

Colagenasa-Cloranfenicol ungüento Desbridamiento de heridas (úlceras por decúbito y quemaduras)

(Informe para el Comité de Farmacia y Terapéutica del Hospital El Cruce)
Mayo-2010

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Colagenasa-Cloranfenicol

Indicación clínica solicitada: Quemaduras – Úlceras por presión – Heridas traumáticas – Úlceras vasculares

Autores / Revisores: Farm. Ramón Hernández – Farm. María José Melo Acevedo

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No existen

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dra. María Laura Carballo

Servicio: Cirugía Plástica

Justificación de la solicitud: Necesidad de contar con medicación para la realización del desbridamiento enzimático en las úlceras por presión y en quemaduras

Fecha recepción de la solicitud: 18/03/2010

Petición a título: Individual

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Colagenasa-Cloranfenicol

Nombre comercial: Irujol ungüento

Laboratorio: Abbott

Grupo terapéutico. Denominación: Tratamiento de heridas y úlceras (enzimas proteolíticas) Código ATC: D06AX

Vía de administración: Tópica

Tipo de dispensación: Bajo receta

Presentaciones y precio		
Forma farmacéutica y dosis	Presentación	Costo x envase (PVP)
Ungüento *	15, 30, 50 g	\$ 59,40, \$117,0 y \$189,66 respectivamente
Ungüento uso hospitalario *	80 g	\$

(*:Cada 100 g contiene Colagenasa 60 UI, Cloranfenicol 1 g, excip: parafina viscosa 20g, vaselina blanca csp 100g)¹

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción

a) Mecanismo de acción colagenasa: La colagenasa es una enzima proteolítica que tiene actividad selectiva para remover el tejido necrótico sin dañar el nuevo tejido de granulación formado y el tejido sano.^{2,3}

b) Mecanismo de acción cloranfenicol: El cloranfenicol es un antimicrobiano bacteriostático que inhibe la síntesis proteica de la bacteria.⁴

4,2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

*Food and Drug Administration (FDA)*⁵: Aprobada la colagenasa monodroga. Aprobado para:

- Promover el desbridamiento del tejido necrótico en úlceras dérmicas y quemaduras severas.

Agencia Europea del Medicamento (EMA): Varios países de la Comunidad Económica Europea comercializan tanto la colagenasa monodroga, como la asociación con neomicina. Por ejemplo, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), en la cual la fecha de aprobación para la formulación mono es en Mayo de 1993 y la neo en Julio de 1973⁶

ANMAT: Iruxol (colagenasa+cloranfenicol)¹. Aprobado para limpieza enzimática de heridas, independientemente de su origen y ubicación.

- En ulceraciones y necrosis: por ejemplo úlceras varicosas, úlceras por decúbito, gangrena en las extremidades, especialmente gangrena diabética, congelaciones, quemaduras
- Heridas de evolución tórpida: por ejemplo heridas quirúrgicas, por radiación con rayos X, accidentes; antes de trasplantes cutáneos.

4,3 Posología, forma de preparación y administración¹

- Debe tener un contacto uniforme con la superficie de la herida; por consiguiente, se aplicará el ungüento homogéneamente en un espesor de aproximadamente 2 milímetros. Costras totalmente secas y duras deberían ablandarse primero mediante un vendaje húmedo.
- Debe aplicarse diariamente. Es posible aumentar el efecto enzimático aplicando el ungüento 2 veces por día.
- El material necrótico desprendido debe eliminarse con cuidado al cambiarse el vendaje, utilizando gasa hidrófila, una pinza o eventualmente mediante baños. Puede resultar conveniente cubrir los bordes de la herida con pasta de óxido de zinc u otra semejante, rutinariamente o cuando estén irritados.

4.4 Farmacocinética⁷

La colagenasa uso tópico no se absorbe por el tejido necrótico o inflamado de la piel.

Se desconoce si el cloranfenicol es absorbido en una cantidad significativa de la piel intacta, heridas o membranas mucosas

4.5 Características comparadas con otras técnicas de desbridamiento disponibles en el Hospital/mercado

El desbridamiento de una herida es el conjunto de mecanismos, dirigidos a retirar tejidos necróticos, exudados, colecciones serosas o purulentas y/o cuerpos extraños asociados, es decir, todos los tejidos y materiales no viables presentes en el lecho de la herida.

La presencia de tejido desvitalizado y/o necrosado constituye un obstáculo para que el proceso de cicatrización se desarrolle de manera adecuada y óptima.

La eliminación del tejido desvitalizado y/o necrosado modifica el ambiente de la herida favoreciendo su curación, ya que eliminan los niveles altos de bacterias que contienen los tejidos necróticos.

Existen varios tipos de desbridamiento: quirúrgico, enzimático, autolítico y mecánico⁸

Características comparativas de las técnicas de desbridamiento				
Nombre	Quirúrgico	Autolítico	Enzimático	Mecánico
Característica del procedimiento	Permite eliminar de forma rápida y selectiva las escaras secas adheridas a planos profundos y el tejido desvitalizado húmedo. Implica la utilización de instrumental y técnica estéril.	Es el desbridamiento menos traumático y el más selectivo, pero también el más lento. Los fagocitos del lecho de la herida, junto con los macrófagos y las enzimas proteolíticas, son los encargados de licuar y separar del tejido sano el tejido necrótico y la escara	La aplicación de la pomada en la herida permite que la colagenasa funcione de manera sinérgica con las enzimas endógenas favoreciendo el crecimiento del tejido de granulación	Se realiza una limpieza con solución fisiológica, con jeringa proporcionando la fuerza mínima suficiente para eliminar el tejido, limpiando en espiral desde el interior de la herida
Características diferenciales	Evitar esta técnica en pacientes con coagulopatías y con tratamiento con anticoagulante. Es un método doloroso.	Es el que ocurre de manera natural en todas las heridas. Presenta una acción más lenta en el tiempo. Su uso inadecuado puede provocar maceración de la piel perilesional..	No es traumático para el paciente	Elimina tejido viable y no viable, motivo por el cual está en desuso

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada²

Estudio	Población	Diseño del estudio	Agente desbridante	Resultados
Boxer and coworkers	Pacientes gerontes adultos (N=47)	ECR	Colagenasa vs placebo pomada	Colagenasa provee una remoción más rápida del tejido necrótico en el lecho de la herida que el placebo
Lee and Ambrus	Adultos con múltiples comorbilidades y úlceras por presión. 3 hombres y 11 mujeres con un rango de edad e/ 47 y 90 años (N=14)	ECR	Colagenasa vs placebo pomada	Colagenasa provee una remoción más rápida del tejido necrótico en el lecho de la herida que el placebo
Varma and coworkers	Adultos con úlceras por presión o úlceras en las piernas, no se especifica la edad ni género (N=20)	ECR	Colagenasa vs placebo pomada	Colagenasa provee una remoción más rápida del tejido necrótico en el lecho de la herida que el placebo
Palmieri and Magri	Adultos con úlceras en las piernas (N=30)	ECR	Colagenasa vs placebo pomada	Colagenasa provee una remoción mas rápida del tejido necrótico en el lecho de la herida que el placebo
Fu and coworkers	Adultos con heridas de quemaduras, no se especifica la edad o el género (N=62)	ECR	Colagenasa vs placebo placebo	Colagenasa provee una remoción más rápida del tejido necrótico en el lecho de la herida que el placebo

ECR: Ensayo clínico randomizado

5.2 Ensayos clínicos disponibles para la comparación entre los diferentes tratamientos de la heridas²

Estudio	Población	Diseño del estudio	Agente debridante	Resultados
Milne	Adultos con úlceras por presión (N=6)	ECR	Colagensa vs hidrogel	Colagenas provee una mejora basada en los resultados de la cicatrización. Sin análisis estadístico
Soroff and Sasvary	Adultos con heridas por quemaduras, 14 hombres y 1 mujer sin especificar rango de edad (N=15)	ECR	Colagenasa vs sulfadiazina de plata	Heridas tratadas con colagenasa cicatrizaron en menor tiempo que las tratadas con sulfadiazina de plata
Koning and coworkers	Adultos con úlceras en los pies, promedio de edad 71,7 y 28 fueron mujeres (N=42)	ECR	Colagenasa vs autólisis (poliacrilato)	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los resultados entre los grupos
Alvarez and coworkers	Adultos con úlceras por presión, promedio de edad del grupo de la colagenasa fue de 76 (25-92), mientras que el del grupo de la papaína fue de 74 (21-101), 15 fueron mujeres (N=26)	ECR	Colagenasa vs pomada con papaína	Las heridas desbridadas con papaína remueven el tejido necrótico más rápidamente que las tratadas con colagenasa, pero no hay cambios en la tasa de reepitelización y cierre de la herida. Ni los investigadores ni los sujetos estaban cegados al tratamiento.
Glyantsev and coworkers	Adultos con úlceras venosas en las piernas (N=21)	Estudio de cohorte	Colagenasa (extraída del hígado de centolla) vs tripsina/quimotripsina pomada	Heridas tratadas con colagenasa quedó libre de tejido necrótico más rápidamente que con la pomada con tripsina/quimotripsina
Ozcan and coworkers	Niños con heridas por quemaduras, promedio de edad del grupo tratado con colagenasa fue de 2,8 y del grupo que fue tratado con desbridamiento quirúrgico 3,4 y el del grupo tratado con tratamiento combinado fue de 3,4 (N=78)	Estudio de cohorte	Colagenasa sola, desbridamiento quirúrgico solo y tratamiento combinando colagenasa +quirúrgico	El tiempo requerido para completar la eliminación del tejido necrótico con los tres métodos no fue significativo. Los pacientes tratados con colagenasa sola fueron menos propensos a recibir transfusiones sanguíneas. Este grupo fue menos propenso a requerir tratamiento quirúrgico, y también tuvieron una estancia más corta de hospitalización en comparación con los otros dos grupos.
Pullen et al	Pacientes ancianos de un centro de cuidados de larga duración (N=135)	ECR	Colagenasa vs fibrinolisis/DNAasa pomada	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable primaria (cambio en el ámbito de la herida cubierta de tejido necrótico) o variable de resultado secundarias (área de la

				herida)
--	--	--	--	---------

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones.

En una revisión sistemática con metaanálisis, García Fernández F., y cols⁹ concluyen que existen muchos estudios con una evidencia muy baja o de muestra muy pequeña, lo que no permite considerarlos. Los productos para el tratamiento de UPP (úlceras por presión) basados en CAH (cura en ambiente húmedo) tienen mayor eficacia clínica y son más rentables que el tratamiento tradicional. No encontrándose diferencias en la eficacia clínica de un tipo de productos de tratamiento en ambiente húmedo sobre los otros tipos.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias.

- Guías de Práctica Clínica: Se consultaron varias Guías de Práctica Clínica en las que se incluyen como métodos de desbridamiento los arriba enunciados. En la mayoría de ellas se refieren los grados de recomendación, observándose que éstos son bajos, en su mayoría, al momento de establecer los criterios de desbridamiento, entre ellas:
- Prevención y Tratamiento de las Úlceras por presión. Govern de les Illes Balears. Conselleria de Salut i Consum. España⁸
- Pressure ulcers in the long-term care setting. Columbia (MD): American Medical Directors Association (AMDA)¹⁰
- Directrices para el tratamiento de las úlceras por presión. European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPAUP) y National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPAUP)¹¹ Entre sus recomendaciones encontramos: Desbridamiento del tejido desvitalizado dentro del lecho de la herida o el borde de las úlceras por presión cuando sea apropiado para la condición del individuo y en consonancia con el conjunto de metas de atención. La selección del método de desbridamiento más apropiado se debe establecer según: la persona, su condición, las metas de atención, el estado de la úlcera/periúlceras, tipo, cantidad y ubicación de tejido necrótico; ámbito de la atención y la accesibilidad profesionales. Los métodos potenciales incluyen técnicas quirúrgicas, autólisis, desbridamiento enzimáticos, desbridamiento mecánico y el desbridamiento bioquirúrgicos (gusano terapia).
- Guía de práctica clínica para la prevención y el tratamiento de las úlceras por presión Servicio Andaluz de Salud Consejería de Salud. Junta de Andalucía.¹²

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos secundarios más frecuentes son ardor y dolor en la zona afectada, reacciones alérgicas tales como dermatitis por contacto o exantema son muy raros. Los más graves: Síndrome del niño gris, causado por altas dosis en recién nacidos, y la existencia de la posibilidad de que se presente una alteración en la hematopoyesis a causa de la absorción de cloranfenicol.

Aunque hasta ahora no se hayan hecho observaciones correspondientes bajo el tratamiento con Iruxol ungüento.

6.2 Fuentes secundarias sobre seguridad

Laporte y col¹³. realizaron un estudio de casos y controles donde concluyen que no se puede excluir una asociación entre el uso del cloranfenicol ocular y la anemia aplásica, pero si esta existe, el riesgo es muy bajo, de menos de 1/1000000 de tandas de tratamientos

Referencia:

5

Laporte JR, Vidal X, Ballarín E, Ibáñez L. Possible association between ocular chloramphenicol and aplastic anaemia-the absolute risk is very low. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 181-4.

Estudio en el area metropolitana de Barcelona, metodo de casos y controles, con base poblacional, prospectivo

Objetivos: determinar si aumenta el cloranfenicol topico ocular el riesgo de anemia aplasica y estimar su magnitud si los hay

Resultados de seguridad

	Casos N (145)	Control N (1226)
-Cloranfenicol ocular	3 (2.1%)*	5 (0.4%)
-cloranfenicol sistémico	1 (0.7%)	1 (0.1%)
-prep ocular desconocida	7 (4.8%)	59 (4.8%)
-otras prep oculares	2 (1.4%)	44 (3.6%)

(* 2 de los 3 pacientes habían estado expuestos a otras causas conocidas de anemia aplásica)

Se calculó un riesgo relativo de 3,8 (intervalo de confianza al 95%, 0,8-17).

Este estudio es el primero sobre esta cuestión que se publica con datos recogidos de manera sistemática.

Por su parte, Wiholm BE y col¹⁴ analizan 2 grandes estudios internacionales de casos y controles de base poblacional:

- Kaufman DW y col¹⁵ *La etiología de drogas de agranulocitosis y anemia aplásica.*

- Issaragrisil S, y col¹⁶ Bajo imputabilidad de drogas de la anemia aplásica en Tailandia. Blood

En el cual mediante un amplio programa de vigilancia de casos y controles de anemia aplásica no se ha encontrado ningún caso de la enfermedad expuestos al cloranfenicol ocular. Aunque no hubo evidencia de una asociación, la prevalencia del consumo entre los controles fue baja, y la posibilidad de algún aumento en el riesgo no puede excluirse.

Otro autor, Tan L K¹⁷ en su revisión *Chloramphenicol-induced aplastic anemia- Should its Topical Use Be Abandoned?* Concluyen que el cloranfenicol es un fármaco útil para el tratamiento de infecciones oculares superficiales. Es un fármaco seguro y relativamente barato. Los datos de toxicidad sobre médula ósea, se basan en informes de casos que no justifican su abandono. Aunque los americanos tengan reservas en su uso, los británicos lo apoyan. A pesar de su efecto tóxico a la médula, la prescripción y las ventas continúan en países de todo el mundo, y esto no se ha traducido en un aumento en la incidencia de anemia aplásica. Su uso tópico no debe abandonarse hasta encontrar mas pruebas contundentes.

-Otras fuentes: Centros de Farmacovigilancia, Alertas

La FDA ha emitido una alerta explicando que: "durante el uso de este medicamento, en muy raras ocasiones se han producido enfermedades de la sangre (por ejemplo: hipoplasia de médula ósea, anemia aplásica) graves y a veces fatales. El cloranfenicol no debe usarse si existen alternativas más seguras. Notifique inmediatamente a su médico si usted tiene sangrado frecuente o le aparecen moretones fácilmente, si tiene dolor de garganta persistente, fiebre o fatiga excesiva".

Evaluaciones previas:

Como la evidencia a favor de una asociación entre el cloranfenicol y la anemia aplásica está basada en reportes de casos, si hacemos un análisis de los primeros reportes que aparecen desde 1965 podemos observar:

- Rosenthal RL, y col¹⁸ *Hipoplasia de médula ósea tras el uso de gotas para los ojos cloranfenicol.* El paciente tenía una hipoplasia de médula y no está completamente documentado con una biopsia de médula ósea. Además el paciente también había tomado una preparación antihistamínico durante este período.
- G. Carpenter ¹⁹ *Cloranfenicol colirio y aplasia medular.* El paciente había estado expuestos a las sulfamidas ocular, en dosis mucho mayores que las del cloranfenicol.

- Abrams SM, TJ Degnan, V²⁰. *Aplasia de médula tras la aplicación tópica de la pomada ocular de cloranfenicol*. El paciente tuvo resultados anormales de las pruebas de función hepática.
- FT Fraunfelder, Bagby GC, DJ Kelly.²¹ *Anemia aplásica grave tras la administración tópica de cloranfenicol oftálmico*. El paciente había tomado ocho fármacos diferentes.
- Polak BCP²² *Chlooramfenical en oogheekunde de. Geneesmiddelenbulletin*. El paciente había recibido medicamentos antitiroideos y sulfonamidas de manera intermitente
- Issaragrisil S, A²³. *La anemia aplásica Piankijagum tras la administración tópica de cloranfenicol oftálmico: informe de un caso y revisión de la literatura*. J Med Tailandia. 1985; 68:309-312. No se identificaron otras causas, pero el diagnóstico de la anemia aplásica no fue plenamente documentado con una biopsia de médula ósea y la recuperación hematológica tardó sólo 3 semanas.
- Elberg JJ, WH Hansen²⁴ *Kloramfenikoløjendråber aplastisk og anaemi*. El paciente había sido tratado concomitantemente con ocho fármacos adicionales, entre ellos la acetazolamida, una causa bien establecida de la anemia aplásica
- Fernández de Sevilla T, J Alegre, T Vallespí, V Falcó, Martínez-Vázquez JM²⁵. *Aplasia pura de células adultas rojas los cloranfenicol ocular tópica*. Fue una hipoplasia pura de células rojas en lugar de la anemia aplásica
- Brodsky E, Y biger, Z Zfidan, M²⁶. Schneider *La aplicación tópica de la pomada ocular de cloranfenicol seguido de aplasia de médula ósea mortales*. No hay explicaciones etiológicas alternativas
- JA McWhae, Chang J, Lipton JH²⁷. *Anemia aplásica fatal inducida por medicamentos después de la cirugía de cataratas*. El paciente había estado expuesto a siete medicamentos adicionales, entre ellos la acetazolamida.

En resumen:

En estos diez informes anecdóticos, añaden pocas pruebas a favor de una asociación causal entre la anemia aplásica y el cloranfenicol ocular.

6.4 Precauciones de empleo

Precauciones:

Iruxol, no debe almacenarse a temperaturas superiores a 25° C por tiempo prolongado.

Contraindicaciones:

Iruxol, ungüento, no debe emplearse en caso de hipersensibilidad al cloranfenicol, así como tampoco en caso de enfermedad sanguínea existente o pasada (p.ej. panmielopatía e ictericia hemolítica).

Interacciones

El empleo local adicional de otros preparados debería evitarse porque esto podría afectar la eficacia del Iruxol

7. AREA ECONÓMICA

Costo del tratamiento evaluado

Costo del tratamiento evaluado	
Medicamento	Iruxol, 30g
Precio unitario (PVP)	7 \$ 117,00

Posología	1 aplicación/día (espesor 1 mm)
Costo día	\$ 29,25 *
Costo tratamiento/mes	\$ 877,50
Costos asociados	-----
Costo global/mes	\$ 877,50

Medicamento Iruxol, 30g **Precio unitario (PVP)** \$ 117,00 **Posología** 1 aplicación/día (espesor 1 mm) **Costo día** \$ 29,25 * **Costo tratamiento/mes** \$ 877,50 **Costos asociados** ----- **Costo g**

8.- AREA DE CONCLUSIONES

8.1 Resumen de los aspectos más significativos. Lugar en terapéutica. Propuesta.

Eficacia asociada a la colagenasa:

Si bien existe una fuerte evidencia en relación a la eficacia del desbridamiento como tratamiento de las úlceras por presión, cabe destacar que la evidencia respecto a qué tratamiento instaurar es baja. En todas las Guías de Práctica Clínica se aclara que la elección del tratamiento se establecerá de acuerdo a las características del paciente, estado de la herida, etc.

Seguridad asociado al cloranfenicol:

No se encontraron trabajos que estudien los efectos adversos de colagenasa-cloranfenicol ungüento. La existencia de un vínculo entre la incidencia de anemia aplásica y el uso de cloranfenicol tópico ocular sigue siendo un tema controversial.

A pesar de que su prescripción rara vez se vea en los EEUU, su uso en el Reino Unido, Australia, Escocia, es muy amplio. En el resto del mundo es variable.

A pesar de su efecto tóxico a la médula, la prescripción y las ventas continúan en países de todo el mundo, y esto no se ha traducido en un aumento en la incidencia de anemia aplásica.

No se puede excluir una asociación entre el uso de cloranfenicol ocular y la anemia aplásica, pero si ésta existe, el riesgo es muy bajo, de menos de 1 por 1.000.000 de tandas de tratamiento.

8.2 Lugar en terapéutica

A evaluar de acuerdo al tipo de herida y condición del paciente.

Condicionabilidad de uso: Protocolo consensuado de tratamiento de úlceras por presión y Protocolo consensuado de tratamiento de pacientes quemados

Método de seguimiento de las condiciones de uso: Seguimiento intensivo de farmacovigilancia intensivo en a todos aquellos pacientes que hubieran recibido tratamiento con Iruxol. Determinar método de seguimiento.

8.3 Propuesta de los autores del informe:

Los autores sugieren la aprobación en forma temporaria, hasta tanto aparezca una nueva alternativa en el mercado o se desarrolle una formulación magistral de la colagenasa. La intención es no dejar sin cubrir una posible técnica alternativa de desbridamiento.

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Prospecto del Producto IRUXOL® ungüento. Laboratorios Abbott. Disponible en: http://www.abbottlab.com.ar/imgcontent/iruxol_pdf.pdf
2. Ramundo J, Gray M. Collagenase for Enzymatic Debridement. A Systematic Review. J WOCN 2009, 36(6S):S4-S11
3. MICROMEDEX® 1.0 (Healthcare Series). Base de datos on line. Thomson Reuters Healthcare. DRUGDEX® Evaluations. COLLAGENASE. Last Modified: April 06, 2010 Fecha de consulta: 15 de abril de 2010.
4. Brunton L, Keith P, Blumenthal D, Ianin B. Goodman & Gilman s. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mc Graw Hill. 12th Ed. New York. 2008.
5. FDA Approved Drug Products. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>
6. Centro de información on line de medicamentos de la AEMPS. Consultado el día 22/06/2010
7. Drugs Information. American Hospital Formulary Service. American Society of Health-System Pharmacists. 1995
8. Prevención y Tratamiento de las Úlceras por presión. Govern de les Illes Balears. Conselleria de Salut i Consum. España
9. García Fernández F., Pancorbo Hidalgo P., y cols Eficacia de los productos para el tratamiento de las úlceras por presión: una revisión sistemática con metaanálisis. Gerokomos v.18 n.1 Madrid mar. 2007.
10. Pressure ulcers in the long-term care setting. Columbia (MD): American Medical Directors Association (AMDA); 2008. 44 p.
11. Directrices para el tratamiento de las úlceras por presión. European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPAUP) y National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPAUP). 2009.
12. Guía de práctica clínica para la prevención y el tratamiento de las úlceras por presión Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Documento acreditado por: - GNEAUPP. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. - ULCESUR. Asociación Andaluza para el Estudio e Investigación de Heridas, Ulceras y Quemaduras.
13. Laporte JR, Vidal X, Ballarín E, Ibáñez L. Possible association between ocular chloramphenicol and aplastic anaemia-the absolute risk is very low. Br J Clin Pharmacol 1998; 46: 181-4.
14. Wiholm BE, Kelly JP, D Kaufman, S Issaragrisil, H Levy, T Anderson, S. Shapiro ¿El uso del cloranfenicol ocular causa la anemia aplásica? Br Med J. 1998; 316:666. [PubMed]
15. Kaufman DW, JP Kelly, M Levy, S. Shapiro La etiología de drogas de agranulocitosis y anemia aplásica. Nueva York: Oxford University Press, 1991.
16. Issaragrisil S, DW Kaufman, T Anderson, Chansung K, T Thamprasit, Sirijachai J, et al. Bajo imputabilidad de drogas de la anemia aplásica en Tailandia. Blood 1997; 89: 4034-4039
17. Tan L K. Chloramphenicol-induced aplastic anemia- Should its Topical Use Be Abandoned?, *Singapore Med J* 1999; vol 40(07)
18. Rosenthal RL, A. Blackman hipoplasia de médula ósea tras el uso de gotas para los ojos cloranfenicol. *JAMA*. 1965; 191:148-149.
19. G. Carpenter cloranfenicol colirio y aplasia medular. *Lancet*. 1975; 2:326. [PubMed]
20. Abrams SM, TJ Degnan, V. Vinciguerra. Aplasia de médula tras la aplicación tópica de la pomada ocular de cloranfenicol. *Arch Intern Med*. 1980; 140:576-577. [PubMed]
21. FT Fraunfelder, Bagby GC, DJ Kelly. Anemia aplásica grave tras la administración tópica de cloranfenicol oftálmico. *Am J Ophthalmol*. 1982; 93:356-360. [PubMed]
22. Polak BCP. Chlooramfenical en oogheekunde de. *Geneesmiddelenbulletin*. 1984; 18:31-33.
23. Issaragrisil S, A. La anemia aplásica Piankijagum tras la administración tópica de cloranfenicol oftálmico: informe de un caso y revisión de la literatura. *J Med Tailandia culo*. 1985; 68:309-312.

-
24. Elberg JJ, WH Hansen. Kloramfenikoløjendråber aplastisk og anaemi. *Ugeskr Laeger*. 1986; 148:2227-2228. [PubMed]
 25. Fernández de Sevilla T, J Alegre, T Vallespi, V Falcó, Martínez-Vázquez JM. Aplasia pura de células adultas rojos los cloranfenicol ocular tópica. *Br J Ophthalmol*. 1990; 74:640. [PubMed]
 26. Brodsky E, Y biger, Z Zfidan, M. Schneider La aplicación tópica de la pomada ocular de cloranfenicol seguido de aplasia de médula ósea mortales. *Israel J Med Sci*. 1989; 25:54. [PubMed]
 27. JA McWhae, Chang J, Lipton JH. Anemia aplásica fatal inducida por medicamentos después de la cirugía de cataratas. *Can J Ophthalmol*. 1992; 27:313-315. [PubMed]
 28. Martin J (ed), British National Formulary No. 56, London, *British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain*, September 2008