

## **Folleto Complementario para la actualización terapéutica antiestafilocócica.**

*Complementary Leaflet for the antistaphylococcal therapeutic update.*

Yanet Córdova Escobar,<sup>1</sup> Gisell Bárbara Palacios Rojas,<sup>2</sup> Daniel Angles Nápoles,<sup>3</sup> Ania Zaldívar Ochoa,<sup>4</sup> Mauquiria Estévez Liranza.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Especialista de 2<sup>do</sup> Grado en MGI. Especialista de 1<sup>er</sup> Grado en Farmacología. Máster en Atención Integral a la Mujer. Profesor Asistente. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín. Departamento de Ciencias Preclínicas. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5992-3021>. Email: [yanetce@infomed.sld.cu](mailto:yanetce@infomed.sld.cu)

<sup>2</sup> Especialista de 2<sup>do</sup> Grado en MGI. Especialista de 1<sup>er</sup> Grado en Farmacología. Máster en Atención Integral a la Mujer. Profesor Asistente. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín. Departamento de Ciencias Preclínicas. Email: [gbrojaspalacio@infomed.sld.cu](mailto:gbrojaspalacio@infomed.sld.cu)

<sup>3</sup> Especialista de 2<sup>do</sup> Grado en MGI. Especialista de 1<sup>er</sup> Grado en Farmacología. Profesor Asistente. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín. Departamento de Ciencias Preclínicas. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5882-2128>. Email: [angle@infomed.sld.cu](mailto:angle@infomed.sld.cu)

<sup>4</sup> Especialista de 1<sup>er</sup> Grado en MGI y en Farmacología. Profesor Asistente. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín. Departamento de Ciencias Preclínicas. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6624-1548>. Email: [aniazaldivar@infomed.sld.cu](mailto:aniazaldivar@infomed.sld.cu)

<sup>5</sup> Especialista de 1<sup>er</sup> Grado en MGI. Residente de 2<sup>do</sup> año de Farmacología. Profesor Instructor. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín. Departamento de Ciencias Preclínicas. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5144-3028>. Email: [mauliranza@nauta.cu](mailto:mauliranza@nauta.cu)

Correspondencia: [yanetce@infomed.sld.cu](mailto:yanetce@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

Antecedentes: estudios actuales alertan que para el año 2050, la principal causa de muerte serán las enfermedades infecciosas sin terapia antimicrobiana específica, pues las bacterias están creciendo a un ritmo muy acelerado, el cual no es posible alcanzar por las industrias farmacéuticas. Se realizó una investigación de desarrollo en la Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello, Holguín, con los docentes del departamento de Farmacología Médica, curso 2023. Con el objetivo de diseñar un folleto complementario para la actualización terapéutica en la Atención Primaria de Salud, sobre terapia antiestafilocócica, para fortalecer el proceso docente-educativo, en el posgraduado. Método: Se realizó una revisión bibliográfica sistemática, se obtuvo de diferentes bases de datos y buscadores como Scielo y Google Scholar, se accedió a revistas especializadas como Educación Médica Superior, Edumecentro, Revista de Ciencias Médicas, Revista de Humanidades Médicas, Revista de Estilos de Aprendizaje. Se emplearon métodos teóricos y empíricos para la elaboración de la investigación. Desarrollo: se diseñó un folleto complementario para la actualización terapéutica que nos permita tratar

adecuadamente las infecciones estafilocócicas. El *Estafilococos aureus* es uno de los gérmenes que ha creado resistencia antimicrobiana y es uno de los 10 principales problemas de salud identificados por la Organización Mundial Salud. Resultados: el diseño del folleto complementario es una estrategia para lograr una prescripción correcta de la enfermedad estafilocócica, un mejor uso de los antimicrobianos y de esta manera contribuir a disminuir la resistencia antimicrobiana.

Palabras claves: Folleto complementario, actualización terapéutica, *Estafilococos aureus*, prescripción correcta.

## **ABSTRACT**

Background: current studies warn that by 2050, the main cause of death will be infectious diseases without specific antimicrobial therapy, as bacteria are growing at a very fast rate, which is not possible to achieve by pharmaceutical industries. A development research was carried out at the Faculty of Medical Sciences Mariana Grajales Coello, Holguín, with the professors of the Department of Medical Pharmacology, course 2023. The objective of the study was to design a complementary brochure for therapeutic updating in Primary Health Care, on antistaphylococcal therapy, to strengthen the teaching-educational process, in the postgraduate. Method: a systematic bibliographic review was carried out, obtained from different databases and search engines such as Scielo and Google Scholar, specialized journals such as Higher Medical Education, Edumecentro, Journal of Medical Sciences, Journal of Medical Humanities, Journal of Learning Styles were accessed. Theoretical and empirical methods were used for the elaboration of the research. Development: a complementary brochure was designed for therapeutic updating that allows us to adequately treat staphylococcal infections. *Staphylococci aureus* is one of the germs that has created antimicrobial resistance and is one of the top 10 health problems identified by the World Health Organization. Results: the design of the complementary leaflet is a strategy to achieve a correct prescription of staphylococcal disease, a better use of antimicrobials and thus contribute to reduce antimicrobial resistance.

Key words: Supplementary leaflet, therapeutic update, *Staphylococci aureus*, correct prescription.

## **INTRODUCCIÓN**

La Atención Primaria de Salud (APS), es la organización de la salud pública que rodea y enfrenta primeramente a los pacientes. Los profesionales de la salud que laboran a este nivel, requieren de una actualización terapéutica continua que les permitan brindar un servicio farmacoterapéutico de calidad. La red nacional de farmacoepidemiología debe promover y facilitar esta actualización necesaria y conducir este proceso. Los farmacoepidemiólogos de cada municipio serán los encargados de impulsar la difusión de la información.

En la historia de la medicina el descubrimiento, desarrollo y aplicación clínica de los Antimicrobianos (ATM) se considera uno de los mayores avances en el campo de la terapéutica,

ya que permitieron un cambio radical en la morbilidad y mortalidad de las enfermedades infecciosas, aunque la utilización indiscriminada de estos ha provocado otros problemas.

Estudios actuales alertan que para el año 2050, la principal causa de muerte serán las enfermedades infecciosas sin terapia ATM específica, pues las bacterias están creciendo a un ritmo muy acelerado, el cual no es posible alcanzar por las industrias farmacéuticas. Recientemente la OMS y OPS han declarado la resistencia antimicrobiana como uno de los 10 grandes problemas que afectan la población a nivel mundial, dentro de la cual la prescripción irracional contribuye desfavorablemente. Los ATM son el segundo grupo farmacológico más prescrito a nivel mundial.<sup>1</sup>

Actualmente en nuestro país según estudios realizados los fármacos que más se prescriben son el Ciprofloxacino y la Azitromicina, unido a esto la automedicación, han conllevado a una prescripción irracional. Precisamente uno de los gérmenes que ha desarrollado resistencia antimicrobiana son los Staphylococos.<sup>2,3</sup>

Los estafilococos son bacterias aeróbicas presentes en el medio ambiente y en la flora normal de humanos y animales. Son cocos Gram positivos que crecen como racimo de uvas y se diferencian de los estreptococos por ser catalasa positiva. Las especies se clasifican en *Staphylococcus aureus* (coagulasa positivos) y *estafilococo* coagulasa negativo (*epidermidis*, *saprophyticus*).

A pesar de que ya Pasteur y Koch habían observado los estafilococos, fue Ogston en 1880, quien les dio su nombre (*staphyle*= racimo y *kokkos*= granos), y años después, en 1884, Rosenbach, quien los relacionaría con la sepsis de las heridas y la osteomielitis. Durante años sufrieron los pacientes las afecciones provocadas por este germen sin tratamiento específico, el cual se había adueñado del nosocomio y llevaba al fracaso a más del 50 % de las intervenciones quirúrgica de la época.<sup>4, 5</sup>

El *Estafilococos aureus* es un microorganismo que frecuentemente coloniza la piel del hombre sano, pero que también está involucrado en tanto en infecciones de origen comunitario como hospitalario. Es una de las principales causas de infecciones de la piel, tejidos blandos y huesos.<sup>4,5,6,7</sup>

En los últimos años se ha producido un incremento de las infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). En comparación con las producidas por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), las infecciones por SARM requieren estancias hospitalarias más prolongadas y presentan mayor mortalidad.<sup>4</sup>

Aunque SAMR fue reportado por primera vez en 1961, después de 5 décadas continúa siendo un patógeno clínicamente importante a nivel mundial, como principal causa de infecciones intrahospitalarias y adquiridas en la comunidad. Las infecciones causadas por SAMR se han asociado con altas tasas de morbilidad y mortalidad. La resistencia a meticilina en cepas de *S. aureus* varía de 0,3-80% en Europa, de 0-100% en regiones africanas, de 0-92% en regiones del mediterráneo oriental, de 2-81% en el sur-este asiático, de 4-84% en el pacífico occidental, 30 a 80% en la India y de 2,4-90% en América<sup>3,4,8,9,10</sup>.

La prevención de su diseminación, por lo tanto, se ha convertido en una de las principales metas en la última década, estableciendo programas de detección activa en todo el mundo <sup>5,10</sup>

Teniendo en cuenta la importancia clínica y la prevalencia de SAMR en infecciones asociadas a los servicios de salud (IAAS), se hace necesario realizar una actualización terapéutica que nos permita tratar adecuadamente las infecciones estafilocócicas desde la APS.

### **Objetivo**

Diseñar un folleto complementario para la actualización terapéutica antiestafilocócica en la Atención Primaria Salud.

### **MÉTODOS**

Se realizó una investigación de desarrollo en la Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello, Holguín, con los docentes del departamento de Farmacología Médica, en el curso académico 2023.

Se definió como **objeto** el proceso enseñanza-aprendizaje en el postgrado del médico y como **campo** la utilización de un folleto complementario para la actualización terapéutica antiestafilocócica en la Atención Primaria Salud.

#### **Teóricos:**

-Histórico-lógico: para el análisis de la evaluación, caracterización y determinación de tendencias en las concepciones existentes en el proceso postgrado.

-Análisis y síntesis: para el procesamiento de la información recopilada desde el punto de vista teórico y empírico que permite la caracterización del estado actual del fortalecimiento en la educación médica, así como la determinación de los fundamentos teóricos sobre los cuales se basa el sistema de actividades para el mejoramiento y modo de prescripción de los médicos en la APS y la elaboración de conclusiones.

-Inductivo-deductivo: para realizar el análisis crítico de los modelos revisados y el recurso didáctico a proponer y la caracterización de la motivación hacia el conocimiento y mejor comprensión del tema con mayor peso en la preparación de los médicos de la APS.

-La modelación: para diseñar el recurso de aprendizaje que se propone.

-Sistémico estructural: como parte del enfoque dialéctico materialista, sirve de base para la elaboración de recursos de aprendizaje.

#### **Métodos empíricos:**

-Observación: se utilizó con el objetivo de diagnosticar el estado actual y dificultades relacionados con la prescripción de la Enfermedad estafilocócica.

-Análisis documental: para recopilar información acerca de la preparación de los profesionales de las Ciencias Médicas y conocer acerca de trabajos anteriores relacionados con el tema.

En la investigación se realizó una revisión sistemática de la bibliografía actualizada sobre la prescripción en la enfermedad estafilocócica. Esta información se obtuvo de diferentes bases de datos y buscadores como Scielo y Google Scholar. También se accedió a revistas especializadas nacionales e internacionales como Educación Médica Superior, Edumecentro, Revista de Ciencias Médicas de La Habana y Holguín, Revista de Humanidades Médicas, Revista

de Estilos de Aprendizaje y otras, de las que se obtuvieron las diversas formas y técnicas que los autores emplearon para definir, evaluar y establecer conclusiones.

Se realizó una triangulación metodológica, a través de la que se integraron los métodos teóricos y empíricos para el análisis de la información.

A través de la presente investigación se tiene como aporte un folleto complementario que permita el fortalecimiento de los conocimientos ya adquiridos por los médicos y les permita en su posgraduado una mejor prescripción de la enfermedad estafilocócica y de esta forma responder a las necesidades de la sociedad.

Precisamente escogimos **el folleto** porque estos son documentos impresos pequeños o medianos a través del cual se brinda información de interés.

#### **Elementos que componen un folleto:**

- ✓ **Simplicidad y brevedad.**
- ✓ **Tamaño reducido.**
- ✓ **Títulos e intertítulos llamativos.**
- ✓ **Diseño atractivo.**
- ✓ **Distribución masiva.**

#### **Tipos de folletos:**

- ✓ **Volante:** Es un folleto sumamente breve que usualmente no supera una cuartilla.
- ✓ **Díptico:** Es unacuartilla impresa por las dos caras, doblada por la mitad, su continua siendo breve, pero ofrece otros detalles más allá de la información básica.
- ✓ **Tríptico:** Al igual que el díptico, el tríptico no es más que una cuartilla doblada en tres partes. Tiene un diseño mucho más elaborado y ofrece más información que las anteriores versiones.
- ✓ **Encarte:** Son folletos que se constituyen por más de tres páginas y sirven para mostrar mucha información.

**Como novedad científica:** diseñar un folleto complementario del tipo Tríptico que permita el fortalecimiento de los conocimientos ya adquiridos por los médicos y les permita en su posgraduado una mejor prescripción de la enfermedad estafilocócica. Facultad de Ciencias Médicas, Mariana Grajales Coello. Holguín.

## **DESARROLLO**

Los estafilococos son bacterias aeróbicas presentes en el medio ambiente y en la flora normal de humanos y animales. Son cocos Gram positivos que crecen como racimo de uvas y se diferencian de los estreptococos por ser catalasa positiva. Las especies se clasifican en *Staphylococcus aureus* (coagulasa positivos) y *Staphylococcus coagulasa negativo* (*epidermidis*, *saprophyticus*).<sup>11, 12,13</sup>

El *Estafilococos aureus* es un microorganismo que frecuentemente coloniza la piel del hombre sano, pero que también está involucrado en tanto en infecciones de origen comunitario como hospitalario. Es una de las principales causas de infecciones de la piel, tejidos blandos y huesos, así como bacteriemias y sepsis.

Enfermedades causadas por S. Aureus.<sup>14</sup>

- Piel (Impétigo, celulitis, forúnculos, ántrax, entre otras).
- Tejidos blandos y huesos (Osteomielitis, artritis infecciosa).
- Endocarditis, Neumonías, entre otras.

Factores de riesgo:

- Recién nacidos y madres que lactan.
- Trastornos broncopulmonares crónicos (Fibrosis quísticas, enfisema).

Grupos Farmacológicos	Fármacos
<b>Penicilinas Antiestafilocócicas</b>	Oxacilina, <b>Meticilina</b> , Dicloxacilina, Fluocloxacilina, Nafcilina
<b>Cefalosporinas 1 era generación</b>	Cefazolina, Cefradina, Cefalexina y Cefadroxilo.
<b>Cefalosporinas 2 da generación</b>	Cefuroxima, Cefaclor.
<b>Cefalosporinas 3 ra generación</b>	Cefotaxima y Ceftriaxona, Cefixime
<b>Sulfonamida y Trimetoprima</b>	Co-trimoxazol.
<b>Carbapenémicos</b>	Imipene, Meropene, Doripenen, Ertapenen
<b>Penicilinas Asociadas a Beta-lactamasas</b>	Amoxicilina+ÁcidoClavulánico
<b>Fluorquinolona</b>	Ciprofloxacino, Pefloxacino, Moxifloxacilo
<b>Aminoglucósidos</b>	Gentamicina(La más utilizada en terapia combinada con Penicilinas Antiestafilocócicas y Cefalosporinas)
<b>Macrólidos</b>	Claritromicina
<b>Lincosamidas</b>	Clindamicina y Lincomicina
<b>Rifamicinas</b>	Rifampicina
<b>Tetraciclinas</b>	Tetraciclina, Doxiciclina y Minociclina

- Leucemia, tumores, trastornos crónicos de la piel, Diabetes Mellitus, ERC, Dialíticos
- Pacientes trasplantados, con prótesis.
- Pacientes que reciben tratamiento esteroideo, quimioterapia, radiaciones.
- Drogadictos que consume por vía endovenosa.

**Grupos Farmacológicos y fármacos útiles en el SASM.**<sup>14, 15, 16,17</sup>

**Características de los grupos farmacológicos más prescritos.**

**Penicilinas Antiestafilocócicas**

Oxacilina, Meticilina, Dicloxacilina, Fluocloxacilina, Nafcilina

**Farmacocinética.**

Absorción: Absorción variable de la Oxacilina y buena con la Dicloxacilina, se recomienda administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas para aumentar su absorción

Distribución: Se unen en forma importante a la albúmina plasmática (~90-95%).

Metabolismo: Hepático

Excreción: Renal (No es necesario ajustar la dosificación para pacientes con insuficiencia renal).

**RAM:** Hipersensibilidad, TGI, nefritis, colitis pseudomembranosa, trombocitopenia, leucopenia.

**CBM.** Oxacilina, cápsulas 500 mg.

**Dosis:** Adultos 0.5-1g cada 4-6 hrs

**Niños:** 50-100mg/kg/día cada 4-6 hrs

### **Cefalosporinas**

**1 era generación.** Cefazolina, Cefradina, Cefalexina y Cefadroxilo.

**2 da generación:** Cefuroxima, Cefaclor.

**3 era generación:** Cefotaxima y Ceftriaxona, Cefixime

**CBM:** Cefalexina cápsulas 500 mg

250mg/5ml Polvo p/Susp

**Adultos** 250/500 mg c/6-8 hrs

**Niños** 25- 100 mg/kg/día c/6-8 hrs

Cefixime cápsulas 400 mg

100mg/5 ml Polvo p/Susp

**Adultos** 400 mg c/12- 24 hrs

**Niños** 8 mg/kg/día c/12- 24 hrs

### **Sulfonamida y Trimetoprima**

Co-trimoxazol.

#### **Farmacocinética**

Absorción: Buena absorción por vía oral.

Distribución: Se unen con poca intensidad a las proteínas plasmáticas y unión variable a la albúmina, amplia distribución.

Metabolismo: Hepático

Excreción: Renal

**RAM:** Hipersensibilidad, TGI, trastornos hematológicos.

**Contraindicado:** Gestantes en 1 er y 3 er trimestre. (En el primer trimestre por riesgo de malformaciones relacionados con cierre precoz del tubo neural y en el tercero por riesgo de Keníctero en el recién nacido)

**CBM:** Co-trimoxazol tab 480 mg

Polvo p/susp 120mg/5 ml

**Adultos:** 960 mg c/12 hrs

**Niños:** 240-480 mg c/12hrs

### **Fluorquinolonas.**

Ciprofloxacino, Pefloxacino, Moxifloxacilo

#### **Farmacocinética**

Absorción: Buena absorción por vía oral., no administrar junto a antiácidos que contengan aluminio o magnesio pus interfieren su absorción.

Distribución: Ampla distribución por tejidos y líquidos corporales.

Metabolismo: Hepático

Excreción: Renal

**RAM:** TGI, trastornos hematológicos, tendinitis o ruptura del tendón de Aquiles, artropatías, alteraciones en cartílagos, alteraciones en SNC, alteraciones cardiovasculares, prolongación QT y arritmias.

**Contraindicado:** Gestantes y en los niños menores de 18 años.

**CBM:** Ciprofloxacina. tab 250 mg

**Adultos** 250-500 mg c/12 hs

**Grupos Farmacológicos y fármacos útiles en el SARM.**<sup>16, 18</sup>

<b>Grupos Farmacológicos</b>	<b>Fármacos</b>
<b>Cefalosporinas 5 ta generación</b>	Ceftarolina, Cefctobiprol
<b>Estreptograminas</b>	Quinupristina con Dalfopristina
<b>Oxazolidinonas</b>	Linezolid
<b>Lipopéptidos</b>	Daptomicina
<b>Tetraciclinas</b>	Tigeciclina

**Novedoso**

**Cefalosporinas 5 ta generación**<sup>9, 10</sup>

**Ceftobiprol:** Presentación ZEFTERA, 500 mg de Ceftobiprol.

**Ceftarolina:** Presentación Teflaro, 600 mg.

**La emergencia y diseminación de resistencia puede ser controlada con:**

- ✓ Apropriada higiene personal.
- ✓ Adecuada disposición de excretas para prevenir la diseminación de bacterias intestinales multidrogo-resistentes (MDR).
- ✓ Vigilancia de la población bacteriana local, intervención temprana, medidas rigurosas de control de infecciones cruzadas.
- ✓ Uso adecuado de agentes antimicrobianos basados en los datos actuales de susceptibilidad local.<sup>16</sup>

## **CONCLUSIONES**

La actualización terapéutica es una herramienta efectiva para lograr una mejor preparación de nuestros profesionales en la APS, lo cual se traducirá en prescripciones correctas y uso racional de los medicamentos

El diseño de un folleto complementario es una estrategia para lograr una prescripción correcta de la enfermedad estafilocócica, un mejor uso de los antimicrobianos y de esta manera contribuir a disminuir la resistencia antimicrobiana.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los fármacos antimicrobianos: 67.ª Asamblea Mundial de la Salud, del 19 al 26 de mayo del 2014; Ginebra, Suiza. Ginebra: OMS; 2014 (resolución WHA67.25) [citado 12 diciembre 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21452es/s21452>.
2. Colectivo de autores. Farmacoepidemiología uso racional de medicamentos. Editorial Academia La Habana, 2010
3. Pereira Relis E, Aboy Capote L, Pulido Armas JC. Uso de antimicrobianos en el servicio de medicina. Hospital General Docente "Dr. Enrique Cabrera". 2016. Rev Habanera de Ciencias Médicas [Internet]. 2016[citado 2 marzo 2017]; 15(3): [Aprox.3.]. 363-376. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>
4. I.Cecil, Russell L. (Russell La Fayette), 1881–1965. II. Goldman, Lee, MD. III. Ausiello, D. A. Tratado medicina interna. , 23rd edsec IX. 2009
5. Harrison's. Principios de medicina interna.19ed. parte IX, 239. <http://www.harrisonmedicina.com/popup.aspx?aID=84379&print=yes> (10 de 24) [02/07/20017 12:35:58 p.m.]
6. Farreras Rozman C. Tratado Medicina Interna. 17 ed. Sec V cap. 79. 2012.
7. Roca Goderich R. et al. Temas de medicina interna. 5ta ed.2017 14,155-163.
8. Sáinz Rodríguez R, de Toro Peinado I, Valverde-Troya M, Bermúdez Ruíz M, Palop-Borrás. Evaluación de una prueba rápida para la detección de PBP2a en Staphylococcus aureus. Sociedad Española de Quimioterapia.2019[citado 15 de febrero 2020]; 32(4): 370-374 Disponible en :(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).
9. García CT, Castillo MA, Salazar RD. Mecanismos de resistencia a betalactámicos en bacterias gramnegativas. Rev Cubana Salud Pública. 2014[citado 8 nov 2018]; 40(1):1-8 Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S086434662014000100013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086434662014000100013)
10. Cisneros JM, Pérez-Moreno MA, Gil-Navarro MV. Política de antibióticos. Comisión de Infecciones y uso de antimicrobianos. EnfermInfeccMicrobiolClin [Internet].2014 [citado 6 marzo 2017]; 32(8):533–536): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.01.008>
11. Ugalde-Espiñeira J, Bilbao-Aguirregomezcorta J, Sanjuan-López AZ, Floristán-Imízcoz C, et al. Programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA). Experiencia en un hospital secundario. RevEspQuimioter 2016; 29(4): 183-189.
12. Goodman Louis S, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. 13 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2018.
13. Harrison TR. Principios de Medicina Interna. California: MCGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES; 2012.
14. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de Medicamentos. La Habana; 2015.
15. Bradley John S, Nelson John D, Kimberlin David W. Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy, 21st Ed. United States of America: American Academic of Pediatrics; 2015.

16. Kim T, Kandiah S, Patel M, Rab S, Wong J, et al. Risk factors for kidney injury during vancomycin and piperacillin/tazobactam administration, including increased odds of injury with combination therapy. BMC Res Notes [Internet].2016; 8(579): [Aprox. 10 p.]. Disponible en: [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)
17. Adin J, Armijo J.A. Farmacocinética clínica, individualización del tratamiento y monitorización de fármacos En: Flórez J coordinador. Farmacología Humana. 6ª ed. Barcelona: Masson; 2014. p. 83-105.
18. Ohlstein EH, editor. Pharmacological Reviews.Switzerland: The Americm Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics; 2014.