MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"

INFORME TECNICO Nº 47- 2007

Bacitracina/Neomicina/Polimixina B 40.000UI/0.35g/600000UI (Ungüento oftálmico)

I. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME:[1]	Gentamicina 3mg/mL sol oft Sulfacetamida sódica 150mg/ml sol oft Ciprofloxacina 0.3% sol oft
ATC/DCI:[2]	S01AA03
DDD: [2]	No se consigna
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS:[3]	No está incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Diciembre 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Infecciones oculares (conjuntivitis)

INTRODUCCION

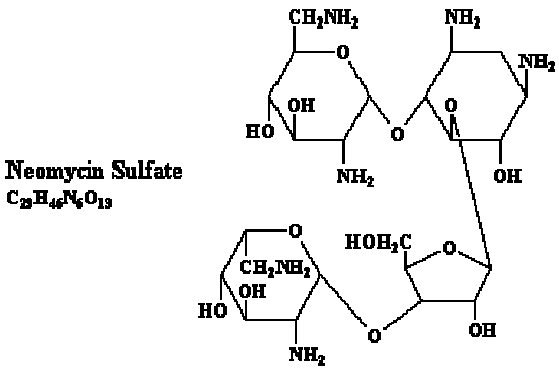
- Se estima que entre el 2% y el 5% de todas las consultas de la práctica general se relacionan con el ojo[4] y de éstas la mayoría se relaciona con infecciones.[5] Aunque las infecciones oculares pueden ser leves y autolimitadas, otras necesitan una intervención agresiva para preservar la visión. Entre las más frecuentes se encuentran: conjuntivitis, blefaritis, queratitis, orzuelo y celulitis. [5,6]

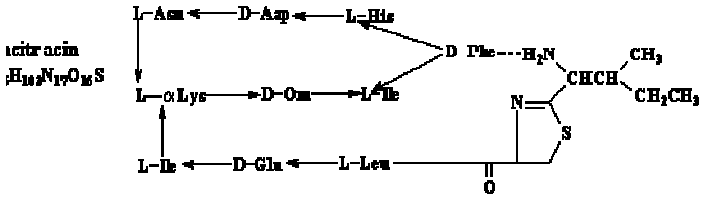
- La conjuntivitis bacteriana es la inflamación aguda de la conjuntiva producida en mayor frecuencia por: *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Los pacientes refieren hiperemia conjuntival, secreción purulenta e irritación ocular.[7] Frecuentemente los síntomas son unilaterales. En ocasiones se presentan hemorragias petequiales subconjuntivales, quemosis y adenopatías pre-auriculares. Se debe cultivar el exudado, sobretodo si es purulento. Se debe obtener frotis y realizar tinción Gram para identificación de bacterias.[8,9]

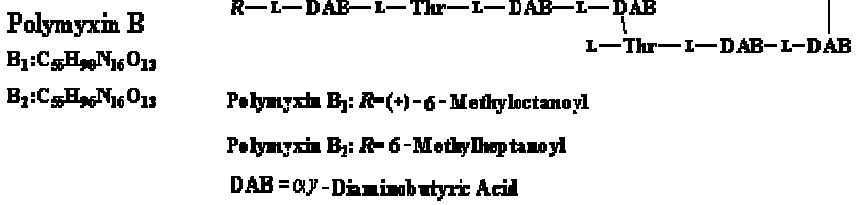
Calle Crnl. Odriozola Nº 103-111-San Isidro. Telefax Nº 4228455. Teléfono: 422-9200 anexo 411
e-mail: urm@digemid.gob.pe http:// www.digemid.minsa.gob.pe

- Las bacterias causales de conjuntivitis son contagiosas y se propagan por inoculación mano-ojo y por fomites. Para evitar transmitir la infección, se debe mejorar los hábitos básicos de higiene (pe. lavado de manos, no compartir toallas de personas contaminadas). La conjuntivitis bacteriana suele ser autolimitada, persiste hasta 3 semanas sin tratamiento y 1-2 días con tratamiento. Si se sospecha infección bacteriana debe utilizarse un antimicrobiano durante 7-10 días. La respuesta clínica escasa tras un periodo de 2 o 3 días indica que la causa es una bacteria resistente, un virus o una reacción alérgica. El antibiótico puede modificarse según los resultados de los cultivos y del antibiograma.[9,10]

FARMACOLOGIA







- Neomicina es un antibiótico aminoglucósido derivado de cultivos de *Streptomyces fradiae*. Polimixina B es un antibiótico polipeptídico derivado de cepas de *Bacillus polymyxa*. Ambos antibióticos presentan acción contra bacterias aeróbicas gram-negativas, pero también son efectivos contra *Staphylococcus aureus (*sensibles a meticilina). Bacitracina es un antibiótico polipeptídico de uso tópico y parenteral que integra tres componentes: bacitracina A (el principal constituyente), bacitracina B y C.[11,12]

- El mecanismo de acción de la neomicina consiste en inhibir, de forma irreversible, la síntesis protéica en la bacteria. Esto se logra uniéndose a la subunidad ribosomal 30S de las bacterias susceptibles. Se interfiere la interacción ARN mensajero con la subunidad ribosomal lo cual lleva a la producción de proteínas no funcionantes y a la inadecuada lectura del ADN de la bacteria. La polimixina B se une a la membrana fosfolipídica de las bacterias gram-negativas. Esta unión destruye las membranas de las bacterias mediante un mecanismo tipo detergente e incrementa la permeabilidad de la membrana celular que conlleva a la pérdida de metabolitos esenciales para la subsistencia de la bacteria. La polimixina B es bactericida contra un gran número de bacilos gram-negativos; sin embargo, algunas especies de *Proteus* y *Serratia* pueden ser resistentes. No presenta actividad in vitro contra organismos gram-positivos.[11,12]

Calle Crnl. Odriozola Nº 103-111-San Isidro. Telefax Nº 4228455. Teléfono: 422-9200 anexo 411
e-mail: urm@digemid.gob.pe http:// www.digemid.minsa.gob.pe

- La bacitracina es bacteriostático y bactericida según la concentración antibiótica y la susceptibilidad del organismo. Inhibe la incorporación de aminoácidos y nucleótidos en la pared celular bacteriana. Es activo frente a diversos organismos gram-positivos (Staphylococcus, Streptococcus, Clostridium, Corynebacteria) y gram-negativos (gonococo, meningococo y fusobacterias)

- La combinación polimixina B y neomicina se considera activa contra los siguientes micro-organismos: Enterobacter sp, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella sp, Neisseria sp, Pseudomonas aeruginosa y Staphylococcus aureus. No se ha demostrado cobertura antibiótica contra Serratia marcescens o Streptococcus sp incluyendo Streptococcus pneumoniae.[14,15]

- Bacitracina/Neomicina/Polimixina B 40.000UI/0.35g/600000UI es una combinación de principios activos no considerada en la 15º lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,[3] ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente.[1]

- En el Perú, a diciembre del 2007, la combinación de principios activos: Bacitracina/Neomicina/Polimixina B 40.000UI/0.35g/600000UI (unguento oftálmico), cuenta con un (1) registro sanitario vigente (E7517).[13] Al revisar el inserto del producto se encuentra que las indicaciones incluyen el tratamiento de infecciones oculares externas superficiales causadas por organismo susceptibles y por corto tiempo. Blefaritis bacteriana, blefaroconjuntivitis, conjuntivitis bacteriana, queratitis bacteriana y queratoconjuntivitis bacteriana.[14]

EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases disponibles (Scielo, Pubmed, Tripdatabase, Hinari, Cochrane, etc.) se encontró escasa información sobre la eficacia de la combinación a dosis fija de Bacitracina/Neomicina/Polimixina B 40.000UI/0.35g/600000UI unguento oftálmico.

- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) no se encuentra el registro de la combinación de principios activos: Bacitracina/Neomicina/Polimixina B 40.000UI/0.35g/600000UI presentación ungüento oftálmico. Sí se encuentra registrada la combinación Bacitracina/Neomicina/Polimixina B 400UI/gm; eq 3,5mg base/gm; 10,000 UI/gm ungüento oftálmico (ANDA #060764, ANDA #065088, ANDA #064064), sin embargo no se dispone de acceso al expediente de los productos registrados.[15]

- Según la base DRUGDEX®(MICROMEDEX®) no se encuentra información sobre la combinación a dosis fija de Bacitracina/Neomicina/Polimixina B. Sí se encuentran las evaluaciones individuales.[11] La Agencia Europea para la evaluación de productos médicos (EMEA) tampoco registra la combinación en evaluación.[16]

Calle Crnl. Odriozola Nº 103-111-San Isidro. Telefax Nº 4228455. Teléfono: 422-9200 anexo 411
e-mail: urm@digemid.gob.pe http:// www.digemid.minsa.gob.pe

- El Formulario Nacional Británico (BNF) 54, actualizado para septiembre 2007, en el apartado de infecciones oculares, señala que la mayoría de casos de conjuntivitis bacteriana son auto-limitados. La pobre respuesta a estos medicamentos sugeriría que el proceso es viral o quizás alérgico. Se cuenta con un único registro de la combinación polimixina B/bacitraina 10000UI/500UI/g (Polyfax® PLIVA).[17]

SEGURIDAD

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases disponibles (Scielo, Pubmed, Tripdatabase, Hinari, Cochrane, etc.) se encontró escasa información sobre la seguridad de la combinación a dosis fija de Bacitracina/Neomicina/Polimixina B 40.000UI/0.35g/600000UI unguento oftálmico.

- No se debe utilizar bacitracina en aquellos pacientes que se conozca sean hipersensibles al medicamento. En relación al uso oftálmico, el ungüento no debe ingresar directamente a la cámara anterior del ojo. Puede producirse infección secundaria, especialmente micótica, debida al uso prolongado de bacitracina por lo que se recomienda no utilizarle por más de diez días de tratamiento. Según la FDA, se le clasifica como riesgo C para el uso en el embarazo y de desconoce si se distribuye a través de la leche materna. Aquellos pacientes que utilizan lentes de contacto deberán evitar usarlos mientras dure el tratamiento.[11]

- Acerca del uso de neomicina, la FDA refiere que su uso concurrente o secuencial con medicamentos nefrotóxicos y neurotóxicos como la polimixina B debe evitarse ya que la toxicidad podría ser aditiva. Es clasificación C para su uso durante el embarazo y debería ser usado siempre y cuando los beneficios sean mayores que los riesgos. No se dispone de mayor información sobre su aplicación en oftalmología ya que no presenta aprobación por la FDA para tal indicación.[11,12]

- Se dispone de escasa información en relación al uso de polimixina B en infecciones oculares. Debido al alto riesgo de nefrotoxicidad, la administración intratecal o intravenosa se evita a menos que el paciente se encuentre bajo una monitorización estricta. No se recomienda la vía intramuscular ya que genera intenso dolor. Ya que se cuenta con alternativas menos tóxicas, rara vez se utiliza en forma parenteral, más bien suele usarse en forma tópica en combinación con otros agentes. Polimixina B tópica es considerada por la FDA como medicamento de riesgo B durante el embarazo. No se tiene reportes que el uso tópico de polimixina B cause defectos congénitos.[11,12]

COSTOS

- Según los medicamentos incluidos en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) utilizados en el tratamiento para infecciones oculares solicitadas se obtiene el siguiente análisis de costos:

Calle Crnl. Odriozola Nº 103-111-San Isidro. Telefax Nº 4228455. Teléfono: 422-9200 anexo 411
e-mail: urm@digemid.gob.pe http:// www.digemid.minsa.gob.pe

Medicamento	**Costo**
Bacitracina/Neomicina/Polimixina B 40.000UI/0.35g/600000UI (tubo 3,5g) (Ungüento oftálmico)[a]	20,20
Gentamicina 3mg/ml (frasco 15ml)[18,19] (Solución oftálmica)	1,00
Sulfacetamida sódica 150mg/ml (frasco 12 ml) [18,19] (Solución oftálmica)	5,00
Ciprofloxacino 0.3% (frasco 5 ml) [18,19] (Solución oftálmica)	12,00

a Propuesta formulada.

- Asumiendo que para el tratamiento completo de las infecciones oculares en cuestión sólo se necesite un frasco o tubo del medicamento seleccionado se puede apreciar que el costo de la combinación antibiótica Bacitracina/Neomicina/Polimixina B ungüento oftálmico es bastante superior en relación a los costos considerados con el uso de medicamentos alternativos contemplados en el PNME: aproximadamente dos veces el precio de ciprofloxacino, cinco veces el precio de la sulfacetamida sódica y más de diez veces el precio de la gentamicina.

II. CONCLUSIONES

- Se estima que entre el 2% y el 5% de todas las consultas de la práctica general se relacionan con el ojo y de éstas la mayoría se relaciona con infecciones. Aunque las infecciones oculares pueden ser leves y autolimitadas, otras necesitan una intervención agresiva para preservar la visión. Entre las más frecuentes se encuentran: conjuntivitis, blefaritis, queratitis, orzuelo y celulitis.

- Neomicina es un antibiótico aminoglucósido mientras que la polimixina B y bacitracina son antibióticos polipeptídicos. La combinación polimixina B/neomicina es activa contra Enterobacter sp, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella sp, Neisseria sp, Pseudomonas aeruginosa y Staphylococcus aureus. Bacitracina lo es frente a diversos organismos gram-positivos (Staphylococcus, Streptococcus, Clostridium, Corynebacteria) y gram-negativos (gonococo, meningococo y fusobacterias).

- La combinación de principios activos Bacitracina/Neomicina/Polimixina B 0.35g/600000UI/40,000UI (ungüento oftálmico) no se encuentra considerada en la 15º lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente, ni en los registros de la Agencia Europea para la evaluación de medicamentos. En el Perú, a diciembre del 2007, esta combinación cuenta con un solo Registro Sanitario vigente.

- Al momento de realizar el presente informe técnico, no existe evidencia científica suficiente para considerar que la combinación de principios activos Bacitracina/Neomicina/Polimixina B 0.35g/600000UI/40,000UI ungüento oftálmico sea eficaz y segura para el tratamiento de infecciones oculares (conjuntivitis).

Calle Crnl. Odriozola Nº 103-111-San Isidro. Telefax Nº 4228455. Teléfono: 422-9200 anexo 411
e-mail: urm@digemid.gob.pe http:// www.digemid.minsa.gob.pe

- En el análisis de costos se aprecia que el tratamiento con la combinación antibiótica Bacitracina/Neomicina/Polimixina B 0.35g/600000UI/40,000UI será más costoso que el utilizar medicamentos incluídos en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Ministerio de Salud.

- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Bacitracina/Neomicina/Polimixina B 0.35g/600000UI/40,000UI ungüento oftálmico, **no se encuentra justificada** para el tratamiento de infecciones oculares (conjuntivitis), ya que existen otras alternativas más costo-efectivas consideradas en el PNME.

III. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. 2005
2. WHO collaborating Centre for Drug Static Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en http://www.whocc.no/atcddd
3. World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List Nº 15. Medicamentos esenciales 15th edición. (marzo 2007)
4. Allen D, Vasavada A. Cataract and surgery for cataract. BMJ. 2006 15;333(7559):128-32.
5. Asbell PA, Dualan I, Mindel J, Brocks D, Ahmad M, Epstein S. Age-related cataract. Lancet. 2005;365(9459):550-1.
6. D Ocampo V. Cataract, Senile. eMedicine Specialties>Ophthalmology>Lens. Last Updated: Set 15, 2005.
7. The Medical Letter Inc. Treatment guidelines: Drugs for Some Common Eye Disorders. Vol 5 (53) Jan 2007.
8. Morrow GL, Abbott RL. Conjunctivitis. Am Fam Physician. 1998 Feb 15;57(4):735-46.
9. Dynamed (EBSCOhost) Conjunctivitis. Last Updated: Nov 28, 2007. http://dynamed102.ebscohost.com/Detail.aspx?id=116741
10. Marlin D. Bacterial conjunctivitis. eMedicine Specialties>Ophthalmology>Conjunctiva. Last Updated: May 10, 2007. www.emedicine.com
11. Drug Dex – Micromedex. Disponible en http://www.thomsonhc.com/home. Accesado en Enero del 2007
12. Gold Estándar Inc 2007. www.clinicalpharmacology.com. Access Medicine
13. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
14. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. Prod Info OFTABIOTICO CON BACITRACINA® RS. E7517.
15. U.S. Food and Drug Administration. Center For Drug Evaluation And Research. http://www.fda.gov/cder/index.html
16. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Calle Crnl. Odriozola Nº 103-111-San Isidro. Telefax Nº 4228455. Teléfono: 422-9200 anexo 411
e-mail: urm@digemid.gob.pe http:// www.digemid.minsa.gob.pe

17. British National Formulary. 54 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; September 2007. http://www.bnf.org/bnf/
18. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales. http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/indexurm.html
19. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos. Actualizado al 30 de setiembre del 2007.

Lima, 13 de diciembre de 2007

SVL/PCJ/pcj

Calle Crnl. Odriozola Nº 103-111-San Isidro. Telefax Nº 4228455. Teléfono: 422-9200 anexo 411
e-mail: urm@digemid.gob.pe http:// www.digemid.minsa.gob.pe