



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Cefazolina 250mg inyectable
Indicación específica:	Alternativa cefazolina 1g inyectable
Número de casos anuales:	-----
Motivo de la solicitud:	Exclusión del PNUME

II. Datos de los medicamentos

Denominación Internacional:	Común Cefazolina
Formulación propuesta para exclusión:	Cefazolina 250mg inyectable
Verificación de Registro Sanitario¹:	01 Registro Sanitario cancelado (2008) 01 Registro Sanitario vencido (2011)
Alternativas en el PNUME²:	Cefazolina 1g inyectable (06 Registros Sanitarios vigentes, 02 Registros Sanitarios en proceso)

III. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Micromedex. DRUGDEX® Evaluations³. Menciona:

- Lugar en la Terapia:

A) Las cefalosporinas de primera generación tienen una actividad superior in vitro contra organismos gram-positivos que las cefalosporinas de segunda o tercera generación. Enterococos, estafilococos resistentes a meticilina y listeria monocytogenes son en general resistentes a todas las cefalosporinas. Entre las cefalosporinas de primera generación, hay poca diferencia en la actividad gram-positiva. Su actividad global contra las bacterias gram-negativas es inferior a las cefalosporinas de segunda y tercera generación en particular. Los agentes parenterales se utilizan principalmente para la profilaxis en diversos procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, la inserción de la válvula cardiaca protésica, cirugía gastrointestinal, cirugía ginecológica), y rara vez son el fármaco de primera elección para el tratamiento de las infecciones. Cefalosporinas de primera generación pueden ocasionalmente ser utilizados para las infecciones bacterianas gram-negativas si el organismo es conocido por ser sensible.

B) La cefazolina puede muy bien ser la cefalosporina de primera generación de elección debido a su capacidad de alcanzar mayores niveles en sangre que

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso agosto 2014.

² Resolución Ministerial N°599-2012-MINSA. Documento Técnico "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso agosto 2014.

³ Micromedex. Cefazolina. Fecha de acceso junio 2014.
http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/382C1B/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/15EE84/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=111678&contentSetId=100&title=Cefazolin+Sodium&servicesTitle=Cefazolin+Sodium



cefalotina y cefaloridina y su aparente falta de potencial nefrotóxico. Además, cefazolina se puede administrar por vía intramuscular sin dolor grave causado por cefalotina y otras cefalosporinas.

IV. Tratamiento

Up ToDate. Drug information⁴. Indica:

- Dosificación: Adultos
 - Rango usual de dosis: IM, IV: 1-1.5g cada 8 horas, dependiendo de la gravedad de la infección; máxima: 12g al día
 - Colecistitis, de leve a moderada: IV: 1-2g cada 8 horas durante 4-7 días
 - Estreptococo del grupo B (profilaxis neonatal): IV: 2g una vez, luego 1g cada 8 hasta el parto (CDC, 2010)
 - Infección intra-abdominal, complicada, adquirida en la comunidad, de leve a moderada (en combinación con metronidazol): IV: 1-2g cada 8 horas durante 4-7 días
 - Infecciones moderados a graves: IV: 500mg a 1g cada 6-8 horas
 - Infección leve con cocos gram-positivos: IV: 250-500mg cada 8 horas
 - Profilaxis perioperatoria:
 - Indicación del fabricante: IM, IV: 1g iniciar 30-60 minutos antes de la cirugía; puede repetir después de 2 horas si el procedimiento es largo con 500mg a 1g intra-operatoriamente, seguido de 500mg a 1g cada 6-8 horas durante 24 horas después de la operación.
 - Neumonía neumocócica: IV: 500mg cada 12 horas.
 - Severa infección: IV: 1-1.5g cada 6 horas
 - ITU (sin complicaciones): IM, IV: 1g cada 12 horas
- Dosificación: Pediatría
 - Rango usual de dosis: IM, IV: Niños > 1 mes: 25-100mg/kg/día dividido cada 6-8 horas; máxima: 6g al día
 - Neumonía adquirida en la comunidad (CAP) (IDSA/PIDS, 2011), infección de moderada a severa, S. aureus (metilicina-susceptible) (preferido): Bebés > 3 meses y Niños: IM, IV: 150mg/kg/día dividido cada 8 horas

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁵ considera que la pauta posológica debe establecerse en función de la infección, el estado del paciente y la sensibilidad.

Adultos:

Dosis habituales en adultos

Tipo de infección	Dosis	Frecuencia
Infecciones leves causadas por cocos gram-positivos susceptibles	500 mg	cada 8 horas
Infecciones del tracto urinario no complicadas	1 g	cada 12 horas
Infecciones moderadas a graves causadas por gram-negativos	500 mg a 1 g	cada 6 a 8 horas
Infecciones graves que pongan en riesgo la vida del paciente (p. ej. Endocarditis, septicemia)*	1 g a 1,5 g	cada 6 horas

* En raras ocasiones se han utilizado dosis de hasta 12 g de cefazolina diarios.

⁴ Up ToDate. Cefazolina. Fecha de acceso agosto 2014. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/cefazolin-drug-information?source=search_result&search=cefazolina&selectedTitle=1-112

⁵ AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Cefazolina. Fecha de acceso agosto 2014.



Dosis en adultos con la función renal disminuida

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Creatinina sérica (mg%)	Dosis
> 55	<1,5	Estándar
35-54	1,6 a 3,0	Estándar cada 8 horas
11-34	3,1-4,5	50% de la dosis estándar cada 12 horas
<10	>4,6	50% de la dosis estándar cada 18-24 horas

Todas las recomendaciones de reducción de la dosis se aplican después de una dosis de carga inicial apropiada a la gravedad de la infección.

Niños mayores de 1 año:

Tabla 3
Dosis en niños mayores de un año

Peso (Kg)	25mg/kg/día		50mg/kg/día	
	Tres dosis/día Una dosis cada 8h de:	Cuatro dosis/día Una dosis cada 6h de:	Tres dosis/día Una dosis cada 8h de:	Cuatro dosis/día Una dosis cada 6h de:
4,5	40 mg	30 mg	75 mg	55 mg
9,0	75 mg	55 mg	150 mg	110 mg
13,5	115 mg	85 mg	225 mg	170 mg
18,0	150 mg	115 mg	300 mg	225 mg
22,5	190 mg	140 mg	375 mg	285 mg

Dosis en niños mayores de un año con la función renal disminuida

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis
40-70	60 % de la dosis estándar cada 12 horas
20-40	25% de la dosis estándar cada 12 horas
5-20	10% de la dosis estándar cada 24 horas

V. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

UpToDate. Drug Information⁶. Indica que las siguientes reacciones adversas:

- Frecuencia no definido:
 - Cardiovascular: flebitis localizada
 - Sistema nervioso central: convulsiones
 - Dermatológicas: prurito, erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson
 - Gastrointestinales: cólicos abdominales, anorexia, diarrea, náuseas, candidiasis oral, colitis pseudomembranosa, vómitos
 - Genitourinario: vaginitis
 - Hepáticos: hepatitis, aumento de las transaminasas séricas
 - Hematológicas: eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, trombocitopenia
 - Hipersensibilidad: anafilaxia
 - Local: dolor en el lugar de la inyección
 - Renal: aumento de nitrógeno ureico en sangre, aumento de la creatinina sérica, insuficiencia renal
 - Otros: fiebre

⁶ UpToDate. Cefazolina. Fecha de acceso agosto 2014. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/cefazolin-drug-information?source=search_result&search=cefazolina&selectedTitle=1-112



La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁷: indica que se han observado las siguientes reacciones adversas:

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad): fiebre medicamentosa, erupción cutánea, prurito vulvar, eosinofilia. En casos raros se han descrito reacciones dérmicas graves (Síndrome de Stevens-Johnson) relacionadas con la administración de cefazolina. También pueden producirse reacciones alérgicas graves (shock anafiláctico).
- Infecciones e infestaciones: vaginitis y moniliasis genital.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y pruebas de Coombs directa e indirecta positivas.
- Trastornos del sistema nervioso: ocasionalmente se han comunicado mareo, malestar, fatiga, insomnio, pesadillas, debilidad y crisis convulsivas, especialmente después de la administración de altas dosis a pacientes con marcada insuficiencia renal.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, aftas bucales (candidiasis) y prurito anal en algunos casos. En la mayoría de los casos se trata de reacciones leves y transitorias. Durante el tratamiento o después pueden aparecer síntomas de colitis pseudomembranosa.
- Trastornos hepato biliares: elevación pasajera en los niveles séricos de SGOT, SGPT, bilirrubina, γ -GT y fosfatasa alcalina. Como en el caso de algunas penicilinas y otras cefalosporinas, se han citado raramente hepatitis e ictericia colestática reversibles.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito genital.
- Trastornos renales y urinarios: elevación pasajera en los niveles de BUN y creatinina sérica e insuficiencia renal. Raramente, nefritis intersticial y otros factores renales.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: se ha comunicado dolor en la zona de inyección intramuscular a veces con induración, así como flebitis en el lugar de la inyección.

VI. Conveniencia

Lexicomp⁸. Cefazolina:

- Estabilidad:
 - Cefazolina sódica en envases intactos almacenados como lo indique el fabricante es estable hasta la fecha de vencimiento.
 - El fabricante indica que cefazolina sódica reconstituida debe ser desechada después de 24 horas a temperatura ambiente y después de 10 días bajo refrigeración. La recomendación se ha diseñado para reducir el potencial de crecimiento de las cantidades sustanciales de los organismos de la contaminación microbiológica inadvertida y para reducir los cambios de color y pH que se producen con el tiempo.
 - Sin embargo, Bornstein et al. reportaron que reconstituido cefazolina sódica 250mg/ml en agua estéril para inyección fue estable durante 4 días a temperatura ambiente (hasta 10% de pérdida) y 14 días refrigerado (alrededor de 3% de pérdida).
 - B. Braun afirma que cefazolina sódica 1g de doble cámara (Duplex) de envases plásticos flexibles con dextrosa al 4% de solución diluyente debe utilizarse dentro de las 24 horas después de la activación si se almacena a temperatura ambiente y en 7 días si se mantiene refrigerada.

⁷ AEMPS. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cefazolina. Fecha de acceso agosto 2014.

⁸ Lexicomp. Cefazolina. Fecha de acceso agosto 2014. Disponible en <http://lexiconline.factsandcomparisons.com/IVH/displayMono.aspx?type=drug&id=194&searchTerm=Cefazolin%20sodium>



- Soluciones de infusión⁹:
 - El fabricante indica que la cefazolina sódica reconstituida puede diluirse con o administrarse en una serie de soluciones de infusión que incluyen los siguientes:
 - Dextrosa 5% o 10%
 - Dextrosa 5% en Lactato de Ringer
 - Dextrosa 5% en cloruro de sodio 0.2%
 - Dextrosa 5% en cloruro de sodio 0.45%
 - Dextrosa 5% en cloruro de sodio 0.9%
 - Inyección de Lactato de Ringer
 - Inyección de Ringer
 - Cloruro de sodio 0.9%
 - Más de una docena de estudios de investigación han informado de la estabilidad de cefazolina sódica diluida para infusión intravenosa en soluciones de infusión comunes, por lo general de dextrosa al 5% o cloruro sódico al 0.9%. Los estudios se realizaron durante períodos variables de tiempo que van desde unas pocas horas hasta 7 días a temperatura ambiente y hasta 30 días en refrigeración.

- Efectos de pH¹⁰:
 - Cefazolina sódica es estable en el intervalo de pH 4.5 a 8.5. Por encima de pH 8.5, la hidrólisis del fármaco se produce rápidamente. Por debajo de pH 4.5, se puede producir la precipitación de ácido cefazolina libre.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

- Dosificación: Adultos
Rango usual de dosis: IM, IV: 1-1.5 g cada 8 horas, dependiendo de la gravedad de la infección.

- Costo del Tratamiento:

Medicamento	Dosis Diaria (1g c/8h)	Costo Unidad S./	Costo del Tratamiento Diario
Cefazolina 250mg inyectable	3g	---	---
Cefazolina 1g inyectable	3g	2.00 ¹¹	6.00

- Consumo de Cefazolina 1g inyectable
 - Ministerio de Salud

INFORMACION DE PRODUCTOS DESDE ENERO 2012 HASTA EL MES DE JULIO 2014		
CEFAZOLINA (COMO SAL SODICA) 1 g INY		
DIRESA	CONSUMO TOTAL DE ENE14 A JUL14	STOCK FINAL A JUL14
AMAZONAS	9213	27086
ANCASH	31476	154751

⁹ Lexicomp. Cefazolina. Fecha de acceso agosto 2014. Disponible en <http://lexionline.factsandcomparisons.com/IVH/displayMono.aspx?type=drug&id=194&searchTerm=Cefazolin%20sodium>

¹⁰ Lexicomp. Cefazolina. Fecha de acceso agosto 2014. Disponible en <http://lexionline.factsandcomparisons.com/IVH/displayMono.aspx?type=drug&id=194&searchTerm=Cefazolin%20sodium>

¹¹ DIGEMID. FUENTE: Acceso de Medicamentos. Precios remitidos al SIS Mayo 2014.



INFORMACION DE PRODUCTOS DESDE ENERO 2012 HASTA EL MES DE JULIO 2014

CEFAZOLINA (COMO SAL SODICA) 1 g INY

DIRESA	CONSUMO TOTAL DE ENE14 A JUL14	STOCK FINAL A JUL14
APURIMAC	35063	55124
AREQUIPA	28630	146232
AYACUCHO	35210	92293
CAJAMARCA	77802	262297
CALLAO (LIMA I)	18723	89576
CUSCO	2916	18483
HUANCAVELICA	26730	250914
HUANUCO	50743	313869
ICA	6831	26293
JUNIN	98090	211171
LA LIBERTAD	65864	159794
LAMBAYEQUE	74273	259624
LIMA REGION	53922	166931
LIMA CIUDAD (LIMA V)	343989	1759597
LIMA ESTE (LIMA IV)	91305	952289
LIMA SUR (LIMA II)	23735	99331
LORETO	39218	47986
MADRE DE DIOS (PTO.MALDONADO)	2897	26687
MOQUEGUA	10887	78491
PASCO	24180	251118
PIURA	67837	174737
PUNO	26190	147443
SAN MARTIN	26542	95527
TACNA	10420	83872
TUMBES	38	223
UCAYALI	15932	54329
Total general	1298656	6006068

FUENTE: PRODUCTOS DE ICI SISMED REPORTADA A NIVEL NACIONAL Y PRESTADORES DE SALUD DE RENAES

- ESSALUD

PRESTADOR	PRINCIPIO ACTIVO (DCI)	CONCENTRACION	FORMA FARMACEUTICA	CONSUMO (ENE-JUN 2014)	CONSUMO (2013)	CONSUMO (2012)	CONSUMO (2011)	CONSUMO (2010)	CONSUMO (2009)
REDES ASISTENCIALES A NIVEL NACIONAL	CEFAZOLINA (COMO SAL SODICA)	250MG	INYECTABLE	0	0	0	0	0	0

VIII. Resumen del estatus regulatorio**Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)**

Cefazolina 250mg inyectable no está considerado en la 18° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud¹².

¹² 18° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Fecha de acceso agosto 2014.

**IX. Conclusión:**

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Cefazolina 250mg inyectable, el Equipo Técnico acuerda excluirlo del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) porque el PNUME tiene incluido Cefazolina 1g inyectable, concentración que cubre las diferentes dosificaciones para todos los grupos etareos.