoniae* la incidencia de los distintos patrones de resistencia antibiótica varía en función de distintos factores como pueden ser la edad del paciente, la muestra de la que se obtiene y el origen geográfico del aislamiento⁶². Para poder evaluar la eficacia terapéutica de los agentes es necesario atender a los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos.

6. ANTIMICROBIANOS

El ideal terapéutico perseguido desde la aparición de los primeros antibióticos, ya fue planteado por el fundador de la quimioterapia, Erlich (1913), un auténtico “mago” que, al igual que el “cazador furtivo”, trataba de encontrar un “dardo mágico”, que poseyera una acción selectiva sobre los parásitos, pero fuera inofensivo para las células del huésped que los alberga. Un verdadero agente curativo y no una mera sustancia paliativa.⁶³ Postuló que la eficacia de un agente quimioterápico debe basarse en los siguientes puntos.⁶⁴

1. Ser fuertemente activo contra los microorganismos.
2. Ser fácilmente absorbible por el cuerpo.
3. Ser activo en presencia de tejidos o fluidos corporales.
4. Poseer un bajo grado de toxicidad y un alto índice terapéutico
5. No permitir el desarrollo de resistencias en los microorganismos.

Desde entonces, los logros y éxitos han sido muchos, consiguiendo la medicina uno de los mayores avances en su historia, pero pese a ello, todavía no se ha podido encontrar el antibiótico ideal que cumpla todos los postulados arriba mencionados, con lo que la investigación en este campo sigue presentando

muchos retos y metas que alcanzar y superar. El punto de partida de la historia de la investigación antimicrobiana se sitúa en la aparición de la sulfanilamida. El posterior descubrimiento de la penicilina en 1929 por Fleming, y su posterior aislamiento y purificación por Chain, se consideró como el avance necesario para que los investigadores tomaran en serio la búsqueda de nuevas sustancias que pudieran tener actividad contra otros microorganismos.

Inicialmente, la principal fuente de sustancias antibióticas fueron las bacterias pertenecientes al grupo de *Streptomyces*, del cual se han obtenido antibióticos como la estreptomicina, el primero activo frente a bacilos gramnegativos aerobios. A partir de muchas de estas sustancias obtenidas naturalmente se han logrado otras nuevas por transformación química, los antimicrobianos semisintéticos, que aventajan a las primeras en algunos puntos como el espectro de acción o su mejor farmacocinética. Posteriormente, apareció otro grupo de antimicrobianos producidos por síntesis química, tales como el ácido nalidíxico y oxolónico, etc. que revolucionaron y dieron un nuevo empuje a la investigación en el campo de los antimicrobianos.

La clasificación de los antimicrobianos se puede realizar principalmente teniendo en cuenta criterios de estructura química o criterios de modo de acción.⁶⁵ Respecto a los mecanismos de acción, todavía existen muchos puntos por resolver.

La elección del antimicrobiano durante el periodo de los años 40-70 era relativamente sencilla: los microorganismos patógenos estaban totalmente definidos y delimitados, la etiología de la infección era “clara”, el número de antimicrobianos era restringido y las resistencias adquiridas eran “raras”.⁶³ En el

momento actual la situación es muy diferente, la aparición de los fenómenos de resistencia a los antimicrobianos en uso, obliga a estudiar los mecanismos de resistencia de los microorganismos a estos compuestos.⁶⁶

6.1. Antibióticos de uso oftalmológico.

6.1.1. Relación y Características

6.1.1.1. Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos se componen de aminoazúcares unidos mediante enlaces glucosídicos a un anillo aminociclitol. Son antibióticos bactericidas. La actividad bactericida es dependiente de la concentración. Actúan a nivel del ribosoma en el subunidad 30S y 50S bacteriana mediante su unión irreversible, inhibiendo por tanto la síntesis proteica. Tienen actividad frente a bacterias gramnegativas aeróbicas y actúan sinérgicamente en contra de organismos grampositivos⁶⁷. La gentamicina es la más usada de los aminoglucósidos, sin embargo, la amikacina tiende a ser especialmente efectiva frente a microorganismos resistentes.

Los aminoglucósidos no se absorben bien por vía oral, pero se administran sistémicamente por las vías intramuscular o intravenosa. No atraviesan fácilmente la barrera hemato-ocular, aunque se pueden utilizar en forma de colirios, pomadas o inyecciones periorbitales.⁶⁸ Los aminoglucósidos en general y la gentamicina en particular son tóxicos para el epitelio corneal, una toxicidad relacionada con la dosis, la concentración y la frecuencia de administración. Esto

limita su uso en las conjuntivitis leves o en la profilaxis post-operatoria o para evitar la sobreinfección bacteriana en casos de conjuntivitis virales.⁶⁹

Los aminoglucósidos deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos musculares como la miastenia gravis o el parkinsonismo ya que puede agravar la debilidad muscular debido a su potencial efecto de tipo curare sobre la unión neuromuscular. Como reacciones adversas pueden presentar: erupciones cutáneas, incluidas reacciones de hipersensibilidad, náuseas, vómitos, diarrea, ototoxicidad y nefrotoxicidad.

La administración subconjuntival e intravítrea de aminoglucósidos se ha relacionado con toxicidad retiniana, infarto macular, especialmente con gentamicina y amikacina.

Los aminoglucósidos de uso ocular actualmente más utilizados son la gentamicina, la neomicina, y la tobramicina.

Gentamicina.- Antibiótico aminoglicósido activo frente a microorganismos patógenos grampositivos y gramnegativos. Indicado en las infecciones del polo anterior del ojo: úlceras y abscesos corneales bacterianos. Conjuntivitis. Queratitis. Estafilococias. Blefaritis. Dacriocistitis. Esterilización preoperatoria de conjuntiva.⁷⁰

Neomicina.- Es un aminoglucósido, que se utiliza en clínica como antibiótico bactericida tanto por vía tópica como oral. Se obtiene del *Streptomyces fradiae*. Está compuesto de Neomicina A, B (la más usada) y C. Es hidrosoluble y más activa a pH alcalino. La neomicina tópica puede causar manchas punteadas de la córnea y retrasar la reepitelización de las abrasiones.⁴⁴

⁶⁹ Se produce alergia tópica a la utilización ocular de neomicina en aproximadamente el 8% de los casos. ⁶⁹

Tobramicina.- Es un antibiótico aminoglucósido bactericida, potente, de amplio espectro; actúa sobre las células bacterianas por inhibición de la síntesis y unión de los polipéptidos en el ribosoma. Está indicado en las infecciones bacterianas superficiales del ojo (conjuntivitis).

6.1.1.2. Ácido fusídico

Antibiótico con una estructura esteroídica activo frente a gérmenes grampositivos, incluyendo *S. aureus* productores de penicilinas⁷¹. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis proteica bacteriana mediante el bloqueo del factor de elongación G (translocasa). Indicado en las infecciones oculares y perioculares superficiales, conjuntivitis, blefaritis, orzuelos, queratitis y dacriocistitis. Profilaxis en cirugía oftálmica y extracción de cuerpos extraños.

En oftalmología se administra en forma de gotas viscosas formuladas con un vehículo de ácido poliacrílico, proporcionando niveles sostenidos del antibiótico en superficie ocular y mejorando la penetración corneal ⁷⁰.

6.1.1.3. Macrólidos

Los macrólidos son un grupo de antibióticos muy relacionadas entre sí que se caracterizan por tener un anillo macrocíclico de 14 a 16 carbonos⁷², cuyo prototipo, y el macrólido más utilizado, es la eritromicina. La claritromicina y la azitromicina son derivados sintéticos de la eritromicina. Actúan inhibiendo la

síntesis de las proteínas bacterianas por unión con la subunidad 50S ribosomal impidiendo la translocación peptídica.

Eritromicina fue el primer macrólido descubierto, en 1952, por McGuire y colaboradores. Su acción es bacteriostática, atraviesa mal la barrera hematoocular y hematoencefálica. Puede emplearse tópicamente en forma de pomada oftálmica.⁶⁹ Se utilizan fundamentalmente en el tratamiento de blefaritis y blefaroconjuntivitis.

Azitromicina es un macrólido de 2ª generación que pertenece al grupo de los azálidos. Está indicado en conjuntivitis bacteriana purulenta causadas por cepas sensibles, y en la conjuntivitis tracomatosa causada por *Chlamydia trachomatis*.⁷⁰ Se ha introducido en España para aplicación oftalmológica como colirio en monodosis en el año 2009.

6.1.1.4. Tetraciclinas

Constituyen un grupo de antibióticos, unos naturales y otros obtenidos por semisíntesis, que abarcan un amplio espectro en su actividad antimicrobiana.⁷³ Químicamente son derivados de la naftacenocarboxamida policíclica, núcleo tetracíclico, de donde deriva el nombre del grupo.

Las tetraciclinas naturales se extraen de hongos del género *Actinomyces*. Del *Streptomyces aureofaciens* se extraen la clortetraciclina y la demetilclortetraciclina, del *S. rimosus* se extrae la oxitetraciclina y la tetraciclina, representante genérico del grupo, se puede extraer del *S. viridifaciens*, aunque también se puede obtener de forma semisintética. Una característica común al

grupo es su carácter anfotérico, que le permite formar sales tanto con ácidos como con bases, utilizándose usualmente los clorhidratos solubles.

Oxitetraciclina. Es un antibiótico bacteriostático de amplio espectro, actúa interfiriendo la síntesis proteica bacteriana. Indicado en las infecciones oftalmológicas superficiales, como blefaritis bacterianas y orzuelos

Clortetraciclina. Antibiótico de amplio espectro de acción bacteriostática, actúa interfiriendo la síntesis proteica bacteriana. Indicado en las infecciones oculares superficiales.

Doxiciclina.- Indicada como primera opción en la conjuntivitis de inclusión en el adulto y como segunda opción en el tratamiento del tracoma, al igual que otras tetraciclinas debe evitarse en niños.⁴⁴

6.1.1.5. Cloranfenicol

El cloranfenicol fue obtenido por vez primera de una bacteria del suelo de la familia de los actinomicetales, *Streptomyces venezuelae*, más tarde se elaboraría a partir de otras especies de *Streptomyces* y en la actualidad se produce por síntesis.

Es un antibiótico bacteriostático efectivo frente a un amplio espectro de microorganismos, en especial estafilococos, actúa inhibiendo la síntesis proteica bacteriana uniéndose de forma reversible a la subunidad ribosómica 50S. Indicado en las infecciones del polo anterior del ojo, conjuntiva y/o córnea. El cloranfenicol atraviesa bien el epitelio corneal durante el tratamiento tópico y atraviesa fácilmente las barreras hematooculares cuando se administra por vía sistémica.⁶⁹ No debe usarse en niños entre 2 meses y 6 años.

Su uso clínico se ha limitado debido a su toxicidad, sus efectos adversos principales son de tipo hematológico. Aunque los niveles plasmáticos de cloranfenicol alcanzados por vía tópica ocular sean muy bajos, puede existir cierta absorción sistémica debido a su alta biodisponibilidad y liposolubilidad. Se sugiere que la dosis tópica menor asociada a toxicidad medular es de 30mg, y la duración mínima de la exposición 18 días, por lo que el riesgo con la aplicación tópica es muy bajo.^{44, 70}

6.1.1.6. Antibióticos polipeptídicos

Gramicidina⁷⁴.- Es un antibiótico polipeptídico que se obtiene del *Bacillus brevis*. Actúa como detergente catiónico, alterando la permeabilidad de la membrana citoplasmática bacteriana, lo que produce cambios en la concentración intracelular de los cationes, especialmente potasio. La gramicidina tiene actividad contra cocos grampositivos y alguna *Neisseria*, se considera bactericida, pero puede ser bacteriostático en función de la sensibilidad del microorganismo patógeno. Se inactiva en los líquidos orgánicos y sólo es eficaz por vía tópica.

Polimixina B⁷⁵.- es un antibiótico polipeptídico producido por una cepa de *Bacillus polymyxa*. Su espectro de actividad se limita a las bacterias gramnegativas. Prácticamente hoy día sólo se utiliza por vía oftálmica, ótica o tópica en combinación con otros antibióticos (bacitracina, clindamicina o neomicina) o con antiinflamatorios (hidrocortisona) por su potencial nefrotoxicidad y/o neurotoxicidad. La polimixina B se fija a los fosfolípidos de las membranas de las células bacterianas gramnegativas, rompiendo de esta forma las células. La polimixina B es bactericida frente a la mayor parte de los

gérmenes gramnegativos aunque algunos *Proteus* y *Serratia* pueden ser resistentes. Los microorganismos generalmente susceptibles a la polimixina B son las *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter aerogenes*, y *Klebsiella pneumoniae*.

Es frecuente encontrar la combinación de neomicina, polimixina B y gramicidina como colirio o pomada para tratar las infecciones de los ojos.

Bacitracina.- Es una mezcla de polipéptidos que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana. Es activa contra la mayoría de los cocos y bacilos grampositivos, así como frente a *H. influenzae*, y *Neisseria*. Se combina habitualmente con zinc, a fin de aportarle estabilidad. Está disponible como pomada oftálmica sola o en diversas combinaciones con polimixina, neomicina e hidrocortisona. El principal efecto adverso es la hipersensibilidad.

Las combinaciones de estos antibióticos peptídicos son excelentes como elección de primera línea en la mayoría de conjuntivitis bacterianas agudas, blefaritis estafilocócicas y orzuelos.⁷⁰

6.1.1.7. Sulfonamidas

Trimetoprim y sulfametoxazol son dos tipos de antibióticos que por su actividad complementaria suelen utilizarse asociados, recibiendo la asociación el nombre de cotrimoxazol. La asociación suele ser en una relación de 1:4, es decir, que 1 mg de trimetoprim suele asociarse a 4 de sulfametoxazol.⁷⁶

La trimetoprim antibiótico bacteriostático derivado de la trimetoxibenzilpirimidina, mientras que el sulfametoxazol es una sulfonamida de

acción intermedia. Ambos actúan sobre la síntesis del tetrahidrofolato, cuya inhibición conduce finalmente a la inhibición de la síntesis de las purinas.

Sulfacetamida en solución oftálmica (al 10%-30%) y en pomada (al 10%) penetra bien en la córnea, aunque puede sensibilizar al paciente a las sulfonamidas. Los gérmenes sensibles incluyen *S. pneumoniae*, *C. diphtheriae*, *H. influenzae* y *C. trachomatis*. La irritación local, el prurito, el edema periorbitario y los pinchazos transitorios son algunos de los efectos adversos frecuentes de su administración tópica. La incidencia de reacciones adversas a las sulfonamidas es de aproximadamente el 5%.⁶⁸

6.1.1.8. Rifampicina

Antibiótico bactericida del grupo de las rifamicinas. Es un componente semisintético derivado de *Amycolatopsis rifamycinica*. La rifampicina se une a la subunidad beta de la DNA-polimerasa RNA-dependiente, impidiendo que esta enzima se una al DNA, bloqueando la transcripción del RNA. Se comporta como bacteriostática o bactericida según las concentraciones que alcance en su lugar de acción y de la susceptibilidad del microorganismo. Es un fármaco bien tolerado, también sus metabolitos, puede teñir de rojo la orina, la saliva, las lágrimas. En aplicación tópica tiñe irreversiblemente las lentes de contacto.⁷⁰

6.1.1.9. Vancomicina

Es un antibiótico bactericida del grupo de los glucopéptido. Se puede utilizar por vía tópica o intraocular para tratar infecciones oculares que ponen en peligro la visión, como la queratitis infecciosa y la endoftalmitis producidas por

estafilococos o estreptococos resistentes a meticilina. Aunque existen controversias, se ha utilizado como profiláctico en el líquido de irrigación de la solución salina balanceada durante la cirugía intraocular.⁶⁸

La administración tópica de gotas reforzadas de vancomicina 50mg/ml obtiene niveles terapéuticos de antibiótico en humor acuoso frente a la mayor parte de las bacterias sensibles.

Se puede utilizar vancomicina intravítrea combinada con un aminoglicósido para el tratamiento empírico inicial de la endoftalmitis bacteriana exógena.

Al contrario que el tratamiento sistémico, vancomicina tópica y vancomicina intraocular no se han asociado ni a ototoxicidad ni a nefrotoxicidad.⁶⁸

6.1.1.10. Betalactámicos

Son aquellos antibacterianos que contienen el grupo betalactámicos en su estructura. El mecanismo de acción de estos antibióticos es la inhibición de la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana. Son compuestos de acción bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática, con la particularidad de que presentan escasa toxicidad y poseen un amplio margen terapéutico.⁷⁷

El espectro de estos antimicrobianos se ha ido ampliando por la incorporación de nuevas moléculas con mayor actividad frente a los bacilos gramnegativos a lo largo de los años; aunque también la progresiva aparición de

resistencias adquiridas ha limitado su uso empírico y su eficacia en determinadas situaciones.

Algunos miembros de esta familia como ampicilina, cefazolina, carbenicilina, ticarcilina, piperazilina, mezlocilina pueden administrarse por vía tópica subconjuntival e intravítrea.⁶⁸

La administración intraocular de cefuroxima o cefazolina está indicada en la profilaxis de la cirugía de la catarata. La ESCRS en el año 2006 estableció que la aplicación de cefuroxima intracamerular a dosis de 0,1 mg/ml al final de la cirugía de catarata es útil en la prevención de endoftalmitis postquirúrgica.⁷⁰

6.1.2. Quinolonas

El desarrollo de este grupo de sustancias fue lento, en 1962 Lesher y colaboradores dieron a conocer el ácido nalidíxico obtenido al azar durante el proceso de purificación del antipalúdico cloroquina.^{78, 79} Útil por su actividad sobre algunas bacterias gram negativas y por lograr concentraciones adecuadas en orina tras su administración oral, para el tratamiento de infecciones urinarias.

Después se fueron desarrollando más derivados, que no diferían mucho del ácido nalidíxico en cuanto al espectro de acción antibacteriana o la farmacocinética como el ácido oxolínico, cinoxacino y otros. En 1973 apareció el ácido pipemídico con un radical piperazinil en posición 7 que confiere a la molécula actividad frente a *Pseudomonas*. Al presentar actividad espectro y farmacocinética mejores permitían administrar dosis más reducidas que los compuestos anteriores. El avance en el desarrollo de las quinolonas se produjo cuando se incorporó a la molécula un átomo de flúor en la posición 6 del anillo

de la base ello conseguía mejorar la farmacocinética y ampliar el espectro. En 1978, se publicó la síntesis de norfloxacin, empezando la serie de estos compuestos que se denominan fluoroquinolonas. No han cesado los nuevos descubrimientos de estas moléculas, alguno se han comercializado, otros han sido abandonados y otros están en fase de desarrollo. Entre ellas esta el ciprofloxacino que se utiliza como patrón con el que se comparan las nuevas moléculas de quinolonas.⁸⁰ Estas moléculas en comparación con las más antiguas, son más activas y más bactericidas, por lo que son suficientes dosis más bajas para el tratamiento. Se absorben por vía oral en grado variable, según el compuesto, alcanzándose concentraciones séricas moderadas. Con menores efectos tóxicos.

Las quinolonas producen por lo general un efecto postantibiótico (EPA) de varias horas de duración, tanto sobre bacterias grampositivas como sobre gramnegativas.

El empleo a lo largo de los años del uso de las quinolonas en clínica a dado lugar a la aparición de cepas bacterianas resistentes, entre ellas *E. coli*, *P. aeruginosa*. La tasa de aparición de mutantes resistentes es baja, entre 10^{-6} y 10^{-9} , manifestándose más cuanto menor es la actividad de la quinolona y dependiendo del género y el número de bacterias.

6.1.2.1. Clasificación

Se realiza atendiendo a su estructura química o atendiendo a el momento en que aparecen en clínica y se comercializan.^{81, 82}

6.1.2.1.1. Estructura química

- 1.- Naftiridonas
- 2.- Cinolonas
- 3.- Pirimidin-Piridonas
- 4.- Quinolonas no fluoradas
- 5.- Fluoroquinolonas

6.1.2.1.2. Momento en que aparecen en clínica y se comercializan

- 1.- Primera generación
- 2.- Segunda generación
- 3.- Tercera generación
- 4.- Cuarta generación

6.1.2.2. Mecanismo de acción

Presentan un mecanismo de acción bastante complejo no existiendo aún hoy día una explicación completa.

Su principal acción es la inhibición de las funciones de dos topoisomerasas, la enzima DNAGirasa bacteriana y la topoisomerasa IV, involucrada en el proceso de replicación, recombinación y reparación del DNA de la bacteria.

Actúan en cuatro etapas, primero el paso a través de las porinas de la pared bacteriana y de la membrana citoplásmica hasta llegar al citoplasma, después la inhibición de la enzima DNA girasa y de la topoisomerasa IV, la inhibición de la síntesis de DNA y proteica, y finalmente la inducción de la

respuesta por parte de la bacteria de protección hacia la replicación del DNA atacado.

6.1.2.3. Factores que influyen en la actividad de las quinolonas

La actividad de las quinolonas puede modificarse tanto *in vitro* como *in vivo* por determinados factores, entre los que destacan:

- Medio de cultivo: En general, el comportamiento es similar sea cual fuere el medio utilizado.
- Suero: Las fluoroquinolonas tienen baja actividad por las proteínas séricas, por lo que su actividad apenas se ve modificada.⁸³
- Inóculo: Afecta de forma ligera a la actividad de las quinolonas fluoradas y de manera más acusada a las no fluoradas.

6.1.2.4. Indicaciones clínicas

La utilidad clínica de las fluoroquinolonas es muy amplia, pudiéndose utilizar en la mayoría de las infecciones, urinarias, gastrointestinales, respiratorias, otorrinolaringológicas, cutáneas y oculares entre otras.^{84, 85}

Las fluoroquinolonas de uso tópico son efectivas en el tratamiento de la conjuntivitis y las queratitis bacterianas y úlceras corneales. En las conjuntivitis producidas por cepas sensibles de *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *H. influenzae*, *P. mirabilis* y *P. aeruginosa* tienen un mejor espectro que otros antimicrobianos para el tratamiento empírico pero son más caras.

Varios estudios han mostrado la efectividad de las quinolonas en las infecciones de la cámara anterior del ojo en humanos.⁸⁶ Oishi y Toduka han

encontrado buenos resultados con el uso de quinolonas en el tratamiento de pacientes con blefaritis, conjuntivitis, dacriocistitis agudas y úlceras corneales.^{87,}

88

A altas concentraciones aumentan la actividad frente a infecciones por *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus*⁴⁴ y *P. aeruginosa*. Aconsejando administrar las mas altas dosis permitidas después de determinar la CMI de cada cepa, sobre todo en el caso de las *Pseudomonas*.⁸⁹

En endoftalmitis las fluoroquinolonas tópicas utilizadas son ciprofloxacino, ofloxacino y moxifloxacino.⁹¹ En el momento actual con la aparición de nuevas quinolonas de uso tópico se ha observado que moxifloxacino tópico tiene una mayor penetración en humor acuoso que gatifloxacino. También se ha empleado ciprofloxacino en administración intravítrea.⁸⁰

La penetración de las quinolonas sistémicas en el humor vítreo es relativamente apropiada, pero puede no sobrepasar las CMI de todos los patógenos posiblemente implicados.^{91, 92} El grado de penetración intraocular en humor acuoso y vítreo para las quinolonas parecen ser algo más altos que los esperados con penicilinas.^{48, 87,93}

Estudios *in vitro* han demostrado que las fluoroquinolonas, especialmente ciprofloxacino y temafloxacino, inhiben 90% de los patógenos corneales bacterianos habituales y tienen una CMI mínima menor que los aminoglucósidos gentamicina y tobramicina y que la cefalosporina cefazolina. También son menos tóxicos para el epitelio corneal que los aminoglucósidos.⁶⁹

6.1.2.5. Efectos secundarios

En general las quinolonas y mejor las fluoroquinolonas, son antibióticos bien tolerados aunque con algunas excepciones.⁸⁰ Las reacciones adversas más frecuentes afectan al aparato digestivo con náuseas, vómitos y diarreas. Con relación al sistema nervioso central se han descrito temblores, vértigos, insomnio y cefaleas. En la piel se han observado prurito, exantema y en algunas ocasiones reacciones de fotosensibilidad. A nivel ocular la reacción adversa más frecuente relacionada con la administración local es la sensación de ardor, escozor, quemazón o molestia ocular transitoria en el momento de la instalación.⁶⁹ Otras reacciones descritas incluyen pinchazos, enrojecimiento, irritación, lagrimeo y fotofobia, prurito, dolor en los ojos, ojos secos, tos, edema periocular/ facial, sensación de cuerpo extraño.^{51, 69} Aunque son infrecuentes, también se han descrito casos de mareo. Se ha señalado que tanto norfloxacinó como ciprofloxacino producen depósitos corneales cristalinos blancos del fármaco, que desaparecen después de interrumpirlo.⁶⁹

6.1.2.6. Precauciones

No se recomienda la administración de quinolonas en niños menores de 1 año, mujeres embarazadas y en el periodo de lactancia por la producción de erosiones en el cartílago y artropatías en estudios experimentales con animales jóvenes.⁵¹

Advertencias: Pueden favorecer el crecimiento de infecciones fúngicas secundarias o bacterias resistentes. No se deben utilizar lentes blandas hasta 20 minutos después de la instilación ocular.

6.1.2.7. Contraindicaciones

Alergia e hipersensibilidad a quinolonas o fluoroquinolonas.

6.1.2.8. Fluoroquinolonas más utilizadas en oftalmología

Las fluoroquinolonas que actualmente están disponibles en España como fármacos oftálmicos en solución son lomefloxacino al 0,3%, norfloxacino al 0,3%, ofloxacino al 0,3% y ciprofloxacino al 0,3%. Pero son utilizados también en otros países moxifloxacino al 0,5%, levofloxacino al 0,5% y gatifloxacino al 0,3%.⁶⁹

6.1.2.8.1. Lomefloxacino

Fluoroquinolona de tercera generación, Químicamente es una 4 quinolona difluorada con un grupo piperazinilo en el anillo quinolínico, estructuralmente relacionado con el ácido nalidíxico. Antibiótico de amplio espectro frente a bacterias grampositivos y gramnegativos, de elevada potencia y baja toxicidad.

Lomefloxacino es la cuarta fluoroquinolona para administración oftálmica autorizada en nuestro país (después de ciprofloxacino, norfloxacino y ofloxacino) en forma de colirio, indicado en el tratamiento de infecciones superficiales del ojo y sus anexos debidas a bacterias sensibles: conjuntivitis, úlcera corneal infecciosa, blefaritis, orzuelo e infecciones postoperatorias.⁹⁴

Lomefloxacino presenta una baja toxicidad tanto en usos sistémicos como tópicos en el ojo. La cantidad de lomefloxacino, gotas oftálmicas al 0.3%, absorbida sistémicamente después de una aplicación ocular es prácticamente nula. Empleando dos gotas, cuatro veces por día durante dos semanas se ha

hallado una concentración en la sangre por debajo del límite detectable de 0.005 µg/ml.⁹²

1 gota de lomefloxacino 0,3% mantiene niveles de la droga en lágrimas superiores a la CIM90 para la mayoría de las bacterias gramnegativas por más de 8 horas, y de aproximadamente 2 horas para *P. aeruginosa*. El lomefloxacino, a diferencia de la tobramicina o gentamicina, mantiene altos niveles de droga en lágrimas por mucho tiempo, posee mayor penetración a tejidos y una mayor vida media. En caso de queratitis, una dosis de carga inicial (1 gota cada 5 minutos durante 20 minutos) permite alcanzar rápidamente concentraciones elevadas en córnea, para luego mantenerlas con dosis más espaciadas.⁹⁵

6.1.2.8.2. Norfloxacino

Antibacteriano de amplio espectro, activo frente a bacterias aerobias grampositivos y gramnegativos, incluyendo *P. aeruginosa*.

Está indicaciones en las infecciones superficiales del ojo y sus anexos.

No se sabe si norfloxacino, tras la administración tópica ocular, se excreta por la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan por la leche humana y debido a la posibilidad de norfloxacino de reacciones adversas graves en lactantes, debe tomarse una decisión sobre dejar de alimentar al pecho o dejar de usar el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.⁸⁰

6.1.2.8.3. Ofloxacino

Agente bacteriano sintético con actividad frente a un amplio espectro de organismos gramnegativos y menor frente grampositivos.

Tiene indicación en las infecciones superficiales del ojo y sus anejos.

No se han realizado estudios adecuados en el embarazo. Usar solamente si el beneficio potencial, justifica el posible riesgo para el feto. Se desconoce si tras la administración por vía oftálmica se excreta en leche materna, pero se sabe que administradas por vía sistémica si se excreta pudiendo causar daño potencial al lactante.⁸⁰ como reacción adversa puede presentarse irritación ocular transitoria.

6.1.2.8.4. Ciprofloxacino

Fluoroquinolona de 2ª generación de origen sintético con estructura de 4-quinolona.

Ciprofloxacino posee un amplio espectro de actividad^{96, 97} que abarca a casi todos los microorganismos gramnegativos, incluido *Pseudomonas aeruginosa*, y muy especialmente frente al grupo de enterobacterias. También es activa frente a microorganismos grampositivos como *Staphylococcus*, *Streptococcus* y otros patógenos como *Micoplasma*, *Chlamydia*, *Rickettsia* y *Mycobacterium*. La combinación de ciprofloxacino y una penicilina antipseudomónica es sinérgica contra el 20-50% de cultivos de aislamiento de *P. aeruginosa*.⁴⁸

La absorción de ciprofloxacino tras su administración por vía oral es buena de un 75 a un 80% y se produce con rapidez alcanzando la Cmax entre 1 y 1,30 horas después de su administración.⁹⁸ Por vía intravenosa la concentración

sérica disminuye rápidamente en la primera media hora a aproximadamente la cuarta parte de la dosis.⁹⁶

La penetración intracelular es buena y el volumen de distribución en estado oscila entre 2 y 3 l/kg, por tanto, las concentraciones en los diferentes tejidos orgánicos son elevadas. La unión a proteínas es baja, 20-28%. Se excreta por orina en un 80-85%, alcanzando por tanto altas concentraciones en orina.

El ciprofloxacino penetra bastante bien en la córnea.⁴⁸ Es bien tolerado, sin toxicidad epitelial significativa, cuando se administra al 0,3% por vía tópica. Sin embargo, a concentraciones altas (100 µg/ml) se ha visto que inhibe el crecimiento de células epiteliales corneales en cultivo tisular.⁴⁸

6.1.2.8.5. Moxifloxacino

Es una quinolona del grupo 4. En la actualidad, constituye junto con gatifloxacino los únicos derivados tópicos disponibles de este grupo.⁷⁰

Presenta una buena eficacia *in vitro* frente a bacterias gramnegativas, como por ejemplo, *E. coli*, *Proteus* o *K. pneumoniae*.

Es claramente más eficaz que ciprofloxacino o levofloxacino frente a estafilococos. A nivel terapéutico, es especialmente interesante la actividad frente a los neumococos. Concentraciones de 0,125 mg/l son capaces de inhibir cepas de *S. pneumoniae* sensibles y resistentes a la penicilina. En comparación con el ciprofloxacino o levofloxacino, esto significa una actividad 8 veces superior.⁹⁹⁻¹⁰¹

La absorción de moxifloxacino tras administración por vía oral es buena, se produce con rapidez alcanzando la C_{max} entre 0,30 y 4 horas después de su administración. Sus concentraciones máximas plasmáticas son medias <6mg/l.

Su absorción es más lenta e irregular que ciprofloxacino. La biodisponibilidad es media respecto a otras quinolonas. La unión a proteínas plasmáticas moderada. Presenta baja eliminación renal 20%. El paso al espacio extravascular es alto, con buena difusión en los tejidos y una penetración intracelular superior a la concentración en suero.

Moxifloxacino al 0,5% está comercializado para administración tópica en Estados Unidos, es un antibiótico de amplio espectro, con un pH próximo al neutro y con poca toxicidad corneal, tiene prevista su introducción en el mercado español próximamente.⁷⁰

6.1.2.8.6. Levofloxacino

Fluoroquinolona sintética de tercera generación⁸⁰. Es una quinolona difluorada, que se caracteriza por presentar en el grupo piperazinil del anillo quinolónico la adición de un metilo. Esta estructura química le brinda una mayor estabilidad, alta solubilidad en lípidos, muy buena penetración corneal con liberación gradual, y una alta concentración en lágrimas por más de ocho horas.

Mantiene las características de las de la segunda generación, pero además tienen una mejor actividad frente a grampositivos y patógenos atípicos¹⁰² incluyendo *S. pneumoniae* resistente a penicilina y *S. aureus* resistente a meticilina.^{103, 104} Levofloxacino, es más activo que otras de su grupo frente a grampositivos y su pico sérico es lo suficientemente alto como para obtener un buen índice terapéutico frente a estos microorganismos. Frente a bacterias gramnegativas también aumenta la potencia debido a la presencia en la posición 7 del grupo metil-piperacínico.¹⁰⁵

Por sus propiedades farmacocinéticas, pueden usarse para tratamiento de infecciones sistémicas. Se ha demostrado que la velocidad de absorción de levofloxacino es rápida, alcanzándose las concentraciones máximas, aproximadamente 1 –2 horas después de la administración oral del fármaco. Luego de la administración oral e intravenoso de levofloxacino, se elimina en forma relativamente lenta del plasma ($t_{1/2}$: 6 a 8 hrs.). El aclaramiento renal es de 200 ml/min independiente de la dosis. La excreción es principalmente por vía renal (>85% de la dosis administrada); principalmente por filtración glomerular y secreción tubular.

6.1.2.8.7. Gatifloxacino

Gatifloxacino es una quinolona de cuarta generación. Junto a Moxifloxacino es efectiva frente a micobacterias oculares con *M.fortuitum* y *M. chelonae*.

Tiene una buena solubilidad administrado por vía sistémica, adquiriendo buenos niveles intravítreos

Gatifloxacino al 0,3% en administración tópica no alcanza concentraciones terapéuticas en humor vítreo frente a endoftalmitis postquirúrgicas, pero administrado como profilaxis en la cirugía de la catarata alcanza la CMI en humor acuoso frente a la mayoría de los patógenos causantes de endoftalmitis. Tanto gatifloxacino como moxifloxacino tópico tienen una penetración mayor en humor acuoso que ciprofloxacino.⁷⁰

6.2. Otras sustancias no antibióticas

Ácido bórico

Compuesto químico, ligeramente ácido. Es usado como antiséptico, como preventivo de las posibles contaminaciones por gérmenes patógenos.¹⁰⁶

Metionina

Es uno de los aminoácidos esenciales que forman las proteínas de los seres vivos. Es uno de los principales agentes metilantes del organismo.¹⁰⁷

Retinol

El ojo necesita una provisión continua de vitamina A (retinol). Aunque se ha estimado que la cantidad de vitamina A que se encuentra en el ojo es inferior al 0.01% del total de la vitamina A del cuerpo humano, esta cantidad se encuentra en la retina, en donde es esencial para la visión.¹⁰⁸

Nafazolina

Simpaticomimético utilizado como descongestivo en el alivio temporal sintomático de la irritación, enrojecimiento y congestión oculares. Blefaritis. Conjuntivitis de distintas etiologías. Restablece la fisiología ocular debido a su acción vasoconstrictora. Esta contraindicada en el glaucoma de ángulo estrecho.¹⁰⁹

Zinc

El zinc es un elemento químico esencial para el ser humano. Su deficiencia perjudica al sistema inmunitario, y entre otras alteraciones puede ocasionar lesiones oculares. Se emplea en afecciones oculares en forma de sulfato de zinc. No está comercializado en España.¹¹⁰

Azul de metileno

Compuesto químico heterocíclico aromático con fórmula molecular: C₁₆H₁₈ClN₃S. Empleándose principalmente como antiséptico.¹¹¹

Povidona yodada

Presenta actividad antimicrobiana de amplio espectro cuando se utiliza para preparar el campo quirúrgico y para lavar la superficie periocular. Es el único fármaco demostrado con actividad profiláctica para evitar la endoftalmitis postquirúrgica. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al yodo, su aplicación directa, sin diluir, en el ojo puede lesionar el epitelio corneal.⁶⁹

Oxido amarillo de mercurio

Se emplea como antiséptico ocular en blefaritis, conjuntivitis, queratitis. .¹¹¹

7. FARMACOLOGÍA DE LOS ANTIMICROBIANOS

El tratamiento empírico de las infecciones adquiridas en la comunidad se basa en la utilización de antibióticos. Cuando se quiere evaluar la eficacia terapéutica de esos agentes antimicrobianos es necesario incluir en consideración la farmacodinamia.

El desarrollo de la farmacodinamia surgió a principios de los años 80 como instrumento de predicción terapéutica de un antimicrobiano frente al incremento constante de las resistencias¹¹², permitiendo el desarrollo de nuevos fármacos y sus respectivas formulaciones, con el fin de establecer las bases para la correcta adecuación de las concentraciones de las dosis y sus intervalos de dosificación.

El conocimiento de estas variables farmacodinámicas para los antimicrobianos permite la optimización de los esquemas de dosificación y la comparación de estas variables entre los distintos agentes antimicrobianos. La farmacología de los agentes antimicrobianos puede dividirse en dos componentes: parámetros farmacocinéticos, y parámetros farmacodinámicos (PK/PD).

Los parámetros farmacocinéticos están determinados por una serie de procesos que describen la circulación del fármaco por el organismo e incluyen la administración del fármaco, su absorción, distribución (de la sangre a los líquidos intersticiales y al interior de los distintos tejidos), metabolismo, hasta su eliminación¹¹³. El estudiar estas características farmacocinéticas va a determinar la vía de administración, dosificación, así como el ajuste de ambas, según las vías de eliminación del agente antimicrobiano.

Por lo tanto, conlleva el estudio de la curva de la concentración sérica del fármaco respecto al tiempo tras su administración y el desarrollo de modelos matemáticos para predecir tales concentraciones¹¹⁴.

Por otro lado, la farmacodinamia determina el efecto farmacológico y toxicológico¹¹³ estudiando la relación entre la concentración del antibiótico en el tiempo y sus efectos, con el fin de evaluar el efecto terapéutico.

Existen diversos parámetros PK/PD de importancia en el tratamiento antimicrobiano para considerar el efecto de un antibiótico sobre las bacterias.

7.1. Parámetros farmacocinéticos

Estos parámetros permiten determinar los regímenes de dosificación más adecuados del fármaco. Son los siguientes:

Concentración máxima (C_{max}): máxima concentración obtenida después de la administración de una determinada dosis.

Biodisponibilidad (F): cantidad total de antibiótico que se absorbe y alcanza la circulación sistémica de forma inalterada¹¹⁵.

Área bajo la curva (AUC): área limitada por la curva de concentración de un antibiótico a lo largo del tiempo.

Volumen de distribución (Vd): volumen en el cual la cantidad administrada de fármaco necesitaría estar uniformemente distribuida para que haya una concentración similar.

Semivida plasmática ($t_{1/2}$): Tiempo en que se elimina un 50% de la dosis administrada.

Aclaramiento (Cl): es el resultado de dividir la tasa de eliminación en relación a la concentración plasmática.

Eliminación

Los procesos que describen la circulación del fármaco por el organismo son los siguientes:

La absorción se produce cuando el antibiótico se administra por otras vías diferentes a la intravenosa o en compartimentos acuosos fisiológicos, como en el LCR (líquido cefalorraquídeo), como la vía intramuscular, subcutánea, oral o rectal.

Esta absorción depende del propio fármaco (hidrosolubles o lipófilos), de los mecanismos fisiológicos y la situación del paciente. Así, es importante conocer la biodisponibilidad y la variabilidad en la absorción digestiva para los antimicrobianos que se administren por vía oral.

La distribución es un proceso por el cual el fármaco pasa desde el compartimento vascular a diferentes órganos y tejidos. Depende del propio fármaco (peso molecular, unión a proteínas, hidrofilia o lipofilia), como de su dosificación y de la situación del paciente.

En este caso es necesario disponer de determinados parámetros farmacocinéticos como son la concentración máxima (C_{max}) después de la administración de una determinada dosis, el tiempo requerido para alcanzar el pico sérico (T_{max}) y la semivida plasmática o vida media ($t_{1/2}$). Pero también es importante conocer el área bajo la curva (AUC), es decir las concentraciones plasmáticas en relación al tiempo, que depende no sólo de la dosis sino también de la vía de administración, así como de otros factores que influyen en la distribución de los fármacos, como puede ser la tasa de unión a proteínas.

El metabolismo puede producir transformaciones del medicamento (reacción fase I) produciéndose la activación, inactivación o conversión en otra sustancia con mayor, menor o igual actividad del compuesto original, o puede conjugarse con otras moléculas del huésped (reacción fase II) generalmente se produce la inactivación del compuesto facilitándose su eliminación¹¹⁵. Algunos antibióticos son metabolizados en el hígado, otros no sufren ninguna alteración y son eliminados prácticamente inalterados por vía renal.

La eliminación puede llevarse a cabo mediante una cinética de orden cero, que implica una eliminación constante, independientemente de su concentración, o una cinética de primer orden, donde la tasa de eliminación es proporcional a la concentración plasmática y está cambiando continuamente.

7.2. Parámetros farmacodinámicos

Los antibióticos se pueden clasificar de acuerdo a la actividad y duración del efecto bactericida que presenten en:

Fármacos concentración-dependientes: son aquellos antibióticos cuya eficacia se correlaciona con las concentraciones séricas produciendo un efecto persistente o prolongado. Cuanto mayor es la concentración mayor es el efecto bactericida. En este grupo se engloban los aminoglucósidos y las quinolonas.

Fármacos tiempo-dependientes: aquellos antibióticos cuya eficacia se correlaciona con el tiempo en que sus concentraciones superan la concentración mínima inhibitoria (CMI). Precisan concentraciones mantenidas en el tiempo, ligeramente superiores a la CMI. En este grupo se encuentran los betalactámicos, eritromicina, clindamicina, azitromicina, telitromicina, tetraciclinas, gluco péptidos, quinupristina/dalfopristina y linezolid.

La farmacodinamia estudia la interacción del fármaco con su diana y las células huésped. Los parámetros farmacodinámicos permiten predecir la eficacia terapéutica de los fármacos. **(FIGURA 2)**

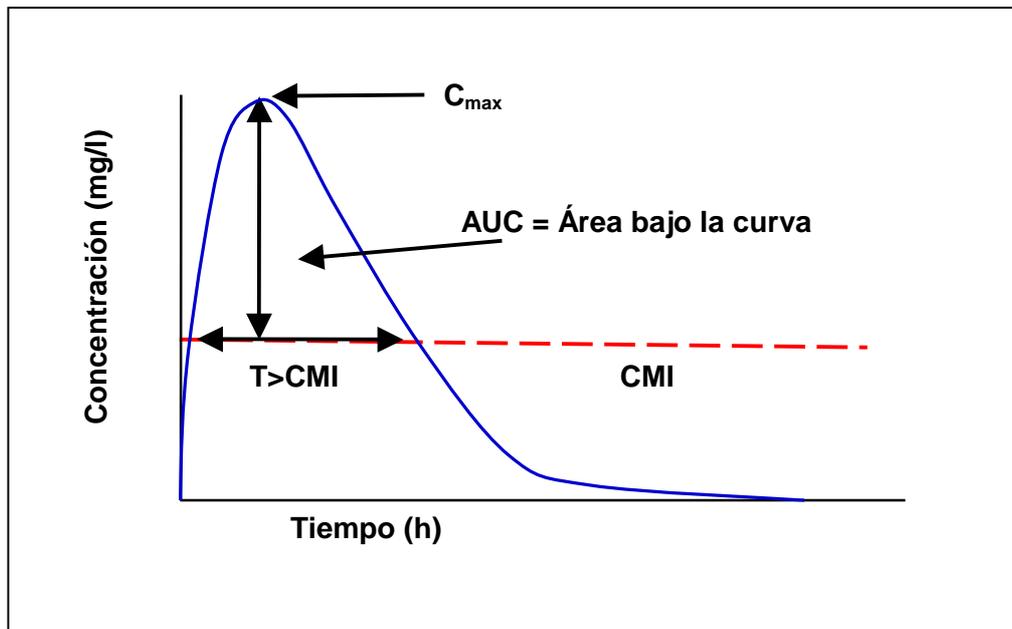


FIGURA 2. Representación gráfica de los parámetros PK/PD.

Por lo tanto se pueden establecer tres grupos de antibióticos dependiendo del índice farmacodinámico que mejor exprese sus efectos¹¹⁶. Estos grupos son los siguientes:

1.- Cociente inhibitorio (C_{max}/CMI): es el porcentaje de la concentración sérica máxima del antibiótico que se encuentra por encima de la concentración mínima inhibitoria. Este parámetro predice la eficacia terapéutica de los antibióticos considerados concentración dependientes (por ejemplo fluoroquinolonas, aminoglucósidos). Presentan un perfil de actividad clínica mayor cuando se administran en dosis elevadas y únicas, con independencia del intervalo de administración. Se consigue una tasa óptima de eficacia cuando el cociente C_{max}/CMI alcanza valores entre 8 y 10 e incluso superiores, ya que se consigue mayor actividad bactericida y un menor riesgo de selección de mutantes resistentes^{115, 117}.

2.- Área bajo la curva dividido por la CMI del microorganismo (AUC/CMI) generalmente en un periodo de 24 h. Este parámetro es el que más se correlaciona con la eficacia de los antibióticos concentración dependientes (fluoroquinolonas¹¹⁸, aminoglucósidos, azitromicina, tetraciclinas). Presentan un perfil de distribución muy elevado y sus concentraciones plasmáticas son reducidas. En este caso las tasas por encima de 100 se asocian a una mayor eficacia terapéutica y a un riesgo bajo de selección de mutantes resistentes¹¹⁵.

3.- El tiempo sobre la CMI (T>CMI): porcentaje acumulativo de tiempo en que la concentración del antibiótico se encuentra por encima de la CMI. Este parámetro predice la eficacia de los antibióticos tiempo dependientes [betalactámicos, macrólidos (excepto azitromicina), clindamicina y oxazolidinonas]. Se considera que el antibiótico puede ser eficaz cuando el valor de T>CMI se sitúe en el 40% o más del intervalo de dosificación¹¹³.

8. FARMACOCINÉTICA OCULAR

La eficacia del tratamiento antimicrobiano depende de la sensibilidad del microorganismo, de la penetración de la molécula y del mantenimiento de las concentraciones adecuadas en el lugar de la infección¹¹⁹.

La eficacia de un antimicrobiano instilado en el ojo va a estar relacionada con la farmacocinética del medicamento en el fondo de saco conjuntival, la permeabilidad de la córnea y la velocidad de eliminación del medicamento en el ojo.

El volumen máximo que se puede administrar en el saco conjuntival es de 30 μ l. Una gota de colirio contiene de 40 a 60 μ l, el exceso de formulación se

elimina, disminuyendo la biodisponibilidad del producto. En el caso que se desee aumentar la cantidad de fármaco en contacto con la cornea, es más eficaz aumentar la concentración del mismo y no el volumen de la gota. ⁷⁰

El estado de la cornea es fundamental en la penetración de los fármacos administrados por vía tópica. Mientras que las lágrimas basales fluyen de manera continua sobre la superficie corneal, las lágrimas reflejas se segregan por diferentes estímulos, como puede ser la instilación de una solución, produciendo por tanto una dilución de las sustancias activas y una disminución de la biodisponibilidad. A parte de esta pérdida, hay que añadir el normal drenaje de la solución instilada hacia el conducto nasolagrimal, desembocando en el meato inferior y pasando a la circulación sistémica y rinofaringe, produciéndose la llamada absorción no productiva.

Las medicaciones oftálmicas aplicadas por vía tópica se absorben fácilmente por las mucosas del ojo y la nasofaringe, además de la absorción a través del iris y el cuerpo ciliar. Por lo general, su absorción sistémica es indeseable aunque natural, ya que es resultado del drenaje nasolacrimal¹²⁰, no siendo metabolizados estos fármacos por el hígado¹²¹. Por tanto, la toxicidad de estos fármacos puede ser mayor de lo esperado en relación con la dosis tópica total, por lo que se recomienda el uso de técnicas que disminuyan su absorción sistémica, como puede ser la compresión de las vías lagrimales durante unos minutos tras su administración¹²². Sin embargo la toxicidad local de los fármacos tópicos es mas frecuente que la toxicidad sistémica⁶⁹.

Los fármacos tópicos que se absorben a través de la mucosa nasal pueden alcanzar concentraciones significativas en sangre. Una o dos gotas de un fármaco tópico pueden proporcionar una dosis sistémica significativa de este fármaco⁶⁹.

8.1. Penetración de antimicrobianos en el ojo

La capacidad de un fármaco para penetrar en el globo ocular depende de sus características fisicoquímicas y de la vía de administración. La mayoría penetran a través de los fluidos extracelulares, plasma y lágrimas, por difusión simple⁴⁶.

La permeabilidad del globo ocular viene dada por dos tipos de barreras: la córnea, importante por vía tópica, y las barreras hematooculares (hemato-acuosa y hemato-retiniana) que afectan a la distribución ocular de antimicrobianos sistémicos.

El epitelio corneal es la capa primordial y más restrictiva para la penetración de los antimicrobianos, al ser su composición rica en lípidos permite un mejor paso a los antimicrobianos liposolubles que hidrosolubles y se comporta como un reservorio para los antimicrobianos liposolubles. Si el epitelio no está intacto, por ejemplo ante una abrasión corneal, o una úlcera infecciosa, o si se encuentra inflamado como ocurre en las queratitis se eleva la penetración intraocular del antimicrobiano¹²³.

A la conjuntiva se le aplican consideraciones similares. Se piensa que la permeabilidad de la conjuntiva a las pequeñas moléculas hidrosolubles es 20 veces mayor que la de la córnea⁶⁹.

La barrera hemato-acuosa inhibe la entrada de antimicrobianos hidrofílicos desde el cuerpo ciliar hacia el humor acuoso. Mientras que la barrera hemato-retiniana limita la penetración de sustancias no lipofílicas desde la circulación general hasta el humor vítreo.

8.2. Vías de administración

Las vías de administración utilizadas en el tratamiento de las infecciones del globo ocular dependerán de la localización anatómica de la infección ya que determina en gran parte la concentración de antimicrobiano en un determinado lugar. Cada una tiene indicaciones precisas, aunque en muchas ocasiones son complementarias. La elección de la vía de administración requiere un adecuado conocimiento de la farmacocinética de los antimicrobianos en el globo ocular¹²⁴.

Dentro de estas vías se encuentran:

1. La aplicación tópica
2. La inyección periocular
3. La inyección intraocular
4. La vía sistémica

1.- Vía tópica. Entre los factores que afectan a la penetración y disponibilidad de los antimicrobianos aplicados tópicamente se encuentran: la mecánica del flujo lagrimal, la dispersión dentro del ojo, el estado del epitelio corneal, el grado de inflamación ocular, la unión del fármaco activo a las proteínas de la lágrima, la formulación, la concentración y solubilidad en el vehículo de administración, el patrón de dosificación y las propiedades fisicoquímicas del antimicrobiano¹²⁴.

Esta vía de administración aumenta al máximo la concentración en el segmento anterior a la vez que reduce al mínimo la toxicidad sistémica⁶⁹.

- Colirios: presentación farmacológica líquida en forma de suspensiones o soluciones acuosas u oleosas y son instiladas en forma de gotas en el fondo del saco conjuntival¹²⁵. Debemos tener en cuenta que al administrar un antimicrobiano en forma de colirio se produce una dilución del mismo por la lágrima, disminuyendo su tiempo de acción a unos 30 minutos por lo que hay que aplicarlos con mayor frecuencia que otras presentaciones¹²⁴. Además un 50% del medicamento administrado se pierde en parte a través del sistema de drenaje lagrimal, por acción del parpadeo, absorción a través de la circulación conjuntival, evaporación o unión a las proteínas de las lágrimas¹²⁴. Además, el volumen de la gota no puede ser superior a 30 µl por existir un problema de espacio físico¹²⁴. Entre las ventajas de uso hay que destacar que no interfiere en la visión y son de fácil aplicación. Como inconveniente es muy fácil la contaminación del envase al aplicarlo.
- Pomadas: de consistencia semisólida, contienen el fármaco en una base grasa (vaselina y aceite mineral). Se aplican en el saco conjuntival o en el margen de los párpados. La administración en forma de pomadas o ungüentos ofrece una mejor biodisponibilidad, prolongan la duración de la acción del medicamento al aumentar el tiempo de contacto, lo que conlleva una elevación en la concentración tanto en los tejidos externos como en las capas medias e internas y disminuye la dilución y el drenaje lagrimal^{121,124}. Pero como inconvenientes presenta la cristalización en la

base del ungüento de los antimicrobianos hidrofílicos dificultando su liberación, además impide la absorción de colirios administrados concomitantemente y puede interferir con la función visual al enturbiar la película lacrimal con gotitas de grasa¹²⁴. Están indicadas para anestesia, infecciones y/o procesos inflamatorios¹²⁶.

- El empleo de lentes de contacto terapéuticas hechas de polímero de plástico o de colágeno además de actuar como aislantes corneales, sirven de reservorio del antimicrobiano y pueden alcanzar altas concentraciones en la córnea. Como inconveniente están los problemas de la tolerabilidad. Están indicados fundamentalmente cuando se dude del cumplimiento terapéutico,¹²⁴ ya que se disminuye la frecuencia de administración del colirio, pero sin embargo también disminuyen la eliminación de material mucopurulento y acompañan a enzimas destructivas de la superficie corneal⁴⁸.
- Escudos corneales de colágeno¹²⁵. El tejido escleral porcino se extrae y se moldea para formar escudos similares a lentes de contacto que son útiles como sistema de administración para prolongar el contacto entre un fármaco y la córnea. Los fármacos se pueden incorporar a la matriz de colágeno durante el proceso de fabricación, se pueden adsorber al escudo durante la rehidratación o se pueden aplicar por vía tópica cuando el escudo está en el ojo. Como el escudo se disuelve en 12, 24 o 72 horas, el fármaco se libera gradualmente hacia la película lagrimal y se mantienen concentraciones elevadas en la superficie corneal y en el fondo de saco conjuntival.

Los escudos se han utilizado para el tratamiento precoz de queratitis bacteriana, así como para la profilaxis antibiótica. A pesar de estos efectos terapéuticos beneficiosos que proporcionan, los escudos de colágeno son muy incómodos y se toleran mal.

- Gotas reforzadas mediante las cuales se administra mayor cantidad del preparado que en las presentaciones disponibles comercialmente, gracias a la creación de un gradiente de concentración entre la película lagrimal y el epitelio corneal. Se aconseja la administración secuencial de las gotas en periodos de 5 a 10 minutos, para evitar la posible aparición de fenómenos tóxicos¹²⁴.
- Irrigaciones: utilizados para baños oculares con el fin de lavar el saco conjuntival¹²⁷ en casos de infección, inflamación, extracción de cuerpos extraños o como medio de aplicación de calor o frío.

La administración tópica es adecuada tanto en el tratamiento de las infecciones del ojo externo (conjuntivitis, queratitis), como en aquellas infecciones intraoculares en las que se encuentran afectadas al mismo tiempo la parte externa del ojo y los anejos.

Los antibióticos disponibles para utilización tópica se detallan en la **TABLA 5**.

Antibióticos disponibles para administración tópica	
Clortetraciclina	Levofloxacino
Oxitetraciclina	Moxifloxacino
Gentamicina	Rifamicina
Tobramicina	Eritromicina
Cloranfenicol	Ácido fusídico
Ciprofloxacino	Bacitracina
Norfloxacino	Trimetroprima + polimixina B
Lomefloxacino	Gramicidina + polimixina B + neomicina
Ofloxacino	Azitromicina

TABLA 5.- Antibióticos disponibles para la administración tópica

El principal efecto secundario de la administración tópica es el fenómeno de hipersensibilidad y de toxicidad directa del antimicrobiano, o de los conservantes y vehículos utilizados en la formulación.

2.- Inyección periocular. Puede administrarse por vía subconjuntival o retrobulbar. La administración de antimicrobianos subconjuntivales es discutida, la utilización de esta vía evita la barrera epitelial corneal, obteniendo concentraciones muy elevadas del antibiótico en la esclera y la córnea. Sin embargo tiene el inconveniente de mantener durante poco tiempo niveles terapéuticos, alcanzando niveles subterapéuticos a las 9 horas⁴⁸. En el vítreo las concentraciones son muy bajas debido a la función de barrera del epitelio pigmentario de la retina.

Esta vía está recomendada cuando no es posible una administración tópica frecuente, cuando no se dispone de gotas reforzadas o para iniciar el tratamiento cuando se va a retrasar la administración tópica⁴⁸.

Suele utilizarse para el tratamiento de procesos graves que afectan a la cámara anterior. Y como complemento de otras vías para procesos que afectan a las cámaras posterior o vítrea¹²⁴.

Entre los efectos indeseables están las molestias y lesiones en el lugar de la inyección. Se han descrito infartos oculares tras la inyección periorcular de aminoglucosidos¹²⁴.

3.- Inyección intraocular. La inyección intraocular de fármacos suministra instantáneamente concentraciones eficaces en el punto a tratar. Hay dos tipos de inyecciones intraoculares: inyecciones intracamerales en la cámara anterior y las inyecciones intravítreas en la cavidad vítrea. Los antibióticos intracamerales se han utilizado tanto en el líquido de irrigación durante la cirugía, como en la cámara anterior al finalizarla misma, aunque sigue habiendo controversias sobre esta práctica. La administración intravítrea consiste en la introducción directa del antimicrobiano en la cavidad vítrea y quizá sea la única vía válida para obtener concentraciones adecuadas y conocidas en el humor vítreo. En éste la carga bacteriana es alta, por lo que se precisan elevadas concentraciones de antimicrobiano para erradicar a las bacterias. En los años 90 del siglo XX se utilizaron fármacos antivirales para el tratamiento de la retinitis por Citomegalovirus en pacientes con sida en forma de inyecciones intraoculares con el fin de reducir la toxicidad sistémica y renal que su utilización sistémica

conlleva¹²⁵. Pero, al ser una técnica agresiva, conlleva un riesgo de traumatismo ocular e infecciones yatrógenas asociadas.

El fármaco es eliminado por dos vías: una anterior a través del cristalino hacia la cámara anterior por el canal de Schlemm y otra posterior a través de la retina, mediante un proceso de transporte activo. Las penicilinas y la clindamicina se eliminan activamente por vía posterior o ruta retinal, mientras que los aminoglucósidos y la vancomicina lo hacen pasivamente por vía anterior¹²⁴.

4.- Administración sistémica. Está indicada esencialmente en el tratamiento de la celulitis orbitaria y preseptal, en las infecciones del sistema lagrimal (canaliculitis, dacriocistitis), endoftalmitis y en infecciones producidas por *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas* sp. *Haemophilus influenzae* y *Chlamydia* sp. debido a la afectación orgánica general que originan estas infecciones¹²⁴.

La administración sistémica puede realizarse por vía oral, inyecciones intravenosas e inyecciones intramusculares.

Por vía sistémica los antimicrobianos se encuentran con las barreras hemato-oculares, y su nivel de penetración es pobre¹²⁸, no alcanzándose concentraciones adecuadas en córnea, humor acuoso y humor vítreo.

Las concentraciones alcanzadas en el humor acuoso pueden darnos una estimación del mínimo nivel presente en la córnea después de la administración sistémica¹²⁹.

No se recomienda la administración de antibióticos sistémicos de forma rutinaria para tratar las úlceras corneales infectadas⁴⁸.

Únicamente se ha demostrado que penetren en el humor vítreo el imipenem, la ceftriaxona y las quinolonas¹²⁴.

8.3. Concentración en diferentes tejidos y estructuras

La concentración va a depender de la vía de administración utilizada y de las propiedades fisicoquímicas de cada antimicrobiano.

El mantenimiento de unas concentraciones adecuadas en el ojo es difícil, no solo por la dificultad de penetración sino también por la existencia de un sistema de transporte activo que elimina moléculas aniónicas fundamentalmente penicilinas fuera del ojo¹³².

9. EFECTOS DE LAS CONCENTRACIONES DE ANTIMICROBIANOS SOBRE LAS BACTERIAS

9.1. Definiciones

1.- Concentración Mínima Inhibitoria (CMI).- Es la menor concentración del antimicrobiano capaz de inhibir el crecimiento visible del microorganismo, por tanto un concepto bacteriostático, es decir, inhibición o detención del desarrollo bacteriano^{133, 134}.

2.- Concentración Mínima Bactericida (CMB).- Es la menor concentración del antibacteriano capaz de producir la muerte del microorganismo, es, por consiguiente, un término de bacteriolisis que implica no sólo la suspensión del crecimiento, sino la destrucción de la bacteria^{133, 134}.

3.- Concentración Mínima Antibiótica (CMA).- Es la menor concentración del antimicrobiano capaz de producir *in vitro* alteraciones morfológicas y/o estructurales en una bacteria. Se denominan concentraciones subinhibitoria por ser concentraciones inferiores a la CMI.

Por tanto el rango de la acción antimicrobiana va desde la producción de pequeñas alteraciones morfológicas (CMA) a la inhibición del crecimiento y multiplicación (CMI) y finalmente a la muerte bacteriana (CMB)^{133,134}.

Los antimicrobianos, según su concentración y el sitio de infección, pueden afectar tanto los microorganismos (susceptibilidad o no a la fagocitosis) como las propiedades del propio huésped (modificando la eficacia de sus mecanismos de defensa) y se observan muchos de estos efectos con niveles subinhibitorios¹³³. Como consecuencia de ello, en el tratamiento antibacteriano de un proceso infeccioso, no se puede limitar solamente a considerar la concentración mínima inhibitoria sino que, además, se debe considerar el efecto del mismo a concentraciones subinhibitorias sobre la relación huésped-bacteria^{134, 135}.

9.2. Efectos sobre la bacteria

En diferentes estudios se muestra como a concentraciones subinhibitoria, los antibióticos activos sobre la pared bacteriana, como los betalactámicos, se unen a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) a la cual tiene más afinidad, mientras que a concentraciones iguales o superiores a la CMI, este antibacteriano se une a todas aquellas PBPs a las cuales tiene mayor o menor afinidad¹³⁴. La

exposición de estafilococos a concentraciones subinhibitorias de penicilina induce la formación de septos más finos con pared celular normal¹³³⁻¹³⁸.

Los efectos de la exposición de concentraciones subinhibitorias de antimicrobianos no activos frente a la pared bacteriana, produce cambios estructurales diferentes de los betalactámicos. Se ha visto como la incubación de *Staphylococcus aureus* con cloranfenicol o tetraciclina resulta en una membrana celular 3 a 4 veces más fina¹³⁹.

9.3. Efectos sobre la virulencia bacteriana

La virulencia es un fenómeno muy complejo que resulta de las interacciones entre las bacterias y el huésped¹⁴⁰.

Se puede definir como la competencia que presenta un agente infeccioso para producir efectos patológicos ,por ejemplo, capacidad de invadir los tejidos del huésped o cómo la mínima masa bacteriana capaz de hacer daño al huésped; cuanto más pequeño sea este inóculo, mas grande será la virulencia^{134,141,142}.

Diferentes factores contribuyen a la virulencia bacteriana, como morfología, rapidez de crecimiento y multiplicación, productos bioquímicos del metabolismo, algunos componentes de la superficie y productos de la muerte bacteriana.

Los antimicrobianos a concentraciones iguales a la CMB o a la CMI afectan la virulencia bacteriana de ahí que estas concentraciones destruyan a las bacterias o inhiban su crecimiento. Las concentraciones subinhibitorias de antimicrobianos son capaces de producir cambios en las propiedades bacterianas como la adherencia, resistencia a los factores de la inmunodefensa, proliferación

local, perjuicio de los tejidos, invasión y diseminación bacteriana, afectando por tanto de una u otra manera la virulencia bacteriana.

Se ha demostrado que concentraciones subinhibitorias de antibióticos alteran las propiedades de la superficie de algunas bacterias. Esto se ha interpretado por distintos investigadores como una posible interferencia en la adherencia de algunas bacterias con poder patogénico a tejidos de huéspedes susceptibles de ser infectados¹⁴³.

Los efectos de concentraciones subinhibitorias de antimicrobianos sobre la adherencia bacteriana dependen de muchos factores entre ellos el antimicrobiano y su mecanismo de acción, las fuerzas electrostáticas y la hidrofobicidad bacteriana¹³⁶⁻¹³⁹.

10. RESISTENCIAS

La introducción de la penicilina en la práctica médica y el posterior desarrollo en terapéutica de nuevas moléculas con actividad antibiótica creó la falsa ilusión de que el total control de las infecciones bacterianas podría llegar a alcanzarse. Características específicas de determinadas bacterias impiden que puedan ser dañadas por ciertos principios activos, es la denominada resistencia intrínseca. Sin embargo, la resistencia a antibióticos más importante es la resistencia adquirida, mediante la cual una bacteria previamente sensible a un antibiótico puede obtener o desarrollar mecanismos adaptativos que le permitan sobrevivir en su presencia¹⁴⁴.

La presencia de un consumo masivo desde hace 70 años a nivel mundial de forma mantenida o incrementada con un control deficiente o inexistente

conlleva la selección de resistencias las cuales se detectaron hacia los años 40 del siglo pasado. Problema prioritario para la OMS dado el aumento de las mismas de forma descontrolada y generalizada.

España es uno de los países europeos más afectados por la resistencia a antibióticos. La resistencia a antibióticos en Europa presenta un claro patrón norte-sur con unas prevalencias que, en general, son mucho más elevadas en los países mediterráneos que en los nórdicos o centroeuropeos¹⁴⁴.

La prescripción de antibióticos está sujeta a una gran incertidumbre ya que en la mayoría de los casos se realiza de forma empírica, y el médico no sólo debe diagnosticar correctamente, si no que además debe valorar cuál es el agente causal más probable y su susceptibilidad a antibióticos¹⁴⁴. Así podríamos poner por ejemplo que tratar un proceso vírico respiratorio con un antibiótico carece de utilidad y somete al paciente a riesgos innecesarios, (reacciones alérgicas y otros efectos adversos). Además, el impacto ecológico sobre la flora respiratoria e intestinal es considerable, ya que el antibiótico eliminará la población mayoritaria de bacterias sensibles y favorecerá el crecimiento de la población bacteriana resistente y su posible diseminación posterior. Así pues la acción de los antibióticos puede afectar no sólo al individuo que los toma sino también a su familia, a la comunidad y a la sociedad en su conjunto.

La resistencia de las bacterias patógenas ha dejado de ser una curiosidad científica para constituir un grave problema sociosanitario. Afecta a poblaciones, de hospitalizados y/o de la comunidad, está condicionada por las poblaciones bacterianas, relaciones entre especies, etc. La resistencia es un carácter con soporte físico, el gen, que tiene un origen y se transmite¹⁴⁵.

El conocimiento de resistencia a los antibióticos es esencial para establecer la conducta empírica terapéutica que es la más habitual en las infecciones por los citados microorganismos. El médico asume el riesgo de fracaso en función de las CMI50, CMI90 y por tanto de la frecuencia de resistencia de los aislados en su entorno. Además aquellos antibióticos para los que las resistencias es alta o avanza rápidamente, debe ser descartada para el uso empírico, reduciéndose de forma alarmante el arsenal terapéutico especialmente si se tiene en cuenta el efecto de clase¹⁴⁵.

Según la OMS anualmente se consumen en el mundo más de 28 mil toneladas, que equivaldrían a unas 77 toneladas diarias. Esto conlleva a un aumento de resistencias hacia la mayoría de los antibióticos en el que se encuentran implicados casi todos los agentes patógenos bacterianos y que ocasionan un porcentaje elevado de fracasos en el tratamiento.

Las resistencias podrían medirse teniendo en cuenta parámetros farmacocinéticos como los puntos de corte o la evolución de la CMI, los fracasos terapéuticos, el coste biológico y la tasa de mutaciones espontáneas en genes constitutivos de las bacterias, como por ejemplo la resistencia al grupo de las fluoroquinolonas o los que se derivan de la adquisición de material genético extraño a la bacteria y que le confiere alguna capacidad que le permite sobrevivir al antibiótico.

El amplio uso, mal uso y abuso de los antibióticos, no solamente en el tratamiento y la prevención de infecciones bacterianas en el ser humano, sino también en medicina veterinaria, como promotores de crecimiento en la producción animal y en agricultura, han ejercido una inmensa presión de

selección para el surgimiento y la diseminación de los mecanismos de resistencia entre diversas poblaciones bacterianas¹⁴⁶. Se dice que los antibióticos ejercen “presión selectiva” sobre las bacterias porque serán las cepas que adquieran resistencia las que podrán sobrevivir y reproducirse, de modo que aumentará el porcentaje de estos microorganismos, a la par que desaparecen las cepas sensibles.

Una vez adquirida, la resistencia puede diseminarse de dos formas: 1) la dispersión de una misma cepa resistente, o 2) la dispersión de los genes que la generan a través de elementos genéticos móviles como plásmidos, transposones e integrones, que facilitan el intercambio de información intra e interespecie.

Además, las bacterias resistentes pueden acantonarse en determinados reservorios de los cuales puede iniciar su diseminación al resto de la población. Como reservorios pueden actuar los animales de granja, determinados pacientes multitratados con antibióticos, y ciertos centros o unidades como son las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) o los pacientes crónicos.

S. pyogenes ha permanecido a lo largo de los años sensible a la penicilina, mientras que la prevalencia de resistencia de *S. pyogenes* a macrólidos ha aumentado¹⁴⁸. En la década de los 90 se empezaron a detectar incrementos de resistencias a eritromicina en diversos países como Finlandia, Inglaterra, Suecia, Italia, España, etc. aunque con una incidencia variable. Probablemente, el incremento de estas resistencias está relacionado con el aumento registrado en el consumo de macrólidos de vida media larga.

La resistencia a eritromicina en *S. pyogenes* puede ser debida a la modificación de la diana ribosomal por la acción de una enzima metilasa, o la presencia de sistemas de expulsión que evitan la llegada del antibiótico a la diana (mecanismo de eflujo activo).

Este fenotipo de resistencia confiere resistencia cruzada a los macrólidos de 14 (eritromicina, claritromicina, diritromicina, oleandomicina, roxitromicina) y de 15 átomos (azitromicina), pero no a los de 16 átomos (josamicina, espiramicina y midecamicina) ni a clindamicina, antibióticos que podrían utilizarse como alternativa en pacientes alérgicos a betalactámicos en zonas con tasas de resistencias altas a eritromicina.

La tasa de resistencia a quinolonas (ciprofloxacino) para *E. coli* en España es una de las más altas de Europa alcanzando el 19% en 2002, sólo superada por Portugal¹⁴⁸. La aparición de resistencias a quinolonas se produce por el aumento en su consumo, como se demuestra en múltiples estudios científicos, por ejemplo el estudio de casos y controles realizado en Estados Unidos con *P. aeruginosa* en el que se mostró que el único factor de riesgo significativo relacionado con la aparición de resistencia a fluoroquinolonas era el consumo previo de estos antibióticos¹⁴⁸.

Las quinolonas, al igual que otros antibióticos, no sólo ejercen su capacidad selectora de resistencias en el ser humano; su uso de antibióticos en animales, con fines terapéuticos o como promotores de crecimiento, selecciona igualmente resistencias que posteriormente pueden diseminarse al ser humano.

La ecología y la resistencia en la microbiota humana serían fenómenos relacionados, ya que hay algunas pruebas de que la aptitud de las bacterias “fitness” disminuye, al menos a corto plazo, debido a la resistencia¹⁴⁹.

Según algunos autores puede demostrarse que partiendo de bacterias sensibles expuestas a un determinado antibiótico algunas crean un gen de resistencia que al exponerlas de nuevo a otro antibiótico las hace resistentes a ambos antibióticos. Mientras que si la exposición no es tan selectiva se mantiene la sensibilidad.

El efecto de los antibióticos en las poblaciones bacterianas, demuestra que las colonias sensibles predominan tras la exposición de las mismas a antibióticos de amplio espectro tras la retirada de los mismos desapareciendo las cepas resistentes¹⁵⁰.

Las consecuencias derivadas de la resistencia a antibióticos son múltiples. Las infecciones bacterianas son más difíciles de tratar, lo que a su vez puede generar procesos patológicos más largos y graves, periodos de contagio mayores, efectos secundarios más frecuentes (debidos al uso de antibióticos con un rango terapéutico menor, de dosis más altas o de tratamientos más largos) e ingresos hospitalarios más prolongados. Todo ello lleva también implícito un aumento de los costes¹⁴⁴.

Entre las consecuencias se podría hablar de directas e indirectas estas últimas ocasionan los cambios de patrones terapéuticos, la necesidad de nuevas iniciativas, la búsqueda de nuevos antimicrobianos que entre todas eviten la falta de respuesta al antimicrobiano actual. Entre las directas a nivel comunitario el planteamiento es difícil puede obedecer a patrones

epidemiológicos, a nivel hospitalario se establece mas fácilmente la relación causa efecto y en el mundo ganadero nos puede servir como marcadores o indicadores en el futuro.

Existe un flujo continuo de microorganismos entre el hospital y la comunidad, dentro de un mismo país y entre países, como consecuencia de la movilidad interpersonal y de alimentos lo que facilita la diseminación de resistencias. Podemos ver que hay un flujo de resistencias que se establece entre las diferentes especies, podríamos decir que a nivel comunidad saltan cepas resistentes hacia el centro hospitalario de neumococos y *Haemophilus* resistentes a betalactámicos, el primero a la penicilina y el segundo a ampicilina. A su vez el hospital lanza a la comunidad cepas resistentes de *Staphylococcus*, y *Pseudomonas*. Mientras que desde el mundo ganadero se crean resistencias a *E. coli*, *Salmonella*, *Campylobacter* y *Enterococcus* que pasan al colectivo humano.

Aunque se suponía que la reducción en el consumo de cloranfenicol y tetraciclina disminuiría las resistencias con el paso del tiempo, se ha comprobado que la relación no es proporcional requiriendo más tiempo del calculado.

La relación causa-efecto entre el uso de antibióticos y la aparición de resistencias a los mismos, se basa en distintas líneas de evidencia. Aunque dicha relación es compleja y dependiente a su vez de múltiples factores, como ha sido demostrada en numerosos estudios.

Es necesario establecer estrategias locales, nacionales e internacionales que ayuden a combatir eficazmente la resistencia a antibióticos, o al menos

minimizar su impacto. La reducción del consumo innecesario o inapropiado de antibióticos y la vigilancia epidemiológica de la resistencia son algunas de las más importantes¹⁴⁴.

Para hacer frente a las resistencias, todos los agentes implicados deben aunar esfuerzos, principalmente los prescriptores, los farmacéuticos, la administración sanitaria, y la industria farmacéutica. Deben llevarse a cabo acciones estratégicamente diseñadas cuyo impacto debe estar adecuadamente cuantificado en relación a variaciones cuantitativas y cualitativas del consumo, la respuesta clínica de los pacientes y la prevalencia de resistencias¹⁴⁴.

11. CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

El consumo de antimicrobianos puede reflejarse atendiendo al coste económico calculando su peso en toneladas u obtenerlo a partir de los envases dispensados en las oficinas de farmacia con cargo al Sistema Nacional de Salud y expresado en forma de (Dosis por 1000 Habitantes y Día) DHD. La ventaja de la DHD respecto a otras unidades de medida, como por ejemplo el número de envases, es que permite realizar comparaciones en el tiempo y entre países, ya que no se ve influenciada ni por el número de formas farmacéuticas, ni por la concentración del principio activo por envase, ni por la población¹⁴⁴.

La (Dosis Diaria Definida) DDD es una unidad técnica de medida publicada por el WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology¹⁵¹, cuyo valor corresponde a la dosis media diaria de mantenimiento de un fármaco

para su indicación principal por una vía de administración determinada en adultos.

11.1. Consumo a nivel mundial

Si estudiamos el consumo de antibióticos a nivel mundial y tenemos en cuenta que la industria farmacéutica es un negocio, no nos puede extrañar que el mayor consumo de antibióticos se produzca en los países desarrollados alcanzando el 70% del consumo¹⁵².

Si estudiamos el consumo de antibióticos en la Unión Europea (UE), donde se supone que hay unas directrices comunes sobre política sanitaria vemos importantes diferencias entre países del norte y del sur, como se demuestra en los trabajos llevados a cabo por Cars y colaboradores en 1997 sobre consumo extrahospitalario de antibióticos en 15 países de la U.E¹⁵³, encontrando una zona de bajo consumo: en la que se incluyen países del norte y centro Europa como Holanda (8,9 DHD), Dinamarca (11,3 DHD), Suecia (13,5 DHD) y Alemania (13,6 DHD). Y una zona de alto consumo: incluye principalmente países de la cuenca mediterránea como Francia (36,5 DHD), España (32,4 DHD), Portugal (28,8 DHD) y Bélgica (26,7 DHD).

Estas mismas diferencias vuelve a mostrarlas Goossens y colaboradores¹⁵⁴ al realizar un estudio durante el periodo 1.997-2.002, sobre el consumo de antimicrobianos extrahospitalarios en 26 países de la U.E. Francia sigue presentando el consumo más alto con 32,2 DHD y Holanda el más bajo con 10 DHD. El consumo medio europeo ascendió durante ese periodo a 20 DHD¹⁵⁵.

El estudio realizado por Patrick¹⁵⁶ durante el periodo 1.995-2.000, afirma que el consumo de antimicrobianos en el año 2.000 en Dinamarca ascendía a 12,3 DHD frente a las 17,9 DHD de la Columbia Británica (Canadá), lugares con similar esperanza de vida e incidencia de enfermedades infecciosas. Goossens y colaboradores¹⁵⁷ realizaron en 2.004 el estudio comparativo entre el consumo en EE.UU. y los países de la U.E., siendo el consumo del país americano, con 22,92 DHD, mayor que la media del consumo europeo (19,04 DHD). Aunque en Grecia, Francia e Italia el consumo fue mayor que el uso medio norteamericano.

11.2. Consumo en España

España es uno de los países occidentales con mayor consumo de antibióticos por habitante^{158, 159, 160,161}, siendo estos los medicamentos más usados tras los analgésicos^{159, 162}, lo que supone el 10% del consumo total de fármacos¹⁵⁹.

El 90% de la población española consume antibióticos por lo menos una vez al año^{162, 163}. El 92% de las prescripciones de antibióticos son extrahospitalarias¹⁶⁴. La mitad de los pacientes adultos que consultan por patología infecciosa reciben un antibiótico en su tratamiento, en pediatría la cifra es mayor del 50%¹⁵⁹. En el estudio multicéntrico realizado durante 1998 en 65 hospitales españoles por el Grupo para la Infección en Urgencias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias¹⁶⁵, de los 36.252 pacientes atendidos por algún proceso infeccioso, el 9,3% estaba ya siguiendo un tratamiento antibiótico, y de estos, el 8,5% combinaba más de un antimicrobiano. El consumo de antibióticos extrahospitalario en España en

1995 alcanzó un máximo, con 22,1 dosis diaria definida (DDD) por 1.000 habitantes y día (DHD). A partir de ese momento disminuyó hasta las 18 DHD que se contabilizaron en 2001. A partir de esa fecha se ha registrado un aumento del consumo llegando en el año 2005 a 19,3 DHD.¹⁴⁴ Durante 2006, el consumo medio de antimicrobianos en España fue de 20 DHD¹⁶⁶. En el periodo 1985-2000¹⁵⁸, el consumo medio de antibióticos a cargo del Sistema Nacional de Salud ascendió a 21,6 DHD, alcanzando su valor mínimo en 2000 con 20,4 DHD y máximo en 1995 con 23,1 DHD.

Respecto al consumo extrahospitalario de antimicrobianos, Ruiz Bremón y colaboradores¹⁶⁷ analizaron sus cifras durante el periodo 1.987-1.997, objetivando que en 10 años el consumo había aumentado un 25,9%. El consumo extrahospitalario total en 1997 ascendió a 32,4 DHD, correspondiendo 22,2 DHD al consumo extrahospitalario a cargo del Sistema Nacional de Salud. Las 10,2 DHD de diferencia, representan el consumo de antimicrobianos prescritos por Mutuas de Asistencia Sanitaria y a través de la medicina privada, es decir el 31,4% del consumo total de antibióticos fue prescrito de forma ajena al Sistema Nacional de Salud¹⁵⁸.

Si expresamos las cifras de consumo de antimicrobianos en número de envases vendidos en vez de en DHD, podemos decir que durante 1976 se dispensaron casi 110 millones de envases en las farmacias¹⁶⁸. A lo largo del tiempo estas cifras fueron descendiendo, así, en 1978 las cifras de consumo llegaron a 104 millones, durante 1983 se consumieron 92 millones, mientras que en 1988 se llegó a 76 millones de envases¹⁶⁸. A nivel extrahospitalario, durante 1997, el consumo de envases de antibióticos ascendió a más de 77

millones^{169,170} de los cuales 55 millones fueron financiados por el Sistema Nacional de Salud¹⁶⁴, y descendiendo en 10 años a algo más de 53 millones¹⁷¹, fruto del mayor uso de asociaciones antibióticas a dosis elevadas, no siempre justificadas¹⁷².

En el estudio realizado por la European Surveillance on Antimicrobial Consumption (ESAC) durante 1997 sobre el uso de antibióticos en países de la U.E., nuestro país aparece como la segunda nación con mayor consumo de antibióticos¹⁵³, lo cual no es justificable, ya que la incidencia de enfermedades infecciosas en España, no es tan elevada como para explicar dicho consumo¹⁶⁹, lo que nos puede llevar a pensar en prescripciones no apropiadas. Se considera que una de cada cuatro prescripciones de antibióticos no es adecuada¹⁷⁴, o necesaria¹⁶⁹, ya sea por errores en la elección del antibiótico o por tratamiento de patologías no sensibles a dichos fármacos; aunque los facultativos muestran una buena base de conocimientos sobre los antibióticos¹⁷⁵. Estudios realizados en pacientes tratados en servicios de urgencias, indican que aproximadamente el 50% de las prescripciones de antimicrobianos realizadas en esos servicios, no fueron adecuadas^{165, 176, 177}.

No sólo debemos buscar la causa de este alto consumo en la prescripción médica, si no que debemos tener en cuenta factores como la automedicación¹⁷⁸, la dispensación sin receta, el consumo animal¹⁷⁹, el incumplimiento terapéutico¹⁶⁹, o la presión que los pacientes ejercen sobre los facultativos para que les prescriban antibióticos.

Del total de antimicrobianos comprados en las farmacias españolas durante el periodo comprendido entre el invierno de 2000 y la primavera de 2001, el

13,1% de estos se dispensaron sin receta¹⁸⁰. La mitad de los farmacéuticos atienden más de una petición diaria sobre antibióticos¹⁶³.

Nuestro país tiene las cifras más bajas de adherencia al tratamiento de los países de nuestro entorno¹⁸¹. Estudios realizados han observado que el 25% de los pacientes infantiles tratados por una patología infecciosa aguda, incumple su tratamiento¹⁸², hecho que además de tener repercusiones individuales para el paciente, tiene consecuencias que afectarán a la comunidad, ya que favorece la selección de cepas resistentes al originar concentraciones subinhibitorias de antibióticos¹⁶⁹.

De todos los antibióticos consumidos en España durante 1999, el 25% fueron por autoconsumo^{159, 169}, disminuyendo en 2001 al 10,9%¹⁸³. Debemos tener en cuenta que los botiquines caseros^{178,183,184} contribuyen notablemente a incrementar esta cifra; se calcula que en la mitad de ellos hay antibióticos¹⁷⁸ procedentes del incumplimiento de un tratamiento anterior^{182,183,185} o de presentaciones con mayor número de unidades de las necesarias^{169,183}.

La intolerancia al malestar y la falta de resignación ante la enfermedad que tiene nuestra sociedad del bienestar¹⁸⁶, son la base de la presión que ejercen los pacientes para que los médicos utilicen los mejores recursos a su alcance, con el fin de una pronta restauración de su salud. Esto, unido a que, de forma general, los conocimientos de los pacientes sobre antibióticos se basan en muchos casos en principios erróneos,^{187,188} hace que frecuentemente se demanden antibióticos por parte de los pacientes. En el trabajo realizado por Branthwaite y Péchere¹⁸⁹, el 50% de la población entrevistada, esperaba recibir antibióticos como tratamiento.

Alrededor del 50% del consumo total de antibióticos se utiliza en ganadería, agricultura, apicultura y piscifactorías^{168, 190} con fines profilácticos o terapéuticos. Así, durante 1984 se consumieron en España 250 toneladas de antibióticos con fines veterinarios, frente a las 350 toneladas destinadas a consumo humano¹⁶⁸. También pueden ser usados como promotores del crecimiento en los piensos, ya que mejoran las tasas de crecimiento de los animales, modificando cualitativa y cuantitativamente su flora intestinal y disminuyendo los microorganismos causantes de las enfermedades subclínicas. La mayoría de los antimicrobianos registrados para uso humano también lo está para uso animal¹⁹⁰. El informe Swann¹⁹¹ alertaba del riesgo de selección de bacterias resistentes en animales y que pudieran pasar posteriormente al ser humano^{192, 193} a través del consumo. Este autor recomienda que los antibióticos usados en animales, no se utilicen en los tratamientos en humanos. La Comunidad Económica Europea (CEE) en su Directiva 70/524 reguló su uso, pudiendo ser usados aquellos que tuvieran efecto demostrado sobre el crecimiento animal, activos frente a bacterias grampositivas y que no presentasen absorción intestinal con el fin de prevenir su presencia en la carne.

Otra variable a tener en cuenta es la estructura demográfica de la población, tanto desde el punto de vista de su distribución por edades, como por el tipo de población¹⁹⁴. Así, zonas a estudio que tienen mayores poblaciones infantiles o de ancianos, tendrían mayores consumos de antimicrobianos debido a que estos son potencialmente mayores consumidores de antibióticos¹⁹⁵. Frente a esto, Pastor y colaboradores^{195, 196} en diferentes

trabajos que comparan el consumo de antibióticos en distintas áreas geográficas, hallan máximas diferencias de consumo entre zonas territoriales con estructuras demográficas similares, mientras que en áreas con la mayor diferencia de índices pediátricos y de mayores de 65 años, mantienen consumos muy aproximados.

El estudio realizado por la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) ¹⁶³ en 1.994, diferencia entre consumo urbano y rural; las infecciones en oídos y senos paranasales son más frecuentes en las ciudades, mientras que las infecciones respiratorias bajas lo son en el ámbito rural. Abundando en esto, Pastor¹⁹⁵ confirma en su estudio que el consumo fue mayor en áreas urbanas que en las rurales.

También deberemos tomar en consideración la epidemiología de las enfermedades infecciosas, ya que nos demuestra que hay una mayor tendencia de procesos infecciosos de las vías respiratorias, en las zonas frías¹⁹⁵. Así mismo, el consumo de antimicrobianos tiene una marcada estacionalidad, coincidiendo las mayores cifras con los meses de invierno¹⁵⁹, pudiendo registrarse variaciones interanuales del consumo relacionadas con la mayor o menor prevalencia de gripe¹⁵⁹.

Teniendo en cuenta todos los factores anteriormente expuestos, podemos llegar a la conclusión de que conocer las cifras sobre consumo extrahospitalario de antimicrobianos de nuestro país es una tarea muy difícil, ya que deberíamos conocer la magnitud de ciertos consumos que se escapan de control por su difícil cuantificación.

El descenso del consumo de antimicrobianos producido en nuestro país en la década de los 90 del siglo pasado¹⁵⁸, puede deberse a las distintas e importantes campañas realizadas desde la Administración Sanitaria como respuesta a las llamadas de atención, tanto sobre la frecuente aparición de resistencias, como sobre el alto gasto sanitario que estas conllevan, hechas desde la Organización Mundial de la Salud (OMS) y diferentes sociedades científicas, y cuyos fines eran clarificar el origen del alto consumo de antibióticos y combatir de forma eficaz las resistencias antimicrobianas. Con el fin de conseguir este descenso y siguiendo el ejemplo de otros países¹⁹⁷, surgen en España diversas iniciativas cuyos objetivos iban encaminados al estudio del uso de antimicrobianos, la aparición de resistencias y por ende, la reducción del consumo innecesario¹⁹⁸, como son el Estudio de Prevalencia de la Infecciones Nosocomiales en España (EPINE), el estudio sobre Uso Racional de Antibióticos Orales (URANO) y el estudio para la Mejora del Uso de Antimicrobianos (MUSA), entre otros¹⁹⁹. Como fruto de estas iniciativas, en los últimos años se ha observado en nuestro país un uso más racional de los antibióticos, aunque seguimos siendo un país con una actitud despreocupada y confiada ante estos fármacos^{159, 189}.

En España los betalactámicos ocupan el primer puesto en cuanto antimicrobianos consumidos, a consecuencia del aumento del consumo en los últimos años del subgrupo de penicilinas combinadas con inhibidores de β -lactamasas, principalmente amoxicilina/ácido clavulánico. En segundo lugar son los macrólidos y en un tercer puesto la familia de las quinolonas, cuyo

incremento se debe sobre todo a la comercialización de levofloxacino y moxifloxacino indicada en el tratamiento de infecciones respiratorias.

11.2.1.- Consumo por Comunidades Autónomas¹⁵⁸

Durante 1985 las Comunidades Autónomas (CC. AA.) Con mayor consumo de antibióticos correspondían a Extremadura con 27,5 DHD, Murcia con 27 DHD y Castilla-La Mancha con 26,7 DHD. El menor consumo se registró en Melilla (9,5 DHD), Ceuta (9,8 DHD), Canarias (15,3 DHD) y Galicia (15,9 DHD).

En 2000 nuevamente las CC. AA. con mayor consumo fueron Murcia (26,2 DHD), Extremadura (25,9 DHD) y Castilla-La Mancha (24,3 DHD), mientras que entre las de menor consumo se encontraban otra vez, Ceuta con 11,7 DHD y Melilla con 15,4 DHD, incorporándose a esta lista las CC. AA. de Baleares con 15,9 DHD y Madrid con 16,4 DHD.

De forma general podemos decir que durante el periodo 1985-2000, las CC.AA. que tenían menor consumo al principio del periodo son las que más ascienden al término del mismo. Y por el contrario, las de mayor consumo en 1985, experimentaron mayores descensos en 2000, excepto en el caso de las comunidades de Madrid y Baleares, que partían con consumos por debajo de la media nacional, continuando a lo largo del tiempo con esta tendencia.

11.2.2.-Consumo de antimicrobianos por vía tópica

En la década del 1985-1995, el consumo de antibióticos tópicos creció entorno al 4%¹⁵⁹.

La tendencia de la evolución en el consumo de antibióticos extrahospitalarios de nuestro país durante el periodo comprendido entre 1993 y 1997, fue estudiado por Moreno Úbeda²⁰⁰. Del total de fármacos consumidos, el 11% correspondía a medicamentos que contenían en su composición antibióticos, de los que el 9% representaban antibacterianos para uso sistémico (grupo J01 de la clasificación Anatomical Therapeutic Chemical Classification o ATC), el 1,2% eran fármacos expectorantes y/o mucolíticos asociados a antiinfecciosos (grupo R05C Z) y tan sólo un 0,8% del consumo total de antibióticos se repartía entre antibióticos y quimioterápicos para uso dermatológico en presentación tópica (grupo D06), antisépticos y antiinfecciosos ginecológicos tópicos (grupo G01), antimicobacterianos (grupo J04) y antiinfecciosos usados en el tratamiento de patologías de los órganos de los sentidos (grupos S01A, S01C, S02A, S02C, S03A y S03C).

El número de envases consumidos del grupo D06, representó el 0,4% del mercado general de prescripción, teniendo una evolución creciente durante el periodo estudiado de un 3%, en cifras absolutas se pasó de 3,843 millones de envases en 1993 a 3,914 durante 1997. El gasto originado por este grupo durante los cinco años del estudio evolucionó de forma muy positiva, ya que se incremento en un 27%, pasando de más de 7 millones de euros durante 1993 a más de 9 millones en 1997.

Los preparados oftalmológicos (grupo S01A), representaron el 0,6% del mercado general de prescripción, teniendo una evolución creciente del 9%, pasando de 4,595 millones de envases a 4,988 al final del periodo estudiado.

Evolución parecida tuvo el gasto de este grupo, pasando de casi 4 millones y medio de euros a más de 6 millones a finales de 1997.

Justificación y Objetivos

1. JUSTIFICACIÓN

Las infecciones oftalmológicas de polo anterior y anejos se consideran generalmente de buen pronóstico y, salvo casos especiales como queratitis, infecciones en el pre y/o postoperatorio, apenas se conoce su incidencia en España. Esta situación puede explicar la escasa atención microbiológica que se le presta en varios ámbitos tanto en el de atención primaria, como en muchos servicios hospitalarios.

Desde el último tercio del siglo XX se han realizado numerosos estudios, tanto a nivel mundial como en el entorno europeo y nacional, sobre consumo de antimicrobianos. El objeto de estos estudios era doble: por un lado se realizaban con el fin de cuantificar, tanto el volumen de ventas como el gasto económico, y por otro lado, para conocer la repercusión de este consumo en la salud de la población de un área determinada.

Por otra parte los antibióticos de uso sistémico (Grupo J) recaban todo el protagonismo mediático, sanitario y científico mientras que los de uso tópico han quedado fuera de las investigaciones epidemiológicas. El menor peso económico, la dispersión en varios grupos (DO6, DO7, SO1A, SO1C) y el mantenimiento de muchas moléculas antiguas explica el escaso interés de los científicos, la industria y la administración.

Hasta tal punto ha sido así, que recomendaciones y normas de la administración sobre asociaciones de antibióticos, ensayos clínicos etc. de estricta aplicación en antibióticos de uso sistémico han sido frecuentemente ignoradas en el campo de los tópicos.

Los estudios de selección de resistencias por presión antibiótica se plantean siempre sobre criterios farmacocinéticos/farmacodinámicos de antibióticos sistémicos y las recomendaciones que se daban ya hace más de 20 años para evitar el problema de las resistencias se establecía, entre otras medidas, la reducción de tópicos a las mínimas indicaciones posibles.

Parece evidente que se necesitan estudios para saber cual es el impacto de los antibióticos de uso tópico porque no hay bibliografía suficiente y la información está desperdigada.

Por tanto, entendemos que esta tesis nos ayudará a conocer mejor la problemática señalada y a establecer medidas razonadas si fueran necesarias.

HIPOTESIS DE TRABAJO: Verificar la dimensión del consumo de antibióticos tópicos en oftalmología y estudiar si es adecuado a la patología infecciosa ocular. Valorar la magnitud y el impacto en la selección de cepas resistentes

2. OBJETIVOS

1. Objetivo general

Conocer el impacto de los antibióticos de uso tópico utilizados en oftalmología desde puntos de vista económico, sanitario y ecológico y sentar las bases para su uso prudente.

2. Objetivos específicos:

- Conocer la magnitud de las infecciones del polo anterior en España.
- Cuantificar el rendimiento de los cultivos microbiológicos obtenidos a partir de las muestras oftalmológicas remitidas.
- Comprobar que los antibióticos incluidos en los antibiogramas realizados se corresponden con los antibióticos que existen en formulación tópica ocular.
- Estimar la dimensión del uso de antibióticos en colirio.
- Comparar el empleo de los antibióticos de uso tópico ocular con el de los antibióticos de administración sistémica y con el resto de tópicos.
- Comprobar si las directrices de buen uso de antibióticos se cumple en el caso de los tópicos.
- Delimitar el campo de asociaciones entre antibióticos y/o con otros fármacos en las presentaciones comerciales.
- Analizar la tendencia de consumo de los antibióticos tópicos oculares en el periodo de nuestro estudio.
- Identificar los principios activos más utilizados en la composición de tópicos en asociación.
- Estimar la dispensación de los fármacos más consumidos tanto a nivel nacional como autonómico y provincial.
- Cuantificar el gasto de los fármacos más consumidos a nivel nacional, autonómico y provincial.

- Identificar aquellas presentaciones que no cumplen la normativa legal vigente.
- Estudiar un método para conocer *in vitro* el impacto ecológico de los tratamientos tópicos con antibiótico en colirios.

Material y Métodos

1. ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

Se ha utilizado parte de la base de datos del estudio “un día en la Microbiología Española”. Estudio descriptivo de la actividad de los servicios de microbiología clínica cedida para el caso por los coordinadores del proyecto: J. Prieto et col. cuyo material y métodos fueron los siguientes²⁰¹:

El diseño del estudio es observacional, transversal y descriptivo. Las variables se recogieron a través de un cuestionario estructurado al que se tenía acceso a través de la web de la Sociedad Española de Quimioterapia (www.seq.es). Esta encuesta fue cumplimentada de manera libre por 36 hospitales españoles que reportaron la actividad de un único día de trabajo, el 17 de octubre del año 2007.

Los resultados se incluyeron en una hoja de cálculo Excel y fueron analizados mediante el programa de cálculo estadístico SPSS V14 (SPSS Inc, Chicago IL).

En el estudio participaron 36 hospitales de 14 comunidades autónomas que aportaron un total de 32.220 camas

De los hospitales participantes se seleccionó uno de 600 camas que nos suministro los datos del total de muestras oftalmológicas procesadas en el año 2008 y sus resultados, que se verán en el apartado correspondiente.

Debemos destacar que, a diferencia del estudio EPINE, que solo considera muestras hospitalarias, en este estudio los hospitales aportaron también los datos del área de atención primaria que les correspondía.

2. ESTUDIOS DE CONSUMO

2.1. Tipo de estudio

El presente trabajo se diseñó y posteriormente se realizó, como un estudio cuantitativo descriptivo, acerca del consumo de medicamentos.

El estudio de consumo se ha realizado de forma sistemática y continuada, a lo largo de un periodo de tiempo. Así consideraremos:

-Un primer plazo de 5 años, desde el 2004 al 2008, para determinar la evolución del consumo de antibióticos oftalmológicos tópicos solos o en combinación entre ellos (poliantibióticos), pero sin ningún otro fármaco añadido, comparándolos con los antibióticos del uso sistémico (Grupo J) y la evolución de su consumo en estos 5 años.

-Un segundo periodo comprendido entre el 1 de diciembre del 2005 y el 30 de noviembre del 2007, donde profundizamos en el estudio del total de las medicaciones antibióticas tópicas, no exclusivamente oftalmológicas, en asociación con otros componentes, que nos permitirá ver las tendencias de consumo de antibióticos tópicos, solos y en combinación.

2.2. Obtención de datos

Los datos para la realización de este estudio que hacen referencia al número de envases vendidos de cada una de las presentaciones de cada fármaco y su valor económico en euros fueron cedidos por IMS

La información es recogida según una estructura en “bricks”, siendo estos el territorio que comprende un código postal o un conjunto de los mismos

caracterizado por contener un mínimo de tres farmacias y una población superior a 5000 habitantes²⁰².

La información que recoge esta empresa representa mas del 93% de las ventas al por mayor a farmacias, quedando excluida de esta muestra tan solo un pequeño numero de ventas a granel de carácter local, sin repercusión en el consumo a nivel nacional. No recoge el consumo hospitalario, ya que estos funcionan como mayoristas, al adquirir medicamentos directamente del fabricante.

Los datos de consumo hospitalario se obtuvieron del SNS.

Mensualmente mayoristas y algunas farmacias remiten un informe de las ventas realizadas durante ese periodo, que contiene el número de envases vendidos de las diferentes presentaciones que pudiera tener cada fármaco.

Los datos demográficos, tanto a nivel nacional como autonómico y provincial, se obtuvieron del padrón municipal de los años 2006 y 2007 incluidos dentro de las bases de datos INE-base en su sección Demografía y población^{203,204} perteneciente al INE.

2.3. Muestra

Nuestro universo muestral está compuesto por todos aquellos fármacos que fueron dispensados en España, durante el periodo comprendido entre el 1 de diciembre de 2005 y el 30 de noviembre de 2007.

Los medicamentos utilizados para la realización de este estudio, debían cumplir los siguientes criterios para ser incluidos dentro de nuestra muestra a estudio:

1.- Ser fármacos cuya composición estuviese formada por antimicrobianos asociados, bien a otros antimicrobianos, bien a otros principios activos, debiendo estar incluidos en una de las siguientes posibles combinaciones:

- antibiótico en combinación con otro u otros antibióticos
- uno o varios antibióticos en combinación con uno o más antisépticos
- uno o varios antibióticos en combinación con uno o más principios activos no antimicrobianos
- uno o varios antibióticos en combinación con uno o más antisépticos y con uno o más principios activos no antimicrobianos

2.- Estar incluidos en uno de los siguientes grupos de la clasificación ATC: DO6, DO7, SO1A, SO1C.

3.- La vía de administración debía de ser tópica

2.4. Variables a estudio

Dentro de nuestro estudio, debemos distinguir tres grupos de variables: aquellas que hacen referencia estrictamente al consumo, las que nos aportan información sobre medicamentos consumidos y otras variables que nos dan información sobre la localización geográfica y temporal del estudio

2.4.1. Variables referentes al consumo

Se describieron dos variables cuantitativas que se estudiaron según distintos niveles geográficos y por periodos de consumo

- unidades vendidas esta variable independiente se cuantifico en numero de envases
- valor económico del consumo expresado en euros, su cuantía dependió del número de envases dispensados de cada fármaco.

2.4.2. Variables relativas a los medicamentos

Los datos relativos a los fármacos se estudiaron según las siguientes variables:

- Variables cualitativas:

- Vía de administración: a través de su estudio se obtuvo información sobre el lugar de aplicación del medicamento, o lo que es lo mismo, delimitaba la situación anatómica de la infección a tratar. Incluía las siguientes categorías: oral-local, dérmica, oftálmica, otológica y rectal.
- Asociación medicamentosa: describía nominalmente los componentes de cada uno de los medicamentos a estudio.

- Variables cuantitativas:

- Número de fármacos en asociación: siendo el resultado de la suma del número de antibióticos, antisépticos y de otros componentes no antiinfecciosos.

2.5. Otras variables:

Encontramos dos variables:

- Localización geográfica: nos aporta información sobre el lugar geográfico donde se ha dispensado el fármaco. Estaban incluidas todas

las provincias en las que se divide el territorio nacional, incluyendo las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla.

- Periodo temporal: en la que se distinguen 24 categorías, correspondientes a los meses durante los que se realizó el estudio.

2.6. Método

Previo al tratamiento de los datos en referencia al consumo de fármacos, se realizó un estudio sobre la oferta de medicamentos tópicos en el mercado actual español. Que consistió en la búsqueda y recopilación de fármacos tópicos comercializados actualmente en nuestro país, que estuvieran incluidos en la Lista de Medicamentos Autorizados en España para uso humano²⁰³, elaborada por el AEMPS, perteneciente al Ministerio de Sanidad y Consumo.

Los fármacos hallados se transcribieron a una base de datos del programa informático Microsoft® Excel, diseñada para recoger los campos siguientes:

- Nombre comercial del medicamento recogido
- Composición: se recogían todos y cada uno de los principios activos de los fármacos tópicos. Esta información se obtuvo del Vademécum Internacional 2007²⁰⁴ ya que en muchos de los casos, la Lista de Medicamentos Autorizados en España, no incluía esta información.
- Número de antibióticos.
- Número de antisépticos.
- Número de otros principios activos no antimicrobianos.
- Vía tópica de la presentación.

- Estado de la presentación del medicamento: aportaba datos sobre la situación administrativa del fármaco, es decir, si su venta estaba autorizada, anulada o suspendida, así como la fecha desde la que estaba declarada esta situación.

Una vez recogidos los datos, se realizó una selección de medicamentos y sus distintas formas farmacéuticas según los criterios de inclusión, obteniéndose un total de 112 fármacos de uso tópico, que representaban 131 formas galénicas.

Conociendo ya los fármacos incluidos en nuestro estudio, se solicitaron a IMS sus cifras de consumo durante nuestro periodo a estudio, tanto a nivel de número de envases como de gasto en euros.

Los datos aportados por IMS se recogieron en 4 bases de datos creadas con el programa Microsoft® Access. La primera se denominó Datos y recogía las variables código geográfico, código de producto, periodo, unidades y euros.

La segunda, llamada Geográficos, contenía información sobre código geográfico, descripción geográfica, nivel geográfico, número y tipo de nivel.

En la tercera base, denominada Periodo, los datos recogidos se referían a código de periodo, descripción de los periodos, nivel y número de orden.

La cuarta y última de las bases de datos denominada Productos, contenía código de producto, código de familia, descripción de producto, nivel del producto, número de nivel y tipo de nivel.

Con estas cuatro bases de datos se realizó una única base de datos relacionada denominada Total. La base de datos final contaba ahora con 1.543.104 registros, e incluía las variables siguientes:

- Euros: gasto realizado de un producto durante un periodo determinado, así como de sus diferentes presentaciones.
- Unidades: número de envases dispensados de un fármaco concreto.
- Descripción geográfica: lugar en el que se ha realizado el gasto. Nos da la posibilidad de poder agrupar la información según distintas áreas geográficas, así tendremos:
 - Áreas: recoge los datos a nivel nacional.
 - Territorios: representan los consumos provinciales.
 - “Bricks”: corresponden a las divisiones territoriales por códigos postales. En nuestro caso se eligieron datos a este nivel sobre las ciudades con mayor y menor densidad poblacional. Así, por un lado, tendremos información de Madrid, Barcelona, Valencia, Sevilla, y Zaragoza; y, por otro, de Ávila, Cuenca, Segovia, Soria, Zamora y Salamanca.
- Descripción del período: adquiere los valores que corresponden a los 24 meses estudiados en nuestro trabajo.
- Descripción de producto: comprende todos los medicamentos estudiados, expresados según su nombre comercial, sus formas farmacéuticas, así como las diferentes presentaciones de estas.
- Número de principios activos: cuantifica el número total de principios activos que componen cada fármaco, recogiendo sólo en las formas galénicas, ya que la composición de estas pueden variar de una a otra presentación.

- Número de antibióticos: recoge los antibióticos que conforman el medicamento.
- Número de antisépticos: indica los antisépticos incluidos en las formulaciones galénicas de los fármacos estudiados.
- Número de otros componentes: incluye cualquier otro componente no antimicrobiano asociado a los antibióticos y/o antisépticos de los fármacos a estudio.
- Tipo de Presentación: recoge las diferentes presentaciones comerciales que pueden tener las formas galénicas de cada fármaco, pudiendo adoptar los valores “pequeño”, “mediano”, “grande” o “único”, siendo este último valor el adoptado cuando solo existe una única forma farmacéutica.

Todos estos datos se exportaron al programa SPSS® para su posterior tratamiento estadístico. Se realizó un estudio descriptivo de las variables referentes al consumo, según periodos temporales y áreas geográficas. Idéntico tipo de estudio se utilizó con las variables relativas a los medicamentos, así como con las variables de localización geográfica y período temporal.

Por otro lado, y con el fin de realizar el estudio descriptivo de la muestra, se crearon dos hojas de cálculo en Excel; una que incluía todos los principios activos de los fármacos estudiados, así como su frecuencia por medicamento y otra que recogía todas las formas farmacéuticas al tiempo que su vía de administración. Estas hojas de cálculo nos permitieron realizar un estudio descriptivo básico de la muestra a estudio.

3. SIMULACIONES FARMACODINÁMICAS

En los antimicrobianos sistémicos, los factores predictivos de eficacia se limitaban a que tuvieran una CMI inferior a la concentración que alcanzaba en el foco de infección. En estos últimos años hemos visto que no es suficiente y tenemos que recurrir a parámetros PK/PD (farmacocinéticos-farmacodinámicos) para poder predecir la eficacia con ciertas garantías. En el caso de los tópicos no se le ha dado mucha importancia por la alta concentración que se alcanza in situ. Sin embargo en el caso de los colirios no siempre se aplica la pauta propuesta (colirios cada pocas horas) que con frecuencia se incumple. Además. La selección de resistencias puede conllevar diferentes procesos terapéuticos y/o provocar problemas a distancia. Así pues ante la posible incorporación en España de colirios con moxifloxacino recogemos los datos del siguiente experimento diseñado en colaboración con el Departamento de Microbiología I de la U. Complutense y lo comparamos con levofloxacino

3.1. Aislados bacterianos

Se seleccionaron 4 cepas de *S. pneumoniae* de aislados clínicos con diferentes sensibilidades a levofloxacino y moxifloxacino, obtenidas del Centro Nacional Microbiológico de Majadahonda, según se muestra en la **TABLA 6:**

	CMI mg/ml			
Aislado	1	2	3	4
Levofloxacino	0,5	1	2	4
Moxifloxacino	0,06	0,12	0,25	0,5

TABLA 6.- Sensibilidades de los microorganismos aislados a Levofloxacino y Moxifloxacino

3.2. Agente antimicrobiano

Los antibióticos utilizados fueron levofloxacino y moxifloxacino de potencia conocida, facilitados por laboratorios Sigma y Bayer respectivamente.

3.3. Estudio de sensibilidad

La sensibilidad antimicrobiana de levofloxacino y moxifloxacino se realizó mediante la determinación de las CMIs utilizando el método de microdilución en caldo según la metodología recomendada por el CLSI. Se utilizó caldo Mueller-Hinton (Laboratorios Difco, Detroit, Mich) suplementado con cationes de calcio y magnesio y un 5% de sangre de caballo lisada (Biomerieux). Además, las CMIs también fueron realizadas en caldo Todd Hewitt (laboratorios Difco, Detroit, Mich) suplementado con 0,5% de extracto de levadura (laboratorios Difco, Detroit, Mich). Las distintas determinaciones de sensibilidad se realizaron antes y después del proceso de la simulación. Todas las determinaciones fueron repetidas 5 veces, considerándose los valores modales.

3.4. Sistema cinético *in vitro*

Para la elaboración de este estudio se empleó una modificación del sistema bicompartimental cerrado originalmente ideado por Blaser y colaboradores^{205, 206}, todo ello debidamente computerizado, tal y como describieron Boubakar y cols. posteriormente²⁰⁷. Este sistema fue diseñado con el fin de exponer a las bacterias a diferentes cambios de concentraciones antibióticas, evitando la dilución del inóculo bacteriano, consiguiendo al mismo tiempo una cinética de primer orden mientras se va eliminando progresivamente el antimicrobiano.

El modelo que hemos realizado ha sido el diseñado por el Departamento de Microbiología I²⁰⁸ de la Universidad Complutense de Madrid, el mismo consta de los siguientes compartimentos (**FIGURA 3**):

- **Reservorio**, consiste en un depósito con medio fresco, que se encuentra incluido en un baño (HB 4 básico, IKA, Staufen, Alemania) que mantiene una temperatura constante de 37 °C.
- **Bombas peristálticas** automatizadas (Maxterflex, Cole-Parmer Instrument Company, Chicago Ill.), se encargan de difundir el medio de cultivo desde el reservorio hacia el compartimento central para la dilución antibiótica, con una velocidad previamente programada, y su posterior difusión hacia los compartimentos periféricos.
- Un **compartimento central** estéril formado por un frasco de 500 ml (Bellco Glass) conectado a unas tuberías de entrada y salida, que corresponden a una serie de unidades capilares que representan la

circulación sistémica del organismo humano, todo ello se encuentra controlado por un sensor de temperatura.

- Una **bomba de dosificación** (402 Dilutor Dispenser; Gilson S.A, Villiers-le-Bel, Francia). Controlada por ordenador, permite simular las concentraciones en suero después de la administración del antibiótico directamente en el compartimiento central hasta que se alcanza la Cmax. El antibiótico se introduce a una velocidad de 6 ml/min al compartimiento central, circula hasta el compartimiento periférico donde pasa a través de las paredes de los capilares de los cartuchos, y allí el antibiótico interactúa con las bacterias, por difusión unidireccional de la presión.
- Un **compartimiento periférico** representa el área de infección bacteriana. Está formado por cartuchos de fibra hueca con un tamaño de poro de 0,2 μm y de 550 cm^2 de superficie de filtración (FiberFlo, Minntech Corporation, Minneapolis, MN, USA). Los cartuchos están compuestos por microcapilares que permiten la difusión bidireccional de los antibióticos y el medio de cultivo del compartimiento central al periférico, y a su vez evitan la penetración bacteriana al compartimiento central. Todo este compartimiento periférico se encuentra dentro de una estufa donde se mantiene una temperatura de 37°C.
- Las **bombas adicionales**, se encargan de recircular la mezcla/combinación del medio de cultivo y el antibiótico en el interior del cartucho con una velocidad constante de 25 ml/min.

- Compartimento de **eliminación**, donde se recoge el volumen residual de toda la simulación. La velocidad de entrada y salida del medio dentro del sistema es la misma para mantener siempre el volumen del sistema en todo momento constante (400 ml), permitiendo simular la vida media del antibiótico ($t_{1/2}$).

Todo el sistema se mantuvo a una temperatura de 37°C.

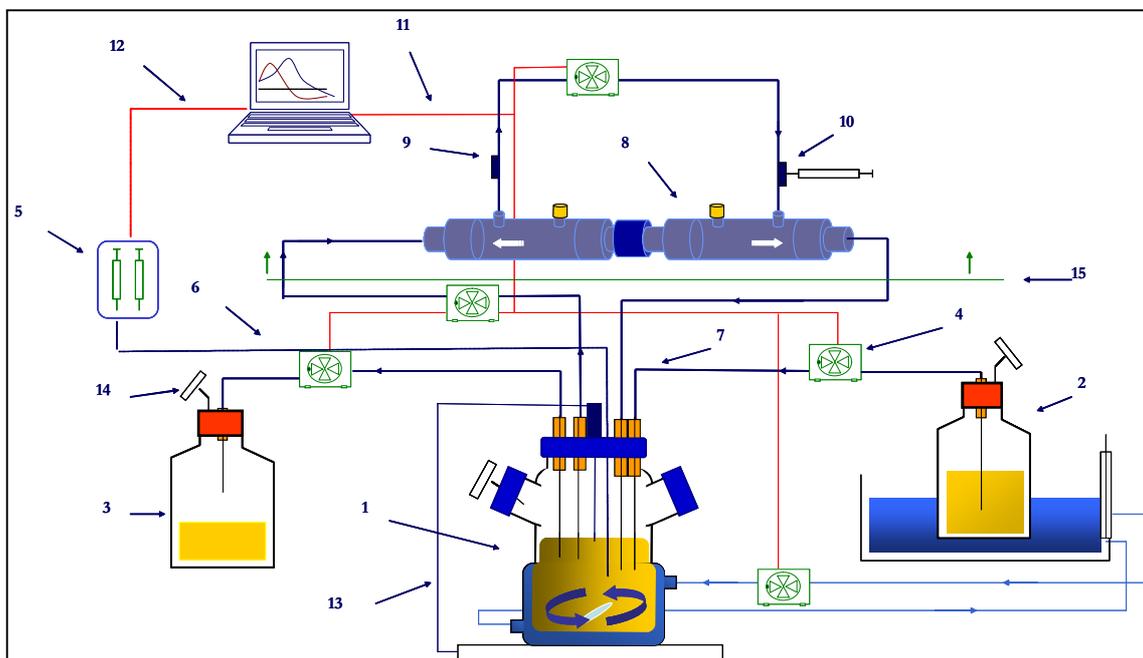


FIGURA 3.- 1. Compartimento central, 2. Reservorio con caldo fresco, 3. Eliminación, 4. Bombas peristálticas, 5. Bomba de inyección, 6. Tubería PTFE, 7. Tubería de silicona, 8. Compartimento periférico, 9. Puerto de inoculación, 10. Puerto de muestreo, 11. Red RS-232, 12. Red GSIOC, 13. Sonda de temperatura conectada a baño termostático, 14. Filtros de aire y 15. Incubador.

3.5. Simulaciones farmacocinéticas

Según el modelo descrito anteriormente se simularon los perfiles farmacocinéticos de la solución oftálmica de moxifloxacino en el humor acuoso

y de la solución oftálmica de levofloxacin en lágrima²⁰⁹, durante un periodo de 24 horas.

- Levofloxacin al 0,5% administrado cada 2 horas hasta 8 veces /día.
- Moxifloxacin al 0,5% administrado cada 4 horas.

El descenso de concentraciones de levofloxacin y moxifloxacin observado en humor acuoso o lágrima humana después de la administración de dosis únicas de ambas soluciones, fue empleado para calcular la constante de eliminación aparente de cada antimicrobiano. De acuerdo al principio de superposición de concentraciones y siguiendo una farmacocinética de eliminación de primer orden $C_t = C_0 \cdot e^{-kt}$, donde C_t = concentración en el tiempo t , C_0 es la concentración al tiempo 0, K = constante de eliminación aparente y t = tiempo, se calcularon las concentraciones teóricas de levofloxacin y moxifloxacin después de la administración de dosis múltiples.

(FIGURAS 4 Y 5)

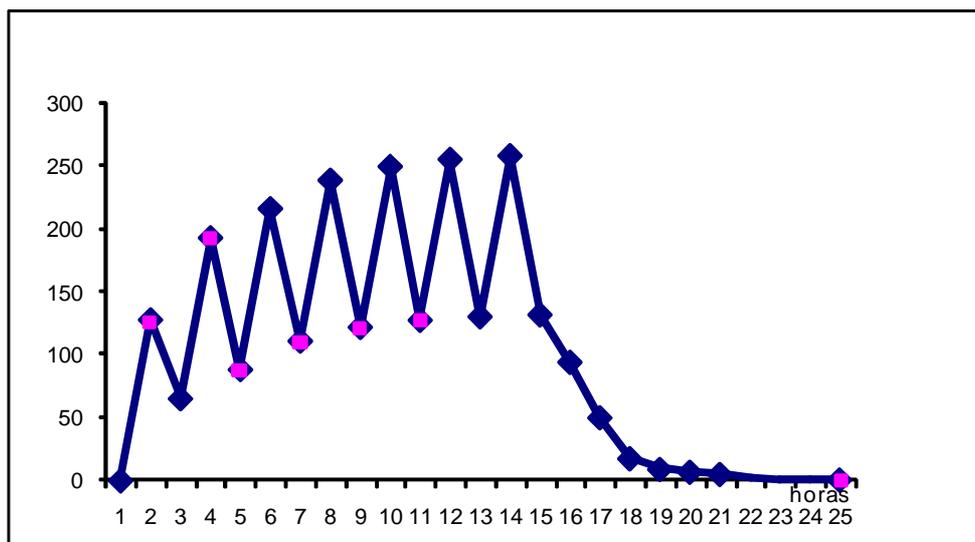


FIGURA 4.- Cálculo de concentraciones de levofloxacin en lágrima

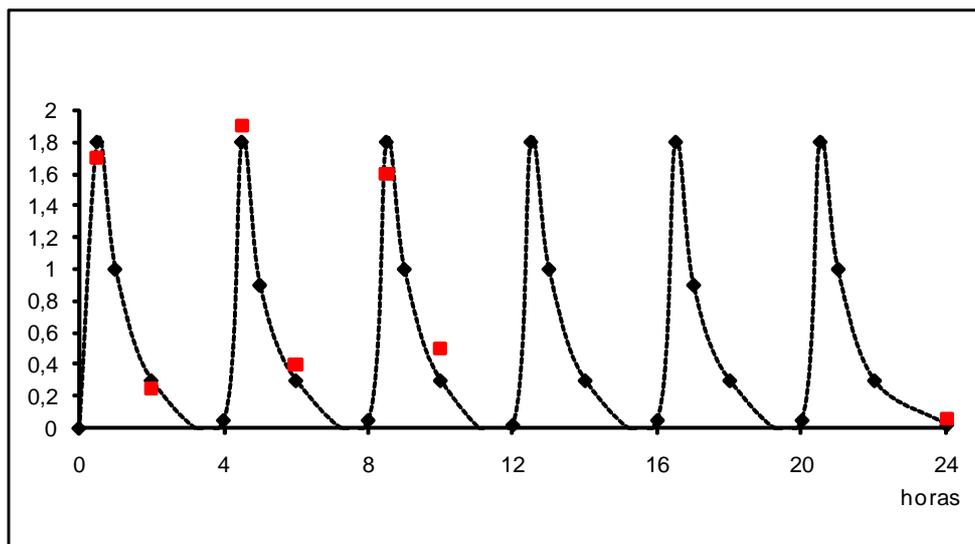


FIGURA 5.- Cálculo de concentraciones de moxifloxacino en humor acuoso

De acuerdo al esquema de dosis múltiples propuestos, los parámetros farmacocinéticos buscados con el sistema *in vitro* fueron los siguientes;

Levofloxacino al 0,5%:

Cmax: 2.257 mg/L, AUC: 2.513 mg/L x h, Tmax: 14 horas, t1/2: 1.47 horas

Moxifloxacino al 0,5%:

Cmax: 1.78 mg/L, AUC: 12.97 mg/L x h, Tmax: 16 horas, t1/2: 0.9 horas

Las velocidades de las bombas peristálticas del sistema fueron programadas para simular la vida media de eliminación de levofloxacino y moxifloxacino. La velocidad de aclaramiento de las bombas para los controles de crecimiento se programó de acuerdo al valor de vida media más bajo. Todo el sistema se mantuvo a una temperatura de 37 °C durante las 24 h de duración de cada simulación farmacodinámica.

3.6. Experimento

En la realización de cada experimento, se tomaron 1 ó 2 colonias de *S. pneumoniae* de un pase fresco del agar de Mueller-Hinton suplementado con cationes y un 5% de sangre lisada de oveja realizado 24 horas antes, y se incorporaron en 20 ml de caldo de Todd-Hewitt suplementado con 0,5% de extracto de levadura. Obteniéndose una suspensión con un crecimiento de concentración final de 10^6 ufc/ml, según lo medido por un espectrofotómetro de luz ultravioleta (Hitachi U-1100). De este inóculo inicial se cogió una alícuota de 15 ml y se introdujeron en el compartimiento periférico correspondiente del modelo *in vitro* de la simulación, una hora antes de cada proceso de la simulación para facilitar la adaptabilidad del microorganismo al medio de cultivo. Todos los inóculos iniciales estaban en torno a los $2,5 \times 10^6$ - $2,5 \times 10^7$ ufc/ml.

Se recogieron diferentes muestras (0,5 ml) del compartimiento periférico a diferentes tiempos: 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 h. Con cada muestra recogida se realizaron diluciones seriadas (1:10) en solución salina al 0,9 %, posteriormente se plaquearon en agar Mueller-Hinton suplementado al 5% con sangre de oveja, y se incubaron durante 24 h en 5% CO₂ a 37°C, para su posterior contaje. El límite de detección fue 10^2 , y cada experimento fue realizado por triplicado.

3.7. Análisis farmacocinético

Para el análisis farmacocinético se realizaron simulaciones en ausencia de microorganismo bajo las mismas condiciones descritas anteriormente. Estas simulaciones se realizaron por triplicado. Las concentraciones antibióticas

experimentales se determinaron para confirmar las concentraciones simuladas deseadas.

Con este fin, se tomaron muestras de 0,5 ml del compartimiento periférico a los tiempos 0,5, 1, 2, 3, 3,5, 4, 6, 8,5 10 y 24 horas para moxifloxacino y a los tiempos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 24 para levofloxacino. Todas las concentraciones se determinaron mediante ensayos microbiológicos (bioensayos).

La técnica del bioensayo se basa en comparar la respuesta de un microorganismo indicador muy sensible frente a diferentes concentraciones conocidas de un antimicrobiano.

Estos ensayos microbiológicos se realizaron por el método de difusión, debido a que es más exacto y reproducible que el método por dilución, donde la respuesta se mide como la zona de inhibición y por lo tanto como una progresión de la actividad antimicrobiana en agar. Se construye una curva representando los diámetros de la zona de inhibición producidos por estándares con concentraciones variables del antimicrobiano. El diámetro de la zona de inhibición producido por una muestra desconocida se interpola en la curva anterior con la finalidad de así obtener la concentración (mg/l).

En nuestro estudio se utilizó como microorganismos indicador un aislado clínico de *E. coli* sensible a levofloxacino y moxifloxacino

Primeramente se prepararon una serie de placas Petri de 15 cm de diámetro con agar Muller-Hinton (50 ml por placa) junto con concentraciones de *E. coli* de 0,2 de absorbancia medido a una λ de 630nm. A continuación se

realizaron una serie de pocillos en el agar sembrado, para inocular las distintas muestras de 0,05 ml tomadas a los diferentes tiempos, y luego se incubaron todas las placas durante 18 a 24 h a 37°C.

Posteriormente se midió la zona de inhibición de los pocillos de todas las placas inoculadas con un calibrador electrónico (Sylvac Ultra-Cal II, Fowler Scientific). Todas estas pruebas fueron realizadas por triplicado.

Las curvas patrón fueron construidas mediante la representación en gráficas enfrentando el diámetro de la zona de inhibición y el logaritmo de las concentraciones de antimicrobiano. Se realizó un análisis de regresión utilizando el programa de estadística SPSS 9.0 para obtener la recta que mejor se ajustase. Se calculó la media de las tres medidas de los diámetros de las zonas de inhibición de cada muestra y se utilizó para obtener los resultados de la concentración de antimicrobiano extrapolando en la curva patrón. Las concentraciones de estos fármacos fueron analizadas con el programa profesional de WinNonlin (Pharsight, Mountainview, CA, USA).

La **C_{max}** y el **T_{max}** fueron obtenidos directamente con la observación de los datos; la constante de eliminación (**K_e**) se calculó como la pendiente obtenida por regresión lineal utilizando las últimas medidas en la fase terminal de la curva (por lo menos 3 pares de medidas de la curva tiempo-concentración). El área bajo la curva concentración-tiempo desde el tiempo 0 a la última concentración (**C_{final}**) medida (**ABC_{final}**) fue calculada por la regla trapezoidal. El área bajo la curva concentración-tiempo (**ABC**) fue calculada como:

$$ABC = ABC_{final} + C_{final}/K_e$$

3.8. Análisis estadístico

Se calculó la media de las ufc/ml de los tres valores obtenidos en el conteo de los aislados en cada tiempo durante las 24h de la simulación. Se determinó la reducción porcentual del inóculo inicial (RII) en diferentes tiempos utilizando la formula siguiente:

$$\%R_{II} = 100 - (100 \times I_t) / I_0$$

donde: I_t es el número de ufc/ml en los distintos tiempos, I_0 es el número de ufc/ml en el tiempo cero (inóculo inicial).

El inóculo inicial fue establecido en un 100%, por lo tanto RII en tiempo 0 es el 0%. Los diferentes % de RII entre en los diferentes tiempos fueron determinadas por el test de U. Mann-Mann-Whitney, donde el valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

4. ACTIVIDAD ECOLÓGICA ANTIMICROBIANA SOBRE NEUMOCOCO

Para determinar el impacto de los antibióticos en la selección de cepas resistentes estudiamos, en colaboración con el Departamento de Microbiología I de la Universidad Complutense de Madrid, la acción *in vitro* sobre diferentes cepas de neumococos.

Se seleccionaron 5 cepas de neumococos con diverso nivel de resistencia. La cepa S31 representa un fenotipo “efflux” de bajo nivel de resistencia a

macrólidos. CMI de 4 y 2 mg/l par eritromicina y azitromicina respectivamente y una notable resistencia a tetraciclina. La cepa S9V con bajo nivel de resistencias a quinolonas; S 11 alto nivel de resistencia a macrólidos (genotipo erm); S3 alto nivel de resistencia a quinolonas (128 y 32 mg/l para ciprofloxacino y levofloxacino respectivamente). Se seleccionó S12 por ser sensible a macrólidos y quinolonas (**TABLA 7**)

CMI mg/l						
Cepa	T	C	E	Az	Cipro	Levo
S31	16	4	4	2	1	1
S9V	0,25	4	0,12	0,03	8	4
S11	0,25	4	256	256	4	2
S3	0,5	4	0,12	0,06	128	32
S12	0,25	32	0,06	0,03	1	0,5
T = tetraciclina, C = cloranfenicol, E = eritromicina, Az = Azitromicina, Cip = ciprofloxacino, Levo = levofloxacino						

TABLA 7.- Serotipos de neumococos y sensibilidad

Estas cepas se enfrentaron a ciprofloxacino, levofloxacino y azitromicina durante 4 horas, a las concentraciones que se alcanzan en la lágrima. Se llevo a cabo la lectura de los resultados a las 24 horas destacando la selección de lo serotipos más resistentes, tal y como veremos en los resultados.

4. RECURSOS

Para la realización de esta tesis se utilizaron diversos programas informáticos:

- El tratamiento estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS®, en su versión 15.0 para Windows.
- Microsoft® Access 2003 se utilizó para la confección de bases de datos relacionadas.
- Para la confección de tablas, de algunos gráficos y para la realización del descriptivo de la muestra, se uso el programa Microsoft® Excel 2003.
- El tratamiento de texto se realizó con Microsoft® Word 2003.
- Para la creación y gestión de la base de datos bibliográficos se empleó el programa EndNote® para Windows, en su versión X1.

Los programas informáticos Access, Excel y Word anteriormente citados, pertenecen al paquete informático Microsoft® Office XP Profesional.

Resultados

1. RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS

De la base de datos referidos en Material y Métodos destacamos que los 36 hospitales del estudio procesaron el día del corte 14.076 muestras de las que solamente 30 eran oftalmológicas. Menos de 1 muestra por hospital.

Los resultados presentados por los diferentes hospitales fueron: exudado conjuntival, raspado corneal, exudado ocular que, siendo esencialmente iguales pueden llegar a confusión en trabajos seriados. Por tanto, a partir de aquí hablaremos de exudados conjuntivales.

Del estudio retrospectivo realizado sobre la situación microbiológica en hospitales españoles extraemos los datos correspondientes a un hospital medio de 600 camas de los incluidos en el estudio observando que la presión microbiológica a lo largo del año 2008 corresponde a los datos que se presentan en las tablas y figuras.

El hospital que nos suministró los datos de todo un año procesó 258 muestras, menos de una diaria de las que resultaron positivas, 104, lo que indica que el rendimiento de las muestras, muy discutible por otra parte, fue solo del 40,3%.

De las 104 muestras positivas se informó del aislamiento de 104 cepas lo cual indica que el cultivo era clínicamente significativo y que se debieron rechazar las consideradas como contaminantes. El crecimiento polimicrobiano debe ser descartado.

En el informe de incidencia bacteriana (**FIGURA 6**) se incluyen los estafilococos coagulasa negativo y *H. influenzae* como principales responsables de patología. Un microorganismo muy representativo productor de patología

como *S. pneumoniae* aparece en escasos aislamientos. Las enterobacterias se aíslan solo esporádicamente y llamamos la atención sobre el hecho de que *P. aeruginosa* temible agente oftalmológico no aparece en el reparto.

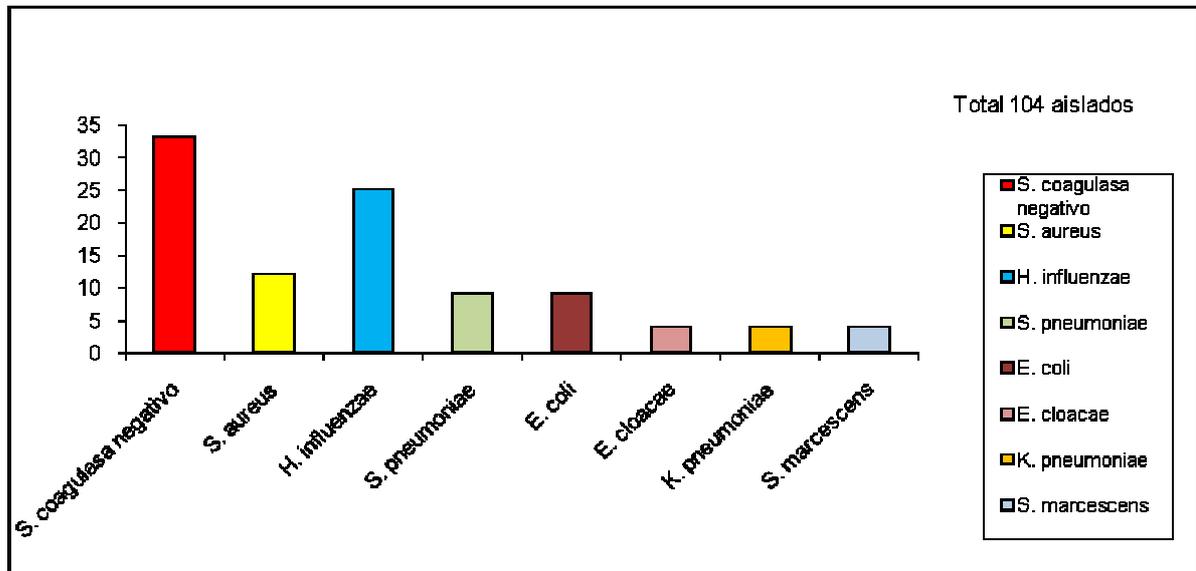


FIGURA 6.- Incidencia bacteriana acumulada. Muestras de los exudados conjuntivales

Incluimos las sensibilidades de todos los antibióticos que aparecen en la base de datos del hospital estudiado. (FIGURAS 7 Y 8).

No nos parecen interesantes los resultados de sensibilidad y/o resistencia pero los incorporamos en este apartado para destacar que, salvo gentamicina, los demás antibióticos no se utilizan en tratamientos tópicos salvo excepciones.

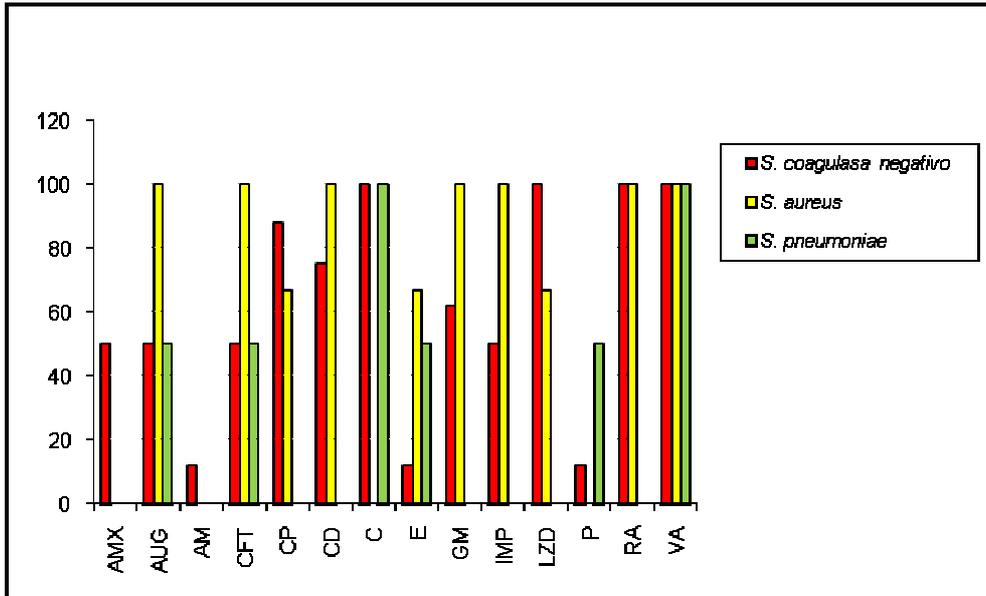


FIGURA 7.- Porcentaje de sensibilidades a los diferentes antimicrobianos para microorganismos aislados grampositivos

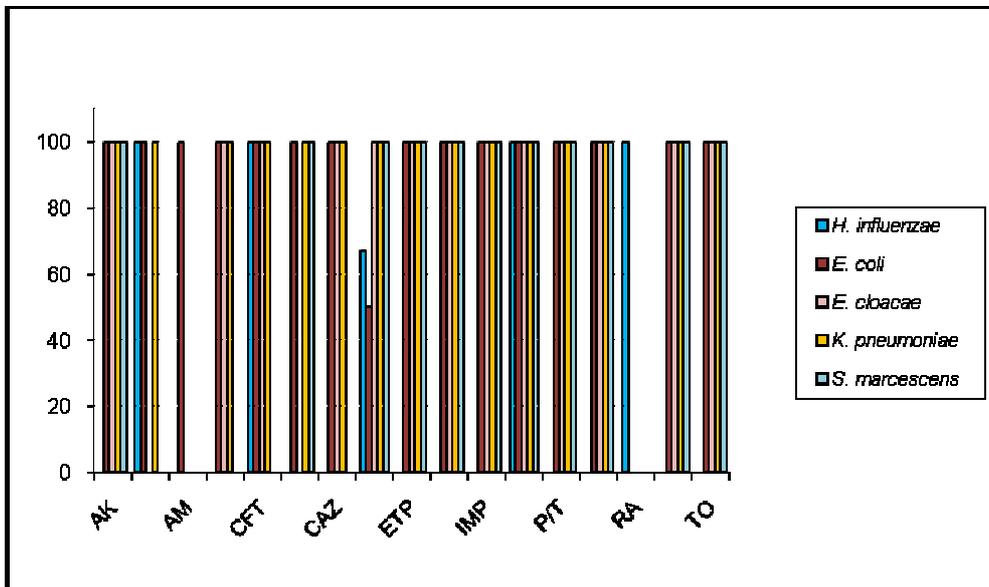


FIGURA 8.- Porcentaje de sensibilidades a los diferentes antimicrobianos para microorganismos aislados gramnegativos

2. COSTE DEL CONSUMO GENERAL Y TÓPICO

2.1. Valoración de antiinfecciosos tópicos

Según los datos obtenidos del IMS, el mercado extrahospitalario de antiinfecciosos oftalmológicos solos (S01A) supone algo más de 11.3 millones de euros, con crecimientos del orden del 6%. El mercado de antiinfecciosos oftalmológicos en combinación con antiinflamatorios (S01C) supone alrededor de 13.1 millones de euros, con crecimientos en torno al 5%. En este grupo participan fundamentalmente (más del 90%) las combinaciones de antiinfecciosos con corticoides. Por tanto, se trata de un mercado del orden de 24.5 millones de euros, que muestra un incremento del 5.5%. Este volumen de ventas supone menos del 10% del mercado de antimicrobianos sistémicos (J1), cuyas ventas se sitúan en torno a los 290 millones de euros, (**TABLAS Y FIGURA 9**) aunque en claro retroceso del 5%. En relación al mercado de antimicrobianos dermatológicos, los datos comparativos son: Solos: 11.3 millones de euros (S01A) versus 16 millones de euros (D06A). Combinados: 13.1 millones de euros (S01C) vs 15.2 millones de euros (D07C).

En el mercado hospitalario los antiinfecciosos oftalmológicos solos (S01A) suponen alrededor de 2.5 millones de euros, con crecimientos del orden del 12%. Los antiinfecciosos oftalmológicos en combinación con antiinflamatorios (S01C) supone casi 2.4 millones de euros, con crecimientos en torno al 5%. Igual que en el mercado extrahospitalario, en este grupo participan fundamentalmente (más del 90%) las combinaciones de antiinfecciosos con corticoides. Por tanto, se trata de un mercado en torno a los 5 millones de euros, que muestra crecimientos del 9%. En comparación con el mercado de

antimicrobianos sistémicos (J1), el mercado de antimicrobianos oftalmológicos apenas representa el 1.5% (5 millones de euros frente a 325 millones de euros), si bien muestra crecimientos 3 veces mayores (9% *versus* 3%). En relación al mercado de antimicrobianos dermatológicos, los datos comparativos son: Solos: 2.5 millones de euros (S01A) versus 2.5 millones de euros (D06A), Combinados: 2.4 millones de euros (S01C) versus 0.6 millones de euros (D07C)

El mercado total de antiinfecciosos oftalmológicos, solos y combinados, utilizados tanto en el medio extrahospitalario como hospitalario, representa, por tanto, casi 30 millones de euros y muestra un crecimiento en torno al 6%.

Pero lo más llamativo de nuestros resultados es el extraordinario consumo en forma de asociaciones por lo que nos parece interesante abordarlo en un capítulo aparte.

	Antibióticos sistémicos* J-1		Antibióticos tópicos (S-1+D6,7)**	
	2007	2008	2007	2008
Extrahospitalarios	305,26	290,01	55,5	55,6
Hospitalarios	315,00	325,00	7,7	8,0
Total	620,26	615,01	63,2	62,6
* Sin considerar antirretrovirales				
** Sin incluir antisépticos ni otros que no sean oftalmológicos ni dermatológicos				

TABLA 8.- Consumo valorado en millones de euros

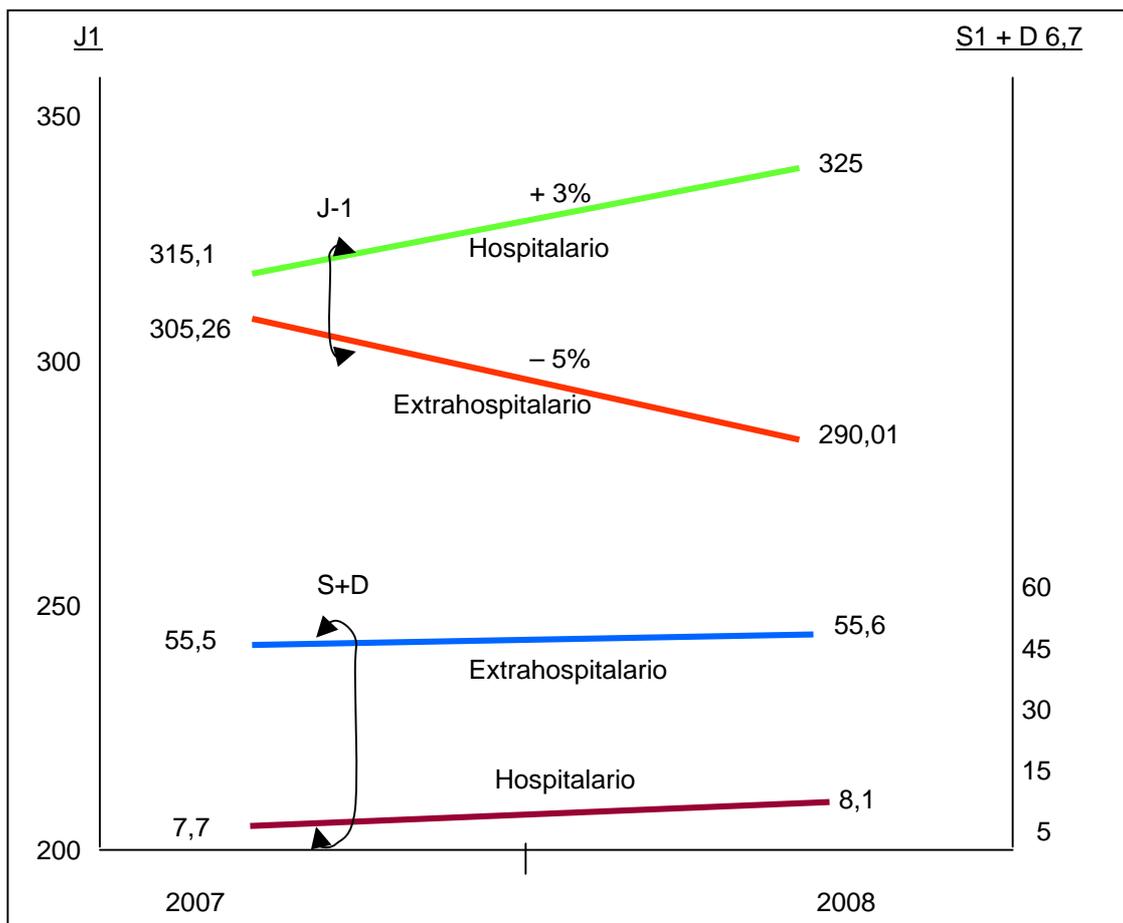


FIGURA 9.- Consumo Hospitalario y Extrahospitalario de antibióticos sistémicos (J-1) y Tópicos oftalmológicos y dermatológicos(S+D). Años 2007 - 2008

2.2. Consumo valorado en millones de euros

El campo de los tópicos ofrece resultados llamativos que se presentan en la **TABLA 9 Y FIGURA 10**. Aunque faltan algunos tópicos, como el caso de los óticos o los vaginales, no modifican significativamente los datos de los 2 más importantes: oftalmológicos y dermatológicos. También destaca el escaso peso de los tópicos hospitalarios lógicamente los tratamientos de las infecciones en el hospital son más contundentes; limpieza quirúrgica de infecciones superficiales y/o aplicación de antibióticos sistémicos.

	Solos		En asociación		Total	
	Oftalmo- lógicos	Dermato- lógicos	Oftalmo- lógicos	Dermato- lógicos	Oftalmo- lógicos	Dermato- lógicos
Extra- hospitalario	11,3	16,0	13,1	15,2	24,4	31,2
Hospitalario	2,5	2,5	2,4	0,6	4,9	3,1
Total	13,8	18,5	15,8	15,8	29,3	34,3

TABLA 9.- Tópicos. Dermatológicos + oftalmológicos en millones de euros

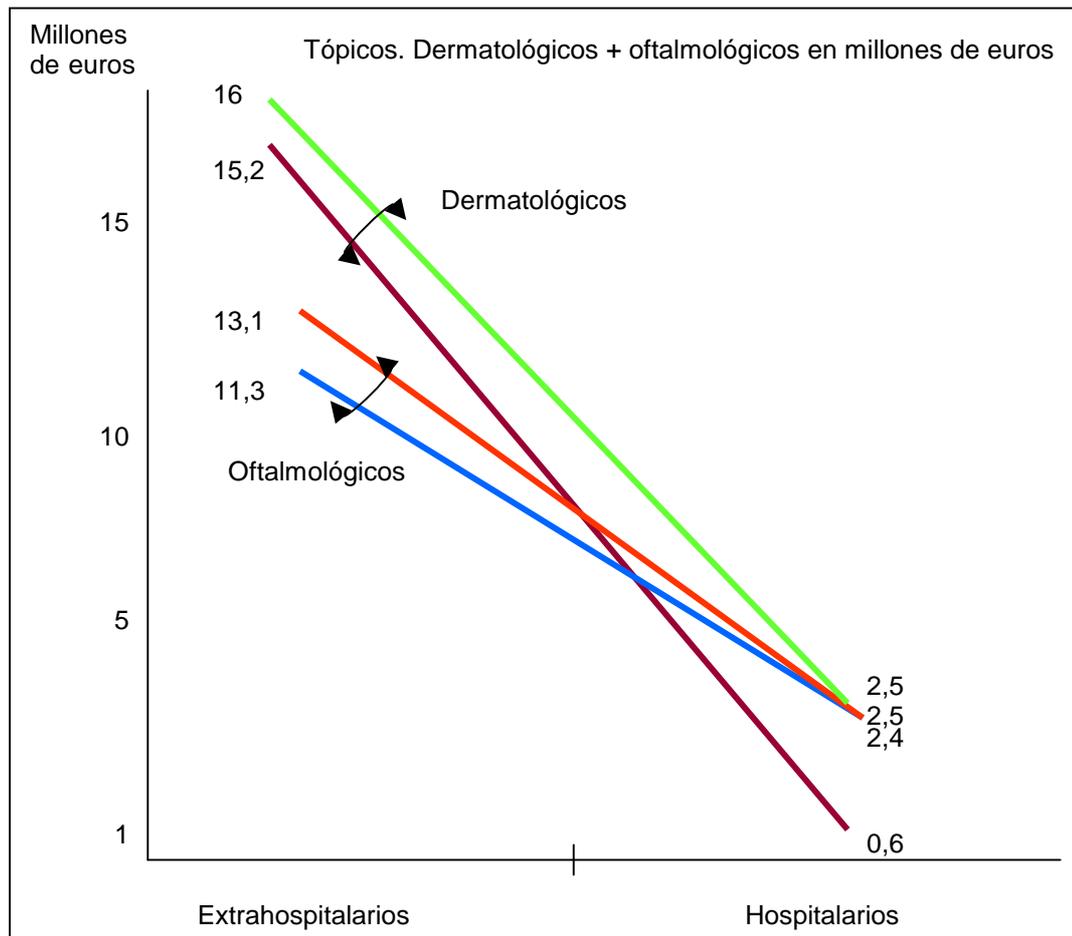


FIGURA 10.- Consumo de Tópicos dermatológicos (solos y en combinación) + tópicos oftalmológicos (solos y en combinación) en millones de euros

Consumo medido en envases

El estudio de los envases de antibióticos oftalmológicos solos o en combinación de dos ó más antibióticos consumidos en España durante el periodo 2004 al 2008 se refieren en el siguiente apartado. Para poder compararlos con los de uso sistémico incluimos el consumo de éstos en la **TABLA10** donde destacamos los siguientes resultados:

- Disminución progresiva desde el año 2004 (58.521.691 viales) con un repunte en el consumo solamente en 2007.
- Consumo de quinolonas por encima de los 5,5 millones de viales con oscilaciones en función de las nuevas moléculas que han ido surgiendo.
- Sorprendente mantenimiento de tetraciclinas 1.453.728 viales con descenso de 230.000 viales respecto a 2004 quizá por indicaciones odontológicas.
- Los aminoglucósidos se mantienen sobre todo en patología infantil descendiendo en total cerca del 20% en los cuatro años estudiados.
- La cifra más llamativa, no por ello menos esperada, fue la práctica erradicación del cloranfenicol entre los antimicrobianos de uso sistémico.

Grupo	Año 2004	Año 2005	Año 2006	Año 2007	Año 2008
J1	58.521.691	56.902.151	52.346.929	54.679.293	51.708.291
J1C	27.952.649	27.408.397	25.376.257	26.551.218	25.751.978
J1F	11.420.565	10.822.777	9.341.038	9.791.189	8.974.664
J1D	6.910.412	6.904.784	6.307.923	6.505.687	5.798.144
J1G	5.681.120	5.466.023	5.256.131	5.917.609	5.546.353
J1H	2.719.782	2.576.668	2.446.665	2.382.275	2.237.560
J1A	1.684.183	1.618.438	1.557.828	1.518.166	1.453.728
J1E	924.202	875.597	834.896	817.819	795.680
J1K	734.134	716.064	696.343	671.148	611.457
J1X	364.611	375.403	395.014	409.938	422.780
J1M	95.456	99.278	100.798	95.670	98.683
J1P	32.443	37.418	32.242	16.782	16.542
J1L	2.091	1.304	1.794	1.792	720
J1B	43	0	0	0	0
<p>J1.- Antibacterianos Sistémicos; J1C Penicilinas de amplio espectro; J1F Macrólidos y similares; J1D Cefalosporinas; J1G Fluoroquinolonas; J1H Penicilinas medio y reducido espectro; J1A Tetraciclinas y asociaciones; J1E Asociación de trimetoprim y similares; J1K Aminoglucósidos; J1X Otros antibacterianos; J1M Rifampicina/Rifamicina; J1P Otros betaláctamicos excepto penicilinas y cefalosporinas; J1L Carbenicilina y similares; J1B Cloranfenicol y asociaciones</p>					

TABLA10.- Consumo antimicrobianos sistémicos durante los años 2004 - 2008

2.4. Resultados de antiinfecciosos oftalmológicos tópicos

Se relacionan en las **TABLAS 11-15** destacando: Que en 2008 se consumieron más de 6 millones de envases (medio millón más que en 2004). De ellos, el 65% se utilizó en preparados monoantibióticos frente al 35% en asociación de antibióticos (el 39,2 en 2004) lo que significa que se han ido recortando en un 4,2% el número de tratamientos con asociaciones de antimicrobianos en los años de estudio. (**FIGURAS 11 Y 12**). Destacando que entre los monoantibacterianos el mayor peso específico lo soportan los preparados con tobramicina y entre los asociados Oftalmowell® (**FIGURA 13**).

	Año 2004	% Viales
SO1A. Antiinfecciosos oftalmológicos	5.547.253	100
Monoantibiótico	3.373.330	60,8
Tobramicina	1.445.511	42,9
Ofloxacino	271.181	8
Ciprofloxacino	368.473	10,9
Ácido fúsidico	109.435	3,2
Gentamicina	302.612	9
Eritromicina	126.527	3,8
Oxitetraciclina	139.356	4,1
Clortetraciclina	235.225	7
Cloranfenicol	145.721	4,3
Lomefloxacino	42.490	1,3
Norfloxacino	46.665	1,4
Rifamicina	139.703	4,1
En Asociación	2.173.923	39,2
Oftalmowell	1.073.224	49,4
Gramicidina		
Neomicina		
Polimixina B		
Oftalmolosa aureomicina	514.460	23,7
Ácido bórico		
Clortetraciclina		
Pomada oculos epitelizante	422.744	19,4
Aminoácidos		
Cloranfenicol		
Metionina		
Retinol		
Oftalmotrin	140.746	6,5
Polimixina B		
Trimetoprim		
C. Llorens clor zin	12.314	0,6
Cloranfenicol		
Nafazolina		
Zinc		
C. Llorens Tivitis	10.425	0,5
Gramicidina		
Azul de metileno		
Neomicina		
Polimixina B		
Tetrazolina		
Pomada Oculos aureomicina	10	0
Clorobutanol		
Clortetraciclina		

Tabla11.- Antiinfecciosos oftalmológicos tópicos. Año 2004

	Año 2005	% Viales
SO1A. Antiinfecciosos oftalmológicos	5.721.567	100
Monoantibiótico	3.533.413	61,8
Tobramicina	1.666.286	47,2
Ofloxacino	310.508	8,8
Ciprofloxacino	400.883	11,3
Ácido fúsidico	101.091	2,9
Gentamicina	306.762	8,7
Eritromicina	132.491	3,7
Oxitetraciclina	138.722	3,9
Clortetraciclina	248.712	7
Cloranfenicol	143.923	4,1
Lomefloxacino	41.905	1,2
Norfloxacino	41.459	1,2
Rifamicina	633	0
En Asociación	2.188.154	38,2
Oftalmowell	1.133.185	51,8
Gramicidina		
Neomicina		
Polimixina B		
Oftalmolosa aureomicina	500.589	22,9
Ácido bórico		
Clortetraciclina		
Pomada oculos epitelizante	406.982	18,6
Aminoácidos		
Cloranfenicol		
Metionina		
Retinol		
Oftalmotrin	127.433	5,8
Polimixina B		
Trimetoprim		
C. Llorens clor zin	10.823	0,5
Cloranfenicol		
Nafazolina		
Zinc		
C. Llorens Tivitis	8.983	0,4
Gramicidina		
Azul de metileno		
Neomicina		
Polimixina B		
Tetrazolina		
Pomada Oculos aureomicina	159	0
Clorobutanol		
Clortetraciclina		

TABLA12.- Antiinfecciosos oftalmológicos tópicos. Año 2005

	Año 2006	% Viales
SO1A. Antiinfecciosos oftalmológicos	5.698.409	100
Monoantibiótico	3.621.491	63,6
Tobramicina	1.687.577	46,4
Ofloxacino	333.785	9,2
Ciprofloxacino	400.221	11,1
Ácido fúsidico	238.119	6,6
Gentamicina	277.012	7,6
Eritromicina	140.118	3,9
Oxitetraciclina	137.750	3,8
Clortetraciclina	200.079	5,5
Cloranfenicol	135.335	3,7
Lomefloxacino	42.323	1,2
Norfloxacino	38.162	1,1
Rifamicina	9	0
En Asociación	2.076.918	36,4
Oftalmowell	1.067.970	51,4
Gramicidina		
Neomicina		
Polimixina B		
Oftalmolosa aureomicina	468.025	22,5
Ácido bórico		
Clortetraciclina		
Pomada oculos epitelizante	413.587	19,9
Aminoácidos		
Cloranfenicol		
Metionina		
Retinol		
Oftalmotrin	110.131	5,3
Polimixina B		
Trimetoprim		
C. Llorens clor zin	9.715	0,5
Cloranfenicol		
Nafazolina		
Zinc		
C. Llorens Tivitis	7.490	0,4
Gramicidina		
Azul de metileno		
Neomicina		
Polimixina B		
Tetrazolina		
Pomada Oculos aureomicina	0	0
Clorobutanol		
Clortetraciclina		

TABLA 13.- Oftalmológicos tópicos. Año 2006

	Año 2007	% Viales
SO1A. Antiinfecciosos oftalmológicos	5.989.953	100
Monoantibiótico	3.843.177	64,2
Tobramicina	1.829.963	47,6
Ofloxacino	393.803	10,2
Ciprofloxacino	391.585	10,2
Ácido fúsidico	304.359	7,9
Gentamicina	273.764	7,1
Eritromicina	136.057	3,5
Oxitetraciclina	135.265	3,5
Clortetraciclina	164.999	4,3
Cloranfenicol	129.448	3,4
Lomefloxacino	46.732	1,2
Norfloxacino	37.202	1
Rifamicina	0	0
En Asociación	2.146.776	35,8
Oftalmowell	1.130.821	52,7
Gramicidina		
Neomicina		
Polimixina B		
Oftalmolosa aureomicina	469.560	21,9
Ácido bórico		
Clortetraciclina		
Pomada oculos epitelizante	424.097	19,8
Aminoácidos		
Cloranfenicol		
Metionina		
Retinol		
Oftalmotrin	106.056	4,9
Polimixina B		
Trimetoprim		
C. Llorens clor zin	8.969	0,4
Cloranfenicol		
Nafazolina		
Zinc		
C. Llorens Tivitis	7.273	0,3
Gramicidina		
Azul de metileno		
Neomicina		
Polimixina B		
Tetrazolina		
Pomada Oculos aureomicina	0	0
Clorobutanol		
Clortetraciclina		

TABLA 14.- Oftalmológicos tópicos. Año 2007

	Año 2008	% Viales
SO1A. Antiinfecciosos oftalmológicos	6.035.976	100
Monoantibiótico	3.922.375	64,98
Tobramicina	1.934.465	49,3
Ofloxacino	411.464	10,5
Ciprofloxacino	395.158	10,1
Ácido fúsidico	292.904	7,5
Gentamicina	269.857	6,9
Eritromicina	138.654	3,5
Oxitetraciclina	137.783	3,5
Clortetraciclina	133.198	3,4
Cloranfenicol	125.448	3,2
Lomefloxacino	46.937	1,2
Norfloxacino	33.507	0,9
Rifamicina	0	0
En Asociación	2.113.601	35,01
Oftalmowell	1.122.286	53,1
Gramicidina		
Neomicina		
Polimixina B		
Oftalmolosa aureomicina	457.795	21,7
Ácido bórico		
Clortetraciclina		
Pomada oculos epitelizante	418.653	19,8
Aminoácidos		
Cloranfenicol		
Metionina		
Retinol		
Oftalmotrin	100.447	4,8
Polimixina B		
Trimetoprim		
C. Llorens clor zin	7.984	0,4
Cloranfenicol		
Nafazolina		
Zinc		
C. Llorens Tivitis	6.436	0,3
Gramicidina		
Azul de metileno		
Neomicina		
Polimixina B		
Tetrazolina		
Pomada Oculos aureomicina	0	0
Clorobutanol		
Clortetraciclina		

TABLA 15.- Oftalmológicos tópicos. Año 2008

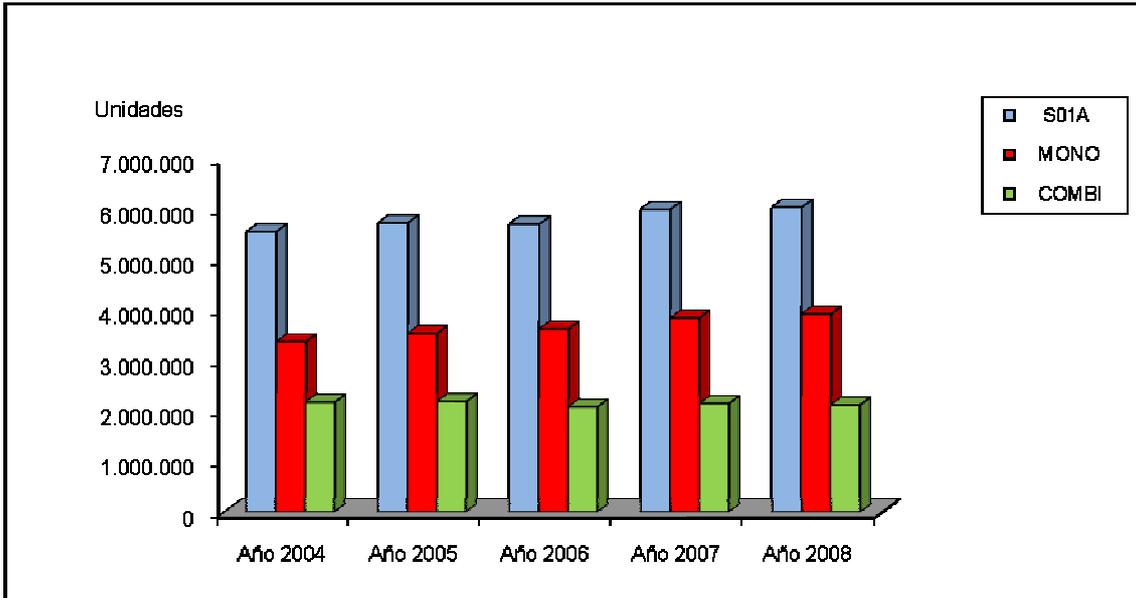


FIGURA 11.- Unidades de antibióticos oftálmicos en monoterapia y combinados entre ellos (2004-2008)

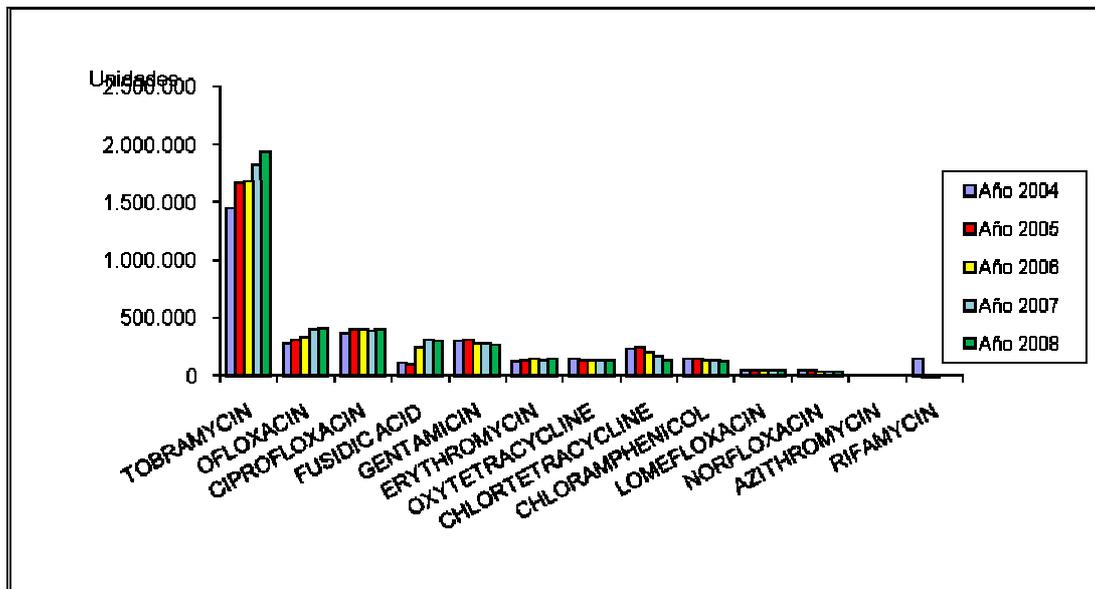


FIGURA 12.- Unidades de antibióticos oftalmológicos en monoterapia (2004-2008)

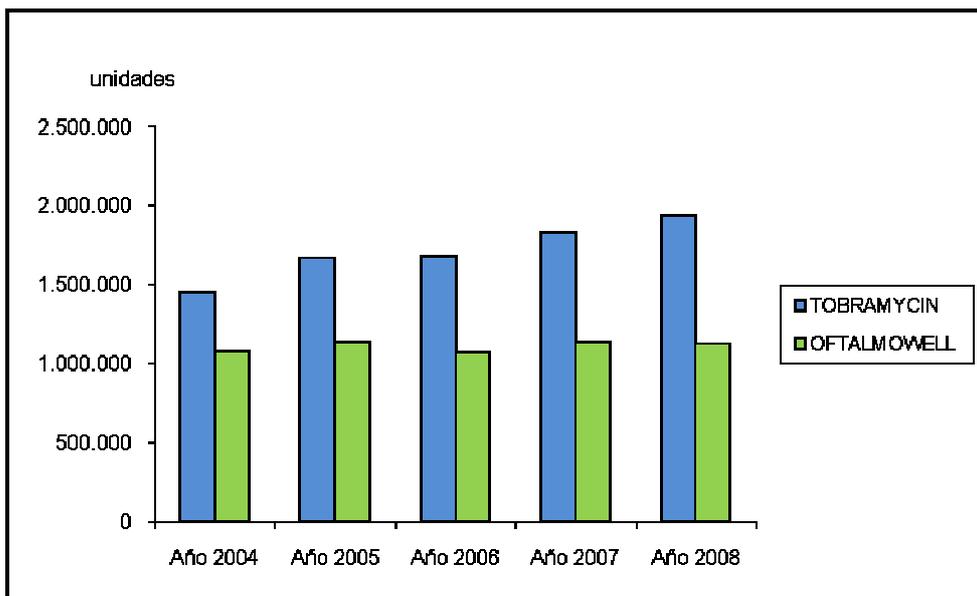


FIGURA 13.- Comparación de consumo de unidades de Tobramicina y Oftalmowell (2004-2008)

Los aminoglucósidos (tobramicina y gentamicina) en monoantimicrobianos fueron los más utilizados (más de 2,2 millones de viales) y los segundos fármacos fueron quinolonas (ofloxacino, ciprofloxacino, lomefloxacino y norfloxacino) con un total de 887.066. A continuación se sitúan el ácido fusídico y eritromicina con 431.558. De tetraciclinas (oxitetraciclina y clortetraciclina) se consumieron 270.180 viales.

Un dato que llamó la atención fue el significativo consumo de cloranfenicol, 125.448 viales en 2008 con un descenso únicamente de 20.000 viales desde 2004. La rifampicina ha sido eliminada del arsenal de tópicos.

Los antimicrobianos en asociación entre ellos y con otras sustancias serán tratados en el capítulo siguiente pero son destacables algunas presentaciones como Oftalmowell® cuyo uso se ha incrementado en los últimos años, de antibióticos no absorbibles. Llama también la atención el uso de cloranfenicol y tetraciclinas en varias asociaciones relacionadas. En conjunto, las asociaciones de poliantibióticos han seguido creciendo pero menos que los monoantibacterianos lo que explica el menor porcentaje sobre el total de tópicos oftalmológicos que en 2004.

En total 20 diferentes antimicrobianos se utilizan solos o asociados en uso tópico oftalmológico lo que sumado a antivíricos, antisépticos etc. hablan del importante arsenal terapéutico en este campo.

En las **FIGURAS 14, 15 Y 16** comparamos los resultados de los preparados más importantes.

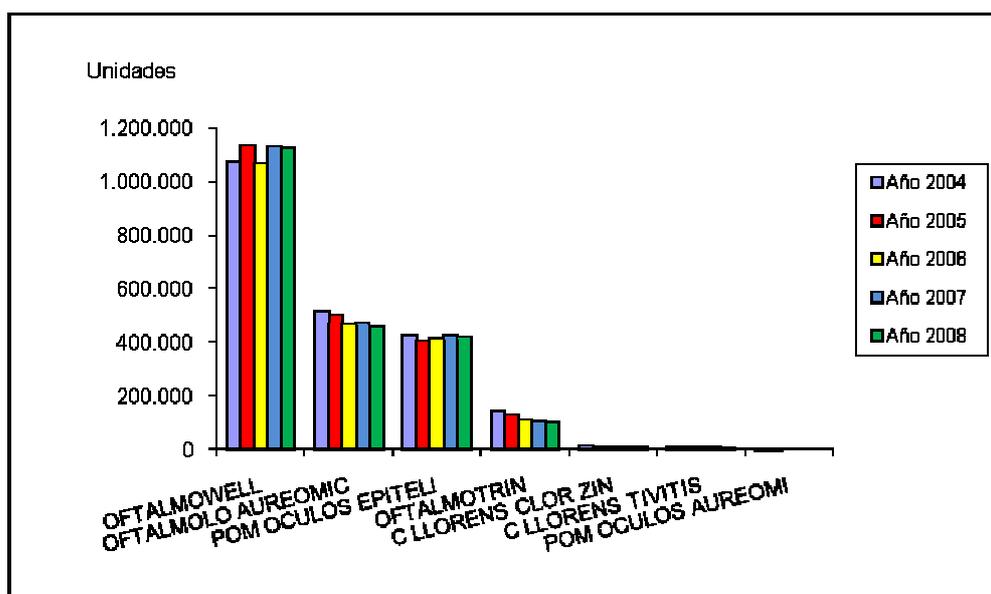


FIGURA 14.- Consumo de Asociaciones de antibióticos oftálmicos tópicos (2004-2008)

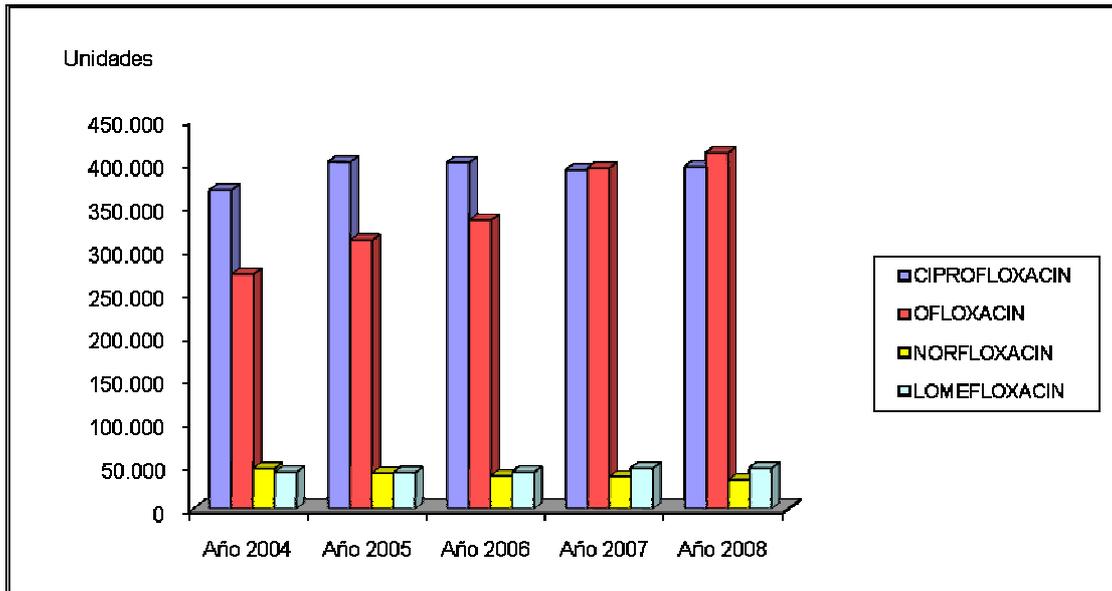


FIGURA 15.- Unidades consumidas de Fluoroquinolonas tópicas en oftalmología (2004-2008)

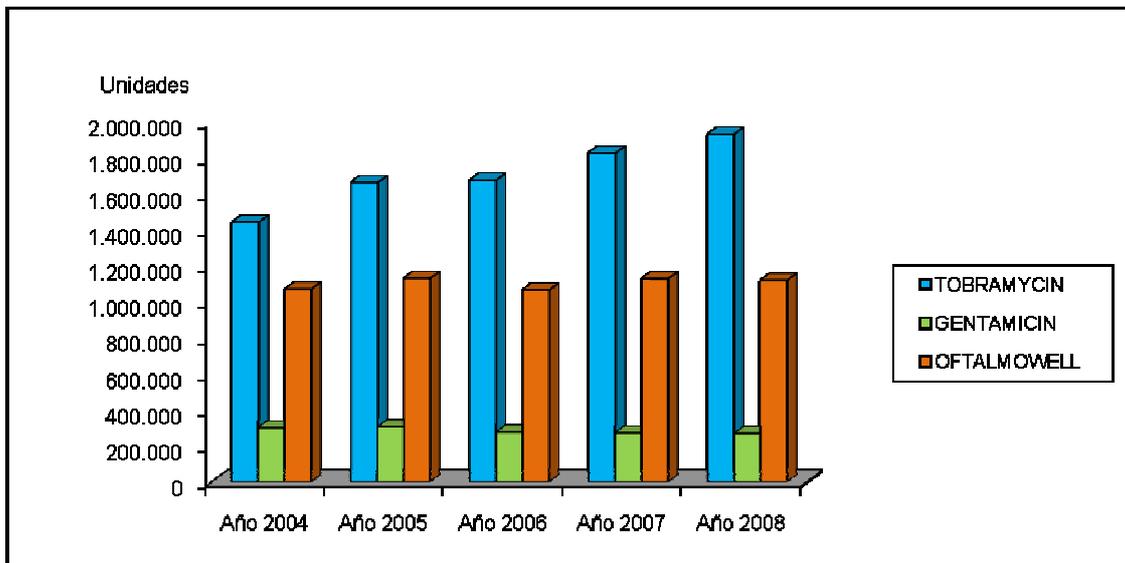


FIGURA 16.- Unidades consumidas de aminoglucósidos tópicos oftalmológicos solos y en asociación (2004-2008)

3. EL PROBLEMA DE LOS TÓPICOS CON ASOCIACIONES

3.1.- Estudio descriptivo de la muestra

Los preparados farmacéuticos tópicos incluidos en nuestro estudio según los criterios de selección establecidos, ascendieron a 112, lo que representaba un total de 131 formas galénicas, de las cuales 92 (54,4%) tenían una única presentación farmacéutica, 37 (43,8%) se vendían en dos tipos de envases y sólo 1 (1,78%) contaba con tres presentaciones, lo que hacía un total de 169 presentaciones diferentes.

Según la clasificación ATC (**FIGURA 17**), el grupo de fármacos más frecuente fue el grupo D correspondiente a medicamentos dermatológicos representado por 60 (45,8%) formas galénicas, seguido del grupo S que representa a los fármacos para los órganos de los sentidos con 39 (29,8%) formas galénicas, el resto fue menos representativo.

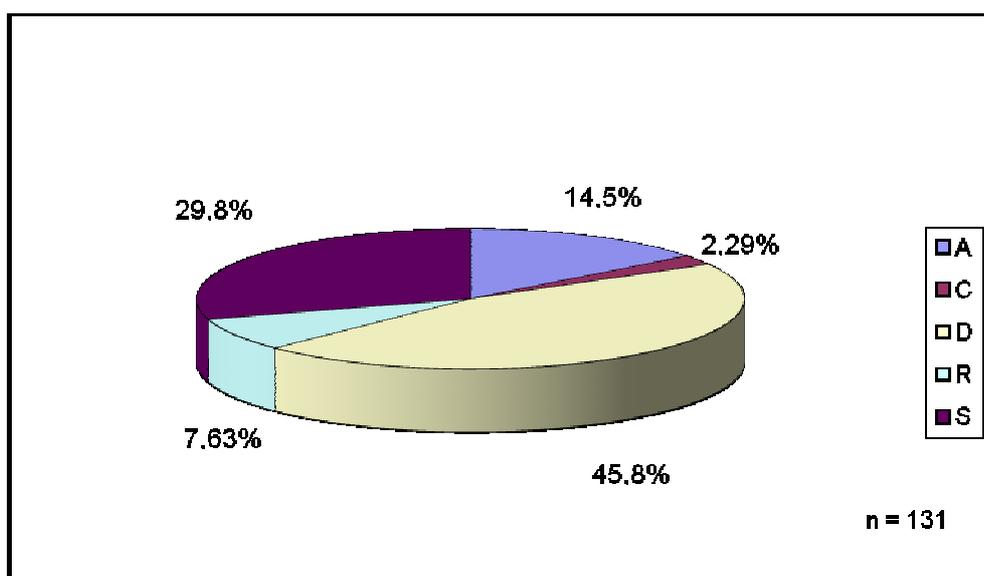


FIGURA 17.- Distribución de fármacos tópicos, según la clasificación ATC

3.1.1.- Vías de administración

La vía de administración más frecuente fue la dérmica, perteneciendo 61 (46,6%) de los medicamentos estudiados a este tipo, seguido de la oftálmica (TABLA 16).

n = 131	Dérmica	Oftálmica	Oftalmo-ótica
Frecuencia	61	24	3
%	46,6	18,3	2,3

TABLA 16.- Distribución de la vía de administración de los fármacos a estudio

3.2.- Composición de los preparados farmacéuticos

Asociaciones

Uno de los criterios de inclusión en el estudio era que la composición de los fármacos a estudio debía estar formada por antimicrobianos asociados, en unos casos a otros antimicrobianos, y en otros casos a otras sustancias. Así, sólo 11 (8,40%) de las formas farmacéuticas estaban compuestas sólo por la asociación entre antimicrobianos (TABLA 17).

n = 131	Asociaciones entre antimicrobianos	Asociaciones entre antimicrobianos y otros principios activos	
	Frecuencia	11	120
	%	8,40	91,6

TABLA 17.- Distribución de las asociaciones, solo entre antimicrobianos y entre éstos y otros principios activos en los preparados tópicos

La medida de posición central de asociaciones por fármaco, se obtuvo por medio del cálculo de la mediana, siendo este de 3 por medicamento. El mayor número de asociaciones encontradas fue de 7. De los fármacos estudiados, 58 (44,3%) tenían 2 componentes, seguidos de las asociaciones de 3 sustancias de los cuales se hallaron 40 (30,5%) casos. (**FIGURA 18**)

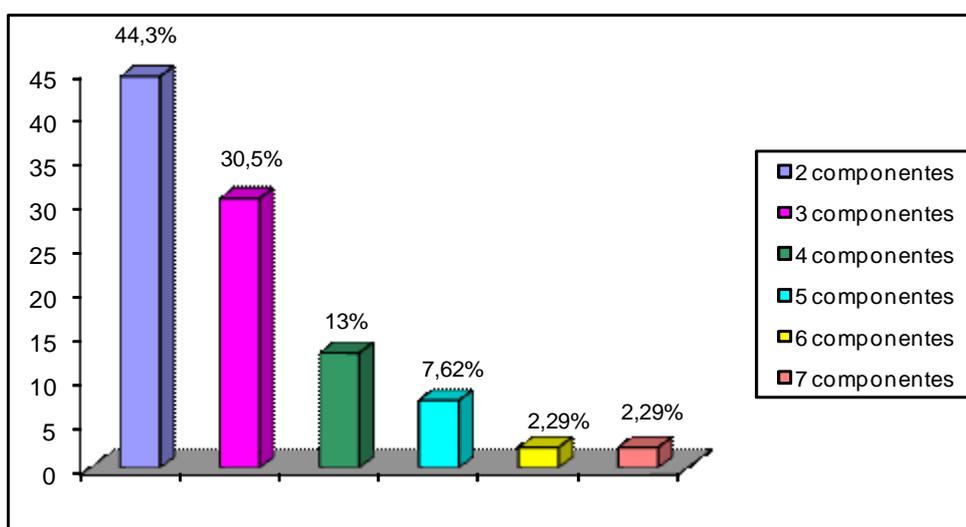


FIGURA 18- Distribución de las asociaciones entre antimicrobianos y entre éstos y otras sustancias

De las asociaciones sólo entre antibióticos tópicos la más frecuente fue la que incluía Neomicina + Polimixina B + Bacitracina, representada por 3 (30%) formas galénicas. (TABLA 18 Y FIGURA 19)

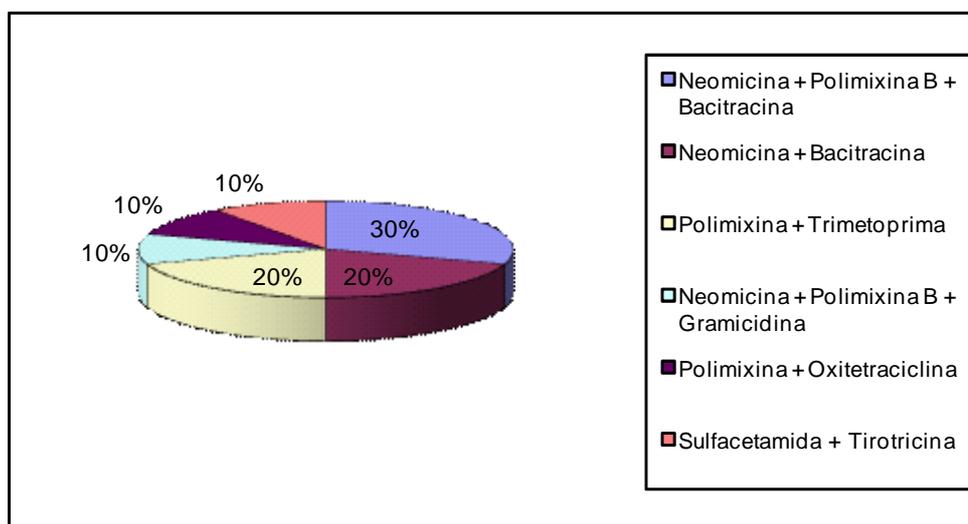


FIGURA 19.- Distribución de las asociaciones cuyos principios activos fueron sólo antibióticos.

	Frecuencia	Porcentaje
Neomicina + Polimixina B + Bacitracina	3	30
Neomicina + Bacitracina	2	20
Polimixina + Trimetoprim	2	20
Neomicina + Polimixina B + Gramicidina	1	10
Polimixina + Oxitetraciclina	1	10
Sulfacetamida + Tirotricina	1	10

TABLA 18: Distribución de las asociaciones tópicas cuyos principios activos fueron sólo antibióticos.

En todas las asociaciones se encontraba presente un antibiótico perteneciente al grupo de los polipéptidos, siendo más frecuente su asociación con un aminoglucósido (60%). (TABLA 19)

	Frecuencia	Porcentaje
Polipéptido + Aminoglucósido	6	60
Polipéptido + Trimetoprim	2	20
Polipéptido + Tetraciclina	1	10
Polipéptido + Sulfamida	1	10

TABLA 19: Distribución de las asociaciones tópicas por grupos de antibióticos.

No existió ninguna asociación exclusiva entre antisépticos, encontrándose sólo fármacos en cuya composición había antisépticos asociados a antibióticos y/o a sustancias no antimicrobianas.

Composición

- Antibióticos

Respecto a su composición, 67 (51,1%) de los medicamentos estudiados contaban en su composición con un antibiótico. Las asociaciones entre antibióticos, es decir, aquellos preparados farmacológicos que estaban compuestos por dos o tres antibióticos ascendieron a 38 (29%) y 9 (6,87%) respectivamente. (FIGURA 20)

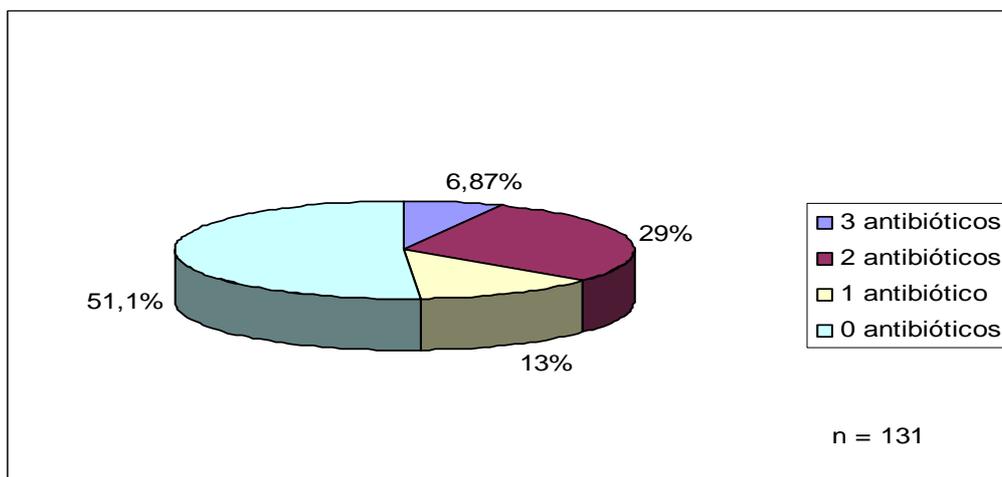


FIGURA 20.- Distribución de los antibióticos que forman parte de los preparados a estudio.

De forma general, el antibiótico que más frecuentemente se encontró en los medicamentos a estudio fue la Neomicina, con un 27,9%, seguida de Polimixina B con un 14%, de Tirotricina y Gentamicina con un 6,40% y de Cloranfenicol y Bacitracina con un 5,81%. Entre los menos frecuentes se encontraron, Anfotericina, Bifonazol, Clindamicina y Tetraciclina, representados cada uno de ellos por un 0,58%. **(TABLA 20)**

Del total de fármacos de nuestra muestra, 19 (14,5%) de estos eran antifúngicos, todos pertenecientes al grupo D. De ellos fue la nistanina (3,47%) el antifúngico con mayor presencia en nuestros fármacos, seguida del miconazol (2,31%). **(TABLA 20)**

	Frecuencia	Porcentaje
Neomicina	48	27,9
Polimixina B	24	14
Tirotricina	11	6,40
Gentamicina	11	6,40
Cloranfenicol	10	5,81
Bacitracina	10	5,81
Gramicidina	8	4,65
Nistatina	6	3,49
Trimetoprim	4	2,33
Oxitetraciclina	4	2,33
Miconazol	4	2,33
Framicetina	4	2,33
Ciprofloxacino	4	2,33
Sulfanilamida	3	1,74
Kanamicina	3	1,74
Eritromicina	3	1,74
Clioquinol	3	1,74
Tobramicina	2	1,16
Sulfacetamida	2	1,16
Ácido fusídico	2	1,16
Tolnaftato	1	0,58
Tetraciclina	1	0,58
Inosina	1	0,58
Clindamicina	1	0,58
Bifonazol	1	0,58
Anfotericina B	1	0,58

TABLA 20: Relación de antibióticos que aparecen en las formas galénicas tópicas estudiadas y su distribución.

Si clasificamos los antibióticos presentes en nuestros fármacos según su estructura química (**TABLA 21**), encontramos que la mayor presencia fue la del grupo de los aminoglucósidos, formando parte de 68 (39,5%) del total de

medicamentos estudiados, seguido a cierta distancia del grupo de polipéptidos, hallados en 55 (32%) de los fármacos. Los antifúngicos tuvieron cierta relevancia, llegando a encontrarse en 16 (9,3%) de los productos farmacológicos de nuestra muestra. Las menores presencias se obtuvieron del grupo de antivirales y del de las lincosaminas, apareciendo tan sólo en 1 (0,58%) preparado.

	Frecuencia	Porcentaje
Aminoglucósido	68	39,5
Polipéptido	55	32
Antifúngicos	16	9,3
Anfenicoles	10	5,8
Sulfamidas	5	2,9
Tetraciclinas	5	2,9
Quinolonas	4	2,33
Trimetoprim	4	2,33
Macrólidos	3	1,74
Antiviral	1	0,58
Lincosaminas	1	0,58

TABLA 21.- Distribución por grupos de antibióticos

- Antisépticos

En 102 (77,9%) de los medicamentos estudiados, no se encontró en su composición ningún antiséptico, mientras que 22 (16,8%) de ellos sólo contenían uno. (FIGURA 21)

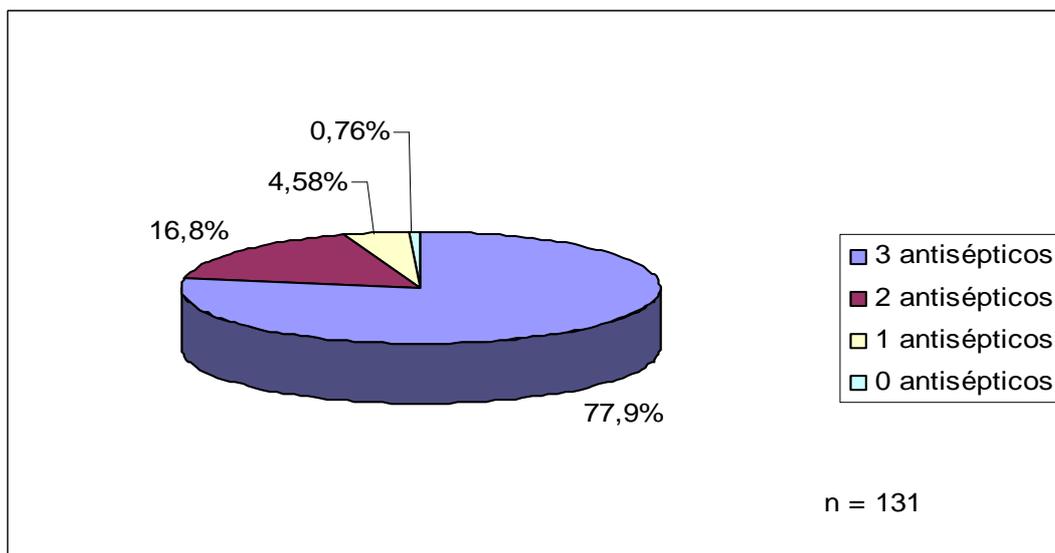


FIGURA 21.- Distribución de antisépticos que forman parte de los preparados a estudio.

De los fármacos que tenían en su composición antisépticos, 7 (16,7%) contenían Cloruro de Benzalconio, 4 (9,52%) Hexetidina y 3 (7,14%) de ellos Clioquinol, Clorobutanol o Cloruro de Decalinio (**TABLA 22**).

	Frecuencia	Porcentaje
Cloruro de benzalconio	7	16,7
Hexetidina	4	9,52
Clioquinol	3	7,14
Clorobutanol	3	7,14
Decalinio cloruro	3	7,14
Ácido bórico	2	4,76
Clorhexidina	2	4,76
Resorcinol	2	4,76
Ácido salicilico	1	2,38
Bálsamo Perú	1	2,38
Benzoato de bencilo	1	2,38
Cetrimonio bromuro	1	2,38
Cineol	1	2,38
Clorobutol	1	2,38
Clorquinadol	1	2,38
Etacridina	1	2,38
Fenol	1	2,38
Formaldehido	1	2,38
Lisozima clorhidrato	1	2,38
Metiltioninio	1	2,38
Nitrofural	1	2,38
Rosanilina	1	2,38
Timol	1	2,38
Tiomersal	1	2,38

TABLA 22.- Antisépticos incluidos en los fármacos tópicos

-Componentes no antimicrobianos

Respecto al número de componentes no antimicrobianos (**FIGURA 22**) que formaban parte de la muestra a estudio, podemos decir que más de la mitad de los fármacos, es decir un 63,4%, contaba en su composición con uno de ellos, seguido por los formados de dos componentes con el 16%.

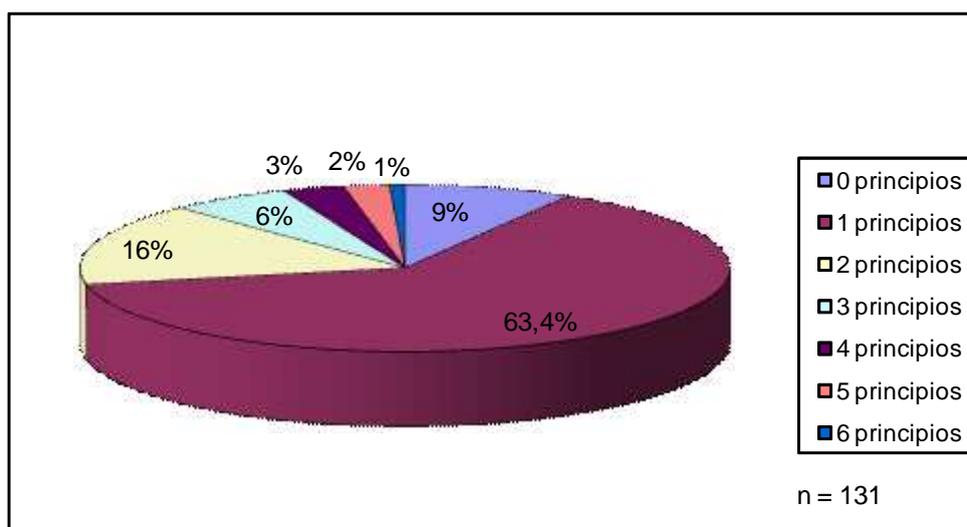


FIGURA 22.- Distribución de los principios activos no antimicrobianos, que forman parte de la composición de los fármacos tópicos a estudio.

Con mucho, los glucocorticoides fueron el componente no antimicrobiano más frecuente en los fármacos estudiados, encontrándose en 85 (46,6%) de las 131 formas galénicas de nuestro estudio.

Muy alejados están los anestésicos locales presentes en 20 (10,9%) formas, así como los suplementos orgánicos con fines reparadores, presentes en 12 (6,6%) formas farmacéuticas.

Menos significativos fueron los antiinflamatorios que se encontraron en 11 (6,01%) de los fármacos, seguidos de las formas que asociaban vitaminas o

agonistas adrenérgicos, que se encontraron, respectivamente, en 10 (5,46%) de las formas galénicas. (TABLA 23)

	Frecuencia	Porcentaje
Glucocorticoide	85	46,4
Anestésico	20	10,9
Suplemento orgánico	12	6,6
Antiinflamatorio	11	6,01
Vitamina	10	5,46
Agonista adrenérgico	10	5,46
Astringente	7	3,83
Vasoconstrictor	4	2,19
Queratolítico	4	2,19
Cicatrizante	4	2,19
Antagonista histaminérgico	3	1,64
Vasoprotector	2	1,09
Colagogo/coolerético	2	1,09
Analgésico	2	1,09
Epitelizante	1	0,55
Descongestionante	1	0,55
Coadyuvante/carminativo	1	0,55
Blanqueador	1	0,55
Antihiperamonémico	1	0,55
Agonista progestagénico	1	0,55
Agonista estrogénico	1	0,55

TABLA 23: Relación de sustancias no antimicrobianas que aparecen en las formas galénicas estudiadas y su distribución.

3.3.- Situación y precio de los fármacos

De las 169 presentaciones de los fármacos a estudio, en 123 (93,9%) de éstas, su uso estaba autorizado (**FIGURA 23**).

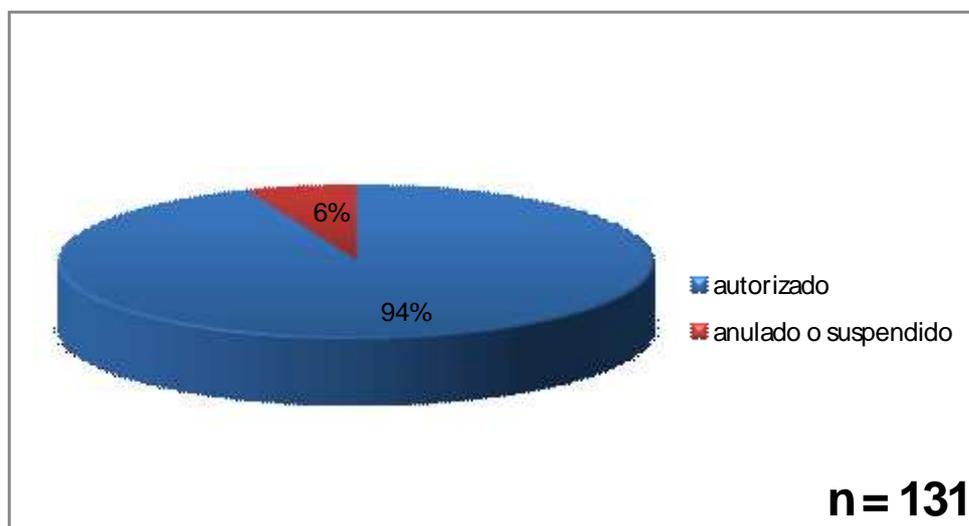


FIGURA 23.- Distribución de fármacos tópicos autorizados y anulados o suspendidos.

De las 8 presentaciones no autorizadas o anuladas, 5 (62,5%) de ellas lo estaban antes del periodo a estudio y 3 (37,5%) durante el mismo. De todas ellas, la mitad pertenecían a fármacos cuya vía de administración era la dérmica, estando repartida la otra mitad a partes iguales, entre las vía oftálmica y la oral-local.

De las 169 formas galénicas estudiadas, en 17 (10,1%) de ellas el consumo fue igual a 0. Las cifras de los 152 (89,9%) fármacos que sí tuvieron consumos durante el periodo estudiado, como hemos visto anteriormente, ascendieron a 41.755.951 envases por valor de 130.637.368 euros. A partir de estos datos, calculamos el coste medio del envase de antimicrobianos tópicos en asociación, siendo este de 3,13 euros.

De las cinco formas galénicas más caras (**TABLA 24**), Zinerit® solución en envase de 70 ml, asociación de eritromicina y acetato de zinc, registró el coste del envase más alto de todo el estudio, siendo de 21,54 euros. Tras éste, Fucibet® (ácido fusídico + betametasona) a 16,69 euros la unidad y Duac® (clindamicina + peróxido de benzoilo) de 14 euros el envase. Debemos destacar que la vía de administración de las cinco formas medicamentosas más caras, fue la dérmica.

Formas galénicas	unidades	Euros	euro/unidad
Zineryt (solución 70 ml)	7.781	167.592	21,54
Fucibet (crema 60 g)	134.478	2.244.150	16,69
Duac (gel 25 g)	254.918	3.568.852	14
Tulgrasum cicatrizante (tira 20U)	35.187	409.237	11,63
Zynerit (solución 30 ml)	122.643	1.414.137	11,53

TABLA 24: Precio medio del envase de las cinco formulas galénicas más caras.

El precio más bajo correspondió a pastillas Koki® envase de 15 unidades, asociación entre tirotricina, benzocaína y mentol, con 0,21 céntimos de euros la unidad. Tras estas, Terramicina® (clorhidrato de oxitetraciclina + polimixina B) pomada en envase de 70 g, a 0,83 céntimos de euros la unidad. (**TABLA 25**)

Formas galénicas	unidades	euros	euro/U
Pastillas Koko (15 Unidades)	53	11	0,21
Terramicina (pomada 4,70 g)	190.381	158.451	0,83
Cloram zinc (gotas oftálmicas 10 ml)	18.857	16.178	1
Terra cortril pomada ótico-oftálmica (ungüento 3.5 g)	928.835	827.218	0,89
Otosporin (gotas 5 ml)	157.301	155.135	0,99

TABLA 25.- Precio medio del envase de las cinco formulas galénicas más baratas

Los precios más caros, según su vía de administración correspondieron a los preparados dérmicos, siendo su coste de 4,04 euros. Los más baratos correspondieron a los fármacos que se podían administrar tanto por vía oftálmica como ótica, cuyo precio fue de 0,93 euros. (TABLA 26)

Vía	euros/unidad
Dérmica	4,04
Rectal (local)	2,88
Nasal	2,75
Oral (local)	2,60
Otológica	2,55
Oftálmica	2,52
Naso-ótica	1,05
Oftalmo-ótica	0,93

TABLA 26.- Precio medio del envase, según vía de administración

Las formas farmacológicas más caras según el número de componentes, fueron aquellas que contaban en su principio activo con 2 componentes, siendo su precio medio de 4,12 euros, seguidos por aquellos que estaban compuestos de 5 sustancias diferentes, cuyo precio fue de 3,85 euros. (TABLA 27)

Número de Componentes	euros/unidad
2	4,12
3	2,36
4	2,20
5	3,85
6	2,12
7	2,94

TABLA 27.- Precio medio del envase, según el número de componentes del principio activo

4.- ESTUDIO DEL CONSUMO DE ASOCIACIONES EN TÓPICOS

4.1.- Consumo nacional

Durante el periodo de estudio incluido entre diciembre de 2005 y noviembre de 2007, se consumieron en España de forma extrahospitalaria, 41.755.951 envases de fármacos tópicos, en cuya composición se encontraban asociaciones entre antimicrobianos o entre estos y otros principios activos. Económicamente hablando, se dispensaron envases por valor de 130.637.368 euros. Como vimos en el apartado anterior, el gasto medio por envase se calculó en 3,13 euros.

4.1.1. Consumo mensual

Respecto al consumo mensual, las mayores cifras las encontramos en los meses de julio de 2006 y 2007, con consumos de 1.950.192 y 1.923.622 envases respectivamente y un gasto de 6.006.758 euros en 2006 y de 6.275.117 euros en 2007.

Las menores cifras corresponden a los meses de diciembre de 2006 y 2005, donde se dispensaron 1.539.512 y 1.580.571 envases, lo que representó un desembolso económico de 4.737.886 y 4.513.319 euros respectivamente. El consumo medio mensual ascendió a 1.739.831 envases y 5.443.223,67 euros.

Al realizar la comparativa entre los doce primeros meses del periodo a estudio y los doce segundos, observamos consumos parecidos respecto al número de envases, obteniéndose resultados ligeramente mayores durante el segundo periodo, respecto a las cifras económicas (**FIGURA 24**).

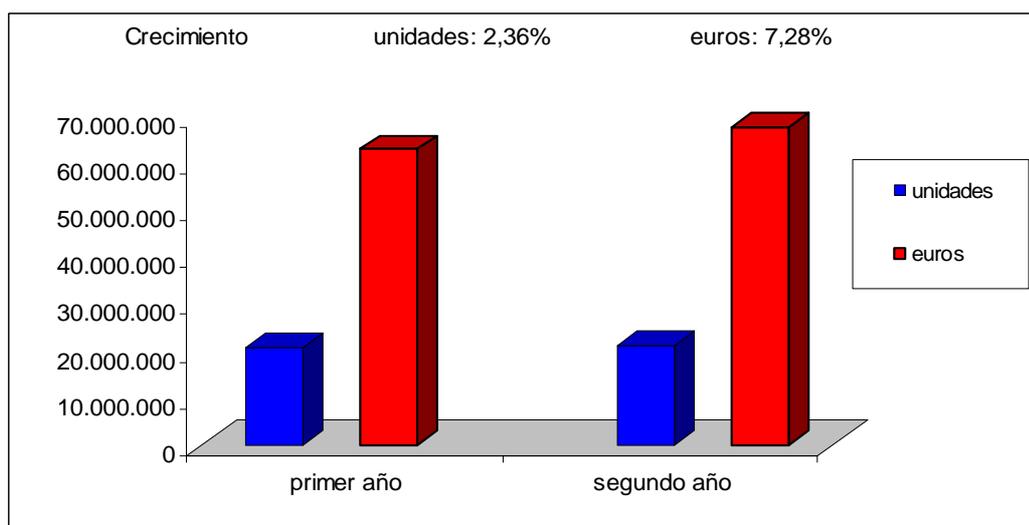


FIGURA 24: Estudio comparativo del consumo nacional, entre el primer y el segundo año del estudio

El número de envases creció, entre el primer y segundo año estudiados, un 2,36%, es decir 486.195 envases. Lo mismo, pero con un crecimiento mayor, sucedió respecto al consumo económico, ya que el segundo año aumentó este en un 7,28%, lo que representó 4.590.930 euros más que durante el primer año.

4.1.2. Consumo según vía de administración

Según la vía de administración, se dispensaron 17.201.521 de envases de fármacos tópicos dérmicos cuyo valor económico fue de 69.565.395 euros. La segunda vía más utilizada fue la oftálmica, aunque muy por debajo de la anterior (12.180.645 envases y 30.711.503 euros), seguida de la oral-local (4.510.125 unidades y 11.706.749 euros). (TABLA 28)

Vía	unidades	euros
Dérmica	17.201.521	69.565.395
Oftálmica	12.180.645	30.711.503
Otológica	4.043.168	10.301.766
Nasal	2.212.026	6.093.149
Oral (local)	4.510.125	11.706.749
Rectal (local)	375.394	1.080.783
Oftalmo-ótica	977.088	907.130
Naso-ótica	255.984	268.893
Total España	41.755.951	130.637.368

TABLA 28.- Consumo nacional según vía de administración del fármaco

Respecto a la vía oftálmica, la segunda más dispensada, 16 (66,7%) de los fármacos consumidos pertenecieron al subgrupo de “corticoides y antiinfecciosos en combinación” (S01CA), con consumos en envases de 8.120.430 y en euros de 20.474.335,33. Seguidamente, los fármacos pertenecientes al subgrupo S01AA o también denominado de “antibióticos”, con un consumo de 3.045.161 envases y 7.677.875,75 euros, representado por 6 (25%) preparados farmacéuticos del total de medicamentos oftálmicos. **(FIGURA 25, TABLA 29)**

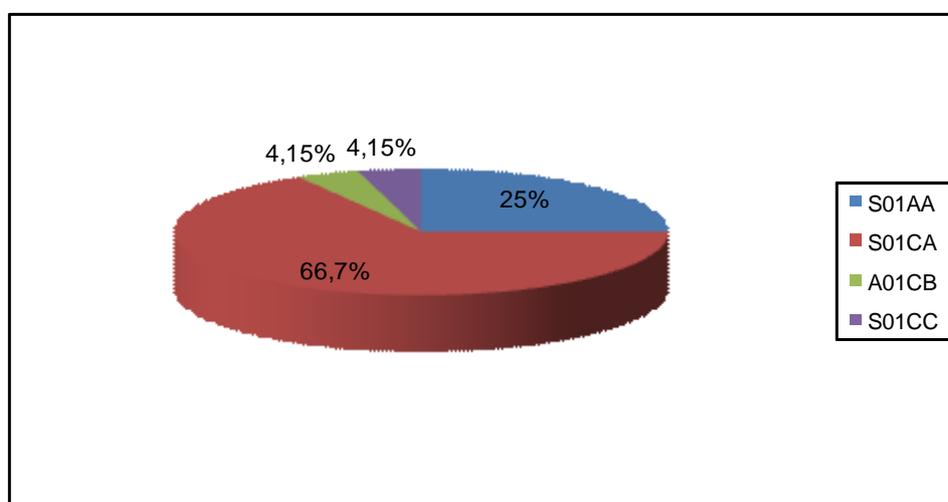


FIGURA 25: Distribución del consumo de la vía oftálmica, según los subgrupos de la Clasificación ATC.

Subgrupo ATC	Frecuencia	%	Unidades	euros
S01CA	16	66,7	8.12.430	20.474.335
S01AA	6	25	3.045.161	7.677.876
S01CB	1	4,15	507.527	1.279.646
S01CC	1	4,15	507.527	1.279.646

TABLA 298.- Consumo español por vía oftálmica, según los subgrupos de la Clasificación ATC.

4.1.3. Asociaciones

La asociación entre tobramicina y dexametasona en forma de suspensión oftálmica al 30%, de nombre comercial Tobradex®, fue el fármaco más consumido en todo el territorio nacional, ascendiendo este a 3.973.075 envases (TABLA 30).

El segundo fármaco más consumido fue Nutracel® pomada de 50 g (miconazol + inosina + guanosina + vitamina F) con 3.358.164 de unidades dispensadas. Las gotas oftálmicas Colircusi Gentadexa®, compuestas por gentamicina, dexametasona y clorhidrato de tetrizolina fueron el tercer fármaco más dispensado, con 2.824.650 envases.

	unidades	Euros
Tobradex	3.973.075	11.776.763
Colircusi Genta dexa	2.824.650	8.473.950
Diprogenta 30	1.108.222	7.153.253
Fungusol	2.326.027	7.422.767
Nutracel	3.358.164	5.104.408

TABLA 30.- Consumo nacional de las cinco formas galénicas más consumidas, según el gasto originado

Debemos destacar que de los cinco productos más vendidos, dos de ellos eran para tratamiento de patologías oculares, mientras que los otros tres se utilizan para el tratamiento de afecciones dérmicas.

Según el gasto originado el fármaco más dispensado en las farmacias españolas fue igualmente Tobradex®, ascendiendo este a 11.776.763 euros. En

segundo lugar encontramos el Fungusol® (ácido bórico + óxido de zinc) con un gasto de 7.422.767 euros.

En tercer y cuarto lugar encontramos dos presentaciones de un mismo fármaco, Diprogenta® (gentamicina + betametasona) en sus tamaños de 30 y 60 gramos, con 7.153.253 y 5.710.492 euros respectivamente.

2.1.4. Estado administrativo de los fármacos

Como ya se hizo referencia en un apartado anterior, las 8 (4,73%) presentaciones cuya situación administrativa fue la de “anulado” o “suspendido”, tuvieron consumos durante el periodo a estudio (TABLA 31).

Presentación	unidades	euros	vía	Situación administrativa
Milrosin nistatina liqd 25 g	257.981	268.185	Oral-local	Anulado 8/10/07
Oftalmotrin dexa got oftal 2 ml	26.953	89.903	Oftálmica	Anulado 27/08/03
Synalar neomicina crema 30g	7.490	27.951	Dérmica	Anulado 17/04/06
Bexicortil pomada 30 g	65	129	Dérmica	Anulado 14/04/05
Neo Bacitrin polvo 10 g	65	66	Dérmica	Suspendido 22/6/07
Colircusi dexa cont got oft 10ml	22	48	Oftálmica	Anulado 2/8/03
Blastoestimulina tul graso 10	19	71	Dérmica	Anulado 17/2/03
Resorborina spray 20 ml	12	26	Oral-local	Anulado 22/4/03

TABLA 31.- Consumos de las presentaciones de los fármacos cuyo estado administrativo era “anulado” o “suspendido”.

De las 5 (2,95%) presentaciones con condición de anulado anterior a nuestro estudio, debemos destacar el llamativo caso de las gotas oftálmicas Oftalmotrim dexta® (polimixina B + trimetoprim + cloruro de benzalconio + dexametasona) en envase de 5 ml, del que hubo un consumo de 26.953 envases durante el periodo estudiado, originando un gasto de 89.903 euros, llevando anulado más de 4 años desde antes de nuestra recogida de datos. Los consumos de las presentaciones restantes en idéntica situación, fueron muy moderados.

(TABLA 32)

Forma galénica	fecha anulación	fecha último consumo	días transcurridos
Oftalmotrin dexta gotas oftal 1,5 ml	27/08/2003	30/11/2007	1556
Resorborina spray 1 20 ml	22/04/2003	30/04/2006	738
Blastoestimulina tul graso 10	17/02/2003	31/01/2005	714
Colicursi dex cons gotas octal 1 10 ml	02/08/2003	31/05/2005	548
Synalar neomicina crema 1 30 g	17/04/2006	31/07/2007	470
Bexicortril pomada 1 30 g	14/04/2005	31/05/2006	412
Milrosina nistatin liqd 1 25 g	08/10/2007	31/11/2007	53

TABLA 32.- Número de días transcurridos entre la fecha del cambio de situación de “anulado” o “suspendido” y la fecha del último consumo.

Otro caso llamativo fue el de Neo Bacitrin® polvo de 10 g, asociación entre neomicina y bacitracina, que dejó de consumirse mucho antes del 22 de

junio de 2007, fecha en la que se le declaró suspendido por la Agencia Española del Medicamento.

Respecto a los fármacos que adquirieron la condición de anulado durante el periodo estudiado, debemos destacar que el grueso del consumo se realizó cuando aun mantenían la situación de autorizado, siendo de menor importancia el número de presentaciones dispensadas una vez que cambio su estado administrativo, excepto en el caso de la crema en envase de 30 g de nombre comercial Synalar Neomicina®, asociación de fluocinolona y neomicina, la cual mantuvo consumos importantes durante los siguientes 14 meses tras el cambio de situación.

4.2. Consumo Autonómico

A nivel de la Comunidad Autónoma, Andalucía ostenta el mayor consumo respecto al número de envases, con 8.123.876 unidades, seguido de Cataluña (7.043.718), de la Comunidad Valenciana (4.925.255) y de la Comunidad de Madrid (4.913.739).

Respecto al gasto, la situación es prácticamente igual, siendo nuevamente la Comunidad Autónoma Andaluza la que más euros invierte en este tipo de fármacos, con un gasto igual a 27.533.359 euros, seguido de Cataluña con 22.622.751 euros y de la Comunidad de Madrid con 14.555.866 euros.

4.2.1. Comunidad de Madrid

En la Comunidad de Madrid, se consumieron 4.913.739 envases, con un desembolso económico igual a 14.555.866 euros. Con una población media del

periodo de 6.044.936 personas y un PIB *per cápita* medio del periodo de 29.744,50 euros, el más alto de todas autonomías, podemos decir que cada madrileño consumió 0,81 envases de los fármacos estudiados, gastando 2,41 euros por persona, o lo que es lo mismo, un 0,008% de su renta *per cápita*. El coste medio del envase ascendió a 2,96 euros. En Madrid, el consumo medio mensual fue de 204.739 envases, siendo su coste de 606.494,42 euros. Si comparamos los dos años durante los que se realizó nuestro estudio, la tendencia del consumo en la comunidad fue ascendente, habiendo pasado de 2.414.206 envases a 2.499.533, lo que representó un crecimiento de 85.327 envases (3,41%). Respecto al gasto, el crecimiento anual fue de 520.756 euros (6.90%), pasándose de 7.017.555 envases a 7.538.311 (**FIGURA 26**).

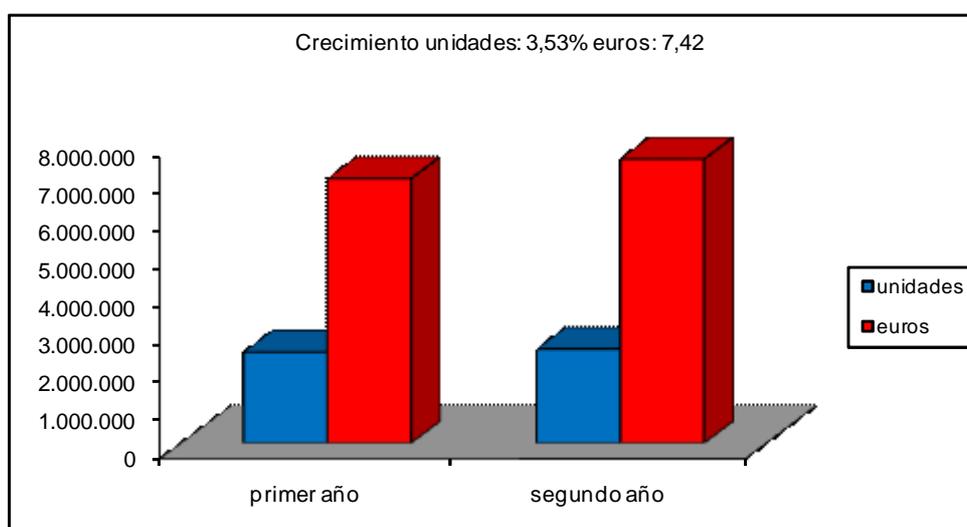


FIGURA 26.- Comparativa del consumo en la Comunidad de Madrid, entre el primer y el segundo año del estudio.

Mensualmente fue octubre de 2007 cuando el gasto fue mayor con 694.369 euros, mientras que en marzo de 2006 se obtuvieron las mayores cifras de envases con 232.326.

Las tres vías de administración más consumidas en la Comunidad de Madrid, fueron la dérmica (1.973.586 envases y 7.602.259 euros), la oftálmica (1.384.590 unidades y 3.374.934 euros) y la oral-local (605.099 envases y 1.590.477 euros). (TABLA 33)

Vía	Comunidad de Madrid	
Dérmica	unidades	1.973.586
	euros	7.602.259
Oftálmica	unidades	1.384.590
	euros	3.374.934
Otológica	unidades	363.377
	euros	892.910
Nasal	unidades	263.082
	euros	731.429
Oral local	unidades	605.099
	euros	1.590.477
Rectal local	unidades	36.227
	euros	104.623
Oftalmo-ótica	unidades	271.81.
	euros	242.550
Naso-ótica	unidades	15.968
	euros	16.684
Total Comunidad	unidades	4.913.739
	euros	14.555.886

TABLA 33.- Consumo madrileño según vía de administración de los fármacos

El Tobradex® fue el medicamento tópico más consumido en la Comunidad de Madrid, tanto a nivel de número de envases como de desembolso económico, con 502.757 unidades y 1.490.357 euros. Seguidamente, el Fungusol® obtuvo el segundo puesto económicamente hablando, con 1.069.420 euros y el tercero según el número de envases con 335.108 unidades. De Nutracel® se dispensaron 382.325 envases, siendo el segundo fármaco de la Comunidad con 7.469.988 euros Diprogenta® de 30 g, fue el tercer fármaco más distribuido.

4.2.2. Castilla y León

Cada uno de las 2.525.719 personas que residían en la Comunidad Autónoma de Castilla y León en el periodo a estudio, tuvo una renta media *per cápita* de 21.963,50 euros. El consumo total de la comunidad ascendió a 1.799.243 envases y 5.622.455 euros, siendo el coste medio de un envase de 3,12 euros. Un individuo consumió en los 24 meses, 0,71 envases de los fármacos estudiados, llegando a gastarse 2,23 euros, representando esta cantidad el 0,010% de su renta *per cápita*. El gasto medio mensual autonómico fue de 234.268,96 euros para un consumo de 74.968 envases.

Del primer al segundo año de nuestro estudio, el consumo de la Comunidad de Castilla y León aumentó en las dos variables propuestas, así el número de envases aumentó de un año para otro en 26.467 (2,99%) unidades. Lo mismo ocurrió con el gasto económico, aumentando este en 222.899 (8,26%) euros el segundo año. **(FIGURA 27)**

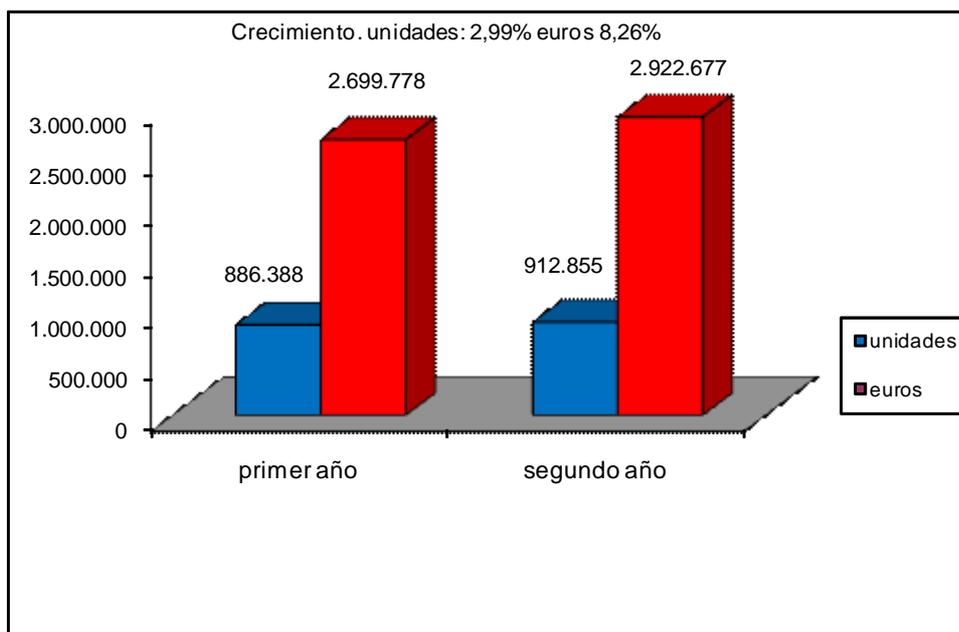


FIGURA 27.- Comparativa del consumo en Castilla y León, entre el primer y el segundo año del estudio.

Los consumos autonómicos más altos se alcanzaron durante el mes de agosto de 2007, con cifras que ascendieron a 294.243 euros y 92.515 envases, mientras que las provinciales se registraron en León (363.162 unidades y 1.140.331 euros) y Valladolid (326.173 envases y 1.080.542 euros), mientras que los menores se localizaron en Soria (87.043 unidades y 258.806 euros).

La única provincia que no experimentó crecimiento del número de envases dispensados en la segunda anualidad, fue Zamora (-3,45%), mientras que las mayores cifras se encontraron en Soria, incrementando un 11%, muy por encima del crecimiento autonómico. **(TABLA 34)**

Provincia	1º año de estudio		2º año de estudio		Tendencia (%)	
	unidades	euros	unidades	euros	unidades	euros
Ávila	72.633	205.844	74.706	223.841	2,85	8,74
Burgos	107.793	327.350	113.828	365.474	5,60	11,6
León	178.996	547.274	184.166	593.057	2,89	8,37
Palencia	62.214	199.829	64.722	216.195	4,03	8,19
Salamanca	135.471	398.140	135.984	414.531	0,38	4,1
Segovia	51.351	163.559	54.097	180.414	5,35	10,3
Soria	41.246	118.948	45.797	139.858	11	17,6
Valladolid	160.334	517.207	165.839	563.335	3,43	8,92
Zamora	76.350	221.627	73.716	225.972	-3,45	1,96
Total Comunidad	886.388	2.699.778	912.855	2.922.677	2,99	8,26

TABLA 34.- Tendencia del consumo provincial castellano-leonés.

Las dos vías de aplicación (**TABLA 35**) más utilizadas en toda la Comunidad, fueron la dérmica (698.555 envases y 2.739.274 euros) y la oftálmica (553.642 unidades y 1.505.977 euros). Los mayores consumos de dérmicos se obtuvieron en León (136.560 envases y 524.880 euros) y Valladolid (144.615 unidades y 605.748 euros), mientras que los menores se encontraron en Soria (30.414 envases y 130.184 euros) y Segovia (46.815 unidades y 194.658 euros). (**TABLA 36**)

Vía	Comunidad Castilla y León	
Dérmica	unidades	698.555
	euros	2.739.274
Oftálmica	unidades	553.642
	euros	1.505.977
Otológica	unidades	160.351
	euros	412.541
Nasal	unidades	135.263
	euros	372.383
Oral local	unidades	189.022
	euros	493.830
Rectal local	unidades	21.953
	euros	62.060
Oftalmo-ótica	unidades	38.594
	euros	34.512
Naso-ótica	unidades	1.863
	euros	1.876
Total Comunidad	unidades	1.799.243
	euros	5.622.455

TABLA 35.- Consumo de Castilla y León según vía de administración de los fármacos

Provincia		v. oftálmica	v. Oftalmo-ótica	Total provincia
Ávila	unidades	51.350	7.482	58.832
	euros	131.520	6.689	138.209
Burgos	unidades	73.040	4.687	77.727
	euros	194.903	4.174	199.077
León	unidades	119.467	7.863	123.638
	euros	333.237	7.003	340.240
Palencia	unidades	26.672	3.378	30.050
	euros	70.202	3.008	73.210
Salamanca	unidades	95.912	2.563	98.475
	euros	274.084	2.306	276.390
Segovia	unidades	28.916	2.825	31.741
	euros	76.519	2.513	79.032
Soria	unidades	30.032	4.151	34.183
	euros	69.919	3.700	73.619
Valladolid	unidades	73.943	2.862	76.805
	euros	202.210	2.564	204.774
Zamora	unidades	54.310	2.783	57.093
	euros	153.383	2.555	155.938

TABLA 36.- Consumo tópicos por vía oftálmica y Oftalmo-ótica y por provincia en la Comunidad de Castilla y León.

5. COMPARACIÓN CONSUMO - COSTE

El número total de viales con antibiótico de uso tópico oftalmológico en nuestro periodo de estudio fue de 11.165.430, de los cuales 3.045.000 eran colirios con moléculas solo de antibióticos, grupo S01AA, frente a 8.120.430 de colirios en asociación, grupo S01C.

Sobre el coste de ambas modalidades, destacamos que el precio medio de un colirio de cada grupo es de 2,5 euros, no habiéndose detectado diferencias estadísticamente significativas entre ambos. (**TABLA 37 Y FIGURA 28**).

Incluso varios clásicos que llevan 2 ó 3 antibióticos no absorbibles están entre los más baratos del mercado.

Antibióticos oftálmicos	Millones de euros	Número de viales	Precio medio por vial
Mono	7,67	3.045.000	2,51
Asociación	20,47	8.120.430	2,52
Total	28,14	11.165.430	-

TABLA 37.- Comparación consumo euros y consumo en viales

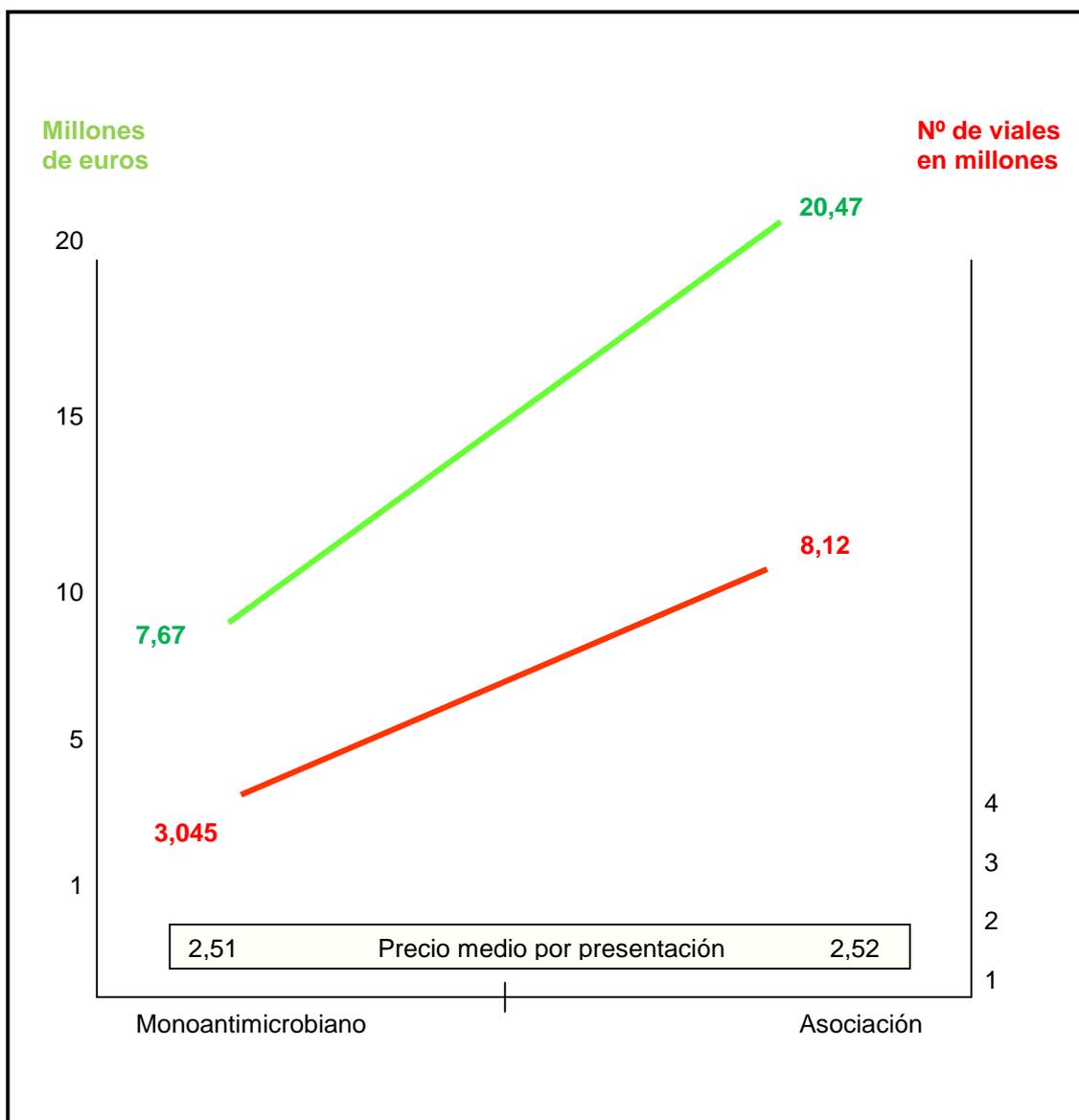


FIGURA 28.- Relación Coste-Tipo de envase

5.1. Coste-consumo geográfico y estacional

Para conocer la posible incidencia de diferentes conductas médicas y de posibles diferencias en patologías oftalmológicas nos ha parecido interesante extraer de la base de datos, el consumo en 2 provincias próximas pero muy diferentes desde el punto de vista socioeconómico, concretamente Madrid y Salamanca y añadir la distribución estacional con los resultados siguientes:

Estudiado el consumo estacional en Salamanca en el año 2007 (figura 34) observamos 2 picos, uno en Marzo y otro en Julio y Agosto, más llamativos en coste lo que indicaría además que se utilizan los más caros. La distribución en marzo y verano puede coincidir con conjuntivitis alérgicas y en verano las “lumínico-vacacionales” en las que no se hace un correcto diagnóstico diferencial. (FIGURA 29)

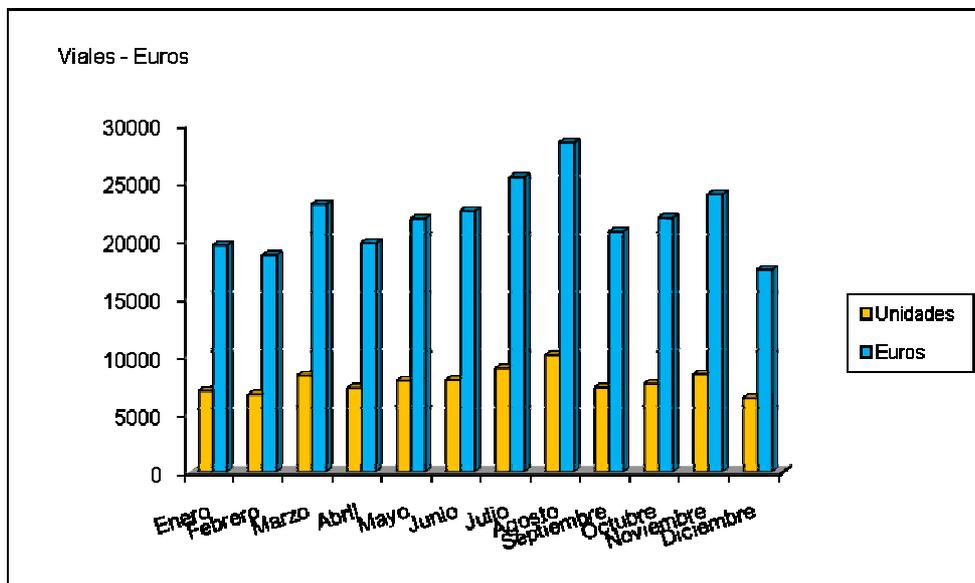


FIGURA 29.- Coste Unidades Salamanca. Año 2007

Los picos de mayor consumo se producen en Marzo y Mayo-Junio y un cierto repunte en otoño. En Madrid la distribución estacional en primavera posiblemente por los procesos alérgicos y el repunte en otoño por patología respiratoria con afectación de mucosas (naso-conjuntival). Destaca la bajada en agosto septiembre, a diferencia de Salamanca posiblemente por los desplazamientos de los madrileños fuera de Madrid. (FIGURA 30)

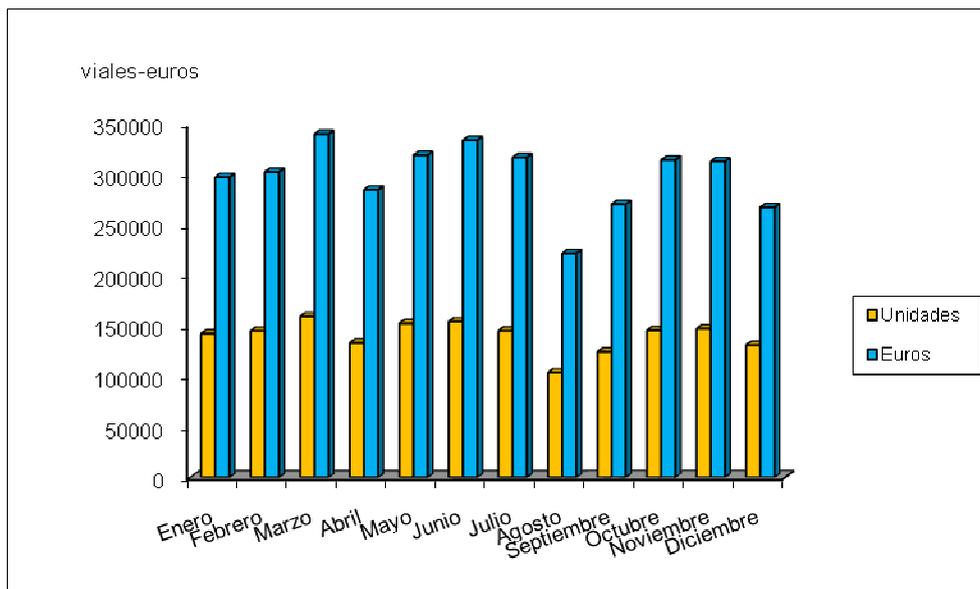


FIGURA30.- Coste Unidades Madrid. Año 2007

La comparación de la conducta médica, valorada por la prescripción, vemos que no hay grandes diferencias. Solo anotamos algún matiz como el de mayor uso en Salamanca del 12 correspondiente a Oftalmolosa de Icol, mientras que en la Comunidad de Madrid aparecía en mayor cantidad el número 18 que correspondía a la presentación de Terracortril ótico-oftalmológica.

(FIGURA 31 Y 32)

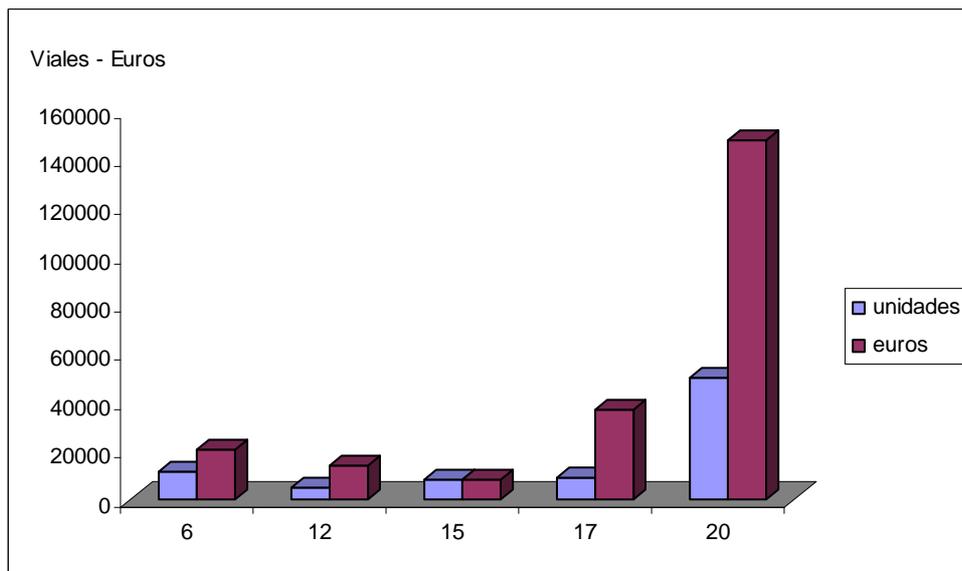


FIGURA 31.- Productos Oftalmológicos más vendidos en Salamanca. Año 2007.

Leyenda: 6.- Colircusi Gentadexa; 12.- Oftalmolosa de Icol; 15 Oftalmowell; 17 Pomada oculos epitelizante; 20.- Tobradex

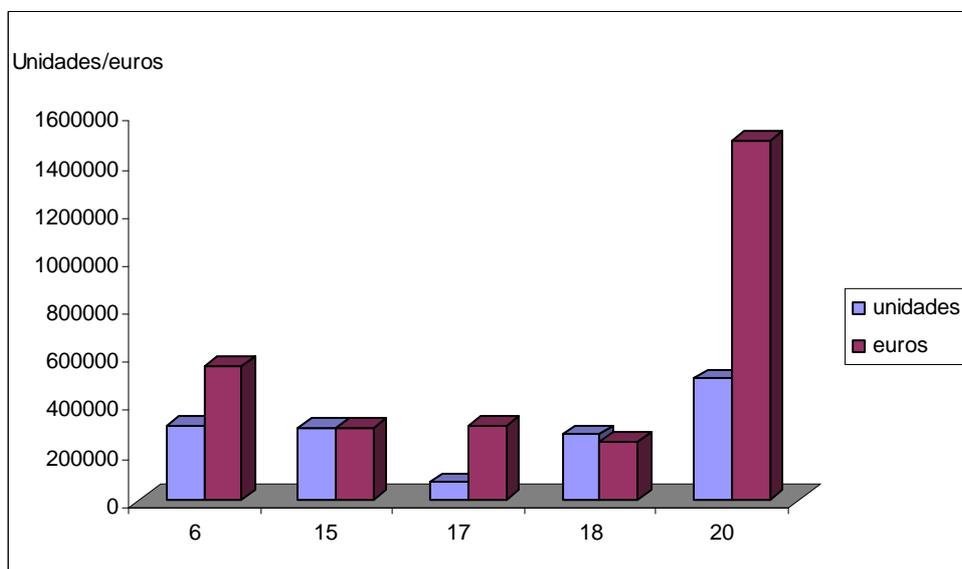


FIGURA 32.- Productos Oftalmológicos más vendidos en Madrid. 6. - Colircusi Gentadexa; 15 Oftalmowell; 17 Pomada oculos epitelizante; 18.- Terra-cortril Ótico-Oftalmológica 20.- Tobradex

6. SIMULADORES. ESTIMACIÓN DE LA RESPUESTA MICROBIANA DE MOXIFLOXACINO Y LEVOFLOXACINO.RESULTADOS.

No hubo diferencias significativas entre las concentraciones buscadas y observadas con el sistema in vitro de moxifloxacino y levofloxacino. Como esto fue así empleamos para cálculos farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) los valores de los parámetros farmacocinéticos obtenidos en humanos

Se observa que a la citada concentración solo se erradica la cepa más sensible.

La cepa 3 presenta un AUC/CMI de 50,275 horas que también debe ser suficiente para obtener buena actividad. (FIGURA 33, TABLA 38).

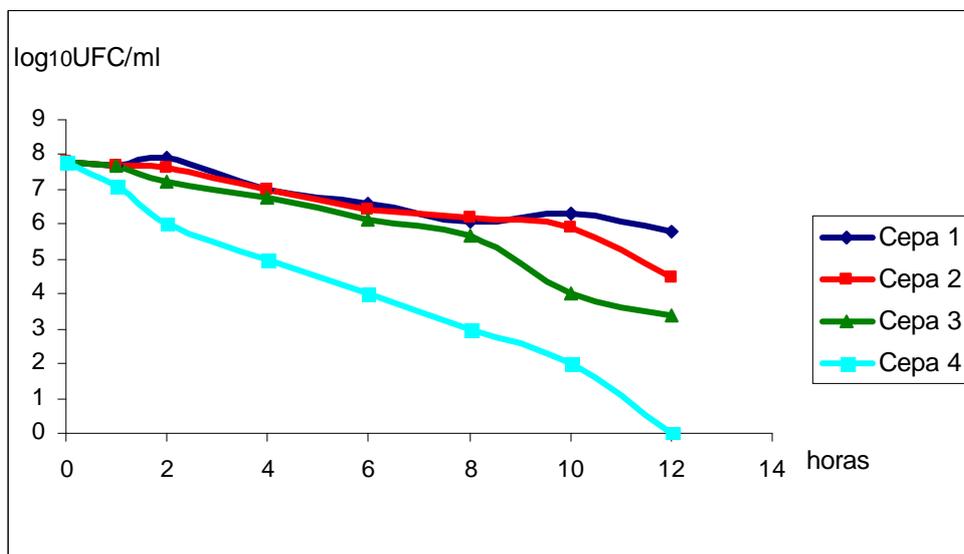


FIGURA 33.- Viabilidad de neumococo a concentraciones alcanzadas por moxifloxacino en humor acuoso (0,5% 12h)

CMI	AUC/CMI
0,5	12,066
0,25	24,132
0,12	50,275
0,06	100,55

TABLA 38.- Correlación PK/PD

Con la concentración alcanzada en humor acuoso a las 24 horas lograríamos una caída de más de 3 logaritmos en las 3 cepas más sensibles que presentan una AUC/CMI superior a 50. (FIGURA 34, TABLA 39)

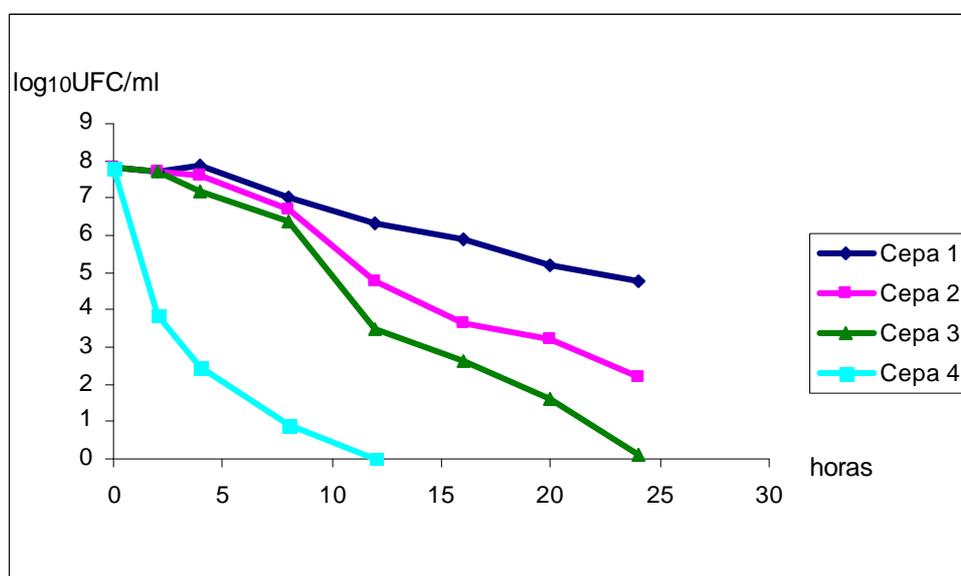


FIGURA 34.- Viabilidad de neumococo a concentraciones alcanzadas por moxifloxacino en humor acuoso (0,5% 24 h)

CMI	AUC/CMI
0,5	25,94
0,25	51,88
0,12	108
0,06	216

TABLA 39.- Correlación PK/PD

La actividad de levofloxacinó a las concentraciones alcanzadas en lágrima con tratamientos tópicos muestra en acción bactericida frente a todas las cepas ensayadas. (FIGURA 35, TABLA 40).

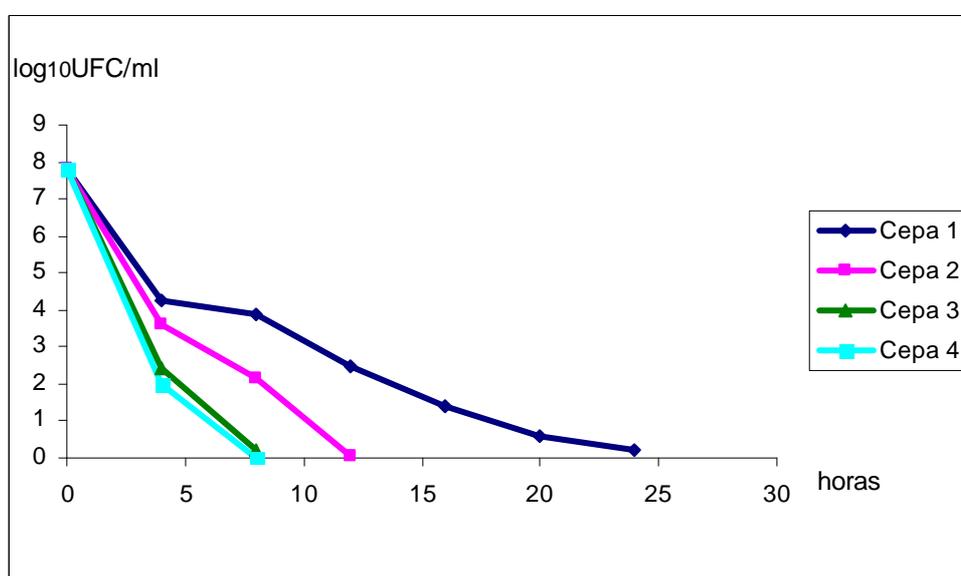


FIGURA 35.- Viabilidad de neumococo a concentraciones alcanzadas por levofloxacinó en lágrima (0,5% 24 horas)

CMI	AUC/CMI
4	628
2	1256
1	2512
0,5	5026

TABLA 40.- Correlación PK/PD

Los resultados nos permiten afirmar por tanto que cualquiera de las dos quinolonas probadas, a las pautas propuestas en las indicaciones deberá dar buenos resultados, incluso si están localizadas en humor acuoso porque alcanzan concentraciones suficientes. Ahora bien si no se cumplen las pautas y/o la infección es por neumococos con CMI altas, existe la posibilidad de seleccionar resistencias en el curso del tratamiento y sobre todo en la microflora de la rinofaringe.

7. ACTIVIDAD ECOLÓGICA ANTIMICROBIANA SOBRE NEUMOCOCO. RESULTADOS

Tomando en consideración el cultivo mixto a las 24 h de incubación sin presencia de antibiótico observamos que las cepas dominantes S9V y S12 coinciden con las más sensibles a azitromicina (también a eritromicina y tetraciclina) por lo que podemos interpretar que los mecanismos de resistencia a

macrólidos les supone un coste biológico que les impide competir con el resto de microflora sensible. El coste biológico de las demás deberá ser menor

Cuando enfrentamos las cepas ciprofloxacino, levofloxacino y azitromicina tras un contacto de 4h a las concentraciones alcanzadas en lágrima y lectura a las 24h los resultados son los de **(FIGURA 36 Y 37)** destacando la selección de los serotipos más resistentes.

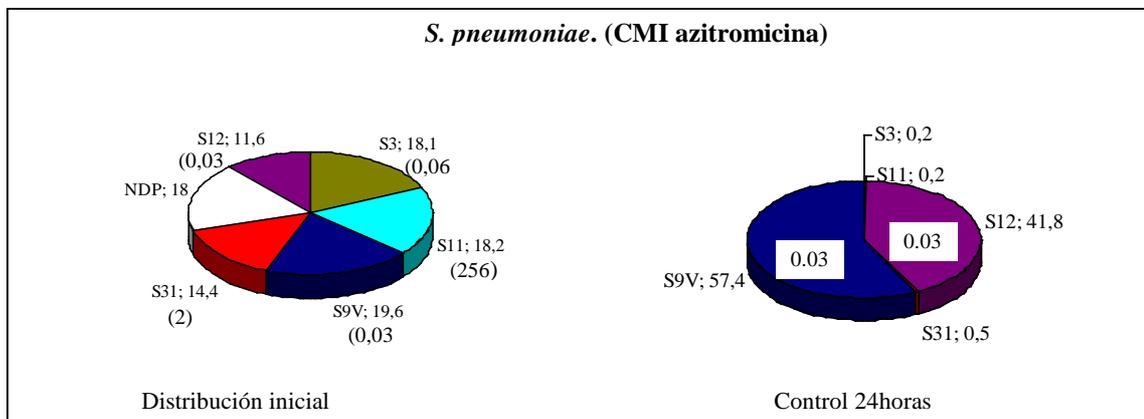


FIGURA 36.- Cultivo polimicrobiano sin antimicrobianos

Puede llamar la atención que en el caso de levofloxacino y azitromicina la cepa más resistente no sea la dominante lo que se puede interpretar como coste biológico. Sin embargo en ciprofloxacino si es dominante la más resistente lo que puede deberse al *fitness* de esa cepa que supondrá un riesgo en el mantenimiento y diseminación de esa cepa.

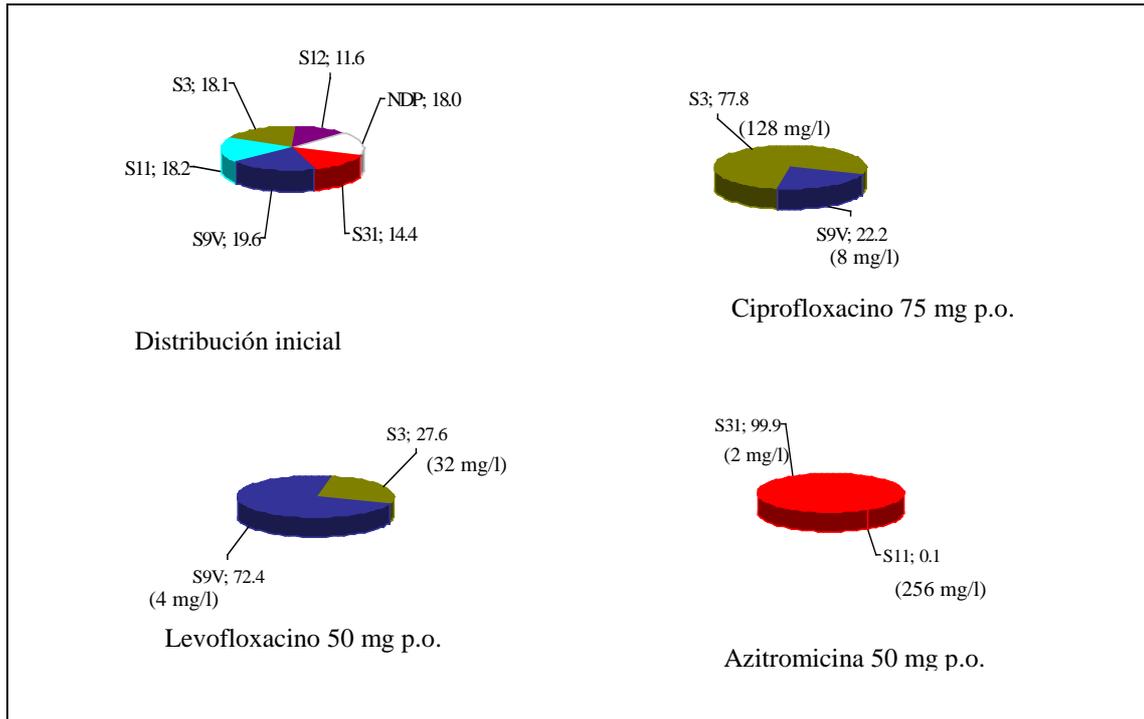


FIGURA 37.- Crecimiento en cultivo polimicrobiano tras exposición a antimicrobianos

Entendemos que este experimento es muy importante porque puede servir de modelo de estudio de selección de resistentes. El antibiótico administrado como colirio no solo actúa en la conjuntiva ocular sino que, al pasar por la lágrima a la rinofaringe ejercerá una notable influencia en la selección de cepas. Con el neumococo se hace realidad el fenómeno de “el antibiótico erradica el microorganismo en el lugar de la lesión y a distancia selecciona las bacterias resistentes”.

Por tanto es preciso considerar en estudios futuros el impacto de antibióticos en desuso como presentaciones sistémicas desde hace muchos años (tetraciclina y cloranfenicol por ejemplo) y que sin embargo se han seguido utilizando ampliamente en tratamientos tópicos oftalmológicos

Discusión

Sobre los resultados microbiológicos podemos hacer las siguientes observaciones:

Parece que no hay una idea clara sobre las características y el valor de los exudados como muestras patológicas. En cualquier caso el número de muestras oftalmológicas procesadas es prácticamente despreciable respecto al total. Igualmente es mínimo respecto al número de tratamientos instaurados con tópicos oftalmológicos. En buena lógica debemos pensar que solo se diagnostican clínicamente y se hace un tratamiento empírico en más del 99% de los enfermos. Las secuelas derivadas de retrasar un tratamiento oftalmológico en presencia de patología corneal relevante son la pérdida de transparencia del medio y por lo tanto disminución de agudeza visual, de ahí la necesidad de realizar un tratamiento precoz y empírico.

Sobre los agentes etiológicos aislados puede ser discutible su acción patógena, mucha es flora saprofita conjuntival, pero otros agentes, como neumococo o *Haemophilus*, tienen bien reconocido su papel y concretamente neumococo nos ha servido como un buen indicador para estudios de resistencia y ecológicos²¹⁰.

Paradójicamente, de los antibióticos incorporados rutinariamente en los antibiogramas muy pocos se incluyen en la composición de los tópicos. Resulta un contrasentido que para una muestra conjuntival no se prueben antibióticos que contengan las presentaciones farmacéuticas oftalmológicas. Presumiblemente se puede deber a la rutina de los antibiogramas, a la falta en los protocolos de los sistemas automatizados o que se consideren solo para profilaxis sistémica en cirugía ocular u otras indicaciones.

Respecto a la valoración en euros y viales, incluimos este apartado porque ofrecen datos fácilmente comprensibles y de gran utilidad en gestión de tratamientos. Además suple la dificultad, de comparar sistémicos con tópicos, al no poder valorar estos últimos en DHD.

Entre los antimicrobianos no se incluyen los antirretrovirales porque distorsionan las cifras del mercado hospitalario ya que, solo los antirretrovirales elevan el gasto en otros 600 millones más.

El gasto de antimicrobianos sistémicos en hospitales ha ido incrementándose año tras año hasta situarse en más del doble del uso extrahospitalario. Incluso medido en peso, el total hospitalario ha superado con mucho el clásico 10% que se estimaba hasta hace unos años. Lógicamente el mercado hospitalario, que representa 15% en peso del total frente al 68% del gasto en euros, se explica por el alto precio de los antibióticos hospitalarios.

El total económico de antibióticos sistémicos lo podemos situar en torno al 10% del total del gasto farmacéutico nacional, alejado del 15-18% que suponía en las décadas 70 y 80. Sin embargo los antirretrovirales modificarían, por su precio, estos porcentajes. En cualquier caso los antibióticos hace años que dejaron de ocupar los primeros puestos de las listas de los más vendidos. Actualmente, en atención primaria hay que ir al número 18 ó 20 para encontrar el primer antibiótico y en torno al puesto 70 para el 2º.

El caso de los fármacos tópicos es diferente. Tanto las medicaciones tópicas en atención primaria como las de uso hospitalario se mantienen estables desde hace mucho tiempo. Solo ha aparecido alguna novedad (ejemplo mupirocina) y cambia la frecuencia de algunas indicaciones (úlceras de decúbito,

pie diabético etc. infectados) pero a diferencia de los sistémicos, los tópicos hospitalarios solo suponen el 12,5 del total de tópicos.

Sobre este total, tanto en oftalmología como en dermatología, los resultados nos aportan dos claves importantes: 1) la antigua estrategia de reducir al máximo el uso de tópicos por las hipersensibilidades y resistencias no se ha aplicado suficientemente y 2) la eliminación de asociaciones solo se ha ejecutado con rigor en los antibióticos sistémicos. Únicamente se mantienen Augmentine® (amoxicilina-clavulánico), Unasyn® (ampicilina sulbactam) Tazocel® (piperacilina-tazobactam) y Rhodogil® (metronidazol-espíramicina) porque tienen registro como asociaciones fijas de probada eficacia universal. Sin embargo en el caso de los tópicos sorprende que no solo no se hayan restringido las asociaciones sino que estas suponen el 49,2 del gasto total de los antibióticos de uso tópico. Parece que solo se ha tomado conciencia del problema en el medio hospitalario y concretamente con los productos dermatológicos.

El descenso en cuatro años de más de 6,8 millones en el consumo de antibióticos sistémicos en España no cuadra con las cifras “semioficiales” que señalan que hemos pasado de unos 30 DHD a menos de 20 DHD/año lo que podemos interpretar como un descenso significativo pero todavía no suficiente.

En cualquier caso el llamativo consumo de los antimicrobianos tópicos utilizados como colirios en asociaciones nos obliga a tratarlos en detalle.

Si cada envase se utilizó para un tratamiento podemos estimar en unos 6 millones, de infecciones oftalmológicas de polo anterior por año debiendo ajustar el número en función del diagnóstico etiológico, localización extra o intrahospitalaria, uso en profilaxis, etc.

Veinte principios activos solo como antibacterianos se nos antojan demasiados lo que significa la necesidad de racionalizar el panorama terapéutico oftalmológico. La situación se complica cuando el oftalmólogo tiene que conocer más de 100 presentaciones que llevan en su composición uno o varios de estos principios.

Nos parece favorable pero insuficiente el que se haya dejado de utilizar algunos principios como la rifampicina o algunas asociaciones como clorobutanol + clortetraciclina.

Las asociaciones en tópicos requieren una atención especial. El elevado uso de antimicrobianos junto con la alta tasa de resistencias que existen en nuestro país, hace pensar, entre otros factores, que existe una relación entre ambas variables.

El problema de las resistencias no debe ser considerado únicamente como individual y distante, si no como un problema social, ya que tarde o temprano y en una u otra circunstancia, nos atañe a todos. Hasta hace poco era frecuente la dispensación sin receta de este tipo de fármacos, hoy día cada vez es más difícil debido sobre todo a las campañas de información organizadas desde la administración y las sociedades científicas²¹¹. Si no era difícil obtener antibióticos de administración sistémica, menos lo era el conseguirlos de la infravalorada vía tópica, cuando sabemos que estos, igualmente, pueden favorecer el desarrollo de resistencias y fenómenos de hipersensibilidad²¹², aunque es probable que algunos antibióticos en asociación, como en nuestro caso, introduzcan menos resistencias²¹³.

De forma general, el consumo de antimicrobianos sin justificación médica contribuye al desarrollo de resistencias, las cuales aumentan los fallos de tratamiento y costes, limitando al mismo tiempo las opciones terapéuticas²¹⁴. Así, la posibilidad de medir el consumo de antimicrobianos en la población, es una manera de evaluar la aparición de resistencias y la utilización de estos fármacos^{164, 215}, de ahí la importancia de conocer su consumo real.

La trascendencia económica del gasto farmacéutico queda patente calculando el consumo en importe de los fármacos, ya que aporta una visión real sobre la importancia que tienen los medicamentos dentro del gasto sanitario de un país. Aunque debe tenerse en cuenta que el precio de los medicamentos está sujeto a posibles variaciones temporales, siendo conscientes también, que fármacos con composiciones idénticas responden a precios diferentes. Ambos aspectos invalidan las comparaciones internacionales.

Respecto al consumo calculado en número de envases, debemos señalar que, no contempla variables como el tamaño o la dosificación, dando valores idénticos a envases de tamaños diferentes o con distinta cantidad de principio activo²¹⁶. Aun así, nos proporciona una idea más aproximada del uso absoluto y relativo de la farmacoterapia en un país o área, lo que nos permite identificar problemas de consumo y su evolución en la zona seleccionada²¹⁷. La cuantificación del consumo en unidades vendidas nos permite conocer las discrepancias regionales respecto al uso de medicamentos, en nuestro caso de antimicrobianos tópicos en asociación, objetivándose diferencias que pudiesen no tener una explicación epidemiológica o de otro tipo de indicadores sanitarios²¹⁷.

Habitualmente los estudios sobre consumo de medicamentos, siguiendo las recomendaciones de la OMS, suelen utilizar la DDD como unidad de medida y comparación. Ya que tiene en cuenta tanto la dosificación como el tamaño del fármaco, permitiendo la comparación entre consumos internacionales o entre grupos y/o subgrupos terapéuticos, debido a su adimensionalidad y carácter oficial, pero no necesariamente coinciden con la dosis utilizada por la población. En los casos de asociaciones, las DDD son difíciles de calcular, no siendo una prioridad para el Sistema ATC/DDD establecer un valor para ellas²¹⁶.

Tras realizar las pertinentes consultas en el ATC Index de la OMS y en la base de datos Nomenclator Digitalis, perteneciente al Ministerio de Sanidad y Consumo, a fin de conocer las DDD de cada uno de los fármacos que se estudian en nuestro trabajo, objetivamos que la mayoría de los medicamentos estudiados no tenían asignadas dichas DDD, debido principalmente a la dificultad que tiene su determinación en las formas tópicas^{218,219}, por todo lo cual, desestimamos la realización del estudio utilizando las DDD como unidad de medida.

Como ya vimos anteriormente, los datos de nuestro estudio fueron cedidos por la empresa IMS y hacen referencia al número de envases vendidos de cada una de las presentaciones de cada fármaco y su valor económico en euros. El exhaustivo sistema de recogida de información que utiliza IMS, confiere a esta base de datos una gran fiabilidad (en torno al 99%)^{158,200}, ya que cuenta con una gran cantidad de puntos de obtención de datos, lo que permite estructurar el consumo no sólo a nivel nacional, autonómico o provincial, sino incluso a nivel de “bricks”, es decir, divididos por distritos postales dentro de un mismo municipio.

Además los datos incluyen todo tipo de dispensación, es decir, no sólo aquella que se produce a cargo del Sistema Nacional de Salud (SNS), siendo esta la fuente más usada en la mayoría de los estudios realizados en nuestro país, sino también la producida por facultativos particulares, la de los médicos pertenecientes a compañías privadas de seguros de salud, la que se produce a cargo de otras entidades gestoras diferentes del SNS, tales como ISFAS o MUFACE, entre otras, y el consumo “ilegal” sin receta médica procedente de la automedicación; este consumo ajeno al SNS se cuantificó en 1997, en un 31,4%¹⁵⁸. Es bien sabido, que el 90% del consumo global de fármacos es de carácter extrahospitalario, hecho que valida la información proporcionada por IMS para la realización de este estudio.

El consumo medio nacional de especialidades farmacéuticas en oficinas de farmacia durante el periodo 2006²²⁰ – 2007²²¹, fue de más de 1.221 millones de envases, con un valor económico de 9.639 millones de euros. De este total y según nuestro estudio, 41.755.951 (3,42%) de unidades fueron de fármacos tópicos en asociación, siendo su valor económico de 130.637.368 euros, lo que supuso el 1,36% del total del consumo económico extrahospitalario español del periodo a estudio.

Respecto al grupo S (órganos de los sentidos,) en nuestro país^{220, 221} se consumieron durante nuestro periodo estudio, 50.417.000 de unidades con un valor económico de 226.732.000 euros. Según nuestros resultados, el 34,6% de este total, es decir, 17.456.885 envases eran antimicrobianos tópicos en asociación, cuyo valor económico se cifró en 42.191.292 euros; de estos, 12.506.341 unidades pertenecían al subgrupo S01 (oftalmológicos) con un valor

de 31.013.879,67 euros, 4.299.152 envases se correspondían a fármacos del subgrupo S02 (otológicos) con un coste de 10.572.659 euros y del subgrupo S03 (preparaciones oftalmológicas y otológicas) se dispensaron 651.394 unidades por valor de 604.753,33 euros. De forma más específica, del subgrupo S01A, Moreno Úbeda²⁰⁰ destaca una evolución creciente del consumo, pasándose de 4,59 millones de unidades en 1993, a 4,99 millones de envases en 1997. Nuestros resultados respecto a este subgrupo, concluyeron que se dispensaron a nivel nacional, 6.035.000 envases en el año 2008, lo que supuso un crecimiento en el consumo de este tipo de fármacos en la década transcurrida entre uno y otro estudio, de 1,045 millones de unidades.

Según los datos aportados por Farmaindustria en su memoria anual del año 2007²²¹, la tendencia del consumo total de envases de fármacos en nuestro país en el período 2006-2007, se incrementó un 8,7% (100.595.000 unidades); nuestro estudio reveló que la tendencia respecto al consumo de fármacos tópicos en asociación durante el mismo período, también fue creciente aunque en menor grado, siendo esta del 2,36% (486.195 envases). Esta cifra es algo menor que la observada en el trabajo publicado por la Sociedad Española de Quimioterapia²²², en la que calculaban que el consumo de tópicos durante el periodo 1985-1995 estuvo en torno al 4%, debiendo tener en cuenta que en dicho trabajo se hace referencia al consumo total de este tipo de fármacos y no sólo al de tópicos en asociación, como es nuestro caso. De igual forma, el valor económico del consumo farmacéutico nacional creció²²¹ un 8,3% (760.144.000 euros). Comportamiento muy parecido experimentaron los tópicos en asociación de

nuestro estudio, llegando estos a un porcentaje de crecimiento del 7,28% (4.590.930 euros).

El precio medio de un medicamento en nuestro país, nuevamente según los datos de Farmaindustria^{220, 221}, durante el periodo 2006-2007, ascendió a 7,89 euros, mientras que el de los antimicrobianos tópicos en asociación de nuestro estudio fue de menos de la mitad de este, es decir, de 3,13 euros, en una horquilla de coste que osciló entre los 21,54 euros del producto más caro y los 0,21 céntimos de euros del más barato.

El antimicrobiano tópico en asociación más dispensado en las oficinas de farmacias españolas, fue la asociación entre tobramicina y dexametasona, en forma de suspensión oftálmica, de nombre comercial Tobradex® con 3.973.075 envases seguido de la asociación en forma de pomada de aplicación por vía dérmica de miconazol, iosina, guanosina, y vitamina F, conocida comercialmente como Nutracel® con 3.358.164 unidades. Respecto al gasto originado, fue nuevamente la asociación de tobramicina y dexametasona en suspensión oftálmica la que recaudó más dinero, con 11.776.763 euros, seguido en este caso de un antifúngico, asociación de ácido bórico y óxido de zinc con un gasto de 7.422.767 euros.

Podemos afirmar, de forma general, que el consumo de antimicrobianos sistémicos tiene una marcada estacionalidad²²² coincidiendo sus mayores cifras con los meses de invierno. Completamente opuestos a esta afirmación se revelaron los resultados de nuestro estudio, ya que los antimicrobianos tópicos en asociación base de nuestro trabajo, fueron consumidos con mayor frecuencia en verano, durante el mes de julio tanto del año 2006 (1.950.192 envases y

6.006.758 euros) como del 2007 (1.923.622 unidades y 6.275.117 euros), mientras que las menores cifras se contabilizaron en invierno, en el mes de diciembre de 2006 (1.539.512 unidades y 4.737.886 euros) y 2005 (1.580.571 envases y 4.513.319 euros). Este hecho pudiera ser debido a la mayor exposición ambiental a la que estamos sujetos durante los meses de verano, pudiendo ser estas el origen de agresiones en la piel o en los órganos de los sentidos, principalmente, que bien por ellas mismas o por su posterior complicación, pudiesen requerir tratamiento con antimicrobianos tópicos.

Al estudiar la composición de los fármacos de nuestra muestra, observamos que dentro del mercado de antimicrobianos tópicos en asociación, eran más frecuentes las uniones entre antimicrobianos y otras sustancias (91,6%), que sólo entre estos (8,40%), siendo más frecuentes los que contaban en su composición con 2 (44,3%) o 3 (30,5%) sustancias. La más habitual de las asociaciones entre principios activos, formada únicamente por antibióticos (30%), fue la combinación de neomicina, bacitracina y polimixina B, muy útil en procesos dérmicos.

Dentro de los componentes antimicrobianos tópicos, el grupo con mayor presencia fue el de los aminoglucósidos con un 39,5%¹⁷⁵, siendo la neomicina el antibiótico más frecuentemente utilizado, apareciendo en 48 (27,7%) del total de fármacos estudiados. El segundo grupo más frecuente fueron los polipéptidos, estando presente en 55 (32%) medicamentos, de ellos, la polimixina B se encontraba en 24 (13,9%) del total de fármacos estudiados.

Son bien conocidas las ventajas que aporta la vía tópica frente a la sistémica en el tratamiento de las infecciones fúngicas superficiales²²³, lo que

hace que su uso se incremente cada año, habiéndose cuantificado su consumo extrahospitalario en el 2% total del mercado español²²⁴. Así, en 1992 se dispensaron en nuestro país 8 millones de envases, que traducido en gasto ascendió a 24 millones de euros; ocho años más tarde, es decir en el año 2000, se consumieron 10,8 millones de unidades, representando estas 63 millones de euros²²⁴. Respecto al consumo de antifúngicos tópicos en asociación, de las 131 formas galénicas que componían nuestro estudio, 16 (9,3%) de ellas pertenecían a este tipo de fármacos, llegando su consumo a 10.114.746 envases con un desembolso económico de 29.346.359 euros, todas pertenecientes al grupo Dermatológico.

Los antisépticos más habituales fueron el cloruro de benzalconio, presente en 7 (17,1%) del total de los medicamentos analizados y la hexetidina, que formaba parte de 4 (9,8%) medicamentos. Respecto a los componentes no antimicrobianos, con mucho, fueron los glucocorticoides (46,4%) los más habituales en los principios activos de nuestros fármacos.

El consumo autonómico de antibióticos sistémicos durante el periodo 1985-2000, fue estudiado en por Lázaro Bengoa y col.¹⁵⁸.

Teniendo en cuenta las diferencias estructurales y metodológicas de ambos estudios, y sin ánimo de comparar resultados, nuestras cifras respecto a número de envases dispensados de antimicrobianos tópicos en asociación a nivel autonómico, arrojan conclusiones diferentes; así el mayor número de envases dispensados se obtuvo en la Comunidad Autónoma Andaluza (8.123.876 unidades), tras esta, Cataluña (7.043.718 envases) y la Comunidad Valenciana (4.925.255 unidades). Las mayores cifras económicas correspondieron a

Andalucía (27.533.359 euros), seguido de Cataluña (22.622.751 euros) y de la Comunidad de Madrid (14.555.866 euros). Las autonomías que menos envases dispensaron fueron las ciudades autónomas de Melilla (79.108 unidades) y Ceuta (100.833 envases), junto con La Rioja (231.412 unidades) y la Comunidad Foral de Navarra (528.173 envases). Económicamente hablando, el consumo fue menor en Melilla (252.938 euros), Ceuta (280.336 euros), La Rioja (715.025 euros), Cantabria (1.712.396 euros) y Navarra (1.727.555 euros).

De igual manera, debemos de ser cautos al extrapolar los datos obtenidos de una Comunidad Autónoma a sus diferentes provincias, ya que los consumos medios autonómicos, puede no representar el consumo de alguna de sus provincias. De ahí nuestra determinación por conocer, además del consumo autonómico, el consumo provincial, sabiendo así de primera mano la realidad de cada una de las provincias españolas y pudiendo comparar sus resultados con los autonómicos. Claro ejemplo de esto, lo encontramos en Cataluña, entre otras autonomías, con tendencias autonómicas de consumo positivas (1,46%) respecto al número de envases dispensados, mientras que a nivel provincial observamos que en tres de sus cuatro provincias, el número de envases durante el segundo año del estudio respecto al primero, experimentó una depreciación destacable (Gerona: -0,15%; Lérida: -0,02%; Tarragona: -1,24%), mientras que a nivel económico, todas las provincias experimentaron incrementos. Nuevamente, debemos preguntarnos si estamos ante una nueva manera de prescribir antimicrobianos tópicos en asociación, utilizando menor número de fármacos, pero más caros.

La provincia con mayor incremento de gasto de toda España fue Lugo, con cifras que aumentaron en un 18,7% para el número de envases y un 47,2% para el gasto, hecho que no se repite en el resto de provincias gallegas, teniendo estas un consumo acorde con la realidad autonómica y nacional. Este hecho nos hace pensar en factores dependientes de los prescriptores, como son la formación, experiencia o el tipo de población a la que atienden. Otra posible causa del alto consumo, pudiesen ser factores epidemiológicos puntuales, acontecidos en la provincia durante el segundo año del estudio. Sea por una u otra causa, recomendamos realizar el seguimiento del consumo de esta provincia en años próximos, por si este hecho no fuese puntual.

Distintos autores^{163, 196} señalan una clara diferencia entre el consumo de antimicrobianos en el ámbito urbano y el rural. A fin de realizar un tímido acercamiento a la realidad española, decidimos extender nuestro estudio comparando la Comunidad Autónoma de Madrid y la Comunidad Autónoma de Castilla y León. Los resultados de las ciudades con mayor densidad de población, parecen relacionar número de habitantes y consumos, así, en todas ellas los consumos ascendían a la par que el número de personas que las habitaban. La tendencia de crecimiento en las ciudades más habitadas fue discreta, no encontrándose excepciones, ni al alta ni a la baja. Su comportamiento comparado con las tendencias autonómicas fue similar a este, encontrándose mínimas variaciones, perfectamente asumibles desde el punto de vista de la variación de prescripción, aun siendo territorios dependientes de la misma administración. A modo de ilustración, hablaremos del comportamiento del consumo en la ciudad de Madrid, por ser la ciudad con mayor número de habitantes. En la capital de

España la tendencia de consumo respecto al número de envases dispensados en el segundo año del estudio que llegó al 2,85%, mientras que respecto al gasto llegó al 6,72%; su comparativa con los resultados autonómicos no abandonan la tónica marcada, alcanzando estos crecimientos del 3,53% para el número de envases dispensados y del 7,42% para el gasto.

Sorprendentemente, el comportamiento de dos de las ciudades con menor población, no siguió este patrón, encontrando discrepancias con respecto a la evolución del consumo, tanto provincial como autonómico. Estos son los casos de Zamora, la ciudad de mayor población dentro de las menos pobladas y Soria, la menos poblada de las ciudades estudiadas. Así, la tendencia de consumo en la ciudad de Zamora registró valores negativos (-4,18%) respecto al número de envases y mínimos, aunque positivos, sobre el gasto (1,86%); a nivel provincial la tendencia fue positiva, con valores de crecimiento aceptables, 3,45% para las unidades dispensadas y 1,96% para el desembolso económico, mientras que a nivel autonómico los envases crecieron un 2,99% y el gasto un 8,26%, algo alto este último.

Por el contrario, la ciudad de Soria obtuvo las tendencias de crecimiento más altas de todo el estudio, llegando al 15,7% de crecimiento del número de envases y del 23,2% en el gasto originado. Las cifras encontradas de la provincia de Soria también fueron altas, aunque no tanto, siendo estas de 11% en unidades dispensadas y 17,6% de gasto, en tanto que la tendencia de consumo autonómico se acercaba mucho a las cifras nacionales, siendo estas de 2,99% para envases y 8,26% sobre gasto.

La Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios²²⁵, es la norma que regula, entre otros, el estado administrativo de los medicamentos. En su artículo 9, hace referencia a que ningún medicamento podrá ser puesto en el mercado sin la previa autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y sin su inscripción en el Registro de Medicamentos o sin haber obtenido la autorización de conformidad a lo dispuesto en las normas europeas que establecen los procedimientos comunitarios para la autorización y control de los medicamentos de uso humano y veterinario y que regula la Agencia Europea de Medicamentos. Con el fin de garantizar la transparencia de sus actuaciones, su artículo 16 regula que, la AEMPS asegurará el acceso público de sus decisiones sobre modificaciones, suspensiones y revocaciones de autorizaciones de medicamentos. Estas decisiones se hacen públicas a través de la emisión de notas informativas por parte de la AEMPS y mediante la incorporación de la información a una aplicación informática de libre acceso a través de su página web, que incluye todos los medicamentos autorizados en España. En base a todo lo anteriormente expuesto, nos llamó poderosamente la atención que al realizar nuestro estudio, encontrásemos que el estado administrativo de una parte de los medicamentos pertenecientes a nuestra muestra (6,11%) era el de no autorizado. Algunos de estos fármacos (62,5%) habían adquirido esta condición administrativa en fecha anterior al periodo estudiado, encontrándose casos de fármacos con consumos importantes durante nuestra recogida de datos; el ejemplo más marcado lo encontramos en la asociación entre polimixina B, trimetoprim, cloruro de benzalconio y dexametasona, en forma de gotas oftálmicas y de nombre

comercial Oftalmotrim dexta®, dónde, su consumo durante nuestro estudio ascendió a 26.953 envases con un gasto de 89.903 euros, estando anulado el medicamento más de 4 años antes de la realización de nuestro estudio. Ante estos hechos, debemos pensar que algo está fallando en los canales de distribución de medicamentos, ya sea a nivel de minoristas demandando productos no autorizados, bien a nivel de mayoristas, ofertando y distribuyendo los stocks de estos. Todo lo cual, significa una alarmante falta de control por parte de la administración sanitaria, que permite la dispensación de fármacos, que previamente y a través un organismo dependiente de ella, no ha autorizado.

No es ninguna sorpresa que los colirios con antimicrobianos sean los más caros la normativa de precios fijos y los problemas para su revisión obliga a la industria a no promocionar aquellos que dejen de ser rentables. Por otra parte muchos baratos pero obsoletos se siguen consumiendo.

Un tema de gran interés actual es el de los genéricos. Según el Consejo general de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, cada fármaco en España tiene una media de 27 presentaciones y 2 de los antivíricos. Con mayor número de presentaciones tenemos ciprofloxacino (en 339 presentaciones) y azitromicina (129 presentaciones) .Así, ciprofloxacino, ampliamente utilizado en oftalmología está en un gran número de marcas de colirios.

En el año 2002, Prieto²²⁶, basándose en datos de Fenol sobre evolución de las resistencias de neumococos a tetraciclina y cloranfenicol, publica la evolución estimada en relación con el consumo grupo J (antimicrobianos de administración sistémica)

Teóricamente, se estimaba que las resistencias de los neumococos a tetraciclina quedaría por debajo del 20% en 2007 y del 10% en torno a 2015 y a cloranfenicol el 27% en 2007 y por bajo del 10% en 2015.

Sin embargo las cifras reales en 2007 no tienen nada que ver con las estimadas años antes. Se estimaba que, en ausencia de la presión selectiva de los antibióticos, se podría extrapolar la tendencia descendente en aislados resistentes. Evidentemente no ha sido así. Por un lado debe considerarse que el coste biológico de la resistencia es diferente en cada cepa y para cada antibiótico. La reducción de resistencias a cloranfenicol ha sido muy llamativa. Posiblemente el umbral de consumo se rebasó en negativo rápidamente y/o las cepas resistentes competían muy desfavorablemente con cepas sensibles.

¿Y las tetraciclinas? El descenso en el consumo no es suficiente para explicar el mantenimiento de resistencias en torno al 26% cuando se estimaba que en 2007 debían estar sobre el 17%. Considero que la explicación radica en el uso masivo de tetraciclinas en los colirios. Este consumo nunca se contabilizó porque oficialmente quedan fuera del grupo J. Sin embargo el potencial de selección de resistentes con el uso de tetraciclinas en colirios es evidente al drenar la lágrima con el antibiótico hasta actuar sobre la microflora de la rinofaringe donde coexisten y se seleccionan los neumococos resistentes.

También debemos tener en cuenta el papel que jugarán respecto a las resistencias las nuevas quinolonas tópicas de próxima introducción en el mercado español, como son el moxifloxacino 0,5% y el gatifloxacino 0,3% en colirio.

Finalmente, debemos hacer una importante consideración: a lo largo de este trabajo hemos hecho constante referencia al consumo de antimicrobianos

tópicos en asociación, pero debemos tener en cuenta que lo que verdaderamente hemos estado midiendo, ha sido la dispensación de estos fármacos, ya que no todos los productos que se venden son consumidos, debido al abandono del tratamiento antes de su finalización²¹⁵, teniendo en cuenta además, que España tiene las cifras más bajas de adherencia al tratamiento de los países de nuestro entorno¹⁸². Solo en los casos de cumplimiento perfecto del tratamiento, podremos hablar de consumo, siendo la fuente de información más útil en estos casos, la entrevista al paciente¹⁵⁸.

Por último, nos gustaría realizar una reflexión sobre la importancia en un sistema sanitario, del gasto farmacéutico. Debemos concienciarnos, tanto como profesionales de la salud, como individuos pertenecientes a una sociedad, que nunca los recursos destinados a la mejora de la salud serán suficientes, ya que las necesidades siempre serán mayores. En base a esto, debemos cuidar los recursos disponibles, priorizando su distribución y siendo eficientes en su uso.

Conclusiones

- 1- Se consumen 6 millones de viales solo de antibacterianos tópicos oculares, además de otros 6 millones de antimicrobianos en combinación, por lo que se pueden estimar dichos procesos infecciosos al año.
- 2- Ante procesos infecciosos oculares no existe un hábito de recogida de muestras en los hospitales del estudio, ya que el número de muestras de exudados conjuntivales procesadas microbiológicamente es muy bajo (menos de 1 por hospital/ día).
- 3- El análisis microbiológico de las muestras recogidas arroja un rendimiento de tan solo un 40 %.
- 4- De los casos positivos, se observa que los antibióticos incluidos en los antibiogramas protocolizados no se corresponden, en general, con los componentes de los colirios antibióticos tópicos oculares.
- 5- El uso de estos antibióticos tópicos se hace de forma empírica en más del 99% de los casos. Podría deberse a una sobreestimación de las infecciones oculares, lo que implicaría un consumo injustificado.
- 6- Las propuestas de los años 80 de reducir el uso de tópicos y el de asociaciones se ha incumplido claramente. En oftalmología en el 2008 se gastaron 15,8 millones de euros en tópicos con antibióticos en asociación frente a 13,8 millones de euros de gasto en colirios con un solo antibacteriano.
- 7- La dinámica del consumo de tópicos en el año 2008 difiere de la de los sistémicos. El consumo extrahospitalario de los antibióticos sistémicos está en claro retroceso (-5%) mientras que los tópicos oftalmológicos crecen (+5,5%) hasta aproximarse al 10% del mercado.

Por otro lado, en el mercado hospitalario, el consumo de tópicos oftalmológicos es muy reducido con respecto a los sistémicos, si bien ambos crecen (9 y 3% respectivamente). En resumen, es llamativo el crecimiento de tópicos oftalmológicos (6% en total) en el último año hasta completar un gasto en torno a los 30 millones de euros.

- 8- Los antibacterianos que hallamos más frecuentemente asociados en los fármacos de uso tópico fueron: gramicidina, neomicina, polimixina B, tetraciclina, cloranfenicol y antisépticos.
- 9- Los componentes no antibacterianos más frecuentemente asociados en los fármacos tópicos en combinación fueron los glucocorticoides.
- 10- La asociación tobramicina más dexametasona (suspensión oftálmica al 30%) fue el fármaco tópico antimicrobiano más dispensado en todo el territorio nacional, suponiendo casi el 50% de todos los tópicos oftalmológicos.
- 11- En el estudio geográfico nacional demostramos que no hay diferencias significativas en la prescripción médica pero, cuando comparamos Madrid y Salamanca, encontramos diferencias en el consumo estacional a favor de Salamanca en verano, quizás por hábitos vacacionales más que climatológicos.
- 12- A pesar de que administrativamente algunos preparados tópicos figuran como «Anulados», constatamos que se han seguido dispensando durante algún tiempo, demostrando la escasa atención y vigilancia en este grupo de fármacos.

- 13- La incorporación de nuevas moléculas antibacterianas en el arsenal oftalmológico deberá ir precedida de estudios PK/PD predictores de eficacia, así, antibióticos como moxifloxacino, de próxima introducción como colirio tópico en nuestro país, si no se aplican correctamente pueden seleccionar resistencias en la microflora rinofaríngea.
- 14- Las rígidas medidas establecidas sobre el consumo de antibióticos han ignorado los fármacos de uso tópico. Mientras no se les de la importancia adecuada, difícilmente se reducirán problemas como el de las resistencias.

Bibliografía

- 1.- Lang Gerhard K. Oftalmología texto y atlas en color de Lang, G.K. 2ª edición. Masson. Barcelona 2006.
- 2.- Liesegang Thomas J., Skuta Gregory I., Cantor Louis B. El ojo. En Fundamentos y principios de oftalmología. Sección 2, 2007-2008. Curso de Ciencias Básicas y Clínicas. American Academy of ophthalmology. Elsevier. España, SA Madrid 2008. Cap. 2, 43-92.
- 3.- Liesegang Thomas J., Skuta Gregory I., Cantor Louis B. Humor acuoso. en Fundamentos y principios de oftalmología. Sección 2, 2007-2008. Curso de Ciencias Básicas y Clínicas. American Academy of ophthalmology. Elsevier. España, SA Madrid 2008. Cap. 11, 315-314.
- 4.- Liesegang Thomas J., Skuta Gregory I., Cantor Louis B. Iris y cuerpo ciliar. en Fundamentos y principios de oftalmología. Sección 2, 2007-2008. Curso de Ciencias Básicas y Clínicas. American Academy of ophthalmology. Elsevier. España, SA Madrid 2008. Cap. 10, 303-314.
- 5.- Liesegang Thomas J., Skuta Gregory I., Cantor Louis B. Retina. en Fundamentos y principios de oftalmología. Sección 2, 2007-2008. Curso de Ciencias Básicas y Clínicas. American Academy of ophthalmology. Elsevier. España, SA Madrid 2008. Cap. 14, 341-355.
- 6.- Liesegang Thomas J., Skuta Gregory I., Cantor Louis B. Cristalino. en Fundamentos y principios de oftalmología. Sección 2, 2007-2008. Curso de Ciencias Básicas y Clínicas. American Academy of ophthalmology. Elsevier. España, SA Madrid 2008. Cap. 12, 323-332.
- 7.- Liesegang Thomas J., Skuta Gregory I., Cantor Louis B. Vítreo. en Fundamentos y principios de oftalmología. Sección 2, 2007-2008. Curso de

Ciencias Básicas y Clínicas. American Academy of ophthalmology. Elsevier. España, SA Madrid 2008. Cap. 13, 333-340.

8.- Liesegang Thomas J., Skuta Gregory I., Cantor Louis B. Película lagrimal. en Fundamentos y principios de oftalmología. Sección 2, 2007-2008. Curso de Ciencias Básicas y Clínicas. American Academy of ophthalmology. Elsevier. España, SA Madrid 2008. Cap. 8, 287-296.

9.- Terson A. Notes sur les glandes acineuses de la conjonctive et sur les glandes lacrymales orbitopalpebrales. Arch Ophtalmol (Paris) 1892; 12: 745-770.

10.- Fontenla, JR., Galau, M., Martín, C., Ferrera, J., Pita, D. Evaluación de la película lagrimal Jano Vol 58, 2007. Nº 1326; 54-60.

11.- Van Haeringen, NJ. Bioquímica clínica de las lágrimas en Weil-Milder. Sistema lagrimal. Dacriología básica: diagnóstico y tratamiento de sus afecciones. Editorial Médica Panamericana S.A. Madrid. 1987; 48-62.

12.- Tramont, EC., Hoover, DL. Mecanismos de defensa generales o inespecíficos del huésped. en Mandell, G.L., Bennet, J.E., Dolin R. Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica. Quinta edición. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires. 2002; 33-9.

13.- Corrales, RM., Galarreta, DJ., Herreras, JM., Galonge, M., Chaves, FJ. Expresión de los genes de mucinas MUC13, MUC15, MUC16 y MUC17 en el epitelio conjuntival normal humano *in vivo*. Arch Soc ESP Oftalmol 2003; 78:375-82.

14.- Berry,M., Harris, A., Lumb, R., Powell, K. Commensal ocular bacteria degrade mucins. Br J Ophthalmol. 2002; 86:1412-16.

- 15.- Berry, M., Harris, A., Corfield, AP. Patterns of mucin adherence to contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44:567-72.
- 16.- López García Js, García Lozano I, Martínez Garchitorena J. Estimación del grosor de la capa lipídica lagrimal mediante colores interferenciales en distintos tipos de ojo seco. *Arch Soc Esp Oftalmol* v.78 n.5 Madrid mayo 2003.
- 17.- Rivas Jara, L. Capitulo 30 Análisis bioquímico de la lágrima. en *Ojo seco-dry eye* ed Juan Murube del Castillo. Editorial Tecnimedia editorial, SL.1997; 145-51.
- 18.- Brennan NA, Efron N. “Symptomatology of HEMA Contact Lens Wear”. *Optom Vis Sci* 2003; 66: 834-838
- 19.- Vaqué Rafart J. Epidemiología general de las enfermedades transmisibles. In: Piédrola Gil, editor. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. 10 ed. Barcelona: Masson; 2001. p. 387-400.
- 20.- Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Gómez M, López F ET AL. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2006. *Enf. Infecc Microbiol Clin* 2006; 617-28.
- 21.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Control of infectious diseases. *Morbidity & Mortality Weekly Report*; 1999. 48(29): p 621-629.
- 22.- Schlessinger D. Biological basis for antibacterial action. In: Schaecheter M, Medoff G, Eisenstein BI, editors. *Mechanisms of microbial disease*. Baltimore: Williams & Wilkins; 2005.
- 23.- Farmaindustria. Aportación de los medicamentos a la salud. Farmaindustria F, editor. 2004.

- 24.- Fauci, AS, Touchette, NA, and F. GK. Emerging infectious diseases: a 10 year perspective from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *Emerg Infect Dis*, 2005; 11:519-25.
- 25.- OMS. Informe sobre la salud en el mundo 1998. La vida en el siglo XXI. Ginebra; 1998.
- 26.- Pacientes. Salud Global. Periódico independiente de información. Cada año surge una nueva enfermedad infecciosa provocada por los cambios ambientales. Año 2. Número 15. Diciembre 2007: p 13.
- 27.- Giménez Pérez M, Matas Andreu L, Vallés Casanova X. Resistencia a los antimicrobianos relacionada con el consumo. *Jano*. 2003; 1270:55-8.
- 28.- Vaqué Rafart J. Epidemiología general de las enfermedades transmisibles. In: Piédrola Gil, editor. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. 10 ed. Barcelona: Masson; 2001. p. 387-400.
- 29.- Martínez Ortiz de Zárate M. Aspectos epidemiológicos de las infecciones en las Áreas de Urgencias. *Emergencias*. 2001; 13:S44-S50.
- 30.- Chambers HF. Antimicrobianos. Consideraciones generales. In: Goodman Gilman A, Hardman JG, Limbird LE, editors. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 10ª ed. Mexico: Mc Graw Hill Interamericana Editores, S. A.; 2003. p. 1161-11-88.
- 31.- Williams R. Resistencias a los antimicrobianos. <http://www.who.int/medicinedocs/index.fcgi?a=d&d=Js2250s.3.1#Js2250s.3.1>.
- 32.- Robles González E, García Benavides F, and B.M. J. Health transition in Spain from 1900 to 1990. *Rev Esp Salud Pública*, 1996. 70(2): p 221-223.

- 33.- Raboud J, et al. Modeling transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients admitted to a hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2005. 26(7): p 607-615.
- 34.- Asensio A, Quereda C, Lizan M, Martinez-Ferrer M. Colonization and infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: associated factors and eradication. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1996. 17(1): p 20 - 28.
- 35.- Coello R, et al. Risk factors for developing clinical infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) amongst hospital patients initially only colonized with MRSA. *J Hosp Infect*, 1997. 37(1): p 39-46.
- 36.- Lucet JC, et al. High prevalence of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission in elderly patients: implications for infection control strategies. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2005. 26(2): p 121-126.
- 37.- Sax H, et al. Prevalence and prediction of previously unknown MRSA carriage on admission to a geriatric hospital. *Age Aging*, 2005. 34(5): p 456-462.
- 38.- Vovko P, et al. Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a long-term-care facility in Slovenia. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2005. 26(2): p 191-195.
- 39.- Soriano F. Nuevos antibióticos frente a grampositivos: linezolid, tigeciclina, daptomicina, dalbavancina, telavancina, ceftobiprole. *Enf. Infecc Microbiol Glin* 2008; 26 (Suppl.2):S13-20.
- 40.- García-Sáenz, MC, Peral Ortíz de la Torre, MJ. de Castro Liébana, M., Jiménez Martínez, E., García Sánchez, JE, Fresnadillo Sánchez, MJ. Flora conjuntival según edades. *Arch Soc Esp Oftalmolog*. 1999; 7: 24-9.

- 41.- Murray., PR. Rosenthal., KS. Pfaller., MA. Flora microbiana comensal y patógena en el ser humano. Murray., PR. Rosenthal., KS. Pfaller., MA. Microbiología médica. Cuarta Edición. Elsevier. España, SA Barcelona. 2006. Cap. 9. 83-87.
- 42.- Casaroli-Marano, RP, Pelegrín, L, Ortiz, S, Adán, A, Sánchez-Dalmau, B. Infecciones oftalmológicas y linezolid. Rev Esp Quimioter 2008; 1(3):52-59.
- 43.- Aguirre Ibáñez, J. Barbero Rodríguez., A., Cañada Merino, JL., Laiseca Sagarduy., J. Infecciones oculares. en Curso de Formación Continuada de Antimicrobianos en Atención Primaria. Módulo 2. Editores SEMERGEN y SEQ. 1998; 33-45.
- 44.- Sanford., J.P. “Guía de terapéutica antimicrobiana”. Versión Española. Editores Díaz de Santos. Madrid 2008.
- 45.- Ribas Sala J. Antibióticos en oftalmología. Asociación Catalana de Oftalmología. JIMS (ed.): Infecciones oculares. 2002; 3:41-54.
- 46.- Mascaró Ballester F., Castillo R. Profilaxis en cirugía ocular. Asociación Catalana de Oftalmología. JIMS (ed.): Infecciones oculares. 1987; 5:65-75.
- 47.- Jones DB., Robinson NM., Anaerobic ocular infections. Trans Acad Ophthalmol Otolaryngol 2002; 83:309.
- 48.- Arffa, RC. Queratitis infecciosa bacteriana. Cap. 10. Grayson. Enfermedades de la córnea. 4ª edición. Editorial Harcourt Brace de España, S.A. Madrid 1999; 211-55.
- 49.- Kanski., J.J. Oftalmología Clínica 3ª edición. Mosby/Doyma Libros SA. Madrid España 1996.

- 50.- Arffa, RC. Conjuntivitis infecciosa. Cap. 7. Grayson. Enfermedades de la córnea. 4ª edición. Editorial Harcourt Brace de España, S.A. Madrid 1999; 125-56.
- 51.- Oftalmología en Guía de Prescripción Terapéutica GPT 1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Pharma Editores SL. 2006. ISBN 84-95993-11-2. Cap. 11. 533-548
- 52.- Murray., PR. Rosenthal., KS. Pfaller., MA. *Streptococcus*. Murray., PR. Rosenthal., KS. Pfaller., MA. Microbiología médica. Quinta Edición. Elsevier. España, SA Barcelona. 2006. Cap. 23. 237-258.
- 53.- Prieto Prieto, J. Géneros *Streptococcus* y *Enterococcus*. García-Rodríguez., JA., Picazo., JJ., (eds). Microbiología Médica. 1. Microbiología Médica General. Mosby/Doyma Libros S.A. Madrid 7, 1996; 173-208.
- 54 .- Nelson, AL., Roche, AM., Gould, JM., Chim, K., Ratner, AJ. And Weiser, JN. Capsule enhances pneumococcal colonization by limiting mucus-mediated clearance. Infect. Immun. 2007; 75(1): 83-90.
55. - Musher, DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell G.L., Bennett J. E., and Dolin R. 5ª edición. Principios y prácticas en enfermedades infecciosas. Editorial Panamericana, S.A. Buenos Aires. 2002; p.2128-2146.
56. - Fenoll, A., Jado, I., Vicioso, D., Pérez A., Casal, J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update (1990 to 1996). J Clin Microbiol. 1998; 36: 3447-3454.
- 57.- Watson, DA., Musher, DM. Interruption of capsule production in *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 by insertion of transposon Tn916. Infect Immun. 1990. 58: 3135-3138.

- 58.- Shurin, PA., Rehmus, JM., Johnson, CE., Marchant, CD., Carlin, SA., Super, DM., Van Hare, GF., Jones, PK., Ambrosino, DM., Siber, GR. Bacterial polysaccharide immune globulin for prophylaxis of acute otitis media in high-risk children. 1993. J Pediatr. 1993; 123(5): 801-10.
- 59.- García-Suárez, MM., Vázquez, F., and Méndez, FJ. *Streptococcus pneumoniae* virulence factors and their clinical impact: an update. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006. 24: 512-517.
60. - Mufson, MA. *Streptococcus pneumoniae*. en Mandell, G.L., Bennet, J.E., Dolin R. Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica. Quinta edición. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires. 2002:1539-1550.
- 61.- Nicoletti, G., Nicolosi, VM. Diccionario de bacteriología humana. Doyma S.A. ed 1989.
- 62.- Aguilar, L., Giménez, MJ., García-Rey, C., Martín, JE. Strategies to overcome antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* with β -lactam antibiotics. J. Antimicrob Chemother 2002; 50 (suppl S2): 93-100.
- 63.- Barberan, J., García Rodríguez, JA., González, J., Prieto, J. La quimioterapia antimicrobiana y el milagro de la penicilina. De Erlich a Fleming. en Historia de los antimicrobianos. Editorial Scientific Communication Management, SL. DL Madrid. 2003; 33-42.
- 64.- Bryant, MC. Antibiotics and their laboratory control. 2ª edición. Butterworths, London, 1972.
- 65.- Fernández Roblas, R. y Soriano García F. Capítulo 1. Concepto, historia, clasificación y aplicaciones de los antimicrobianos. en Antimicrobianos en

Medicina. Editores JE García Sánchez, R. López y J. Prieto. Editorial Prous Science. Barcelona. 1999; 9-18.

66.- Bryan, LE. Bedard, J. Impermeability to quinolones in grampositive and gramnegative bacteria. Eur J Clin Microbial Infect Dis, 1991; 10:232-9.

67.- Gómez-Lus R., Goñi P. y Seral C. Aminoglicósidos-aminociclitoles. en Antimicrobianos en Medicina 2ª edición. Editores J.A. García Rodríguez, J.E. García Sánchez, M. Gobernado, J.J. Picazo y J. Prieto. Editorial Prous Science. Barcelona. 2006:189-198.

68.- Liesegang Thomas J., Skuta Gregory I., Cantor Louis B. Farmacoterapéutica ocular. Sección 2, 2007-2008. Curso de Ciencias Básicas y Clínicas. American Academy of ophthalmology. Elsevier. España, SA Madrid 2008. Cap. 18, 393-457.

69.- Mendiola F. Antibióticos tópicos en Oftalmología: Aspectos prácticos. Paediatrica Volumen 4, Nº 2, Oct. 2001 - Mar. 2002

70.- Cortes Valdés C., Arias Puente A., Encinas Martín J.L., García Feijoo J. Farmacología Ocular. LXXXIII Ponencia Oficial de La Sociedad Española de Oftalmología.2007.Cap 5,79-108

71.

Disponible:http://www.vademecum.es/principios_activos/ficha/S01AA13/FUS%CDDICO+%C1CIDO/?action=open

72.- Sevillano D., Alou L. y Prieto J. Macrólidos y cetólidos. en Antimicrobianos en Medicina 2ª edición. Editores J.A. García Rodríguez, J.E. García Sánchez, M. Gobernado, J.J. Picazo y J. Prieto. Editorial Prous Science. Barcelona. 2006:199-218.

- 73.- Dámaso López D. Tetraciclinas y Anfenicoles. en Antimicrobianos en Medicina 2ª edición. Editores J.A. García Rodríguez, J.E. García Sánchez, M. Gobernado, J.J. Picazo y J. Prieto. Editorial Prous Science. Barcelona. 2006:237-254.
- 74.- <http://www.b-ms.com.ar/productoMostrar.aspx?productoId=88>
- 75.- <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p037.htm>
- 76.- <http://es.wikipedia.org/wiki/Trimetoprim-sulfametoxazol>
- 77.- Gutiérrez Zufiaurre N. y Fresnadillo Martínez, MJ. Capítulo 8. Penicilinas y otros betalactámicos. en Antimicrobianos en Medicina 2ª edición. Editores J.A. García Rodríguez, J.E. García Sánchez, M. Gobernado, J.J. Picazo y J. Prieto. Editorial Prous Science. Barcelona. 2006:117-136.
- 78.- Leshner, GY., Froelich, FJ., Gruett, MD., Bailey, JH., Brundage RP. 1, 8-Naphthyridine derivatives, a new class of chemotherapy agents. J Med Chem, 1962; 5:1063-7.
79. - Crump, B., Wise, R., Dent, J. Pharmacokinetics and tissue penetration of ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother, 1983; 24:784-6.
- 80.- Gobernado, M., Salavert, M., Santos, M., Cantón, E., Pastor, A. y Romá, E. Capítulo 30. Quinolonas. en Antimicrobianos en Medicina. Editores JE García Sánchez, R. López y J. Prieto. Editorial Prous Science. Barcelona. 1999; 383-416.
- 81.- Honorato Pérez, J., Suárez-Ochoa, JR., Aranza Perea, JR. Farmacología clínica de las fluoroquinolonas. Medicine, 1988: Nov (nº extraordinario):41-7.
82. - Rossi, C., Sternon, J. Fluoroquinolones of the third and fourth generations. J Pharm Belg. 2001; 56:137-48.

- 83.- Blazer, J., Dudley, MN., Gilbert, D., Zinner, SH. Influence of medium and method on the in vitro susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* and other bacteria to ciprofloxacin and enoxacin. *Antimicrob Agents Chemother*, 1986; 29:927-9.
- 84.- Gobernado, M., Santos, M. Quinolonas. En: Drobnic, L (Ed.). *Tratamiento antimicrobiano*, 2ª ed. EMISA, Madrid 1997; 218-93.
- 85.- Giner, S., Canós. M., Gobernado, M. Actualidad de las quinolonas. *Rev Esp Quimioterap* 1996; 14:463-5.
- 86.- Oishi, M., Sakaue, B., Oomomo, A., Tazawa, H. Investigation of new quinolones in the field of ophthalmology. *Proceedings of 15th Int Congr Chemother, Estambul. Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy, Antimicrobial*. Jul 1987; 2:1865-7.
- 87.- Ooishi, M., Nagai, S. Fundamental and clinical studies of DL-8280 in ophthalmology. *Chemotherapy* 1984; 32:1050-5.
- 88.- Tokuda, H., Arimoto, K., Shimizu, C. The clinical experiment of DL-8280 in external eye diseases and the penetration into the tear of human eyes. *Chemotherapy*. 1984; 32:1056-8.
89. - Kanellas, D., Petrikos, G., Giamarellou, H., Kavouklis, E., Chryssoulis and Gabriel, L. Comparative humor kinetics of ciprofloxacin, ofloxacin and pefloxacin into the human eye. *Abstracts 3rd Int Symposium on new quinolones. Vancouver, Jul 1990*; 475.
90. - Tungsiripat, T., Sarayba, MA. Kaufman, MB., Sweet, PM., Taban, M., Carpenter, TR., McDonnell, PJ. Fluoroquinolone therapy in multiple-drug

resistant staphylococcal keratitis after lamellar keratectomy in rabbit model. *Am J Ophthalmol.* 2003; 136:76-81.

91.- Neu, HC. Chin, N. In vitro activity of the new fluorquinolone CP-99,219. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2615-22.

92.- Okacin. <http://www.comfar.com.py/nuevo/marcas/novartis/PDF/okacin.pdf>.

93- Bron, A., Talon, D., Delbosc, B., Estaboyer, JM., Kaya, G., Royer, J. et al. La pénétration intracamerulaire de L'ofloxacin chez l'home. *J Fr Ophthalmol* 1987;10:443-6.

94.- Cuesta Terán MT., Martínez de la Gándara M. Nuevos principios activos. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud.* Vol. 24–N.º 4-2000.

95.- Stamboulian, D., Alfonso, E., D'Alessandro, L., Casellas, J. Infecciones oculares. *Queratitis en Funcei - 1999, Bs. As. - Argentina.*

96.- Campoli-Richards, DM., Monk, JP., Price, A., Benfield, P., Todd, PA., Ward, A. Ciprofloxacino: Una revisión de la actividad antibacteriana, propiedades farmacocinéticas y uso terapéutico. *Drugs*, 1988; 35:373-447.

97.- García-Rodríguez, JA. Microbiología de ciprofloxacino. *Drugs of today*, 1988; 24(Suppl. 8):1-10.

98. - D'Espine, M., Bellido, F., Pechére, JC. Serum levels of ciprofloxacino after single oral doses in patients with septicemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1989; 8:1019-23.

99.- Barman- Balfour, J.A. Wiseman L.R. *Drugs* 1999; 57: 363 - 373

100.- Blondeau, J.M. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 43 (suppl. B): 1-11

101.- Buxbaum, A. y cols. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 43 (suppl. B) 13-18

- 102.- Giamarellou, H. Activity of quinolones against gram-positive cocci: Clinical features. *Drugs* 1995; 49(Suppl.2):59-66.
- 103.- García-Rodríguez, JA. Quinolonas de tercera generación: una nueva oportunidad terapéutica. *Rev Esp Quimioterap* 1997; 10(Supl. 1):3-7.
- 104.- Campoli-Richards, DM., Monk, JP., Price, A., Benfield, P., Todd, PA., Ward, A. Ciprofloxacino: Una revisión de la actividad antibacteriana, propiedades farmacocinéticas y uso terapéutico. *Drugs*, 1988; 35:373-447.
- 105.- Alós, J.I. Quinolonas. *Enf Infecc y Microbiol Clin* 2003; 21- 5:261-8
- 106.- http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_b%C3%B3rico
- 107.- <http://es.wikipedia.org/wiki/Metionina>
- 108.- <http://www.ub.es/oftalmo/clases/lec19/fisio.htm>
- 109.-
http://www.vademecum.es/principios_activos/ficha/S01GA51/NAFAZOLINA%2C+ASOCIACIONES/?action=open
- 110.- <http://es.wikipedia.org/wiki/Cinc>
- 111.- http://es.wikipedia.org/wiki/Azul_de_metileno
- 112.- Wright, DH., Brown, GH., Peterson, ML., Totschafer, JC. Application of fluoroquinolone pharmacodynamics. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46:669-683.
- 113.- Craig, WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998. 26:1-10.
- 114.- Danish, M. Clinical pharmacokinetics. In: S. J. Yaffe, J.V. Aranda (eds.) 2nd ed. *Pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice.* W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1992:22-28.

- 115.- Soriano, F. Fundamentos farmacocinéticos y farmacodinámicos. En: Guerrero A. Uso adecuado de antimicrobianos en atención primaria. Science Tools, S.L. 2006:51-82.
- 116.- Barger A, Fuhst C, Wiedemann B. Pharmacological indices in antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52(6):893-898.
- 117.-Azanza, JR. Farmacodinamia y métodos de administración de fármacos. *Rev Esp Quimioter.* 2005. 18:90-94.
- 118.- Preston, SL., Drusano, GL., Berman, AL., Fowler, CL., Chow, AT., Dornseif, B., Reichl, V., Natarajan, J., Corrado, M. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA.* 1998. 14; 279(2): 125-9.
- 119.- García B, De Juana P, Hidalgo F, Bermejo T. Oftalmología. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; http://sefh.interguias.com/libros/tomo2/Tomo2_Cap15.pdf.
- 120.- Wilkinson GR. Farmacocinética. Dinámicas de absorción, distribución y eliminación de fármacos. In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A, editors. *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* México: Mac Graw Hill Interamericana; 2003:5-33.
- 121.- Buxton IL. Farmacocinética y farmacodinamia. Dinámica de la absorción, distribución, acción y eliminación de los fármacos. In: Laurence LB, Lazo JS, Parker KL, Goodman Gilman A, editors. *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 11ª ed. Mexico: Mac Graw Hill Interamericana, S. A.; 2007:6-7.

- 122.- Fontenla JR, Folch J, Guitart A, Gatell J, Martín C, Grau M, et al. Cambios oculares fisiopatológicos durante el embarazo. <http://www.ofthalmocom.com/Temas/Varios/Embarazo.htm>.
- 123 Arffa, RC. Anatomía. Cap. 1. en Grayson. Enfermedades de la córnea. 4ª edición. Editorial Harcourt Brace de España, S.A. Madrid 1999; 1-30.
- 124.- García Sáenz, MC. y Fresnadillo Martínez, MJ. Capítulo 40. Tratamiento de las infecciones oculares. en Antimicrobianos en Medicina 2ª edición. Editores J.A. García Rodríguez, J.E. García Sánchez, M. Gobernado, J.J. Picazo y J. Prieto. Editorial Prous Science. Barcelona. 2006:519-533.
- 125.- Liesegang Thomas J., Skuta Gregory I., Cantor Louis B. El ojo. en Fundamentos y principios de oftalmología. Sección 2, 2007-2008. Curso de Ciencias Básicas y Clínicas. American Academy of ophthalmology. Elsevier. España, SA Madrid 2008. Cap.17, 379-92.
- 126.- Medicamentos. In: Du Gas BW, editor. Tratado de enfermería práctica. 4ª ed. México Interamericana; 1986. p. 639-66.
- 127.- Norma J. Administración tópica de medicamentos. In: Ritting H, editor. Administración de medicamentos en enfermería. Barcelona: Doyma, S.A.; 1985. p. 120-51.
- 128.- Barza, M. Antibacterial agents in the treatment of ocular infections. Infect Dis Clin 1989;3(3):533-51.
- 129 Leibowitz, HM. Ryan, WJ., Kupferman, A. Route of antibiotic administration in bacterial keratitis. Arch Ophthalmol 1981;99:1420-3.
- 130.- Wright, RE., Stuar-Harris, SH. Penetration of penicillin into the eye. Br J Ophthalmol 1945;29:428-36.

- 131.- Wizel, SH., Fielding, IZ., Ormsby, HL. Ocular penetration of antibiotics by iontophoresis. *Am J Ophthalmol* 1956;42:89-94.
- 132.- Gattis, WA. A selected review of antimicrobial concentrations within tissues of the bone, eye and lung. *Antimicrob Infects Dis Newslett* 1994; 3:75-86.
- 133.- Ahlstedt, S. The antibacterial effects of low concentrations of antibiotics and host defense factors: a review. *J Antimicrob Chemother* 1981;8(Suppl. C):59-70.
- 134.- Lorian, V., Gemmell, CG. Effect of low antibiotic concentrations on bacteria: effects on ultrastructure, virulence, and susceptibility to immunodefenses. In: *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 4ª edición. Lorian, V. (Ed). Williams and Wilkins, Baltimore, 1996:493-555.
- 135- Van Den Broek PJ. Antimicrobial drugs, microorganisms, and phagocytes. *Rev Infect Dis* 1989;11:213-39.
- 136.- Lorian, V. Effects of antibiotics on hemolysin production. *Appl Microbiol* 1971; 22:106.
- 137.- Lorian, V. Effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on bacteria. *Curr Chemother* 1978;1:72-8.
- 138.- Lorian, V. and Tkinson. Effect of subinhibitory concentrations of fosfomicin on bacteria. *G Ital Chemother* 1976;23:65-74.
- 139.- Lorian, V. Antibiotiques a concentrations subinhibitrices: effect sur la morphologie et la croissance. *Pathol Biol* 1977; 25:291-8.
- 140.- Rodríguez-Avial, C., Picazo, JJ. Relación huésped-bacteria. García-Rodríguez., JA., Picazo., JJ., (eds.). *Microbiología médica. 1. Microbiología Médica General*. Mosby/Doyma Libros S.A. Madrid 7, 1996; 111-20.

- 141.- Lorian, V., et al. Weight and morphology of bacteria exposed to antibiotics. In: The influence of antibiotics on the host-parasite relationship, edited by Giliissen G, Hahn H and Obferkuch W. Berlin, Springer-Verlag 1985;65-72.
- 142.- Lorian, V. In vitro stimulation of in vivo conditions, physical state of the culture medium. J. Clin Microbiol 1989;27:2403-7.
- 143.- Sud, IJ., Feingold, DS. Detection of agents that alter the bacterial cell surface. Antimicrob Agents Chemother 1975; 8:34-7...
- 144.- Lázaro E. y Oteo J. Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España. Agencia Española de Medicamentos. Inf Ter Sist Nac Salud 2006; 30: 10-19.
- 145.- Prieto, J. Calvo A. y Ramos C. Epidemiología de las resistencias en microorganismos grampositivos. Rev Esp Quimioterap 2002. 15 supl. 3 11-17.
- 146.- García, F. Resistencia bacteriana a antibióticos. Acta méd. costarric, jul. 2001, vol.43, no.3, p.101-102.
- 147.- Granizo, J. J., Aguilar, L., Casal, J., García-Rey, C., Dal-Ré, R. and Baquero, F. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and Beta-lactam consumption in Spain (1979 –1997). J. Antimicrob. Chemother. 2000; 46: 767-773.
- 148.- Oteo J. y Campos J. Uso de quinolonas y resistencia. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22(4):201-3.
- 149.- Aguilar L. y Giménez M.J. Inmunización y antimicrobianos. ¿Asociación de efectos frente a *Streptococcus pneumoniae*? Rev. Esp. Quimioterap 2007; Vol. 20 (Nº 1) 125-127.

- 150.- Sevillano D., Aguilar L., Alou L., Giménez MJ., González N., Torrico M., Cafini F., Coronel P., Prieto J. Beta-Lactam Effects on Mixed Cultures of Common Respiratory Isolates as an Approach to Treatment Effects on Nasopharyngeal Bacterial Population Dynamics. PLoS ONE | www.plosone.org. December 2008.Vol 3,12 3846.
- 151.- WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index including defined daily doses (DDDs) for plain substances. Oslo: WHO CCDSM, 1999.
- 152.- Garrido R. Resistencias microbianas. Re ES. 2004;3(6):1323-4.
- 153.- Cars O, Mölstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. Lancet. 2001;357(9271):1851-3.
- 154.- Goossens H, Ferech M, VanderStichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet. 2005;365(9459):579-87.
- 155.- Elseviers MM, Ferech M, Vander Stichele RH, Goossens H, ESAC Project Group. Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ESAC data 1.997-2.000): trends, regional differences and seasonal fluctuations. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007;16(1):115-23.
- 156.- Patrick DM, Marra F, Hutchinson J, Monnet DL, Ng H, Bowie WR. Per Capita Antibiotic Consumption: How Does a North American Jurisdiction Compare with Europe? Clinical Infectious Diseases. 2004; 39(1):11-7.
- 157.- Goossens H, Ferech M, Coenen S, Stephens P, European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group. Comparison of outpatient systemic

antibacterial use in 2004 in the United States and 27 European countries. Clin Infect Dis. 2007; 44(8): 1091-5.

158. - Lázaro Bengoa E, Madruga Sanz M, Abajo Iglesias FJ. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000. Med Clin. 2002; 118(15):561-8.

159.- Sociedad Española de Quimioterapia. Evolución del consumo de antibióticos en la atención primaria de salud (1999). http://www.seq.es/seq/html/revista_seq/0101/short/short1.html.

160.- Gracia Iniesta A, Prieto Yerro C. Utilización de antiinfecciosos en España durante el periodo 1981-1987. Inform Therapeut Seguridad Social. 1988; 39:542-4.

161.- Baos V, Barbero A, Diogène E, Eguilleor A, Eyaralar T, Ibáñez J, et al. Documento de consenso sobre la utilización de antibióticos en atención primaria 2006. <http://www.aepap.org//pdf/docantibioticos.pdf>.

162.- Martínez Hernández D. Resistencias en atención Primaria. Factores sociales. Rev Soc Esp Quimioterap. 2003; 16:91-4.

163.- Sociedad Española de Quimioterapia. Estudio sobre el uso de antibióticos en España. Madrid: Gabinete Pfizer de Recursos Humanos; 1999.

164. - Pérez Gorricho B. Consumo de antimicrobianos. In: García Sánchez JE, López R, Prieto Prieto J, editors. Antimicrobianos en medicina. Barcelona: Sociedad Española de Quimioterapia, Prous Science; 1999. p. 175-84.

165.- Grupo para el Estudio de la Infección en Urgencias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Estudio epidemiológico de las infecciones en el Área de Urgencias. Emergencias. 2000; 12:80-9.

166.- Lázaro Bengoa E, De Abajo FJ. Uso de antibióticos en España. Madrid: División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española

de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007 <http://www.agemed.es/profHumana/observatorio/docs/uso-antibioticos-oct07.pdf>.

167.- Ruiz Bremón A, Ruiz-Tovara M, Pérez Gorrichob B, Díaz de Torres P, López Rodríguez R. Non-hospital consumption of antibiotics in Spain: 1987-1997. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 45(3):395-400.

168.- Baquero Mochales F, Baraibar Castelló R, Campos Marques J, Domínguez Rodríguez L, Garau Alemany X, García Rodríguez JA, et al. Resistencia microbiana ¿qué hacer? *Rev Esp Salud Pública.* 1995; 69(6):445-61.

169.- Lázaro E, Oteo J. Evolución del consumo y la resistencia antibiótica en España. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2006; 30:10-9.

170.- Orero A, González, J., Prieto, J. Antibióticos en los hogares españoles. Implicaciones médicas y socioeconómicas. *Med Clin.* 1997; 109(20):782-5.

171.- IMS. Informe del mercado farmacéutico. IMS Heath; 2006.

172.- Uso de asociación Amoxicilina/Clavulánico y riesgo de hepatotoxicidad. Comunicación sobre riesgos de medicamentos a profesionales sanitarios; 2006 <http://www.agemed/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/amoxiclavulanico.htm>.

173.- Granizo JJ. El consumo de antimicrobianos en España: ¿un problema sin solución? http://seq.es/seq/html/revista_seq/0401/edit1.html.

174.- Caminal J, Rovira J. Antibiotic prescription in primary health care: clinical and economic perspectives (Catalonia, Spain). *Eur J Public Health.* 2005; 15(3):276-81.

- 175.- Orero A, Navarro A, López S, Olmo V, González J, Prieto J. Conocimiento y actitud de los médicos de atención primaria en el tratamiento de las infecciones comunitarias. *Rev Esp Quimioter.* 2007; 20(3):323-9.
- 176.- Laguna P, Moya MS, García F, Salgado R, Calabrese S. Utilización de antibióticos en un servicio de urgencias hospitalario. Calidad de la prescripción. *Rev Clin Esp.* 1996; 196:431-6.
- 177.- Vergeles-Blanca JM, Arroyo Fernández de Aguilar J, Hormeño Bermejo R, Elías Retamosa F, Cordero Torres JA, Buitrago F. Calidad y características de la prescripción de antibióticos en un servicio hospitalario de urgencias. *Rev Esp Salud Pública.* 1998; 72:111-8.
- 178.- Grigoryan L, Haaijer-Ruskamp F, Burgerhof J, Mechtler R. Self-medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12(3):452-9.
- 179.- Campos J, Baquero F. Resistencia a antibióticos: ¿qué hacer ahora? *Med Clin.* 2002; 119:656-8.
- 180.- Bárbaro-González A, Pastor-Sánchez R, del Arco-Ortiz de Zárate J, Eyaralar-Riera T, Espejo-Guerrero J. Demanda médica de medicamentos de prescripción sin receta médica. *Aten Primaria.* 2006; 37(2):78-87.
- 181.- González Núñez J, Ripoll Lozano, M.A., Prieto Prieto, J. Automedicación con antibióticos. *Med Clin.* 1998; 11(5):182-6.
- 182.- Ras Vidal E, Noguera Vila I. Estudio sobre la adhesión al tratamiento antibiótico en las enfermedades agudas en la población infantil de atención primaria. *Aten Primaria.* 2005; 35(3):114.

- 183.- Ministerio de Sanidad y Consumo, Farmaindustria, Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Encuesta Nacional sobre el uso de antibióticos. Madrid; 2002.
- 184.- González J, Orero, A., Prieto, J. Almacenamiento de antibióticos en los hogares españoles. Rev Esp Quimioter. 2006; 19(3):275-85.
- 185.- Rigueira A. Cumplimiento terapéutico en España: ¿qué conocemos de España? Aten Primaria. 2001; 27(8):559-68.
- 186.- Ripoll MA. Escenario e identificación de problemas. Rev Esp Quimioterap. 2003; 16(nº 1):91-4
- 187.- Clemente Lirola E, Millaína Garcáí R, Moreno Luna E, Vacas Ruiz AL. Sobre la "cultura antibiótica" de la población. Aten Primaria. 2000; 26:136.
- 188.- Gil VF, Payá MA, Asensio MA, Torres MT, Pastor R, Merino J. Incumplimiento del tratamiento con antibióticos en infecciones agudas no graves. Med Clin. 1999.; 112 (19): 731 - 3.
189. - Branthwaite A, Pechère JC. Pan-European survey on patients' attitudes to antibiotics and antibiotic use. J Int Med Res. 1996; 24(3):229-38.
- 190.- Organización Mundial de la Salud. La contención de la resistencia a los antimicrobianos. Ginebra: OMS; 2005.
http://www.antibioticos.msc.es/PDF/resist_OMS_la_contencion_de_la_resis_anti_microb.pdf.
191. - Swann Committee Report. Report of the Joint Committee of the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. 1969.

192. - Weese JS, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and humans who work with horses. J Am Vet Med Assoc. 2005;226(4):580-3.
193. - Soulsby EJ. Resistance to antimicrobials in humans and animals. . BMJ. 2005; 331:1219-20.
- 194.- Pérez Gorricho B, Baquero F. Estrategias de uso y consumo de antibióticos. Med Clin. 1986; 86:547-9.
- 195.- Pastor García E, Eiros Bouza JM, Mayo Iscar A. Influencia de la estructura de la población en el consumo de antibióticos sistémicos en la provincia de Valladolid. Rev Esp Salud Pública 2002; 76(4):293-300.
196. - Pastor E, Eiros, J. M., Mayo, A. Macrolide consumption to geographic areas in the province of Valladolid. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20(10):498-502.
- 197.- Bronzwaer S, Lönnroth A, Haigh R. The European Community Strategy against antimicrobial resistance. Eurosurveillance. 2004;9(1-3):30-4.
- 198.- Williams R, Heymann D. Containment of antimicrobial resistance. Science. 1998; 279:1153-4.
- 199.- Muñoz I, Vanaclocha H, González F. La importancia de las redes microbiológicas en el control de las resistencias bacterianas. RedMIVA. Rev Esp Quimioterap. 2007; 20(2):193-202.
- 200.- Moreno Úbeda R. Investigación y análisis de las tendencias de evolución en el consumo de antibióticos en la Comunidad en España [Tesis]. Madrid: Universidad Complutense; 2000.

- 201.- Prieto J., García-Rodríguez J. Á., Barberán J., Granizo J. J., Rodicio M. P. González, J. Un día en la Microbiología española. Estudio descriptivo de la actividad de los Servicios de Microbiología Clínica. Rev Esp Quimioter 2008; 21(4):206-212
- 202.- Rubio L. Reunión de expertos sobre indicadores, estadísticas y bases de datos de medicamentos (IMS). Madrid: Universidad Carlos III; 2005. http://www.eco.uc3m.es/sesam/actividades/jornada_datos/LeonardoRubioPresentacion.pdf.
- 203.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos Autorizados en España (uso humano). Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007. <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
- 204.- Vademécum Internacional. 48 ed. Madrid: CMP, Medicom Editorial, S. A.; 2007.
- 205.- Blaser, J., Stone, BB., Zinner, SH. Efficacy of intermittent versus continuous administration of netilmicin in a two-compartment in vitro model. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1985. 27: 343–9.
- 206.- Blaser, J., Stone, BB., Groner, MC., Zinner, SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and the emergence of resistance. Antimicrob Agents Chemother. 1987. 31, 1054–60.
- 207.- Boubakar, BB. Bernard, A., Iliadis, A., Quentin, C., Ducint, D., Etienne, R., Fourtillan, M., Maachi-Guillot, I., Saux, M.C. New approach for accurate simulation of human pharmacokinetics in an in vitro pharmacodynamic model: application to ciprofloxacin. J Antimicrob Chemother. 2001. 47; 223-227.

- 208.- Sevillano, D., Calvo, A. Giménez, MJ., Alou, L., Aguilar, L., Valero, E., Carcas, A., Prieto, J. Bactericidal activity of amoxicillin against non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro pharmacodynamic model simulating the concentrations obtained with the 2000/125 mg sustained-release co-amoxiclav formulation. 2004. J Antimicrob Chemother. 54(6): 1148-51.
- 209.- Chang Lin JE, Welty D. Ocular pharmacokinetics of moxifloxacin after topical treatment of animals and humans, Ficha técnica Quixin, Vistacom Pharmaceuticls, 2004
- 210.- Pallares R., Soriano F., Perez Trallero E. *Streptococcus pneumoniae* Endophthalmitis: A study al 36 cases with special reference to antibiotic resistance and treatment options. Clinical Microbiology and Infection 2006.12 (6):519-526.
- 211.- Alós JI. Resistencia antimicrobiana a los antibióticos: The never endig story. Medicina Clínica. 1994; 103(3):94 -6
- 212.- Gómez J, Gómez Company J, Simarro E. Tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos. In: García Sánchez JE, López R, Prieto Prieto J, editors. Antimicrobianos en Medicina. Barcelona: Sociedad Española de Quimioterapia, Prous Science; 1999. p. 509-15.
- 213.- Córdoba García R, Hernández Moreno A. Utilidad de las asociaciones farmacológicas a dosis fijas. Aten Primaria. 1998; 21:240-4.
- 214.- Casani Martínez C, Calvo Rigual, F., Peris Vidal, A., Álvarez de Lavidia Mulero, T., Díez Domingo, J., Graullera Millas, M., Úbeda Sansano, I. Encuesta sobre el uso racional de antibióticos en atención primaria. Anales de Pediatría. 2003; 58(1):10-6.

- 215.- Alós JI, Carnicero M. Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana a los antibióticos: “Algo que te concierne”. Med Clin. 1997; 109:264-70.
- 216.- Siles Gutiérrez M, Ávila Muñoz L, Gómez Juanes V. Sistema de codificación de principios activos y Dosis Diarias Definidas del INSALUD. 2ª ed. Madrid: Instituto Nacional de la Salud; 2002.
- 217.- Capellá D, Laporte JR. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. In: Laporte JR, Tognoni G, editors. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Barcelona: Masson- Salvat Medicina; 1993. p. 67-93.
- 218.- Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Información Sanitaria. Consumo farmacéutico por grupos terapéuticos, edad y sexo. Porcentajes. 2004.
- 219.- Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Información Sanitaria. Consumo farmacéutico por grupos terapéuticos, edad y sexo. Indicadores. 2005.
- 220.- Farmaindustria. Memoria anual 2006. Madrid; 2007.
http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_002824.pdf.
- 221.- Farmaindustria. Memoria anual 2007. Madrid; 2008.
http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_088689.pdf.
- 222.- Sociedad Española de Quimioterapia. Evolución del consumo de antibióticos en la atención primaria de salud (1999).
http://www.seq.es/seq/html/revista_seq/0101/short/short1.html.
- 223.- Maestre Vera JR, Alou Cervera L. Ventajas y desventajas de los antifúngicos de uso tópico. Rev Esp Quimioter. 2001; 14(3).

224. - Alou Cervera L, Maestre Vera JR, Moreno Úbeda R, Grupo para el Consumo de Antimicrobianos e España. Consumo de antifúngicos de uso tópico en España. http://seq.es/html/revista_seq/0401/rev3.html.
- 225.- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios., BOE n. 178 de 27/7/2006. (2006).
- 226.- Prieto J., Calvo A. and M.L. Gómez-Lus. Antimicrobial resistance: a class effect?. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002; 50, Suppl.S2, 7-12.

Anexo

ANEXO I. SIGNIFICADO DE LAS ABREVIATURAS:

AEMPS	Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
AUC	Área bajo la curva
CC. AA.	Comunidades Autónomas
CEE	Comunidad Económica Europea
CI	Aclaramiento
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CMA	Concentración Mínima Antibiótica
Cmax	Concentración máxima
CMI	Concentración Mínima Inhibitoria
CMI50	CMI para el 50% de la población
CMI90	CMI para el 90% de la población
CO₂	Anhídrido carbónico
CSI	Concentraciones Sub-Inhibitorias
DDD	Dosis Diaria Definida
DHD	Dosis por 1000 Habitante y Día
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EPA	Efecto postantibiótico
EPINE	Estudio de Prevalencia de la Infecciones Nosocomiales en España
ESAC	European Surveillance on Antimicrobial Consumption
ESCRS	European Society of Cataract and Refractive Surgery
EUM	Estudios de Utilización de Medicamentos
F	Biodisponibilidad

g	gramo
IMS	Internacional Marketing Services
INE	Instituto Nacional de Estadística
L	Litro
LCR	Líquido cefalorraquídeo
Log	Logaritmo decimal
MG/MF	Médico General/Médico de Familia
min	minuto
mm	milímetro
mOsm	miliOsmol
mRNA	Ácido ribonucleico mensajero
MUC	Mucina
MUSA	Mejora del Uso de Antimicrobianos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PBP	<i>Penicillin Binding Protein</i> (Proteína fijadora de penicilina)
PK/PD	Farmacocinética/Farmacodinamia
PMN	Polimorfonucleares
RNA	Ácido ribonucléico
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
SEQ	Sociedad Española de Quimioterapia
SNS	Sistema Nacional de Salud
t ½	Vida media. Semivida plasmática
t máx	Tiempo al que se alcanza la C _{máx}
UCF	Unidades Formadoras de Colonias

UCIs	Unidades de Cuidados Intensivos
UE	Unión Europea
URANO	Uso Racional de Antimicrobianos Orales
Vd	Volumen de distribución
µg	microgramos
µl	microlitros

GRUPOS DE FÁRMACOS DE USO TÓPICO, CÓDIGO ATC:

A01	Preparados estomatológicos
A01AB	Antiinfecciosos tópicos para el tratamiento oral local
C05	Vasoprotectores
C05A	Productos que contienen antibióticos para uso tópico
D06	Antibióticos y quimioterápicos para uso dermatológico
D06A	Antibióticos de uso tópico dermatológico
D07C	Corticoesteroides en combinación con antibióticos tópicos para uso dermatológico
G01	Antiinfecciosos y antisépticos tópicos ginecológicos
R01	Preparados de uso nasal
S01	Preparados de uso Oftalmológicos
S01A	Antiinfecciosos
S01AA	Antibióticos
S01AA01	Cloranfenicol
S01AA02	Clortetraciclina
S01AA04	Oxitetraciclina
S01AA11	Gentamicina

S01AA12	Tobramicina
S01AA13	Ácido fusídico
S01AA17	Eritromicina
S01AA20	Antibióticos en asociación con otros medicamentos
S01AA26	Azitromicina
S01AA30	Asociaciones de diferentes antibióticos
S01AB	Sulfonamidas
S01AX	Otros antiinfecciosos
S01AX11	Ofloxacino
S01AX12	Norfloxacino
S01AX13	Ciprofloxacino
S01AX17	Lomefloxacino
S01B	Agentes antiinflamatorios
S01C	Agentes antiinflamatorios y antiinfecciosos en combinación.
S01CA	Corticoesteroides y antiinfecciosos en combinación
S01CB	Corticoesteroides, antiinfecciosos y midriáticos en combinación
S01CC	Agentes antiinflamatorios no esteroideos y antiinfecciosos en combinación
S02	Preparados otológicos
S03	Preparados otológicos y oftalmológicos