

1.º. 944

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ODONTOLOGIA



“ ANTIBIOTICOS I ”

**Grupo de la Penicilina en la
praxis odontológica
Breve reconsideración**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A**

CUAUHTEMOC SANCHEZ FERNANDEZ

México, D. F.

1979

15332



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N T R O D U C C I O N

El odontólogo, como participante del mundo de la Medicina, durante el ejercicio profesional, enfrenta cotidianamente problemas en los cuales se rompe el equilibrio de salud y enfermedad.

La efectividad con que sean tratados estos problemas, depende en gran parte del fármaco administrado (antibiótico: sustancia producida originalmente por un microorganismo y muchas hoy, de origen semisintético). - De esto se deduce la gran importancia práctica que tiene el estudio de la Farmacoterapia.

En el presente trabajo, se estudia el grupo de la Penicilina (Pn), antibiótico cuyo descubrimiento, abrió una nueva época en la Terapéutica y creó una nueva rama de ésta: la Antibioticoterapia.

En muchos aspectos, el estudio de un grupo de antibióticos podría considerarse incompleto, más la amplitud de este grupo solo y sus cualidades terapéuticas, haría imposible extender más este trabajo y por otra parte sería tratar de abarcar campos que por su amplitud y variedad de conceptos y técnica no llegaría al punto de finalizar de una manera comprensible, llana y sumaria, como debe corresponder a un trabajo de este tipo.

I N D I C E

1. PRINCIPIOS GENERALES DE FARMACOLOGIA	Pág. 1
1.1 <i>Barrera epitelial intestinal</i>	1
1.2 <i>Membrana celular</i>	1
1.3 <i>Paso de los fármacos</i>	2
1.4 <i>Absorción</i>	3
1.5 <i>Distribución</i>	8
1.6 <i>Redistribución</i>	10
1.7 <i>Biotransformación</i>	11
1.8 <i>Excreción</i>	12
1.9 <i>Farmacodinamia</i>	15
1.9.2 <i>Efecto de los fármacos</i>	15
1.10 <i>Factores que modifican los efectos.</i>	17
2. ANTIBIOTICOS	22
2.1 <i>Consideraciones generales</i>	22
2.1.1 <i>Historia</i>	22
2.1.2 <i>Características del antibiótico ideal</i>	23
2.1.3 <i>Clasificación</i>	25
2.1.4 <i>Resistencia microbiana a los anti- bióticos</i>	27
2.1.5 <i>Combinaciones de antibióticos</i>	29

2.1.6	<i>Profilaxia de las infecciones</i>	32
2.1.7	<i>Reacciones</i>	34
2.1.7.1	<i>Hipersensibilidad</i>	34
2.1.7.2	<i>Alteraciones biológicas en el huésped</i>	34
2.1.7.3	<i>Procedimientos en los casos de reacciones alérgicas</i>	34
2.1.7.4	<i>Factores propios del huésped que modifican la reacción a los agentes antimicrobianos</i>	36
2.1.8	<i>Fracasos en la terapéutica antimicrobiana</i>	41
2.1.9	<i>Otros factores que dificultan la acción de los antibióticos</i>	41
3.	PENICILINA	43
3.1	<i>Fuente</i>	43
3.2.	<i>Potencia</i>	43
3.3	<i>Factores que influyen en su actividad antimicrobiana</i>	45
3.4	<i>Acción bactericida de las Pn</i>	45
3.5	<i>Correlación de la efectividad "in vitro" e "in vivo"</i>	46
3.6	<i>Defensas del huésped</i>	46
3.7	<i>Efecto de la Pn en la producción de anticuerpos</i>	46
3.8	<i>Mecanismo de acción</i>	47

3.9 Resistencia	49
3.10 Absorción	51
3.10.1 Vía oral	51
3.10.2 Inyección subcutánea o intramuscular	51
3.11 Distribución	54
3.12 Destino	55
3.13 Biotransformación	56
3.14 Excreción	56
3.15 Preparados y vías de administración ..	58
3.15.1 Penicilina G	58
3.16 Penicilinas semisintéticas	61
3.16.1 Penicilina V	61
3.16.2 Meticilina	62
3.17 Isoxazolilpenicilinas	64
3.17.1 Oxacilinas	64
3.17.2 Cloxacilina	65
3.17.3 Dicloxacilina	65
3.18 Penicilinas semisintéticas	66
3.18.1 Nafcilina	66
3.18.2 Ampicilina	67
3.19 Otros compuestos semisintéticos ...	69
3.19.1 Amoxicilina	69

3.19.2 <i>Metampicilina</i>	69
3.19.3 <i>Hetacilina</i>	70
3.19.4 <i>Carbenicilina</i>	70
3.19.5 <i>Indanilcarbenicilina</i>	71
3.19.6 <i>Pivampicilina</i>	72
3.20 <i>Reacciones secundarias y tóxicas</i>	73
3.21 <i>Reacciones debidas a las propiedades tóxicas e irritativas de la Pn</i>	81
3.22 <i>Reacciones por alteraciones biológicas del paciente</i>	83
3.23 <i>Usos terapéuticos</i>	84
3.23.1 <i>Infecciones por neumococos</i>	84
3.23.2 <i>Infecciones estreptocóccicas</i>	86
3.23.3 <i>Estafilococos</i>	90
3.23.4 <i>Menigococos</i>	91
3.23.5 <i>Sífilis (treponemas)</i>	92
3.23.6 <i>Actinomicosis</i>	93
3.23.7 <i>Antrax</i>	94
3.23.8 <i>Difteria</i>	94
3.23.9 <i>Clostridios</i>	94
3.23.10 <i>Fusoespiroquetas</i>	95
3.23.11 <i>Literia</i>	96
3.23.12 <i>Carbunco</i>	96

3.23.13	<i>Erisipeloide</i>	96
3.23.14	<i>Pasteurella</i>	96
3.23.15	<i>Salmonella</i> y <i>Shigella</i>	97
3.23.16	<i>Hemophilus influenzae</i>	97
3.23.17	Otras infecciones	98
3.24	Infecciones en las que la penicilina no tiene ningún valor	99
3.25	Colofón	99
4.	CONCLUSIONES	101
5.	BIBLIOGRAFIA	1-6

1. PRINCIPIOS GENERALES DE FARMACOLOGIA.

Para que un fármaco produzca sus efectos característicos, debe alcanzar concentraciones adecuadas en el sitio donde actúa. Tal concentración no sólo depende de la dosis administrada, sino también de la magnitud y velocidad de absorción, grado de distribución, ligamento y localización en los tejidos, inactivación y excreción.

Estos últimos pasos implican el paso del fármaco por membranas celulares, de ahí la importancia de su tamaño y forma molecular, grado de disociación o ionización en un ácido-base, solubilidad en líquidos y, la posesión o no de carga eléctrica.

1.1. Barrera epitelial intestinal. Consta de una sola capa de células que es la barrera cutánea, que está formada por varias capas celulares. Sin embargo, la difusión y el paso de los fármacos por estos límites, son semejantes.

*1.2. Membrana celular. Es una delgada capa lipóide, bimo-
lecular, ligada a ambos lados por una proteína. Su espesor es 100 Å. Se observan dos tipos, que son:*

1.2.1 Membrana plasmática. Que controla la composición del medio que limita, según su permeabilidad y transporte.

1.2.2 Tipo mitocondrial. Asociada a funciones enzimáticas y con estructura más compleja, con una capa gruesa interna, que contiene en disposición ordenada, sistemas multienzimáticos en forma de glóbulos proteínicos.

1.3. Paso de los fármacos. Se efectúan, por procesos de transporte pasivo o activo (de carácter especializado).

1.3.1 Transporte pasivo. Los fármacos pasan a las membranas, sin la participación de éstas, penetrando las moléculas por los poros acuosos de las membranas o, por disolución de la sustancia en ella.

Las sustancias liposolubles (no polares) y las sustancias polares que poseen suficiente solubilidad en los lípidos, atraviesan la membrana plasmática (predominantemente lipóide) por medio de difusión pasiva.

El transporte es directamente proporcional al gradiente de concentración a través de la membrana y al coeficiente, mayor es la concentración del fármaco y más rápida la difusión). Después de alcanzada una situación estable, la concentración del fármaco, es igual en ambos lados

de la membrana.

La filtración es el modo común de paso, para muchas sustancias solubles en agua y moléculas pequeñas, que pueden pasar por poros de 4 Å hasta 40 Å (en los capilares). Los poros no permiten el paso de sustancias hidrosolubles con pesos moleculares mayores de 200 y aún de 100.

1.3.2 Transporte activo. Es selectivo, saturable y necesita energía, a diferencia del pasivo. Una variante es la difusión facilitada.

1.4 ABSORCION.

1.4.1 Solubilidad de la sustancia. A mayor solubilidad, más rápida es la absorción.

1.4.2 Concentración. Los fármacos de concentraciones altas, se absorben más rápido que los que están diluidos.

1.4.3 Estado de la circulación en el sitio de absorción. El masaje o calor activan la circulación; la vasoconstricción u otros factores (choque), la lentifican.

1.4.4 Area de absorción. Los medicamentos se absorben -- con gran rapidez en las grandes áreas.

1.4.5 Vías de administración.

1.4.5.1 Bucal. La vía más antigua, cómoda, económica y

segura. Los fármacos pueden ser absorbidos por la mucosa de revestimiento mucoso de la boca, que se comporta como una barrera lipóide. Esta absorción es buena y rápida y se pueden obtener concentraciones en sangre, mayores que por otras vías digestivas. Se evita el metabolismo por el hígado, la destrucción por las secreciones gastrointestinales o la formación de complejos con los alimentos. Está contraindicada en los casos de sustancias irritantes o de mal sabor.

1.4.5.1.1 La vía sublingual, también es muy útil y cómoda.

1.4.5.2 Gastrointestinal. En ésta, puede ocurrir una enémesis por la irritación de su mucosa, destrucción por las enzimas digestivas, formación de compuestos insolubles con las comidas y, también es necesaria la cooperación del paciente. Generalmente, las sustancias se absorben por difusión iónica simple, según su pH. Las bases débiles que se ionizan con el pH del jugo gástrico, se absorben mal por la mucosa y pasan al intestino. También interviene la velocidad del vaciamiento gástrico: si se retarda la absorción intestinal, disminuye la absorción en este órgano.

La insolubilidad de los medicamentos en los líquidos gastrointestinales, es la base para los preparados de

acción prolongada o liberación sostenida.

1.4.5.3 Mucosa rectal. *Es usada cuando se presentan vómitos o incontinencia. El fármaco no pasa por el hígado antes de llegar a la circulación general. La absorción suele ser irregular, incompleta y aún irritante.*

1.4.5.4 Parenteral. *En ésta, la absorción es más rápida es más rápida y predecible que por la vía oral. La dosis se puede escoger con más precisión. Es usada en los tratamientos de emergencia, incontinencia, pacientes no cooperativos, con vómitos o inconciencia.*

Por otro lado, se requiere asepsia, puede hacerse contacto con vasos sanguíneos y se requiere ayuda para aplicarla por lo que ésta se encarece.

La absorción de medicamentos liposolubles por vía subcutánea o intramuscular, se efectúa por difusión no iónica, en la membrana de los capilares sanguíneos, en proporción al contenido líquido (agua) del medicamento, área de la membrana absorbente y solubilidad del fármaco en el líquido intersticial. Los fármacos liposolubles pasan por los poros de la membrana endotelial. Las moléculas grandes entran por la circulación linfática o por la fagocitosis.

1.4.5.4.1 Subcutánea. Las sustancias usadas no deben ser irritantes o que esfacelen. Suelen tener cierta uniformidad y lentitud, que dan un efecto sostenido. Esta cualidad de absorción se puede aumentar con suspensiones insolubles, vasoconstrictores o implantando pastillas bajo la piel.

1.4.5.4.2 Intramuscular (I.M.). Las soluciones acuosas se absorben fácilmente y en los aceites más lentamente pero uniformemente por su viscosidad (pues se extienden lentamente por los tejidos y ofrecen una pequeña superficie de absorción).

Las sustancias que resultan irritantes por vía subcutánea, se pueden inyectar por ésta, que es más rápida, regular y menos dolorosa. El líquido se disemina a lo largo de las hojas de tejido conjuntivo; situado entre las fibras musculares con lo que se logra una amplia superficie de absorción muy vascularizada y relativamente pobre en nervios sensitivos.

1.4.5.4.3 Intraperitoneal. Ofrece una gran superficie de absorción, pero existe el riesgo de provocar infecciones y producir adherencias.

1.4.5.4.4 Intravenosa (I.V.). Los fármacos entran directamente en circulación, por lo que alcanzan concentraciones --

exactas y rápidas, no factibles por otras vías. Algunas soluciones irritantes e hipertónicas, sólo se pueden administrar por esta vía, pues la pared de los vasos es relativamente insensible si se inyectan lentamente.

Por otro lado, pueden ocurrir reacciones indeseables, pues es imposible detener el medicamento. El medicamento no debe ser oleoso, hemolítico o que precipite los componentes sanguíneos.

1.4.5.4.5 Intraarterial. Usada para localizar por el efecto trazador de diversas sustancias, tumores o defectos diversos.

1.4.5.4.6 Intratecal. Es muy rápida. Se usa para medicamentos que deben actuar sobre el S.N.C. Se aplica en el espacio subaracnoideo.

1.4.5.4.7 Endotelio pulmonar. La absorción se realiza en los alveolos pulmonares, cuyo epitelio respiratorio, realiza intercambios gaseosos con la sangre, a través de una membrana de 0.5 micrones de espesor (Litter).

1.4.5.5 Mucosas. (Vagina, uretra, conjuntiva, nariz, orofaringe). Su absorción es muy buena, tanto que puede intoxicar.

1.4.5.6 Piel. Actualmente, sólo se usa para tratamientos lo-

cales. Es lenta y la dosis no es determinable. Su absorción puede aumentar si el vehículo es oleoso.

1.5 DISTRIBUCION.

Una vez inyectado o absorbido el medicamento (1.4) por la corriente sanguínea, el medicamento pasa a los diversos compartimientos líquidos del organismo: plasma, líquido intercelular, transcelular y celular. Algunos se acumulan por ligamento, disolución en grasas o transporte activo.

1.5.1 Sitios de almacenamiento. Puede ser el sitio de acción u otro y servir como depósito.

1.5.1.1 Proteínas plasmáticas, otros depósitos extracelulares.

Los medicamentos pueden unirse a las proteínas plasmáticas (generalmente la albúmina). Las uniones son enlaces químicos reversibles, iónicos, de hidrógeno y de Van der Waals. Esta unión puede ser de alto o bajo grado. Si se presenta afinidad con la albúmina, puede servir como un gran sitio de almacenamiento. Algunos medicamentos se almacenan en tejido conectivo, por la unión de grupos intensamente iónicos de los mucopolisacáridos. En tejido óseo, se depositan metales pesados y tetraciclinas. Se desconoce este mecanismo de absorción, pero se cree que es debido a la incorporación de las sustancias en

la red cristalina o en la superficie de los cristales.

1.5.1.2 Depósitos celulares. Muchos fármacos se acumulan en mayor concentración en células y en líquidos celulares, formando grandes depósitos (hígado). Esta acumulación puede ser producida por el transporte activo o por enlace con los componentes de los tejidos (proteínas, fosfolípidos, nucleoproteínas), que por lo general, es reversible.

1.5.1.3 Depósitos en tejidos grasos. Los fármacos muy liposolubles, se almacenan por solución física en grasa neutra. En personas obesas, la grasa puede representar el 50% del peso y aún el 10% en estado de inanición.

1.5.1.4 Depósitos transcelulares. El principal almacén transcelular del organismo, es el intestino. En el estómago se concentran pasivamente las bases débiles, provenientes de la sangre. No suelen acumularse en el LCR (líquido cefalorraquídeo) pues no existen proteínas para ligarlos, por lo que salen relativamente rápido, por las vellosidades aracnoideas (por transporte activo; 1.3.2) y poco por el plexo aracnoideo, por su pequeño gradiente de pH. Los líquidos articulares, humor acuoso y endolinfa, no suelen acumular fármacos.

1.5.1.5 Penetración de los fármacos en las células. (1.3 y

y 1.5.1.2). *Entran en general, los mismos factores que para las membranas.*

1.5.1.6 Penetración en SNC y LCR. *La barrera hematoencefálica está situada entre el plasma y el espacio extracelular del cerebro, en la base de la membrana de las células endoteliales en los capilares. El paso por las membranas neuronales, es similar a cualquier otra membrana. La barrera entre la sangre y el LCR, es el plexo coroideo. Los iones y medicamentos liposolubles, entran más lentamente que los liposolubles y, su paso es proporcional a su molécula, aunque más lento que en otros tejidos.*

1.5.1.7 Paso por la placenta. *Se realiza principalmente por difusión y mediante portadores en sustratos endógenos. Los fármacos no ionizados, muy solubles en líquidos, pasan fácilmente a la sangre fetal desde la sangre materna. La penetración es menor con medicamentos de alto grado de disociación y baja liposolubilidad.*

1.6 REDISTRIBUCION.

El efecto de un fármaco termina por excreción y biotransformación. Sin embargo el medicamento puede redistribuirse del sitio de acción a otros tejidos, depositándose en forma -

activa. Si la dosis inicial satura el sitio de almacenamiento, las dosis posteriores producirán efecto prolongado.

1.7 BIOTRANSFORMACION.

Es el cambio químico sufrido por el medicamento en el organismo. Electrolitos liposolubles y débiles, se reabsorben fácilmente por los túbulos renales. Para su más rápida excreción, deben ser transformados en compuestos más polares, menos liposolubles (que se ligan menos a las proteínas).

1.7.1 Transformación. Que básicamente es:

1.7.1.1 No sintética. (oxidación, reducción, hidrólisis o activación, cambio en la actividad o en la activación del medicamento).

1.7.1.2 Sintética o conjugación. Que implica el acoplamiento entre el fármaco o metabolito y un sustrato endógeno (generalmente aminoácido o sulfato orgánico que inactivan al fármaco primitivo).

1.7.2 Reducción. Los microsomas de las células hepáticas, también contienen enzimas que catalizan la reducción del grupo nitro y la escisión y reducción de la unión azo. Estas son catalizadas por las flavoproteínas, que necesitan NADPH, como donador de hidrógeno.

1.7.3 Sitios y mecanismos de la biotransformación. La mayoría de los fármacos son metabolizados por las enzimas hepáticas y microsomales.

El sistema enzimático encargado de la biotransformación (1.7), se encuentra en el retículo endoplásmico y semeja un sistema de conductos dentro de la célula. Funciona en el transporte de sustancias intercelulares y, tiene continuidad con las membranas celular y nuclear.

Al microscopio electrónico, se observa constituido principalmente, por una membrana con pequeñas partículas de ribonucleoproteínas (gránulos de Palade), que le dan -- una superficie rugosa. Supuestamente, sólo los de superficie lisa poseen enzimas que metabolizan los medicamentos. Los de superficie rugosa, se encargan de sintetizar proteínas.

1.8 EXCRECION.

El riñón es el órgano más importante para la eliminación de los fármacos y sus metabolitos. Lo que se elimina en las heces, es la parte del medicamento ingerido que no se ha absorbido y, los metabolitos excretados por la bilis y no reabsorbidos en el intestino. Generalmente los compuestos polares se eliminan sin alteración. Los liposolubles menos polares, no se eliminan con facilidad y requieren transformacio-

nes metabólicas, que den compuestos más polares, solubles en líquidos.

1.8.1 Excreción renal. Sus mecanismos son:

1.8.1.1 Filtración glomerular pasiva. Los fármacos entran al lumen tubular por este proceso, según la rapidez de filtración y el grado de ligamento a las proteínas plasmáticas.

1.8.1.2 Secreción tubular activa, mediada por portadores. En ella, ácidos y bases fuertes se unen al filtrado glomerular por el túbulo renal proximal. Muchos ácidos orgánicos (Pn), son transportados por el sistema que secreta las sustancias naturales. Muchas de las bases orgánicas, son transportadas por otro sistema (colina e histamina). Las formas iónicas de algunos electrolitos débiles, se secretan también por este mecanismo, por la luz tubular.

Por difusión pasiva se reabsorben o excretan formas no ionizadas de bases y ácidos débiles.

La edad influye también en los procesos de excreción (inmadurez o insuficiencia). La enfermedad o la insuficiencia renal, pueden llegar a producir niveles tóxicos.

1.8.2 Excreción hepática y fecal. Muchos metabolitos de fármacos, se forman en el hígado y se excretan por la bilis hacia

el intestino, donde la mayor parte es absorbida hacia la sangre y excretada después en la orina (ciclo enterohepático).

1.8.3 Excreción por saliva y sudor. Ambos poseen mecanismos semejantes, pero tienen poca importancia cuantitativa. Se depende principalmente de la difusión en la forma no ionizada, liposoluble de los fármacos a través de las células epiteliales de las glándulas, pues las formas ionizadas, pasan lentamente. Los medicamentos excretados por saliva, pasan al estómago por deglución (principalmente metales pesados, que producen mal sabor y, posteriormente, estomatitis).

1.8.4 Leche. La excreción es semejante a la de la saliva. Como ésta es más ácida que el plasma, se concentran en ella compuestos básicos. Las sustancias no electrolíticas (salicilatos, sulfas, barbitúricos, Pn, cloramfenicol (Cm), nicotina, -- etanol), alcanzan fácilmente la misma concentración que en el plasma.

1.8.5 Pulmonar. Es una vía muy rápida, por la gran superficie pulmonar. Por esta vía se eliminan gases y sustancias volátiles. Existe también el factor del nivel de partición sangre: agua, que es de gran importancia para su buen desarrollo.

1.9 FARMACODINAMIA.

1.9.1 Mecanismos biofísicos y biofísica de acción. Clínicamente, el efecto del medicamento se relaciona con efectos bioquímicos y biofísicos de la sustancia. El medicamento puede modificar cualquiera de los pasos que intervienen en el mantenimiento de la función celular normal. La acción es producida por la interacción con receptores inespecíficos del fármaco.

Las hormonas y algunos antibióticos, afectan la descomposición molecular en las síntesis celulares. Como estos procesos constan de muchas etapas, son posibles muchos sitios de acción.

1.9.2 Efectos de los fármacos.

El efecto tope o eficacia máxima, es el efecto máximo de un fármaco, aún en dosis muy grandes.

La dosis efectiva media (DEM), es la necesaria para producir una determinada intensidad del efecto, en el 50% de los individuos. En cambio, si la muerte fuese el efecto, ésta sería la dosis letal media (DL50). Cuando el fármaco produce un efecto normal con dosis muy bajas, se hablará de un efecto de hiperreactividad. Con hipersensibilidad, se

hará referencia a la alergia que pueda producir el fármaco. Cuando sólo se produce un efecto normal con grandes dosis, esto se denomina hiporeactividad. La tolerancia, hace referencia a una hiporeactividad, por una exposición anterior al fármaco. La tolerancia de rápido desarrollo, se denomina taquifilaxia. En inmunidad, se requerirá, la formación de anticuerpos. Los efectos insólitos (o que ocurren en pequeños porcentajes), se denominan idiosincracia.

Todos los fármacos tienen varios efectos. La relación entre los efectos deseables e indeseables, es el índice terapéutico, margen de seguridad o selectividad.

1.10 FACTORES QUE MODIFICAN LOS EFECTOS.

Las variaciones pueden ser cualitativas (como alergia), o cuantitativa (que sólo requieren ajuste de la dosis).

1.10.1 Peso corporal. *Por la evidente variación de la concentración del fármaco.*

1.10.2 Edad. *Generalmente los niños son más susceptibles que los adultos y reaccionan en forma algo anormal, al igual que los ancianos, por su baja capacidad para inactivar o excretar los fármacos.*

1.10.3 Sexo. *Se piensa que las mujeres son más susceptibles a los fármacos (aunque esto puede ser debido en parte, al menos al tamaño). Se tendrá extremo cuidado durante el embarazo, del uso de sustancias que pueden dañar al útero o al feto y, por prudencia se evitará el uso de cualquier fármaco. - La inactivación de las enzimas microsomales hepáticas, en la biotransformación de los fármacos, es poco influida por el sexo.*

1.10.4 Vía de administración. *En la vía oral, la dosis es diferente que para la vía intramuscular y éstas a su vez, de otras vías. Se deberá ajustar la dosis según la vía que se use, tomando en consideración la variación de la absorción -- (1.4.5).*

1.10.5 Momento de la administración. La dosis deberá ajustarse cuando se use la vía oral, tomando en cuenta las comidas pues la absorción es más rápida generalmente con el estómago y porción superior del intestino, libres de alimentos. Los fármacos pueden inactivarse con los alimentos o ser irritantes.

1.10.6 Inactivación y excreción. La alteración de los órganos excretadores puede hacer variar la duración del efecto y sobrevenir los efectos de intoxicación.

1.10.7 Tolerancia. Generalmente existe hacia los barbitúricos, opiáceos y otros depresores y estimulantes del S.N.C.

Puede aparecer también tolerancia cruzada a sustancias farmacológicas afines, sobretudo si actúan en el mismo receptor (1.9.1). La aparición de microorganismos resistentes a la quimioterapia, aumenta cuando se aplica medicación intermitente y a dosis mínima (1.9.2), (2.1.8), --- (2.1.4).

1.10.8 Variaciones fisiológicas. Como son: Alteraciones del equilibrio agua-electrolitos, estado ácido-base, temperatura corporal, y otros factores fisiológicos más.

1.10.9 Estados patológicos. Algunas enfermedades modifi-

can los efectos de ciertos medicamentos: enfermedades hepáticas, pulmonares crónicas, hipertensión craneana, hipertiroiditis.

1.10.10 Medio. Principalmente aquellos fármacos que actúan sobre el comportamiento y ánimo, son susceptibles a los factores ambientales y a la escenografía del momento de la administración (depresores del S.N.C.).

1.10.11 Factores genéticos. Contribuyen a la variabilidad con modificaciones cuantitativas y cualitativas (los patrones enzimáticos, que son determinados genéticamente).

1.10.12 Interacción de los fármacos. Pueden ser alteradas la absorción, distribución, biotransformación y la excreción. Pueden además producirse otros efectos:

1.10.12.1 Heterérgicos. El efecto manifestado por uno, -- jelta en el espectro del otro.

1.10.12.2 Sinergismo. Cuando los medicamentos administrados juntos, presentan mayor efecto que el componente activo administrado solo.

1.10.12.3 Antagonismo. Cuando en la interacción, el componente activo presenta menor efecto.

1.10.12.4 Potenciación. Suele emplearse como sinónimo de

sinergismo, pero debe abandonarse por la connotación de superioridad clínica que ha adquirido.

El sinergismo y el antagonismo frecuentemente se presentan por alteraciones en la distribución, biotransformación o excreción del componente activo.

1.10.13 Dosificación en la medicación crónica. Pueden aparecer tolerancia o acumulación, por lo que las dosis se ajustarán, tomando en cuenta estos factores.

1.10.14 Toxicidad (1.9.2).

1.10.14.1 Hipersensibilidad. (Alergia por medicamentos). Se presenta cada vez con mayor frecuencia e intensidad y las reacciones cutáneas varían de erupción leve a dermatitis exfoliativa; las vasculares de urticaria aguda y angioedema hasta artritis intensa con degeneración localizada en la tónica media. La fiebre por medicamentos se asemeja mucho a la enfermedad del suero (fiebre, leucocitosis, artralgia y reacciones cutáneas). La rinitis, el asma y el choque anafilático, al igual que los daños hepatocelulares, ictericia colestática, necrosis tubular renal, depresión de las funciones hematopoyéticas, fotosensibilidad y varios más, son reacciones producidas por la alergia medicamentosa.

1.10.14.2 Discrasias sanguíneas. Que pueden ser mortales - como: leucopenia, granulocitopenia, anemia aplásica y hemolítica, trombocitopenia y en ocasiones, efectos en los factores de la coagulación (citopenias), muchas de las cuales son causadas por la acción directa sobre la médula ósea.

La base común de la anemia hemolítica por fármacos, es la deficiencia hereditaria de la deshidrogenasa de la glucosa 6-fosfato de los eritrocitos.

1.10.14.3 Hepato y nefrotoxicidad. La lesión en estos órganos es común, pues los fármacos se concentran en ellos. -- Las lesiones glomérulo-tubulares, es un efecto tóxico en varios antibióticos y la precipitación intrarrenal de las sulfonamidas menos solubles, causa daño renal por precipitarse, formando cristales obstructivos, pudiendo producirse hematuria, oliguria o anuria mortal.

1.10.14.4 Efectos teratógenos. Puede presentarse una influencia adversa en el desarrollo del feto (el triste recuerdo de la talidomina), por lo que se evitará la administración de cualquier medicamento durante el embarazo, (1.10.3) especialmente durante el primer trimestre del embarazo. Tampoco se administrarán medicamentos sin seguridad comprobada en mujeres en edad prolija, ya que el difícil diagnóstico del embarazo en su primera etapa, encontrará al feto muy susceptible.

2. ANTIBIOTICOS

2.1 Consideraciones Generales.

2.1.1 Historia. Pasteur y Joulat, fueron los primeros investigadores en reconocer la potencialidad clínica de los microorganismos, como agentes terapéuticos (Antibiosis).

La época moderna de la Quimioterapia, comienza en 1936, con el uso clínico de la sulfonamida.

La edad de oro de la Terapéutica Antimicrobiana, comienza en 1941, con la producción en masa de la penicilina, descubierta por Fleming, en 1928.

Los antibióticos, son sustancias químicas, producidas por microorganismos de diversas especies, que reprimen o destruyen la proliferación de otros microorganismos. Actualmente, se conocen centenares de éstos y, más de cuarenta son útiles en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

2.1.2 Características para el antibiótico IDEAL.

A través del tiempo, diversas características, cualidades y carencias, de los antibióticos, han motivado la selección de la siguiente lista de las cualidades ideales para un agente antimicrobiano:

1. *Actividad antimicrobiana selectiva y eficaz, preferentemente contra un gran número de microorganismos.*
2. *Acción bactericida, mejor que bacteriostática.*
3. *No provocar resistencia bacteriana.*
4. *Índice terapéutico (1.9.2) satisfactorio, en casos agudos o crónicos.*
5. *Las grandes dosis, aplicadas por períodos prolongados, no provocarán efectos secundarios importantes.*
6. *No actuará como agente sensibilizante, ni alterará órganos o funciones vitales.*
7. *No reducir su eficacia por la acción de líquidos orgánicos, exudados, proteínas plasmáticas y enzimas tisulares.*
8. *Ser soluble en agua y estable a temperatura ambiente, tanto en estado seco como en solución.*
9. *La absorción, distribución, destino y excreción, per-*

24.

mitirán alcanzar y mantener niveles bactericidas en sangre, tejidos, y líquidos orgánicos, sin provocar lesiones renales.

10. *Podrá elaborarse en cantidades y a costo razonable y suficiente.*

11. *Será efectivo por todas las vías de administración.*

2.1.3 Clasificación. Existen varias clasificaciones, las principales son:

2.1.3.1 Por su mecanismo de acción.

2.1.3.1.1 Acción sobre la membrana bacteriana. Como la Pn, Cefalotina (Cp), Ciclocerina (Cc), Vancomicina (Vc), Ristocetina (Rc), Bacitracina (Bc).

2.1.3.1.2 Con efecto detergente en la membrana celular: Polimixina (Pmx), Colistina (Cl), Novobiocina (Nb), y los antifúngos poliénicos: nistatina y anfotericina.

2.1.3.1.3 Alterando el mecanismo molecular de replicación, transferencia de información y síntesis de proteínas, por acción sobre los ribosomas: Cloramfenicol (Cm), Tetraciclinas (Tc), Kanamicina (Km), Neomicina (Nm), Gentamicina (Gm) Paromomicina (Prm), Estreptomicina (Sm), y los macrólidos con grupo lactona: Eritromicina (Em) y Oleandomicina (Om).

2.1.3.1.4 Alterando el metabolismo de los ácidos nucleicos: Griseofulvina.

2.1.3.1.5 Alterando el metabolismo intermedio: Sulfonamidas y agentes tuberculostáticos (isoniacina, ácido paraaminosalicílico y etambutol).

Algunos fármacos tienen más de un sitio de ac-

ción, pero se les ha agrupado tomando en cuenta el más importante.

2.1.3.2 Por su eficacia clínica:

2.1.3.2.1 De estrecho o reducido espectro. Según sea su actividad, sobre un número relativamente pequeño de especies. Son predominantemente bactericidas.

2.1.3.2.2 De amplio espectro. Si poseen actividad sobre un gran número de especies. Son predominantemente bacteriostáticos.

La sensibilidad bacteriana a los diversos antibióticos, puede ser determinada, aunque de manera imprecisa, por medio de un antibiograma, pero existen variaciones por el pH, volumen del inóculo, espesor del agar, temperatura, cantidad del medicamento presente y capacidad de éste para disolverse en el medio.

2.1.4 RESISTENCIA MICROBIANA A LOS ANTIBIOTICOS.

2.1.4.1 Mutación. En algunas especies, se producen espontáneamente por procesos desconocidos. Durante el tratamiento, se multiplican selectivamente, estos mutantes resistentes:

2.1.4.1.1 Por restricción de la absorción del antibiótico por la célula bacteriana.

2.1.4.1.2 Por la elaboración de enzimas específicas inactivantes, que son constitutivas del mutante.

2.1.4.1.3 Por la alteración o desaparición del enlace del -- compuesto en el orgánulo receptor (generalmente los ribosomas).

2.1.4.2 Transducción. Por intermedio de un bacteriófago -- que transfiere la resistencia a un microorganismo susceptible. Un fragmento de ADN, con el gen de resistencia, se envuelve en la cubierta del fago y pasa de la bacteria resistente a una bacteria susceptible, volviéndose ésta resistente.

2.1.4.3 Transformación. Cuando la célula bacteriana, incorpora uno o más genes de otra bacteria.

2.1.4.4 Conjugación. La resistencia de un microorganismo pasa a otro por factores de resistencia (R) y factores de -- transferencia de resistencia (FTR).

Hasta ahora sólo los microorganismos gramnegativos (gram) se han hecho resistentes por este mecanismo. Los factores R, son citoplasmáticos e independientes de los cromosomas de la bacteria huésped (por lo que no se deben a recombinación sexual). El paso de factores R es frecuente en el intestino. El FTR, comprende generalmente a más de un medicamento simultáneamente: Pn, Sm, Sulfas, Tc, Cm, - Km y Nm. (2.1.3).

2.1.5 COMBINACIONES DE ANTIBIOTICOS.

Dowling en 1957 (cit. L. Weinstein), apunta que existe poca relación entre las pruebas in vitro y los resultados clínicos y que pocas veces, la combinación pudo demostrar superioridad sobre un agente solo.

La base propuesta por Jawetz y col. (cit. por L. Weinstein) en 1951, para predecir el efecto antimicrobiano en las combinaciones, es que un antibiótico que es bactericida, con otro igual, suele producir un efecto supraaditivo y no antagonista. Un compuesto bacteriostático con uno bactericida, tienden a disminuir su actividad y dos bacteriostáticos no resultan inhibitorios.

Aunque los principios son explicables in vitro, presentan excepciones clínicas. Chang y Weinstein (cit. L. Weinstein) en 1966, proponen como criterio del mecanismo de acción de los fármacos lo siguiente:

2.1.5.1 Si al que inhibe la síntesis de la membrana celular se le añade otro que reprima la síntesis de las proteínas, -- aquel se inhibe.

2.1.5.2 Si al que inhibe la síntesis de la membrana celular se le añade otro que actúe en forma similar o altere la mem-

brana, no se pierde actividad (2.1.3).

Tenemos entonces la siguiente división en dos grupos:

1. *Pn, Sm, Km, Prm, Bc, Nm, Lincomicina (Lc), - Cl, Tirotricina (Tt), Rifampina (Rfm).*
2. *Tc, Cm, Em, Om, Troleandomicina (Tm), Nb y Sulfas (aunque éstas no son antibióticos).*

FALTA

LA PAG.

31

2.1.6 PROFILAXIA DE LAS INFECCIONES.

Los antibióticos son usados con diversos fines preventivos que se pueden agrupar de la siguiente manera:

1. *Para proteger contra la invasión de microorganismos por diversas exposiciones.*
2. *Para prevenir infecciones bacilares, en enfermedades agudas o crónicas (muchas veces, provocadas por virus, por lo que no hay respuesta a este tratamiento).*
3. *Para inhibir la propagación de una infección localizada, como lesiones cardiacas, reumáticas y -- preexodónticas.*
4. *Para prevenir la infección general en casos de - traumatismo quirúrgico o accidental.*

Como se observa, tales métodos no siempre logran cumplir su fin. Por lo general los antibióticos son útiles para:

1. *Prevenir la implantación o lograr la erradicación de los microorganismos, inmediatamente o poco después de su fijación.*

2. *Son inútiles, si se les emplea para prevenir la infección o colonización de todos y cada uno de los microorganismos del medio.*

2.1.7 REACCIONES.

2.1.7.1 Hipersensibilidad. Tales reacciones varían de erupción cutánea, hasta la anafilaxia mortal (1.10.14.1). Los enfermos que padecieron anafilaxia, dermatitis exfoliativa, angioedema, depresión de la médula ósea u otras alteraciones graves, nunca deberán ser tratados nuevamente con el antibiótico que la(s) provocó (s).

2.1.7.2 Alteraciones biológicas en el huésped.

2.1.7.2.1 Modificación de la flora microbiana propia.

2.1.7.2.2 Sobreinfección. En ella intervienen factores como: edad (niños menores de tres años), enfermedad aguda o crónica, amplitud del espectro del medicamento o la mezcla de éstos (a mayor amplitud, mayor peligro).

2.1.7.3 Procedimientos en los casos de reacciones alérgicas (ADT, ADA; cit. Bazerque).

1. Si la reacción alérgica es retardada y limitada a piel (urticaria, erupciones cutáneas o edema angio-neurótico), se prescribe un antihistamínico.
2. Para las lesiones graves y prolongadas, se remitirá el caso a un alergólogo.
3. En reacciones graves, con participación bronquial

(congestión respiratoria y edema):

- a) *Se colocará al paciente boca arriba.*
- b) *Se abrirá el canal respiratorio.*
- c) *De ser posible, se administrará oxígeno y se restablecerá y mantendrá la respiración y la circulación. Se tratará de pedir ayuda.*
- d) *Se inyectará 0.5 ml. de adrenalina al 1:1000, intramuscularmente o en la masa ventral de la lengua.*

4. *Si en la reacción grave, hay participación del sistema circulatorio (palidez, pulso débil y rápido, descenso de la presión arterial):*

Se completará del uno al cuatro y se continuará:

- a) *Se mantendrá la presión arterial con una droga presora (2 ml de fenilefrina al 1:500, intravenosa o en la masa ventral de la lengua).*

5. *Se mantendrá o restablecerá la respiración y la circulación de ser necesario (masaje cardíaco).*

2.1.7.3.1 Depresión brusca de la respiración y circulación.

(Respuesta anafilactoide). Se presenta en los primeros minutos después de la administración y puede ser fatal. En estos casos se recomienda:

1. *Completar del uno al cinco, inyectando la adrenalina muy lentamente.*

Los antihistamínicos alivian algo el prurito de las erupciones cutáneas, pero carecen de efecto en otras manifestaciones de hipersensibilidad (1.10.14.1) (1.9.2). En caso de gravedad, los corticoesteroides pueden ser de provecho, pero deben ser evitados en los casos en que aún existan infecciones activas.

2.1.7.4 Factores propios del huésped que determinan la reacción a los agentes antimicrobianos (1.10).

2.1.7.4.1 Edad. *La posología suele calcularse por peso y superficie corporal; pero aquellos que son excretados inalterados en la orina, son influidos por el estado de la función renal. La función renal es poco vigorosa en los recién nacidos (especialmente en prematuros) y en ancianos. La madurez renal se alcanza al año de edad y declina a partir de los cincuenta años, por lo que las dosis deben reducirse. La secreción de ácido láctico en el primer mes y en la senectud, está disminuida. Las dosis de Pn por vía bucal, pueden producir niveles mayores en sangre de lo esperado.*

El hígado del recién nacido, no contiene su-

ficiente transferasa de glucoronilo, la enzima que inactiva al cloramfenicol por conjugación con la uridina difosfato (UDP), pudiendo producirse la muerte por su excesiva concentración.

2.1.7.4.2 Embarazo. (1.10.3) (1.5.1.7) (1.10.14.4). *La mayoría de los medicamentos atraviesan la barrera placentaria, por lo que entrañan gran riesgo para el producto. Si la embarazada padece pielonefritis y se administran Tc (especialmente más de 2 g. por vía intravenosa) puede sufrir toxicidad hepática mortal. Las Tc en la segunda mitad del embarazo (período en que se forma la corona dental), dañan los dientes. Se han observado pancreatitis en mujeres gestantes, por 1-2 g de Tc parenteral diaria. La estreptomycinina puede producir pérdida de audición en el embrión. Las sulfonamidas e isoniazina, producen lesiones en el feto.*

2.1.7.4.3 Factores genéticos. (1.10.11). *La deficiencia de deshidrogenasa de la glucosa 6- fosfato puede provocar con la administración de algunos antibióticos, hemólisis aguda y producirse anemia hemolítica, al igual que a los que padecen hemoglobina Zurich o hemoglobina H (1.10.14.2).*

2.1.7.4.4 Enfermedad concurrente. *La PnG por vía intramuscular, se absorbe menos en diabéticos. Los pacientes con*

anemia perniciosa o con anemia por deficiencia de hierro, la administración de Cm puede provocar la baja en su tratamiento con cianobalamina de hierro.

2.1.7.4.5 Alergia atópica. Las personas que sufrieron alergia atópica, son propensas a contraer hipersensibilidad, aún sin previa exposición a éstos (1.9.2) (1.10.14.1) (2.1.7.1).

2.1.7.4.6 Transtornos del SN. Cuando existe enfermedades del SN localizada o difusa, los pacientes son propensos a los ataques, cuando son tratados con dosis de 40-80 millones de unidades diarias de PnG administrada en forma de goteo. La penetración de la Cm se dificulta en el hidrocéfalo. La Sm, Km, Nm, Pmx, Cl, pueden causar paro respiratorio periférico, en pacientes anestesiados, especialmente si se ha administrado un agente bloqueador (succilcolina) y con mayor frecuencia en pacientes con miastenia grave o insuficiencia renal.

2.7.1.4.7 Flora microbiana indígena. Generalmente la sobreinfección es producida por la proliferación de microorganismos de la flora normal del intestino de las vías respiratorias altas.

2.7.1.4.8 Función hepática. Los medicamentos inactivados,

metabolizados o concentrados en el hígado, pueden causar - respuestas anormales en personas con función hepática alterada. Las Pn que se concentran en el hígado (Meticilina, Ampicilina, Nafcilina), pueden faltar o reducirse en bilis, en presencia de enfermedad hepática.

2.1.7.5 Función renal. Es un factor muy importante en la respuesta a los antimicrobianos. La Pn, Sm, Cf, Km, Vc, Pmx, se excretan casi totalmente por los riñones. Las Tc, en diversos grados (según el tipo de Tc). Las cantidades de Em y Lc son pequeñas en la orina. La PnG potásica (PnGK), se emplea con cuidado si existe hiperpotasemia. También deberá tomarse en cuenta el peligro de acumulación en pacientes de edad avanzada o con enfermedad renal ---- (2.1.7.4.1).

2.1.7.6 Mecanismos de defensa del huésped. Posiblemente éste sea el factor más importante dentro de este tema. La insuficiencia de tipo, cantidad y calidad de inmunoglobulinas, la hipersensibilidad tardía alterada y la fagocitosis ineficiente (enfermedad de Hodgkin), linfoma, varios tipos de cáncer, uremia, vasculitis, enfermedad granulomatosa de la infancia y algunos medicamentos (agentes citotóxicos, antimetabolitos,

*corticosteroides, aún los usados para evitar rechazos en los -
transplantes), pueden dificultar la respuesta inmunosupresiva.*

*Las Tc, Cm y sulfas, por su definición ---
(2.1.3.2.2), no erradican totalmente los microorganismos --
susceptibles, pero pueden lograr "curas" (aparentes) y aún no
presentarse recidivas. En tales casos, esto prueba la existen-
cia de defensas reales del paciente, que obran sobre el agente
causal y, finalmente acaban con la infección (2.1.2).*

2.1.8 Fracasos en la terapéutica antimicrobiana.

1. *Tratamiento de infecciones no tratables: virus, microorganismos resistentes o no susceptibles.*
2. *Tratamiento de fiebre de origen indeterminado: linfomas, tuberculosis (generalmente de tipo diseminado), trastornos metabólicos, padecimientos no infecciosos, etc.*
3. *Dosis inadecuadas: a) Excesivas (sólo la Pn no es tóxica).*

b) Subóptimas

4. *Duración incorrecta del tratamiento.*
5. *Omisión de interrumpir el tratamiento en caso de reacción grave.*
6. *Supresión del drenaje quirúrgico: exudado purulento, tejido necrótico o avascular (los abscesos poseen una gruesa capa avascular, por lo que deben ser drenados).*
7. *Defensas orgánicas defectuosas: para eliminar las bacterias persistentes (anticuerpos-fagocitosis) vejez, diabetes, alcoholismo, uso de corticosteroides, drogas citotóxicas e inmunosupresivas (2.1.7.4).*

2.1.9 Otros factores que dificultan la acción de los antibióticos.

1. *Alteración del estado metabólico de los microorganismos (bacterias en la fase logarítmica y no en la fase activa de proliferación).*
2. *Procesos patológicos o fisiológicos (acidez o alcalinidad, por la disociación iónica).*
3. *Algunas barreras: la hematoencefálica (1.5.1.6).*

3. PENICILINA.

Penicilina es el nombre genérico de un grupo de sustancias naturales o semisintéticas, de carácter antibiótico (2.1.1).

3.1 FUENTE.

*La fuente original de la Pn, fue el *Penicillium Notatum*; actualmente se obtiene del *Penicillium Chrysogenum* Thom, NRRL 1951.B 25, de alto rendimiento penicilínico, en cultivos de líquido de maceración de maíz (subproducto de esta industria).*

Su estructura básica de un anillo tiazolidínico, unido a un anillo beta-lactama, con una cadena lateral R, la cual determina muchas de las propiedades antibacterianas y farmacológicas del tipo particular de la penicilina.

Su hidrólisis, da tres compuestos:

- 1. Aminoácido tiólico (penicilamina).*
- 2. Aminoacetaldehído acilado (peniloaldehído).*
- 3. Bióxido de carbono (una molécula)*

3.2 POTENCIA

Se expresa en peso de la sustancia pura o en actividad antibacteriana específica, referida a un patrón normal de actividad.

La Conferencia Internacional para la normalización de la Penicilina (Londres, 1944), adoptó como unidad internacional de Pn, a la actividad específica contenida en 0.6 microgramos del patrón específico (PnG Na cristalizada). -- Así un miligramo de PnG Na pura, equivale a 1,667 unidades (U.I.). Esta equivale aproximadamente a las unidades originales: Oxford o Florey (director del grupo de investigadores de dicha Universidad).

Las diferencias en los pesos moleculares de las sustancias, dan diferentes valores a las unidades, por lo que sólo en la PnG se utilizan las U.I. (los preparados comerciales contienen por lo menos 1,500 U.x mg). Las demás son manufacturadas, recetadas y expeditas en base al peso.

3.3 FACTORES QUE INFLUYEN EN SU ACTIVIDAD MICROBIANA.

La estabilidad del antibiótico, que depende del pH, influye en la potencia del antibiótico. Las variaciones en la composición del medio de cultivo, influyen poco en su potencia. Un estado febril (por el ligero aumento de la temperatura), acrecienta el efecto de la Pn sobre varios microorganismos. La mayoría de los componentes de los tejidos no estorban en grado notable, la acción antibacteriana de la Pn, cuya actividad no es inhibida por sangre, pus o detrito autolisado de los tejidos.

La edad de la infección y su densidad en población, influyen en la actividad de la Pn, que es varias veces -- (100-1000) más potente contra pequeños inóculos bacterianos que frente a cantidades masivas.

3.4 ACCION BACTERICIDA DE LAS Pn.

Los microorganismos sensibles no sólo son inhibidos de proliferar, sino también muertos en concentraciones suficientes de este fármaco. El resultado óptimo se logrará cuando la colonia invasora, se encuentre en la fase logarítmica de proliferación. La acción bactericida es un lento proceso que dura muchas horas y presenta un índice constante de progreso. El aumento de la concentración (aún múltiplos), no acelera la muerte de las bacterias.

3.5 CORRELACION DE LA EFECTIVIDAD "IN VITRO" E "IN VIVO".

La mayor concentración necesaria in vivo que in vitro, se explica por el hecho de que las Pn se unen en grado variable a la albúmina del plasma y por la dificultad de difusión en las áreas de infección, especialmente en presencia de fibrina.

3.6 DEFENSAS DEL HUESPED.

Tienen gran importancia en la eliminación final de las bacterias dañadas por la Pn (2.1.7.6), pues las hace más susceptibles a la disrupción y muerte.

3.7 EFECTO DE LA Pn EN LA PRODUCCION DE ANTICUERPOS.

La PnG, no interfiere en la producción de anticuerpos y agutininas en ratones con neumonía por neumococos. Con frecuencia, la administración de antibióticos en infección tempranas por estreptococos, impide la formación de anticuerpos específicos y de M-nucleoproteína tipo específico (un anticuerpo específico), así como también reduce la frecuencia e intensidad de la antiestreptolisina y antiestreptocinasa, en pacientes con escarlatina.

3.8 MECANISMO DE ACCION.

La Pn, daña la pared celular, haciéndola a la célula osmóticamente susceptible: la presión osmótica es tal, que penetra líquido hasta que ésta estalla (lisis). A veces en condiciones favorables de osmolaridad, la bacteria puede sobrevivir y tomar la forma de protoplasto (que carece de pared celular y por lo tanto no son susceptibles, pero pueden formar nuevamente su pared celular, al igual que sus descendientes y, entonces volverán a ser susceptibles al antibiótico (estrepto y estafilococos). También pueden sobrevivir, en forma de esferoplastos o formas L (Instituto Lister), siendo su pared celular deficiente.

Park y Johnson (1949) y Park (1958; cit. -- por Weinstein), explicaron el mecanismo de acción primario de la Pn, como interferencia en la formación de pared celular, por inhibición de la síntesis de los mucopéptidos (nucleótido de Park, formado por ácido N-acetilmurámico, uridina difosfato y un pentapéptido (cinco aminoácidos). Actualmente se piensa que, la inhibición del mucopéptido, se debe a la semejanza estructural entre la Pn con la acil-D-alanil-D-alanina, que finalmente bloqueará la formación de la pared celular. Esto explicará la acción selectiva del antibiótico, pues la pared

celular, es componente singular de las bacterias y no existe - en células humanas o animales. También explica la falta de toxicidad del antibiótico, aún en grandes dosis.

Aunque las bacterias gram-son en general - menos sensibles que las gram+, varias especies de aquellas, dejan de multiplicarse a dosis medianas o altas de Pn. La pared celular de los gram- es más compleja, pero Lederberg (1956) y Lederberg y St. Clair (1958), demostraron que la -- exposición de gram- a la Pn, daba la aparición de microorganismos privados de la pared celular (P.P.C).

Otros medicamentos, también inhiben la síntesis de la pared celular, aunque no es su único mecanismo de acción: Bc, Vc, Rc, Nb, Cc (2.1.3).

3.9 RESISTENCIA.

La base principal de la resistencia, natural o adquirida (in vivo), es la producción de penicilasa (beta lactamasa), descrita por Chain y Abraham en 1940.

La resistencia cae en diversas categorías:

1. *Por la producción de dicha enzima (STAPH y coliformes). En estos organismos con tal rasgo genético, todas las Pn inducen la formación de tal enzima e incluso algunas Pn "resistentes", estimulan su elaboración, pero no son hidrolizadas, sino que la unen a sí, protegiéndose de esta manera.*
2. *Por la producción de amidasa, enzima que separa la cadena lateral R- del grupo amigeno del ácido 6 - aminopenicilánico (3.1). Esta hidrólisis acaba con -- gran parte de su actividad (2.1.4.1).*
3. *La resistencia que, sin destruir el antibiótico, y de naturaleza desconocida, aunque se supone reside en los procesos de síntesis de mucopéptido. Este tipo de resistencia, indica una evolución muy lenta, por pasos, y tiene una importancia clínica muy limitada (gonococos).*
4. *Los microorganismos que no sintetizan activamente*

el mucopéptido (metabólicamente inactivos), que son fenotípicamente resistentes, pero genotípicamente son completamente susceptibles. Son las formas L o protoplastos (3.9).

5. Resistencia cruzada. Cuando algunas variantes microbianas, son resistentes a una droga y se seleccionan de la población -- por esta droga, pueden ser resistentes a otras drogas aunque no se hayan expuesto a éstas: la resistencia a una isoxazolil Pn genera resistencia a otras Pn y a las Cp.

La naturaleza de tal resistencia no se conoce y por lo general, sólo algunos microorganismos la poseen (Bacillus, E. Coli, E. Aerogenes, bacteroides, Proteus, Pseudomonas Aeruginosa, Mycobacterium Tuberculosis).

3.10 ABSORCION.

3.10.1 Vía oral. Aproximadamente un tercio de la PnG, es absorbida en el intestino y una pequeña parte en el estómago. El jugo gástrico, con pH de 2.0, destruye rápidamente el fármaco, por lo que se administra con el estómago vacío o con antiácidos (las penicilinas ácidas como la V, oxacilina, cloxacilina tienden a ser mejor absorbidas por ser resistentes a los ácidos). La aclorhidria (35% en mayores de 60 años) explica su mejor absorción el conducto digestivo. Su mayor absorción es en duodeno, alcanzando su máximo nivel en 30-60 min. Dos tercios o más, de la dosis ingerida, llegan al colon, donde es inactivada por las bacterias y una pequeña cantidad es excretada por las heces, por lo que la dosis, debe ser el cuádruple o el quíntuple de la dosis intramuscular, para iguales niveles sanguíneos. Los alimentos retardan su absorción entérica, quizás por absorberla éstos, por lo que se deberá administrar por lo menos 0.30 h. antes ó 2-3h después de los alimentos.

3.10.2 Inyección subcutánea o intramuscular. La velocidad de absorción de la PnG inyectada y la persistencia de su nivel sanguíneo, depende de muchos factores: dosis, vehículo (aceite

o agua), concentración, forma física, solubilidad del éster o sal de la PnG. Otros factores, especialmente la excreción renal, influyen en su nivel (1.8) (1.10) y duración en sangre. La eliminación renal de la PnG es tan rápida, que decae a la media de su valor en una hora (preparado acuoso). La rapidez de absorción de las sales solubles de la Pn, no muestra diferencias significativas entre la vía intramuscular y la subcutánea.

La concentración en pacientes ambulantes, dos horas después de la inyección, es aproximadamente el doble de las observadas en los encamados. Por eso se idearon medios para prolongar la persistencia del antibiótico en el cuerpo, reduciendo el número y frecuencia de las inyecciones, con los preparados de depósito, con los que basta una inyección diaria o - cada dos o tres días (PnG benzatínica y procaínica) (3.16.2).

También se utiliza una sustancia que bloquea parcialmente los túbulos renales: probenicida.

La inyección intramuscular y subcutánea sobre todo, pueden provocar dolor, induración y aún lesiones en nervios periféricos (trastornos motores y sensitivos) cuando la inyección se realiza cerca de ellos.

El dolor a las inyecciones es, en orden creciente: PnG Na, PnG K, PnG procaínica, PnG benzatínica y Pn

sintéticas.

*La vía intratecal, al actuar como irritante, puede producir lesiones y aún coma, con desarrollo de -
lesión meníngea.*

3.11 DISTRIBUCION.

Se difunde por todo el organismo, aún en bajas concentraciones, en los líquidos sinoviales, ocular, pericardial y algo más en el pleural. También se le encuentra en la pulpa dental, parodonto, tejido gingival y glándulas salivales, por las que también se redistribuye (1.8.3). En el cerebro, nervios, duramadre, médula ósea, músculo esquelético, miocardio, páncreas, glándulas suprarrenales y bazo, en pequeñas cantidades. Las mayores concentraciones se encuentran en sangre, hígado, bilis, piel y semen y en concentraciones altas, pasa también a los riñones. Una vez establecido el equilibrio de difusión entre plasma y los tejidos, la concentración en el plasma, es el cuádruple de la contenida en la totalidad de los tejidos.

3.11.1 LCR. En estado normal de las meninges, la Pn no penetra fácilmente el LCR (1.5.1.6). La fiebre favorece la penetración de la barrera hematoencefálica, posiblemente por la vasodilatación que aumenta la permeabilidad y por el aumento del gasto sanguíneo cerebral.

3.12 DESTINO.

La mayor parte de la PnG que no se excreta en forma biológicamente activa, es inactivada en los tejidos, aunque no se conoce ni el sitio ni el mecanismo de esta inactivación. En los casos de obstrucción renal completa, la permanencia de la Pn se prolonga y aumenta la eliminación extrarrenal (principalmente biliar). Más de 90% de Pn se encuentra en el plasma y menos del 10% en los eritrocitos. Todas las Pn se ligan a la albúmina de la sangre, en mayor o menor grado, por lo que se realizan ajustes a las dosis. Los grados aproximados en que se ligan son:

<i>Ampicilina</i>	<i>25%</i>
<i>Meticilina</i>	<i>38%</i>
<i>PnG</i>	<i>65%</i>
<i>Nafcilina</i>	<i>70%</i>
<i>Fenoximetil Pn</i>	<i>75%</i>
<i>Cloxacilina</i>	
<i>y</i>	<i>95%</i>
<i>Dicloxacilina</i>	

La escasez de proteínas de algunos líquidos corporales, explica la eficacia de la Pn para "limpiarlos", - aún en bajas concentraciones.

3.13 BIOTRANSFORMACION.

Parcialmente son metabolizadas en el hígado, si bien no se conocen sus metabolitos. Esta destrucción no es muy extensa y la mayor parte de la Pn, se excreta por los riñones.

3.14 EXCRECION.

De un 60-90% de una dosis intramuscular acuosa, se excreta por los riñones y la mayor parte de ésta, por secreción tubular (transporte activo 80%; (1.3.1) (1.8.1) y el resto por filtración glomerular. La excreción máxima en un varón adulto es de 3,000,000 U x h (1.8 g).

Un 20% de la dosis bucal, se excreta por la orina y, una vez atravesada la barrera de la mucosa intestinal, su destino y excreción son iguales a la sustancia inyectada.

Una pequeña cantidad se excreta por la leche y la saliva (1.8.3 ; 1.8.4) (3.11) pero en concentraciones menores que en el plasma. No es detectable ni en lágrimas ni en sudor.

*Varias sustancias, la más importante la --
PROBENICIDA, medicamento uricosúrico, se emplean para reducir la secreción tubular por competición, logrando aumentar*

su nivel sanguíneo de 3-5 veces. Se le emplea por ser más cómodo que una segunda administración (3.10.2).

3.15 PREPARADOS Y VIAS DE ADMINISTRACION.

Los nombres que se utilizan generalmente son los comerciales. Los nombres químicos aparecen entre paréntesis.

3.15.1 Penicilina G (bencilpenicilina), para uso parenteral, en solución acuosa. Para inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa e intrarraquídea. El disolvente puede ser agua destilada estéril, solución al 0.9% de NaCl o solución al 5% de dextrosa. Producen un rápido y alto nivel en sangre, pero su excreción también es muy rápida, por lo que las dosis se aumentan 3-6 veces, para mantener los niveles terapéuticos. Generalmente se usan las sales potásicas.

1. PnG K estéril

2. PnG K amortiguada para inyección (con 4.5% de citrato sódico).

3.15.2 Penicilina G para uso parenteral en forma de depósito (acción prolongada).

Los preparados de absorción lenta solo son usados para inyección I.M. profunda, formando en el seno del músculo un depósito que se absorbe en 12 h. o varios -

días. No se inyectará por otra vía ni en cavidades corporales (1.4.5). Los niveles son bajos en sangre, pero persisten por varios días y aún semanas, con lo que el traumatismo provocado por las administraciones parenterales, se reduce.

1. Suspensión estéril de PnG procainica.
2. Suspensión de PnG procainica estéril, con monoestearato de aluminio. El estearato la mantiene homogénea en el aceite, con lo que se retarda su absorción.
3. Suspensión estéril de PnG benzatínica. Que no contiene bases oleosas ni materiales extraños.

Los efectos anestésicos son semejantes entre sí (3.10.2). El nivel sanguíneo es bajo pero prolongado, como ejemplo:

Una dosis de 300,000 U. de PnG en solución acuosa o en monoestearato de aluminio alcanzan su concentración plasmática máxima en 1-3 h.: 1.5 U/ml, pero ésta disminuye gradualmente (0.2 U/ml en 24 h., 0.1 U/ml en 36 h. y 0.05 U/ml en 48 h. La misma dosis de Pn procainica en aceite con monoestearato de aluminio, produce una concentración plasmática máxima de 0.25 U/ml, 0.05 U/ml persisten por 96-120 h (la administración de dosis mayores, produce niveles

algo más altos por más días). La Pn benzatínica, se absorbe muy lentamente en los depósitos intramusculares, por lo que su efecto es el de más larga duración: 300,000 U pueden dar niveles muy bajos (0.05 U/ml) pero por una semana o más. El doble de esta dosis produce niveles algo más altos, pero por casi dos semanas.

Los intervalos entre las inyecciones y las dosis, se determinarán no sólo con estos datos, sino tomando en cuenta también, la naturaleza y gravedad de la infección y, la respuesta del paciente.

La combinación de preparados de PnG de depósito (procaínica o benzatínica), con sales solubles de Pn (PnG K), ha suscitado dudas de su efectividad, en razón de que las bacterias afectadas por la Pn de depósito no son destruidas con mayor rapidez por las altas concentraciones (pero breves) de la Pn acuosa y las bacterias que sólo pueden ser afectadas por las altas concentraciones, no son afectadas por los bajos aunque -- persistentes niveles de la Pn de depósito.

3.15.3 Penicilina G para la administración por vía bucal.

Con las ventajas de la sencillez de la administración y el evitar el traumatismo. Las reacciones de hipersens-

sibilidad, son menores que en la administración parenteral de la PnG (3.11.2). Se les puede añadir sustancias amortiguadoras del pH que aumentan la estabilidad del antibiótico, pero no es protección suficiente para la destrucción por el ácido estomacal. En Pediatría se usan sales secas que pueden mezclarse con saborizantes y amortiguadores para mezclar a la fórmula para el lactante

1. PnG K, tabletas
2. PnG K, tabletas para solución
3. PnG benzatínica, tabletas

3.16 PENICILINAS SEMISINTÉTICAS.

No sustituyen a la PnG cuando se requiere ésta en uso parenteral. Las penicilinas semisintéticas, son los congéneres obtenidos por incorporación de precursores específicos en los cultivos de moho o por modificación química de la PnG (excepto la adición de Na ó K) o del ácido 6 amonopencilánico (6-APA).

3.16.1 Penicilina V (Pn Fenoximetilica).

Obtenida en 1953, en más estable que la PnG en medio ácido, por lo que es mejor absorbida en el conducto digestivo (sólo se usa por vía oral). Sus propiedades antimicrobianas son parecidas a las de la PnG, aunque

es algo más activa contra estafilococos "resistentes", pero -
 menos contra gonococos. La sal potásica es algo mejor ab-
 sorbida que el ácido libre. Las dosis bucales equivalentes,
 dan un nivel sanguíneo 2-5 veces mayor que la PnG. Existen
 testimonios de su mayor absorción después de las comidas, -
 que con el estómago vacío (3.11.1). Su excreción es igual
 a la PnG.

1. PnV ó Pn Fenoximetilica potásica, comprimidos
2. PnV ó Pn Fenoximetilica potásica, gránulos para
 solución.
3. PnV ó Pn Fenoximetilica potásica, suspensión.

3.16.2 Meticilina (Dimetoxifenilpenicilina).

Muy resistente a la escición por la penici-
 lasa, aunque induce a su formación. Sólo se administra por
 vía parenteral (I. M. ó I. V.; su inyección es dolorosa; -----
 3.10.2), ya que es fácilmente destruída por el ácido estoma-
 cal y mal absorbida por el intestino. No se usa por goteo
 continuo porque pierde actividad por la degradación ácida o
 térmica.

Se emplea principalmente contra estafiloco-
 co dorado, productor de penicilasa, que no ceden al tratamien-
 to con PnG, y éstos adquieren resistencia a ella, por un me-

canismo no relacionado con la penicilasa (posiblemente una amilasa). Aunque este mecanismo no ha sido comprobado, no interviene una metilasa.

Es mucho menos potente que otras Pn, por lo que no tiene importancia clínica, pues basta con ajustar las dosis de los antibióticos.

Los microorganismos resistentes a este --- agente, suelen ser también resistentes a otras Pn, Sm, Km, Cm, Tc y con frecuencia a la Lc y cefalosporinas (en estos casos se ha propuesto el uso de la vancomicina ó cefalosporina y kanamicina. Por vía intramuscular la concentración se alcanza en 30-60 min. Se excreta inalterada en la orina, en proporción semejante a la PnG y el resto por la bilis hacia las heces (1. 8. 2; 2. 7. 1. 4. 8).

1. *Meticilina sódica, polvo.* La solución debe ser reciente y sin la adición de otro antibiótico, ya que se inactiva con Sm, Nm, Km y puede ser antagónica de la Em.

Como su inyección es dolorosa, no se le usa en tratamientos prolongados.

3. 17 ISOXAZOLILPENICILINAS (origen semisintético).

3. 17. 1 Oxacilina (5 metil-3 fenil-4 isaxozalilpenicilina).

Es relativamente estable en medio ácido y muy resistente a la escisión por la penicilasa. Puede usarse por vía oral (aunque puede producir náusea, diarrea y anorexia), aunque existe variabilidad en la absorción intestinal, por lo que no sustituye a los agentes antiestafilocócicos en estas infecciones. Los estafilococos productores de penicilasa, son 4-5 veces más susceptibles a la oxacilina que -- a la meticilina, pero su capacidad bactericida es casi igual y su resistencia a la penicilasa es algo menor e induce a su producción en mayor proporción que ésta. Generalmente los estafilococos resistentes a la meticilina, lo son también a la oxacilina. Su absorción es más rápida con el estómago vacío. Es secretada por los riñones, más lentamente que la penicilina.

1. Oxacilina Na, cápsulas (2-4 g por día, en cuatro - tomas)
2. Solución de oxacilina Na (para ingestión, que se disuelve en agua).
3. Oxacilina Na, para inyección (dosis recomendada: -- 2-12 g. diarios, I.M., I.V., en dosis alternas, a in-

tervalos de 4-6 h.)

3. 17.2 Cloxacilina (5 metil-3 o-clorofenil-4 isoxazolilPn).

Congénere de la anterior, es relativamente estable en medio ácido. También es resistente a la penicilasa y activa contra el estafilococo productor, aunque menos que la PnG. Varias familias de enterobacterias son resistentes. La inyección intramuscular logra niveles del doble a iguales dosis por vía oral. El nivel máximo por vía oral, se alcanza en 30-60 min. El 20% de ella se excreta por la orina en 6h y aún más parenteralmente.

1. Cloxacilina sódica, cápsulas.

2. Solución, para ingestión.

La dosis recomendada es de 250-500 mg. cada 6 h., según el grado de la infección.

3. 17.3 Dicloxacilina (5 metil-2, 6-diclorofenil-4-isoxazolilPn).

Similares propiedades de resistencia a la penicilasa y estabilidad en ácido, aunque más activa contra *Staph. aureus*, posiblemente por su mayor absorción y lenta excreción. No posee acción contra bacilos gram-. Su nivel máximo por la vía oral, se alcanza en 30 min. y presenta acumulación al cabo de una semana. Un 40% se excreta en la orina en las 6 h siguientes.

Dicloxacilina Na, cápsulas y suspensión.

La dosis usual es de 250 mg. o más, cada 6 h.

3.18 PENICILINAS SEMISINTÉTICAS (continuación).

3.18.1 Nafcilina (6-(2-etoxi-1)-naftanidoPn).

Muy eficaz contra Staph. aureus (más que la meticilina y la PnG, aunque no tanto como ésta contra estafilococos susceptibles. La eficacia antibacteriana no es influida (al igual que otras penicilinas semisintéticas), por el sitio del inóculo. Es inactivada en grado variable por el ácido del estómago y por consiguiente su absorción es irregular (3.10.1). Su nivel máximo se alcanza en 30-60 min. después de la ingestión y equivale a dos tercios o más de una dosis equivalente de meticilina. Un 10% de la dosis oral aparece en la orina. Su excreción renal es lenta y su mejor vía de eliminación es la biliar; en dosis intravenosa, llega al duodeno - el 90% de ella, por lo que se explica su persistencia en el cuerpo (1.8.4).

1. *Nafcilina Na, cápsulas, solución para vía oral.*

2. *Nafcilina Na, ampollitas de solución estéril.*

La vía oral no es confiable para infecciones por Staph. aureus. La dosis recomendada es 2-12 g/día, I.M., I.V. en dosis alternas cada 4-6 h.

3.18.2 Ampicilina (alfa-aminobencilPn).

Difiere de sus congéneres penicilínicos por su espectro ampliado. Reprime la proliferación de bacterias gram+ y gram-. Su mejor uso es en asociación con la estreptomicina. Existe tendencia a crear resistencia y es muy vulnerable a la penicilasa. Es estable en el medio ácido y bien absorbida en el conducto digestivo (aunque menos que la PnG; se prefiere el estómago vacío). Un 25% de la dosis bucal y 70% de la dosis parenteral, se eliminan por los riñones. Aparece en forma activa en la bilis y completa la circulación enterohepática. También puede excretarse en el esputo de los pacientes con lesión en el árbol bronquial. Se necesitará ajustar la dosis en presencia de enfermedad renal.

1. *Ampicilina, cápsulas, suspensión para ingestión.*
2. *Ampicilina, sal sódica para inyección.*

La dosis se ajusta según el tipo y gravedad de la infección. En adultos para casos leves, 2-4 g/día, en cuatro tomas. En casos graves se prefiere la vía parenteral, 4-8 g. diarios. Las soluciones deben ser preparadas en el momento e inyectarse sin demora.

3.19 OTROS COMPUESTOS SEMISINTETICOS.

Muchos compuestos, aún se encuentran en periodo de investigación clínica y otros no han demostrado superioridad notable a otros compuestos ya existentes.

3.19.1 Amoxicilina.

Congénere de la ampicilina, es más estable en el medio ácido que ésta, por lo que es mejor absorbida en el estómago e intestino (tal vez por esto se puedan explicar las frecuentes diarreas con su uso), y menos afectada por los alimentos, por lo que puede usarse por vía oral. De espectro semejante a la ampicilina, aunque menos eficaz contra la shigelosis. Un 60% se elimina en forma activa en la orina.

1. Amoxicilina, cápsulas, suspensión para vía oral, y gotas pediátricas.

La dosis recomendada es 250-500 mg/día en tres tomas.

3.19.2 Metampicilina.

De espectro semejante a la ampicilina pero resistente a la penicilasa, es estable en medio ácido y alcanza su nivel máximo en 2 h (vía oral). La unión con las

proteínas es menor del 10% y cumple con la circulación enterohepática, por lo que su permanencia es mayor. Su eliminación es renal y la efectividad y efectos colaterales son iguales a la ampicilina.

3.19.3 Hetacilina.

Su absorción intestinal es incompleta y se transforma en ampicilina en el organismo, por lo que su espectro es igual, aunque sólo con un 25-50% de su potencia contra gram+. Su eficacia inhibitoria contra gram- es similar a la del Cm y Tc. Su nivel máximo después de su ingestión, se alcanza a las 2 h. y es menor que el de la ampicilina, pero de mayor duración. La ingestión previa de alimentos, reduce su valor. La depuración renal, es similar a la ampicilina, pero en menor proporción. Las dosis deben ser iguales a la ampicilina.

1. *Hetacilina, cápsulas, suspensión oral y gotas pediátricas.*

3.19.4 Carbencilina.

Con acción bactericida contra gram-, pero es susceptible a la penicilasa. Se han observado aumentos rápidos en la resistencia, por factores R (2.1.4.4) en ----

Pseudomonas (contra las que con mayor frecuencia se le emplea en sus infecciones, al igual que *Proteus* cuando éstos son resistentes a la ampicilina. Su acción contra gram+ es menor que el de ésta y no se absorbe en el conducto digestivo. El nivel máximo de 1 g. de carbenicilina, se alcanza en --- 30-120 min. El nivel por vía I.V. es el cuádruple del de la vía I.M., aunque declina con rapidez. Un 80% es excretado por la orina y de éste un 75% en las primeras 4 h. (persiste en pacientes con insuficiencia renal). Su actividad es de 12 h. Se han empleado dosis de hasta 300 mg./kg. en adultos. Se reportaron superinfecciones por *Klebsiella* y *Mina*.

Deben usarse grandes dosis para evitar el desarrollo de resistencia bacteriana (en infecciones graves --- 25-30 g./día).

1. Carbenicilina, sal disódica

3.19.5 Indanilcarbenicilina.

Congénera de la anterior, es resistente al medio ácido, por lo que se puede usar por vía oral. Se convierte rápidamente en carbenicilina, por lo que su espectro y el desarrollo de resistencia bacteriana son iguales. Se le emplea en infecciones de vías urinarias, por su rápida eliminación renal.

1. *Indanilcarbencilina Na, tabletas.*

3.19.6 *Pivampicilina.*

Congénere de la ampicilina, sólo se activa al convertirse en ampicilina en el organismo. No existen indicios de que su empleo pueda reportar ventajas.

3.20 REACCIONES SECUNDARIAS Y TOXICAS.

Como cualquier otro producto antimicrobiano, tienen efectos aversos por cualquier vía y en la mayoría de los tejidos, separada o difusamente. Son sin embargo los medicamentos menos tóxicos de todos y los efectos no deseados varían según el preparado y la vía de administración.

Por vía parenteral, la Pn procaínica tiene la más alta frecuencia de reacciones adversas con un 5%; la PnG acuosa con 2-2.5%; la Pn benzatínica con 0.3%, al igual que los compuestos por vía oral. Generalmente la -- vía oral presenta menos riesgos que la parenteral, aunque la muerte sobreviene generalmente por la administración -- oral.

Actualmente existe un producto, la penicilasa para inyección I.M. (Neutrapen), para intentar reducir la concentración plasmática de la Pn cuando se han presentado reacciones alérgicas, pero se pueden producir reacciones alérgicas a la propia penicilasa. Los medicamentos con dos sustancias antimicrobianas deben ser rechazados, dado que la relación fija entre las dosis, no permite considerar la sensibilidad especial del germen en cuestión e incrementa el peligro de efectos colaterales tóxicos.

La frecuencia de sobreinfección varía en todas. La Pn no produce efectos en el corazón, presión arterial, respiración, útero o intestino. Su inyección puede ir acompañada de dolor, induración y aún neuritis periférica (por mala técnica al inyectarse) (3.10.2). La sobreinfección por gram-, pocas veces es problema.

3.20.1 Reacciones por hipersensibilidad.

Es el mecanismo más común de los efectos aviosos de cualquier Pn y su frecuencia varía entre el -- 0.7-10% según el país, sin existir pruebas de que esta cifra tienda a aumentar. La mortalidad en estos casos es apenas del 0.01%.

3.20.1.1 Mecanismo.

Se ha pensado que las impurezas proteínicas de alto peso molecular contaminantes del 6-APA, usado en la síntesis de las Pn semisintéticas (3.16), podría ser la causa de la hipersensibilidad, ya que forman soluciones -- que se unen a las proteínas del organismo produciendo antígenos sensibilizantes como haptenos, que a su vez tienden a unirse y formar polímeros.

La alergia a un compuesto, expone al paciente el riesgo de reacción si se le administra una Pn química-

mente afín. La ocurrencia de un efecto indeseable, no implica la repetición del mismo.

Las reacciones alérgicas se pueden presentar sin antecedentes de exposición anterior o inmediatamente después de la administración de la primera dosis, especialmente en pacientes con antecedentes alérgicos. Estas manifestaciones suelen desaparecer al cese de la administración, pero pueden persistir por una o dos semanas. Ocasionalmente es necesario prohibir su futuro uso (se han registrado muertes con pequeñas dosis, por episodios de anafilaxia) (1.10.14.1) (2.1.7).

La sensibilidad al medicamento también puede ser debida a la procaína, aceite o K o por una exposición previa a hongos o el haber padecido una dermatomicosis.

Una dermatitis por contacto se observa ocasionalmente en el personal que maneja o prepara soluciones, aunque no se les administre.

3.20.1.2 Reacciones cutáneas.

En la sensibilidad a la Pn se han observado varios tipos de erupciones cutáneas: escarlatiniforme, morbiliforme, urticarial, vesicular, bulosa y rara vez las púrr-

*puras trombocitopénicas y la de Henoch-Schoenlein con --
afección renal. Las lesiones bucales pueden ser: glositis
aguda, estomatitis aguda o grave con pérdida de la membra-
na mucosa de los carrillos, lengua saburral, negra o parda
y queilosis, que se observan principalmente después de la
aplicación local. Reacciones cutáneas más graves son la
dermatitis exfoliativa y el eritema exudativo multiforme de
tipo papilar o vesículo-buloso.*

*El eritema multiforme es una enfermedad de
crecimiento autolimitado de piel y túnica mucosa (supuesta--
mente por causa viral o alérgica. Las reacciones pueden
presentarse en cualquier lugar de la piel, mucosa bucal, -
conjuntiva y mucosa genital (ver tabla), generalmente en --
adultos jóvenes. Las lesiones consisten en máculas rojas
(eritema), que se transforman en vesículas, ampollas y úl-
ceras (multiformes). La enfermedad tiende a desaparecer
en pocos días o semanas. Las vesículas bucales se abren
pronto y dejan úlceras con bordes rojos (igual que lesiones
por virus).*

*El tratamiento es paliativo y trata de aliviar
el dolor (especialmente molesto durante las comidas) con -*

régimen de líquidos, anestésicos locales y adhesivos bucales.

Los corticoesteroides pueden tener cierto valor.

Debido a las numerosas combinaciones de las lesiones, se han descrito varios síndromes:

SÍNDROME	LESIONES			
	Bucales	Cutáneas	Oculares	Genitales
<i>Behcet</i>	X		X	X
<i>Stevens-Johnson</i>	X	X	X	
<i>Ectodermosis erosiva plurifacial</i>	X	X	X	

3.20.1.3 Otras reacciones de hipersensibilidad.

La fiebre puede ser la única manifestación de hipersensibilidad y puede ser alta y sostenida, remitente o intermitente; puede haber escalofríos. Esta reacción desaparece generalmente en 24-36 h. después del cese de la administración. La eosinofilia acompaña con frecuencia otros -- síntomas de alergia y ocasionalmente puede ser la única -- anomalía, llegando a 20-10% (o más) el número de los leucocitos circulantes.

Se han registrado casos con hematuria, albuminuria, piuria, cilindros de células renales y de otras especies en orina, aumento de la creatina en el suero y aún oliguria, principalmente en pacientes en que se administró meticilina.

Los pacientes con lesión renal, pueden presentar nefropatía con sedimento urinario anormal o glomerulonefritis aguda.

3.20.1.4 Reacciones graves de hipersensibilidad.

Las reacciones graves de la hipersensibilidad, son: angioedema, enfermedad del suero, anafilaxia y fenómeno de Arthus.

La angioedema con notable hinchazón de labios, lengua, cara y tejidos periorbitales, acompañados con frecuencia de respiración asmática y de "ronchas gigantes" de la piel.

La típica enfermedad del suero ha seguido a la sensibilización a este grupo de fármacos, especialmente en forma de depósito. Su gravedad es variable, desde reacción con ligera fiebre, erupción cutánea y leucopenia, hasta artritis o fuerte artralgia, púrpura, linfadenopatía, esplenomegalia, reacciones neurotóxicas (enturbiamiento de la conciencia, alucinaciones, sacudidas musculares, convulsiones epileptoides, coma y ocasionalmente la muerte), anomalías en el ECG que hacen pensar en miocarditis, edema generalizado, albuminuria y hematuria. Estas reacciones

se pueden producir a la semana o más de tratamiento y su desaparición puede demorar hasta dos semanas después de la última administración.

3.20.1.4.1 Reacción anafiláctica o anafilactoide.

Es el mayor peligro que conlleva este fármaco.

Entre todos los antibióticos, la Pn lo causa con mayor frecuencia: 0.015-0.04% aproximadamente y de éstos un 0.002% es mortal. Un 70% de los que fallecieron, habían recibido anteriormente Pn y 15% habían presentado otro tipo de alergia. Generalmente se presentó con la administración parenteral (aunque también por ingestión y aún por instilación intradérmica para prueba de hipersensibilidad). El cuadro clínico varía mucho, desde casos graves con súbita y fuerte hipotensión y muerte rápida, hasta otros con obstrucción bronquial, asma intenso, dolor abdominal, náuseas, vómitos, extrema debilidad y descenso de la presión arterial (impalpable), diarrea y erupción purpúrica de la piel. El paciente con antecedentes alérgicos, aún familiares, debe ser estudiado.

Las manifestaciones que nos explicarían el

mecanismo de alergia, (involucran por lo menos en parte, un fenómeno de idiosincrasia), son: anemia hemolítica (con grandes dosis de Pn benzatínica), síndrome de oliguria-hematuria-neutropenia (metilina, oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina), erupciones cutáneas (generalmente por ampicilina).

3.21 REACCIONES DEBIDAS A LAS PROPIEDADES TOXICAS E IRRITATIVAS DE LA Pn.

La mayoría de éstas, son el resultado de los efectos irritativos de concentraciones excesivas.

El límite de la dosis parenteral no ha sido determinado (inyecciones de 40-80 millones U. por día por 4 semanas y aún un paciente con 240 millones U (144 g) - diarias por 6 semanas por vía I.V., han sido reportados.

La respuesta irritativa más frecuente es el dolor y la reacción inflamatoria estéril en el sitio de inyección intramuscular, ambas relacionadas con la concentración (a mayor concentración, mayor dolor). En inyecciones intravenosas, se ha observado flebitis y tromboflebitis, especialmente si se ha usado el mismo vaso por mucho tiempo.

La Pn oral puede producir náuseas, vómitos y ocasionalmente diarrea leve o moderada, que suelen desaparecer modificando la dosis (irritación del conducto digestivo).

Las grandes dosis de PnG pueden producir contracciones musculares parcelarias o convulsiones epiléptiformes localizadas, lesiones localizadas del SNC e hiponatremia (dosis de 40-80 millones U).

La inyección en personas con insuficiencia renal, puede causar grave o mortal hipercalcemia (por la sal fosfórica asociada a la Pn).

La inyección de PnG procatina en un vaso sanguíneo puede producir reacción mortal, pues es insoluble el compuesto y sus partículas se depositan rápidamente en los pulmones produciendo pequeños y numerosos infartos pulmonares y un síndrome caracterizado por ansiedad, desorientación, parestesias, rubicundez, dolor en el pecho, ruido de oídos, dificultad de la visión, disnea, cianosis, hipotensión y ocasionalmente la muerte (cuadro parecido a la embolia gaseosa).

3.22 REACCIONES POR ALTERACIONES BIOLÓGICAS - DEL PACIENTE.

La Pn evidentemente altera la flora bacteriana en la región en que se administra. Se observan alteraciones en las especies y número de los microorganismos de intestino y vías respiratorias superiores, en estrecha relación con la dosis administrada. Este hecho carece de importancia clínica, ya que la microflora se restablece al cese del tratamiento y sólo en 1% de los casos, sobrevienen sobreinfecciones, que por lo general son fácilmente controladas.

Abcesos por bacterias (frecuentemente estafilococos y gram- como Proteus, Pseudomonas y E. Coli) pueden formarse en los sitios de inyección, al introducirse estos microorganismos, presentes en la piel, que no es adjudicable a la propia Pn.

Su uso en la sífilis puede dar la curiosa -- reacción de Jarish- Herxheimer, de mecanismo desconocido, no debido a una hipersensibilidad, sino posiblemente a la liberación de toxinas de los treponemas muertos, que reactivarían las lesiones, pero que no es razón para suspender el tratamiento con Pn.

3.23 USOS TERAPEUTICOS.

Las drogas de segunda elección, han sido - elegidas tomando en consideración, la alergia medicamento- sa de los pacientes, la menor actividad de las drogas de se- gunda elección o el mayor riesgo por los efectos secundarios, aunque puedan ser igualmente efectivos contra una infección dada.

3.23.1 Infecciones por neumococos.

Después de casi 40 años de uso, la Pn si-- gue siendo el medicamento de primera elección.

3.23.1.1 Neumonía por neumococos.

Como primera elección, en terapéutica paren- teral la PnG y la Pn procaínica con o sin monoestearato de aluminio; por vía oral se han usado 250-500 mg cada 6 h., aunque no es recomendable. Una dosis de 500,000-1 mi- llón U. c/6 h., I.M. por 5 días, se acepta como tratamien- to (casos no complicados).

3.23.1.2 Empiema neumocócico.

Es una complicación de la neumonía neumo- cócica. La dosis I.M. de Pn se aumenta a 1 millón U --- c/6 h. Si no hay respuesta al tratamiento, la inyección in-

tripleural de 50,000- 100,000 U de PnG en 50-100 ml de solución salina isotónica al día, por varios días además de la administración I.M. y aún la desoxirribonucleasa estreptocócica y estreptocinasa -estreptodornasa para licuar el exudado purulento.

3.23.1.3 Meningitis neumocócica.

La mortalidad de esta enfermedad, ha descendido gracias a la Pn, de 100% casi, a 8-25%. El tratamiento preferido es la PnG, 2 millones U, I.V., c/2 h. por 2 semanas. También es posible la administración cuidadosa de 30,000 U de PnG en 10 ml de solución salina isotónica, intrameningea (saco lumbar) en 10 minutos, que se repetirá dos veces más c/12 h. y al mismo tiempo 300,000-400,000 U de PnG, I.M. c/3 -4 h. por 2 semanas.

En pacientes sensibles a la Pn, 1 g. de Em I.V. c/6 h. por 2 semanas. Las penicilinas de depósito, ingestión o semisintéticas no son apropiadas.

3.23.1.4 Artritis supurada, osteomielitis, mastoiditis supurada aguda, endocarditis, peritonitis y pericarditis.

El exudado purulento dificulta la penetración de la Pn, por su riqueza en fibrina, por lo que los niveles

en plasma y líquidos deben ser altos. Estos se consiguen con el uso de la vía parenteral, grandes dosis y preparados de rápida absorción: 10-20 millones U/día. La Pn para - vía oral y de depósito no producen niveles eficientes en sangre. El tratamiento menor es de dos semanas y en endocarditis o factores agravantes o complicaciones, conviene aumentarlo a 4 semanas.

Existe el peligro de extensión intracraneal, por falta de rapidez o insuficiencia de ataque. La ampici-
lina produce efectos beneficiosos sobre todo en niños, ya que a falta del exacto diagnóstico, cabe recordar que la -
mastoiditis puede ser originada por H Influenzae y Strep.
Pyogenes, sensibles a ésta.

La imposibilidad del uso de la Pn nos hará emplear como segunda elección a la Lc, Em, Cefalotina o Cefaloridina.

3.23.2 Infecciones estreptocócicas.

En un 95% de las infecciones estreptocóci-
cas, se encuentra el Strep. Pyogenes del grupo A (beta -
hemolítico), muy susceptible a los niveles clínicos alcanza-
dos por la Pn.

Los alfa hemolíticos, presentan un grado variable de sensibilidad. Los anaerobios no son fácilmente extinguidos y los enterococos, especialmente el grupo D, son resistentes (aunque susceptibles a la combinación de -- Pn-aminoglucósidos).

3.23.2.1 Faringitis estreptocócica y escarlatina.

Ambas generalmente causadas por el *Strep. Pyogenes* grupo A. Se pueden usar por vía oral, excepto cuando existen complicaciones supurativas. La PnG o --- PnV en 200,000- 400,000 U por vía oral c/6-8 h. por 10 días, logran "limpiar" la faringe en 48-96 h. y eliminan las complicaciones supurativas: Otitis media y neumonía. También puede usarse 600,000 U de PnG I.M., diaria por 10 días o 1.2 millones de PnG benzatínica en una sola inyección.

3.23.2.2 Meningitis estreptocócica.

Antes del uso de la Pn, su mortalidad era de casi 100% pero al igual que la meningitis neumocócica, este porcentaje ha disminuído notablemente. Se usan grandes dosis de PnG, I.M. o I.V. Conviene prescindir de otras Pn que no produzcan un nivel plasmático alto. Las

dosis deben ser de 2 millones U c/2 h., por 2 semanas o más.

3.23.2.3 Neumonía estreptocócica.

Se usan 2.5 millones U c/6 h., I.M. o I.V. Se debe instalar rápidamente el tratamiento a fin de evitar complicaciones. Al mismo tiempo puede ser necesario instalar en el saco pleural 50,000-100,000 U de PnG una vez al día (3.23.1.2).

3.23.2.4 Otitis media y mastoiditis aguda por estreptococos.

Aunque la administración parenteral es preferible, en la práctica la administración oral ha sido eficiente (PnG o PnV, 400,000 U c/6 h., por 2 semanas). Si -- existen complicaciones, se usará la vía parenteral, con 2-4 millones U c/6 h., por 2 semanas.

3.23.2.5 Endocarditis estreptocócica aguda.

Al igual que otras enfermedades ya mencionadas, casi siempre era mortal, antes del uso de los antibióticos. La PnG sigue siendo el medicamento preferido, con 2-3 millones U I.V., c/6 h. por 4 semanas. El tratamiento debe instalarse lo antes posible, ya que el peligro de las ulceraciones, que pueden producir la muerte a pesar de la curación de la infección, existe siempre.

3.23.2.6 Artritis y osteomielitis estreptocócicas.

La PnG es el antibiótico de primera elección. No se considera hoy, conveniente la inyección directa de la PnG en las articulaciones, ya que existe la posibilidad de introducir otros microorganismos durante la inyección.

3.23.2.7 Endocarditis bacteriana subaguda por otros estreptococos no pyogenes.

Se trata generalmente de alfa hemolíticos, con susceptibilidad variable a la Pn, en las que son imprescindibles las pruebas de susceptibilidad. Puede ser necesario la administración de PnG (3 millones U c/6 h., I.V.) y Sm o Gm (aunque puede existir en estos casos a la Sm; 80 mg c/8 h.). Normalmente bastan 4 semanas. Las recaídas se calculan en menos del 1%. Las sobreinfecciones son muy raras.

En caso de enterococos (3.23.2), se usan 2.5-5 millones U de PnG, I.V. c/6 h. más 0.5 g de Sm, I.M. c/12 h. por 4 semanas.

3.23.2.8 Estreptococos no hemolíticos (estreptococos gamma).

También pueden causar endocarditis bacte-

riana subaguda.

Al igual que los hemolíticos (alfa o beta), es necesaria la determinación de la susceptibilidad. Las dosis y duración del tratamiento varían según el sitio de la infección y su gravedad.

3.23.3 Estafilococos.

De gran eficacia en los primeros años de uso, pronto se hizo patente que un sector de estas infecciones, era causado por el Staph. Aureus, refractario a la PnG (3.10.1), por lo que se usan las Pn resistentes a la penicilasa (oxacilina, nafcilina, meticilina) y como una segunda elección (3.24) Cf o Cf y Km. Se calcula en 90% las infecciones por estos microorganismos en hospital, y 15-20% de estos refractarios a la PnG. La diversidad de infecciones por estafilococos, nos hace sólo formular las siguientes reglas:

- 1. Las infecciones susceptibles a la PnG deben ser tratadas preferentemente con ésta.*
- 2. Las cepas productoras de penicilasa, se tratarán con las Pn resistentes.*
- 3. Las infecciones graves (Neumonía, bacteremia y endocarditis) se tratarán con la dosis máxima de Pn por 4 semanas por lo menos.*

4. *La vía parenteral se usará en los casos graves. La vía oral, puede usarse en los leves.*
5. *La bacteremia documentada, indica generalmente la presencia de endocarditis y requiere la dosis máxima por suficiente tiempo (3.24.2.5).*
6. *Los abscesos estorban la acción y eficacia de la Pn y requieren drenaje quirúrgico.*
7. *El tratamiento debe instaurarse tempranamente.*
8. *La aplicación tópica de Pn en infecciones de la piel conlleva alto riesgo de sensibilizar.*
9. *Los preparados para vía oral y depósito de -- PnG dan baja concentración en plasma y tejidos por lo que no se aconseja su empleo.*

3.23.4 Meningococos.

Originalmente la Pn era el medicamento de segunda elección y se usaban las Tc, pero la demostración de microorganismos resistentes a las sulfas y la gran eficacia demostrada en meningococémias las hace a las Pn, como primera elección. Usualmente se dan 2 millones -- U, I.V. c/2 h., I.V.

3.23.4.1 Gonorrea.

El tratamiento, cuando no hay complicacio-

nes, es de 4.8 millones de U de PnG procaína acuosa en dos dosis simultáneas, en dos sitios diferentes, una sola vez y 1 g. de probenicida 30 min. antes. La resistencia de la *N. gonorrhoeae* a la PnG, contraindica el uso de la Pn benzatínica. Como segundo medicamento, se sugiere la Ampicilina c/probenicida, oral. Los pacientes así tratados deberán someterse al análisis serológico 4 veces, una vez por mes y los que usaron PnG procaínica, una vez.

Las complicaciones (prostatitis, epidermitis, salpingitis), requieren 4.8 millones de Pn procaína acuosa, una vez al día durante una semana o hasta 48 h. después de desaparecer la fiebre.

3.23.4.2 Artritis gonocócica.

Generalmente requieren 2.4 millones de U de Pn procaína acuosa diaria por 5 días.

3.23.4.3 Gonococemia y endocarditis gonocócica.

Se usa la vía parenteral por el grave peligro, 2-3 millones U por vía I.V. o I.M. c/6 h. por 4 semanas.

3.23.5 Sífilis primaria, secundaria y terciaria.

Se usa una dosis diaria de 600,000- 900,000 U de PnG procaína en suspensión acuosa o con monoesteara-

to de aluminio en aceite, por 10 días. En caso de neurosifilis, la misma dosis por 15-20 días. Aproximadamente 2% de los pacientes con sífilis primaria no se curan con un tratamiento (que se repite). Un 5-10% de los pacientes con sífilis secundaria pueden resultar también frustrados. La reacción de Jarish-Herxheimer se presenta en 90% de los pacientes (3.21.1.2) (3.23) con sífilis secundaria y consiste en fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, muscular y de articulaciones, las lesiones de la sífilis se destacan, - adquieren brillo y se vuelven edematosas). Estas manifestaciones persisten unas horas. El exantema palidece a las 48 h. para desaparecer en 14 días. La reacción no reaparece en las subsiguientes inyecciones.

En los casos de hipersensibilidad, se usa una Tc, 0.5 g. c/6 h. (oral) por 10-12 días, excepto en los casos de neurosifilis, en que el tratamiento se da por 20 días.

3.23.6 Actinomicosis.

La Pn es la elección de todas las formas - de actinomicosis. Se usan dosis masivas de PnG parenteral, 20 millones por 6 semanas. En los casos en que se

requiera drenaje quirúrgico o la ablación de la herida.

3.23.7 Antrax.

La Pn es el antibiótico de primera elección.

Se han aislado algunas cepas resistentes. La dosis de -- PnG de 5-10 millones U diarias en porciones e intervalos iguales, se dá por 14 días.

3.23.8 Difteria.

Ni la Pn ni otros antibióticos alteran la frecuencia de las complicaciones ni el resultado de la enfermedad ya que no pueden detener los daños de la intoxicación general pero la Pn puede eliminar los estados de portador agudo y crónico, con 2-3 millones U parenteralmente, en dosis fraccionadas diarias, por 10-12 días o una sola dosis de Pn procaínica diaria por igual período, para eliminar - los bacilos de la faringe y otros sitios en casi todos los casos. En caso de hipersensibilidad, se puede usar Em.

3.23.9 Infección por clostridios.

Los antimicrobianos no son los únicos fármacos usados contra estas infecciones (aunque la antitoxina ha sido puesta en tela de juicio). En la gangrena gaseosa, las Tc eran la elección, hoy lo son las Pn con do-

sis de 5-10 millones U diarias vía parenteral, por 14 días. El debridamiento de las lesiones es importante y aún puede ser necesaria la amputación.

Ningún antibiótico tiene efecto en el desenlace del tétanos, pero se administra para destruir las formas vegetativas que persisten en el sitio de la lesión, si no ha sido bien debridada. La duración del tratamiento es similar a otras infecciones por clostridios.

3.23.10 Infecciones fusoesproquéticas.

Como la gingivitis de Vincent, normalmente 400,000 U de PnV por vía oral cada 6 h. (la fusobacterium fusiforme se encuentra asociada a la Borrelia Vincentii).

Puede usarse también PnG procaínica 300,000 U más -----
100,000 U de PnG Na diarias I.M. 2 días, aunque los síntomas desaparecen 12-36 h. En casos de sensibilidad o leves, clorhidrato de Tc, pastillas de 15 mg. disueltas en la boca.

En lesiones pulmonares 5-10 millones U diarias de PnG. El tratamiento debe hacerse sin demora, -- pues se produce necrosis de tejido (gangrena pulmonar).

Los casos genitales son graves y requieren

el mismo tratamiento de la anterior pero por más tiempo.

3.23.11 Infecciones por listeria.

En estas infecciones la Pn es el medicamento de elección. La forma más común es la meningitis, se recomiendan 15-20 millones U parenterales diarias por 14 o más días de PnG. En caso de endocarditis, se usa la misma dosis por 4 semanas; la asociación de Em puede ser útil.

3.23.12 Carbunco (Antrax).

La Pn es el antibiótico preferido: 5-10 millones U diarias en dosis e intervalos iguales durante 14 días.

3.23.13 Erisipeloide.

El agente causal, Erysipelothrix insidiosa, es sensible a la Pn. Hay respuesta con 1.2 millones U de Pn benzatínica. Si hubiere endocarditis, la PnG en dosis de 2-20 millones U al día en porciones iguales, parenteralmente, por 4-6 semanas.

3.23.14 Pasteurella (infecciones por).

Sólo la P multrócida es sensible a la PnG. La bacteremia y la meningitis son las pasterurelosis más comunes en el hombre. En el caso que lo requiera, 4-6

millones U parenteralmente, por día, por 14 días.

3.23.15 Salmonella y Shigella (infecciones por).

Sólo las cepas susceptibles a la ampicilina, pueden ser tratadas con ésta.

Casos menos graves, como la gastroenteritis, pueden ser tratadas con 0.5-1.0 g. c/6 h. por vía oral.

En infecciones graves, debe usarse la vía parenteral. Se ha observado creciente resistencia a la ampicilina por estos microorganismos (3.19.2) por lo que muchos investigadores prefieren recomendar, a pesar del riesgo, el Cm.

3.23.16 Hemophilus influenzae.

Actualmente la ampicilina es el medicamento preferido. La meningitis en niños responde rápidamente con 300-400 mg./kg. al día (o más), parenteralmente, durante 10-14 días.

La falta de respuesta y recidiva, puede deberse al secuestro de bacterias en una sinusitis, celulitis o empiema subdural, insuficientes dosis del antibiótico o - bajos niveles en LCR o a la presencia de microorganismos

resistentes (que empiezan a ser punto de preocupación).

Los casos de otitis media, faringitis, celulitis, osteomielitis, responden favorablemente a la amplicilina. Es suficiente la vía oral en los trastornos menos graves.

3.23.17 Otras infecciones (gram-).

Dosis de 20-80 millones U de PnG I.V., - han curado infecciones por diversos microorganismos como E. coli, Proteus mirabilis, aún casos de bacteremia o infecciones metastásicas. Las concentraciones alcanzadas en -- sangre fueron de 100-750 U/ml y aún más; niveles a los que son susceptibles las especies ya citadas. El único defecto adverso a tales dosis, fue la irritación cerebral en los pacientes con enfermedad cerebral subyacente e hiperpotasemia (por la sal potásica de la Pn), en aquellos con disfunción renal, los que deben ser tratados con cautela - por esta causa (1 millón U de PnG K= 1.5 mg).

La amplicilina es valiosa en el tratamiento de infecciones por gram-, cuando estos son susceptibles.

La carbenicilina, es útil en infecciones por pseudomonas y cepas indol+ de proteus, en combinación - con la Gm, por su actividad sinérgica comprobada.

3.24 INFECCIONES EN LAS QUE LA Pn NO TIENE NINGUN VALOR.

Infecciones respiratorias virales, parotiditis, poliomeilitis, mononucleosis, rubeola, sarampión, varicela, viruela (todas estas por virus). Tosferina (Hemophilus pertusis), coma, choque (shock), quemaduras, insuficiencia cardíaca, procedimientos quirúrgicos selectivos no infectados, "heridas limpias", expulsión obstétrica normal, cateterización de las vías urinarias y premadurez, etc. Como los casos en que se usa para evitar una extensión de la infección, son más terapéuticos que profilácticos, no nos extendemos más pues, ya han sido tratados.

3.25 COLOFON. *A últimas fechas, se calcula que los procedimientos quirúrgicos en los pacientes con cardiopatía valvular y 25% de los casos de endocarditis bacteriana subaguda, tienen su origen en extracciones dentales. Es un hecho que entre 20-60% de los pacientes a quienes se les realiza una extracción, y aún en la eliminación del sarro a los pacientes con parodontopatía, padecen una bacteremia transitoria, lo que realza la importancia de la profilaxis antibiótica en los individuos con cardiopatías congénitas o adquiridas.*

Se describen tres tratamientos:

1. *Una dosis de 600,000 U de PnG procaína I.M., 2-3 h. antes de la operación.*
2. *PnG amortiguada o PnV, 250,000 U, por vía oral c/6 h. dos días antes y dos después, además de 600,000-1.2 millones de PnG procaína, antes de operar.*
3. *1 millón de U de PnG, una hora antes; inmediatamente después y dos horas después de la operación.*

CONCLUSIONES.

1. *Las características de la Pn se acercan con mucho, a las del 'antibiótico ideal'.*
2. *El mecanismo de acción de la Pn, explica su falta de toxicidad per se, en el hombre.*
3. *A pesar de la resistencia microbiana desarrollada hacia la Pn, comparada con la resistencia creada - hacia otros antimicrobianos, hoy de carácter grave, nos obliga a usar racionalmente este recurso terapéutico.*
4. *Las reacciones de hipersensibilidad que nos contraindican un determinado medicamento, en el caso de la Pn no son inflexibles, gracias a la variedad desarrollada en este grupo.*
5. *La vía oral es cómoda y económica, pero no siempre es recomendable.*
6. *La vía I.M. alcanza niveles rápidos y altos y es, menos incómoda que la vía I.V.*
7. *La Pn en los casos de infecciones susceptibles, es el antibiótico de primera elección.*
8. *Después de 50 años de su descubrimiento y 35 años de uso clínico, es el antibiótico más potente entre los conocidos.*

9. *La Pn a pesar de todo, no es una panacea.*
10. *La Pn es la más económica en el mercado.*

BIBLIOGRAFIA.

LIBROS.

1. BASKAR, S. N.: *Patología bucal*. Buenos Aires, Argentina; El Ateneo (de la 3a. en inglés) 1971.
2. BAZERQUE, P.: *Farmacología odontológica*. Buenos Aires, Argentina; El Ateneo, 1976.
3. BIRO, C.: *Terapéutica antimicrobiana*. 5a. ed. México, Méx. Diógenes, 1976.
4. CONN, H.F.: *Terapéutica 1968 (Current Therapy, 20a. en inglés)*, Barcelona, España, Salvat, 1968.
 - a) Breese, B.B.: *Infecciones estreptocócicas*.
 - b) Brown, W.J.; Lucas, J.B.: *Gonorrea*.
 - c) Jaros, S. H.: *Anafilaxis y enfermedad del suero*.
 - d) Mathies, Jr. A.W.: *Meningitis bacteriana*.
 - e) McCarthy, P.L.: *Enfermedades de la boca (benignas)*.
 - f) Mortimer, Jr. E.A.: *Faringitis estreptocócica*.
 - g) Nichols, H.T.; Hindawi, R.K.: *Absceso pulmonar primario*.
 - h) Pariser, H.: *Sífilis latente y tardía*.
 - i) Petersdorf, R. G.: *Septicemia (bacteriemia)*.
 - j) Powel, N.B.: *Infecciones bacterianas de las vías urinarias*.

- l) *Russell, K.P.: Aborto.*
 - m) *Sampson, J.: Pericarditis.*
 - n) *Schärmer, H.: Infecciones bacterianas de las vías urinarias masculinas.*
 - ñ) *Schreck, K.M.: Neumonías bacterianas.*
 - o) *Shapiro, E.: Endocarditis bacteriana.*
 - p) *Simonton, K.M.: Otitis media aguda.*
 - q) *Stephenson, Jr. H.E.: Empiema torácico.*
 - r) *Weary, P.E.: Dermatitis por contacto.*
 - s) *Webster, B.: Sífilis primaria y secundaria.*
 - t) *Zimmerman, L.: Endocarditis bacteriana.*
5. *GOODMAN, L.; GILMAN, A.: Bases farmacológicas de la Terapéutica. (trad. A. Palacios L. y H. Vela T. de la 2a. en inglés) México, Méx., UTEHA, 1962, Vol. II.*
6. *GOODMAN, L.; GILMAN, A.: Bases farmacológicas de la Terapéutica. 4a. ed. en español; México, Méx., Interamericana 1975.*
- a) *Fing, E.; Woodbury, D.: Principios generales.*
 - b) *Weinstein, L.: Antimicrobianos (consideraciones generales).*

Antimicrobianos (Pencilinas y cefalosporinas).

7. GOODMAN, L.; GILMAN, A.: *Bases farmacológicas de la Terapéutica, 5a. ed. en español. México, Méx., Interamericana, 1978.*
8. GOTH, A.: *Farmacología Médica. 5a. ed. (7a. en inglés) México, Méx., Interamericana, 1975.*
9. JAWETZ, E.; MELNIC, J.; ADELBERG, E.: *Microbiología Médica. 4a. ed. México, Méx., El manual moderno, 1970.*
10. KLEIN, J.O.: *Empleo corriente de combinaciones de antimicrobianos en Pediatría. Clínicas pediátricas de Norteamérica. México, Méx. Interamericana, 1974.*
11. KUSCHINSKY, G.; LULLMAN, H.: *Manual de Farmacología. Cali, Colombia 5a. ed., Marín Ed. (C.P.S.) 1972.*
12. MEYERS, F.; JAWETZ, E.: *Manual de Farmacología Clínica. México, Méx., El manual moderno, 1974.*
13. LITTER, M.: *Farmacología, experimental y clínica. Buenos Aires, Argentina, El Añeneo, 5a. ed. 1975.*
14. NOLTE, W. A.: *Microbiología Odontológica. México, Méx., Interamericana, 1971.*

ARTICULOS.

15. BELLOMO, J.A.: *Mecanismo de acción de los antibióticos y Quimioterápicos.* *El Méd.*, Vol. 23, n.8, 1973.
16. CASTAÑEDA P., F.; Lozano L., G.: *Empleo de Carbecilina por vía oral en el tratamiento de infecciones agudas del aparato respiratorio.* *M M W (Ed. Méx).* Vol. 115 No. 12 (dic. 1973).
17. DRIEZEN, S.; Daly, T.; Drane, J.; Brown, L.: *Complicaciones bucales de la radioterapia del cáncer.* *Med. de Post.* Vol. 6, n9 (agosto 1978).
18. FLORES M., F.: *Antibioticoterapia.* *Diag. y Terap.* Vol. 2 n.1 (marzo 1974).
19. GONZALEZ C., V.; Barragán, J.; Fernández G., E.; Salcedo R., H.; Herrera, R.; Briseño, S.: *Aspectos prácticos de la terapia antimicrobiana.* *Aten. méd.*, Vol. 7, n. 6 (junio 1977).
20. GROLLMAN, A.: *Cómo actúan las drogas: Antibióticos.* *Trib. méd.* vol. 25 n. 301 (segundo número de noviembre 1973).
21. LASALA, F.G.; MAZZEI, C.M.: *Las cefalosporinas en medicina interna.* *El med.*, vol. 23, n.7 (oct.1973).
22. PAGOLA, J.: *La Ampicilina y su auge.* *El med.* Vol. 23 n. 4 (jul.1973).

23. PALENCIA O., C.; JAIMES, C.; FRANCO R., R.:
Ensayo de niveles de ampicilina anhidra en cápsulas de microesferas de "difusión por diálisis" en sujetos sanos por administración oral. Rm, Vol. 5 (mayo - 1977).
24. RAHAL JR.; J.J.; SIMBERKOFF, M.S.: *Antibióticos, casos 8, 9, 10. Med. de post., Vol. 6, n. 4 (marzo 1978).*
25. RAHAL JR., J.J.; SIMBERKOFF, M.S.: *Antibióticos, casos 11, 12 y 13. Med. de post., Vol. 6, n 5 (abril 1978).*
26. RAHAL JR., J.J.; SIMBERKOFF, M.S.: *Antibióticos, casos 24, 25 y 26. Med. de post., Vol. 6, n. 9 (agosto 1978).*
27. RAHAL JR., J.J.; SIMBERKOFF, M.S.: *Antibióticos, casos 30 y 31. Med. de post., Vol. 6, n. 11 (oct. 1978).*
28. SANCHEZ M., J.; MORALES M, R.; HERNANDEZ, H.;
Incremento farmacodinámico de la ampicilina en vías respiratorias. El méd., Vol. 23, n. 8 (nov. 1973).
29. SEHON, A. H.: *Masked antigens may blot out penicillin allergies. Clin. trends, (july 1976).*
30. WIEBE, R.A.: *Meningitis bacteriana. Trib. méd., Vol. 24, N. 408, n.9 (primer número de mayo 1978).*

31. ZAMACONA, G.; GARMILLA, C.; ORTIZ, L.: *Un nuevo método para la determinación de alergia a la penicilina. La inhibición de la migración de leucocitos periféricos de pacientes alérgicos al antibiótico. Rev. med. del IMSS, Vol. 13, n. 2 (febrero 1974).*

BOLETINES

32. Auditoría bacteriológica. N. 1 México, Méx., SHERAMEX,
Agosto 1977.
33. Leal del Rosal, P.: *Infecciones quirúrgicas y uso de antimicrobianos. Actualidades en antibióticos, SHERAMEX,*
1977.
34. WAYNE, A.R.; FEDERSPIEL, CH. F.; SCHAUFFUER, W.: *Las tetraciclinas en niños menores de ocho años. - (JAMA, Vol. 237 n. 19 (mayo 1977)). Actualidades en antibióticos, Sheramex, 1977.*
35. CAMON, A., A.: *Tratamiento local y quirúrgico de la osteomielitis. Crónica de congresos: XXIII Asamblea Nacional de Cirujanos. Vol. 2, n.9 (nov. 1978).*
36. FASS, R.: *Profilaxis de infecciones en cirugía. Crónica de congresos: XXIII Asamblea Nacional de Cirujanos. Vol. 2, n.9 (nov. 1978).*
37. HILL, J.M.: *Terapéutica antimicrobiana en la osteomielitis. Crónica de congresos: XXIII Asamblea Nacional de Cirujanos. Vol. 2, n. 9 (nov. 1978).*