



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

---

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

ANTIBIOTICOS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA:

**JORGE ZAMORA GONZALEZ**

MEXICO, D. F.

1981



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.

## PRIMERA PARTE

## PRINCIPIOS GENERALES DE LOS ANTIBIOTICOS

A) Historia.....	3
B) Definición y Caracteres.....	9
C) Acción o actividad.....	10
D) Espectro y Potencia antimicrobiana.....	12
E) Antibiótico Ideal.....	14
F) Que es Sinergia y Antagonismo antimicrobiano.....	17
G) Reacción a los antibióticos.....	19
H) Factores Propios del Huésped que determinan las- reacciones a los agentes antimicrobianos.....	25
I) Resistencia de los microorganismos a los antibió- ticos.....	35
J) Determinación de la sensibilidad bacteriana para- los antibióticos.....	43

K) Elección de Antibióticos.....	44
L) Combinación de Antibióticos.....	47
M) Profilaxia de las infecciones.....	58
N) Abusos y causas del fracaso de la Terapéutica - antibiótica.....	62
Ñ) Clasificación de los antibióticos, de acuerdo a- su acción sobre las bacterias.....	72

## SEGUNDA PARTE

## ANTIBIÓTICOS

1.- PENICILINAS.....	78
2.- CEFALOSPORINAS.....	104
3.- BACITRACINA.....	107
4.- TIOTRICINA.....	109
5.- NISTATINA.....	112
6.- ANFOTERICINA "B".....	114
7.- POLIDEXINA "B".....	115
8.- CLORANFENICOL.....	117
9.- TETRACICLINAS.....	119

10.- RIFAMICINAS.....	122
11.- AMINOGLUCOSIDOS.....	123
12.- MACROLIDOS.....	130
13.- NITROFURANOS.....	141
14.- ACIDO NALIDIXICO.....	143
15.- GRISEOFULVINA.....	144
16.- NOVOBIOCINA.....	145

## P R O L O G O

En esta tesis me propongo desarrollar el tema de los medicamentos llamados antibióticos con el fin de que éstos sean conocidos más o menos a fondo por todos aquellos que tenemos el derecho y deber de saberlos manejar.

Para poder prescribir un antibiótico es necesario saber no solo que sirve para contrarestar una infección producida por microorganismos o conocer los nombres de los antimicrobianos que hasta la fecha existen sino aparte de conocer a fondo al medicamento, como por ejemplo su espectro, su acción sobre la célula su hipersensibilidad sobre el paciente, etc., también hay que tener ciertos principios de los microorganismos para entender la resistencia de estos ante los antimicrobianos, aparte de tener en cuenta la fisiología humana para conocer la absorción, excreción y daños anatómicos indeseables, entre otros, causados por los antibióticos. Todo esto lo considero y lo abarco tomando en cuenta que no es un trabajo extrínsecamente profundo que tendría que contener cientos de hojas y sería muy abrumada su lectura.

Deseo aclarar que las referencias de este trabajo son recientes pero las consideraciones de los

antimicrobianos son en su mayoría conocidas desde que se descubrieron los primeros antibióticos.

Puedo prever sin temor a equivocarme el descubrimiento en años venideros de nuevos antibióticos superiores a los actuales y la desaparición de algunos de los que hoy se usan. No obstante los principios generales de los antibióticos para diversas enfermedades infecciosas, adquiridos gracias a la experiencia con los antimicrobianos actualmente en uso, quedaron como base y servirán para cimentar nuevos conocimientos y valorar los fármacos que se descubran.

## PRINCIPIOS GENERALES.

### A) HISTORIA

La idea y aún el intento de usar sustancias derivadas de un microorganismo vivo para matar a otro (antibiosis) son casi tan viejos como la ciencia misma de la bacteriología. De hecho, la aplicación de la terapia antibiótica, sin que fuese reconocida como tal, es mucho más antigua; hace más de 2 500 años, los chinos ya conocían las propiedades terapéuticas de la cuajada mohosa de soja para los furúnculos y otras infecciones del mismo tipo, en las que la empleaban como tratamiento básico. A través de los siglos encontramos en la literatura médica numerosas descripciones de los resultados favorables obtenidos, en ciertas infecciones localizadas, con la aplicación de tierra y plantas diversas, muchas de las cuales eran probablemente fuentes de mohos y bacterias productoras de antibióticos.

Pasteur y Joubert fueron los primeros investigadores que reconocieron la potencialidad clínica de los microorganismos como agentes terapéuticos y relataron sus observaciones y consideraciones en 1877. Estos autores advirtieron que los bacilos del ántrax se desarrollaban rápidamente cuando la inoculación se hacía en orina estéril; pero, si se introducía al mismo tiempo -

una de las bacterias "comunes" del aire, los bacilos no solo no se multiplicaban, sino que morían pronto. El mismo tipo de experimentos realizados en animales daba resultados semejantes. Pasteur y Joubert, comentando el hecho de que entre las especies inferiores la vida destruye a la vida aún con más fuerza que entre las especies superiores y las plantas, llegaron a la conclusión sorprendente de que se podían dar al animal grandes cantidades de bacilos del ántrax sin provocar la infección si se administraban simultáneamente bacterias "ordinarias". Esta observación, según los autores citados, encerraba una gran esperanza para la terapéutica.

El uso terapéutico de los agentes antibióticos es una aplicación práctica, dirigida y controlada del fenómeno que sucede de modo natural y permanente en el suelo, cloacas, agua y otros medios naturales de habitación de los microorganismos. A fines del siglo pasado y a principios del siglo XX, se demostró la presencia en los cultivos bacterianos de varias sustancias antibacterianas; algunas fueron probadas clínicamente, pero su uso tuvo que ser abandonado debido a su elevada toxicidad. Sustancias elaboradas por el *Chromobacter prodigiosum* (*Serratia marcescens*), entre ellas la prodigiosina inhibían la multiplicación de ciertos microorganismos, pero eran demasiado venenosas para utilizarlas en la práctica clínica; así mismo *Pseudomonas aeruginosa* produce sustancias antibióticas, pero estas también resul-

taron demasiado tóxicas. En 1880, los ensayos clínicos - hechos con "terapéutica de sustitución" eran otro as - pecto de la aplicación de la antibiosis al tratamiento - de la infección. Estos ensayos consistían en la inocula - ción, a pacientes infectados, de microorganismos conoci - dos como no patógenos y que, in vitro, inhibían el desa - rrollo de las cepas invasoras. Esta técnica fue utiliza - da, con cierto éxito, en el tratamiento de la tuberculo - sis, difteria, éntrax, cólera, peste y otras infecciones. Uno de estos "tratamientos de sustitución", basado en - la implantación de *Lactobacillus acidophilus* en el in - testino mediante la administración de grandes cantidades de cultivo en leche de este bacilo, fue muy estudiado y - experimentado en los años 1920 y siguientes con la espe - ranza de encontrarle alguna utilidad en el tratamiento - de ciertas enfermedades intestinales, pero, en la mayo - ría de los casos, los resultados fueron poco convincon - tes. Es interesante observar que el entusiasmo suscitado por este tipo de tratamiento ha vuelto a surgir desde - que se generalizó el uso de los antibióticos, ya que al - gunos indicios hacen pensar que puede ser útil para mejo - rar en algunos enfermos la diarrea consecutiva a la ad - ministración de gran número de los medicamentos antimu - crobianos actuales. Otro ejemplo es la implantación na - sal de cepas no patógenas de *Staphylococcus aureus* en - portadores nasales de estafilococos patógenos.

En 1935 apareció en la literatura germana - un trabajo que pretendía que el colorante azoico rojo -

Prontosil podía proteger al ratón contra una infección - estreptocócica generalizada, y curaba a pacientes que - sufrían tales infecciones. Este fue un momento crucial - en la historia de la quimioterapia. En el tubo de ensayo, el Prontosil era ineficaz contra las bacterias.

Luego se demostró que el Prontosil es de - sintegrado en la economía produciendo p-aminobencenosulfonamida, denominada más tarde sulfanilamida. Se demos - tró que la actividad quimioterápica del Prontosil depen - día del producto de desintegración sulfanilamida.

Estas observaciones iniciaron una nueva - era en la medicina. Se sintetizaron gran número de deriva - dos de la sulfanilamida y pronto un número considera - ble de infecciones generales pudieron dominarse con es - tas drogas. Ello revolucionó no solamente el tratamiento de muchas enfermedades infecciosas; el estudio de estas - drogas también hizo lograr grandes descubrimientos sobre metabolismo bacteriano, abriendo campos nuevos en far - macología. El estudio del antagonismo biológico y el des - cubrimiento de los inhibidores de la anhidrasa carbóni - ca, los antitiroideos y otros muchos agentes, estuvieron influidos en alto grado por estudios básicos efectuados - con sulfamidas.

Los éxitos obtenidos con las nuevas sulfamidas revivieron el interés por observaciones efectuadas con antibióticos, compuestos producidos por algunos microorganismos que inhiben el crecimiento de otros seres microscópicos. Hubo varias observaciones aisladas del fenómeno antibiótico. Una de las más notables fue el descubrimiento por Fleming de que un hongo del género *Penicillium* evitaba la multiplicación de estafilococos, y que el filtrado de cultivos de este hongo tenía las mismas propiedades. Más tarde se preparó un concentrado de este factor antibacteriano, y un equipo de investigadores de Oxford demostró su notable actividad y su ausencia de toxicidad, el trabajo de estos investigadores fue dirigido por Florey.

La enorme potencia y la ausencia de toxicidad de la penicilina desviaron la atención de muchos investigadores en dirección de los antibióticos; la mayor parte eran demasiado tóxicos para poderse emplear en clínica, pero unos cuantos representaron adiciones bienvenidas a la terapéutica. La estreptomisina, las tetracinas, el Cloramfenicol, la polimixina, la bacitracina, la neomicina y otros muchos antibióticos han aumentado considerablemente la eficacia de la quimioterapia antibacteriana.

El resultado final de estos extraordinarios acontecimientos es la posibilidad de someter la mayor parte de las infecciones generales a terapéutica medicamentosa. Con excepción de algunas infecciones causadas por hongos, bacilos gramnegativos y virus, en la actualidad las infecciones generalizadas pueden tratarse con gran eficacia. Sin embargo, se han planteado nuevos problemas. Algunos microorganismos, como los estafilococos y bacilos gramnegativos, han adquirido gran resistencia para muchos agentes antibacterianos. El empleo generalizado de antibióticos también ha producido nuevos problemas, como el de la superinfección. Sin embargo, en conjunto, la quimioterapia de las infecciones bacterianas representa quizá el capítulo más brillante de la farmacología. Constituye un ejemplo excelente de lo que cabe lograr por acción selectiva de medicamentos dentro del cuerpo.

El resultado final de estos extraordinarios acontecimientos es la posibilidad de someter la mayor parte de las infecciones generales a terapéutica medicamentosa. Con excepción de algunas infecciones causadas por hongos, bacilos gramnegativos y virus, en la actualidad las infecciones generalizadas pueden tratarse con gran eficacia. Sin embargo, se han planteado nuevos problemas. Algunos microorganismos, como los estafilococos y bacilos gramnegativos, han adquirido gran resistencia para muchos agentes antibacterianos. El empleo generalizado de antibióticos también ha producido nuevos problemas, como el de la superinfección. Sin embargo, en conjunto, la quimioterapia de las infecciones bacterianas representa quizá el capítulo más brillante de la farmacología. Constituye un ejemplo excelente de lo que cabe lograr por acción selectiva de medicamentos dentro del cuerpo.

## B) DEFINICION Y CARACTERES

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por microorganismos de diversas especies (bacterias, mohos, actinomicetos) los cuales reprimen la proliferación de otros microorganismos y en otros casos los destruyen, actualmente se conocen centenares de antibióticos, y más de 40 son útiles en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Estas sustancias presentan diferencias considerables en sus propiedades químicas, físicas y farmacológicas, en el aspecto antimicrobiano y en el mecanismo de acción. Algunos antibióticos han sido identificados químicamente, unos cuantos se obtienen hoy por síntesis y otros son componentes de extractos crudos o parcialmente purificados. Con la producción industrial de la penicilina en los primeros años de la década de los cuarenta, se hizo posible la terapéutica antibiótica general. Es difícil sobreestimar los aspectos médico sanitario y económico de los antibióticos, pues apartir de su introducción en la terapéutica hemos asistido a una reducción extraordinaria en la morbilidad y mortalidad por un gran número de enfermedades infecciosas que no respondían antes a la quimioterapia.

El uso de los antibióticos en la terapéutica y como auxiliares de ésta en odontología va en aumento y van apareciendo informes favorables cada vez en mayor número en la literatura en las diferentes especialidades dentales.

### C) ACCION O ACTIVIDAD

Para que un antibiótico tenga valor práctico en el tratamiento de la infección, debe de actuar sobre los microorganismos invasores sin causar daños graves en células del huésped. Es admirable que se hayan logrado elaborar tantos compuestos con actividad selectiva. Según los conocimientos más recientes, todos los agentes antimicrobianos son eficaces porque actúan directamente sobre el parásito y no porque interfieren los mecanismos naturales de defensa del huésped. El resultado primordial de la actividad antibiótica se traduce por un retraso en el desarrollo bacteriano. Cuando su concentración es lo suficientemente elevada, algunos antibióticos matan las bacterias tanto en vivo como en vitro.

La acción de un antibiótico se refiere a su manera de combatir a la bacteria y ya puede ser: actividad bacteriostática se refiere a la capacidad de un compuesto para inhibir la multiplicación de los microorganismos. Actividad bactericida significa un efecto realmente mortal que solo puede demostrarse con técnicas más complejas que los métodos usuales de placa de dilución en tubos utilizados para demostrar la actividad bacteriostática.

Si se recuerda que la única forma de curar

una infección es por la fagocitosis del parásito y su digestión intracelular, se vuelve obvio que esto se logrará mucho más fácilmente si se reduce el número de bacterias por fagocitar con un antibiótico bactericida y no solamente se detiene su crecimiento con un bacteriostático. Esto es particularmente importante cuando hay infección grave o un paciente con malas condiciones generales.

Constituye una generalización interesante pensar que las sustancias antimicrobianas que perturban la síntesis o la función de la pared de la célula microbiana, o la membrana celular, suelen ser las que resultan bactericidas.

## D) ESPECTRO Y POTENCIA ANTIMICROBIANA

El espectro va indicarnos directamente la cantidad de microorganismos atacados por los antimicrobianos. Estos microorganismos son clasificados por Gram según la tinción en que en ellos se fija, así tenemos los gram positivos y gram negativos, los últimos son más difíciles de manejar, dentro de los grampositivos podemos encontrar, entre otros, los cocos, y en los gramnegativos frecuentan algunos bacilos.

En la clasificación de los antibióticos con respecto al espectro, se determina cuáles de los antibióticos atacan a los microorganismos grampositivos o gramnegativos, y así tenemos a los de espectro estrecho que actúan sobre los grampositivos los de mediano espectro actúan en los grampositivos y algunos microorganismos gramnegativos y los de amplio espectro que actúan sobre los gérmenes gramnegativos y también atacan a los grampositivos.

Es importante la elección del antibiótico con el espectro más estrecho que sea posible en cada caso particular, tiene por objeto modificar a la flora de piel, nasofaringe, tubo digestivo y periné lo menos posible, evitando así muchas superinfecciones por gérmenes oportunistas. Se tiene en particular a la superinfección

nes por estafilococo, pseudomonas, hongos y, más recientemente, por klebsiella o por Serratia.

Potencia por miligramo, de un agente quimioterápico suele expresarse según la concentración más baja en la cual un agente quimioterápico es capaz de inhibir la multiplicación de uno de los microorganismos susceptibles. Aunque la potencia varía considerablemente según el germen empleado para la prueba, la actividad por miligramo de algunos de los antibióticos contra sus microorganismos más susceptibles es mucho mayor que la actividad de las sulfamidas contra los agentes más sensibles a ellas. Las diferencias de potencia se reflejan en las dosis de los diversos quimioterápicos.

## E) ANTIBIOTICO IDEAL

No es posible emitir una serie de reglas - que lleven a la elección de un antimicrobiano ideal - frente a cada paciente infectado. Cabe en cambio, proceder a señalar las características que se buscarían en - una droga antimicrobiana perfecta. Así, cuando se tenga el problema de elegir entre varios medicamentos, se podrá escoger aquél que más se aproxime al "antibiótico - ideal". Estas características son:

1.- Actividad antimicrobiana selectiva y - eficaz. Poseer un espectro lo más estrecho posible mientras aún incluya al microbio infectante.

2.- Acción bactericida mejor que bacterios - tática.

3.- No debe provocar resistencia bacteria - na notable.

4.- Es indispensable un índice terapéutico satisfactorio tanto para el uso en casos agudos como en - los crónicos, es decir, aun las dosis mayores necesarias clínicamente por largo tiempo deben producir pocos o - ningunos efectos secundarios de importancia.

5.- El antibiótico no ha de actuar como -

agente sensibilizante ni alterar órganos o funciones vitales.

6.- Su eficacia antimicrobiana no debe reducirse notablemente por la acción de los líquidos orgánicos, exudados, proteínas plasmáticas y enzimas tisulares.

7.- La solubilidad en el agua y la estabilidad a la temperatura ambiente, tanto en estado seco - como en solución, son propiedades muy convenientes.

8.- La conservación de la eficacia después de la administración por diferentes vías es una gran ventaja, sobre todo si se trata de la vía bucal.

9.- La absorción, distribución, destino y excreción deben ser tales que permitan alcanzar rápidamente y mantener por largo tiempo concentraciones bactericidas en la sangre, tejidos y líquidos orgánicos (entre ellos el líquido cefalorraquídeo).

10.- La eliminación urinaria del antibiótico a concentraciones bactericidas adquiere gran valor en las enfermedades del aparato urinario; la excreción no debe provocar lesiones renales.

11.- Finalmente, el antibiótico debe poder elaborarse en cantidades suficientes y a un costo razonable.

ble. En los capítulos siguientes analizaremos hasta qué punto responden a estas condiciones los antibióticos - más utilizados en la clínica.

## F) QUE ES SINERGIA Y ANTAGONISMO ANTIMICROBIANO

En esta sección de Principios Generales - conviene mencionar dos conceptos de uso frecuente en relación con antibióticoterapia.

Los términos sinergia antibiótica y antagonismo antibiótico suelen referirse a la magnitud de la actividad bactericida cuando se utilizan combinaciones de agentes quimioterápicos. Las actividades bacteriostáticas de tales combinaciones medicamentosas suelen ser aditivas. Por ejemplo, si dos antibióticos, como penicilina y estreptomizina, ejercen mayor actividad bactericida cuando se administran juntos que aisladamente, se dice que existe el fenómeno de sinergia antibiótica. Aunque sus actividades bacteriostáticas son aditivas, si un antibiótico interfiere con el efecto mortal de un antibiótico bactericida, el fenómeno se conoce como antagonismo antibiótico.

Así se puede decir que:

**SINERGISMO:** Se puede hablar de sinergismo entre dos drogas antimicrobianas cuando el uso de su combinación da resultados mejores que los esperables simplemente por la suma de sus efectos. En particular se justifica hablar de sinergismo cuando se ha comprobado -

en el laboratorio que la sensibilidad de un germen es mucho mayor a la combinación que a cualquiera de los medicamentos en forma aislada. Este fenómeno solamente se ha observado con la asociación de dos drogas bactericidas.- Para justificar la asociación de dos medicamentos por sinergismo se debe exigir la determinación cuantitativa de la sensibilidad del germen a cada droga y su combinación. O bien se usa en casos en los cuales no podemos disponer de un diagnóstico bacteriológico seguro.

El empleo combinado de antibióticos, que a veces es innecesario y simple malgasto, tiene varios inconvenientes. Las combinaciones exponen al paciente a los efectos adversos de los diversos componentes puede desarrollarse superinfección y, en raros casos, puede provocarse un verdadero antagonismo antibiótico.

**ANTAGONISMO:** Este fenómeno que no requiere definición, se ha observado particularmente en condiciones, siempre entre un antibiótico bacteriostático y otro bactericida y parece tener, en general, poca importancia práctica.

### G) REACCIONES A LOS ANTIBIOTICOS

Todas las sustancias antimicrobianas puestas a nuestra disposición pueden producir efectos secundarios. La lista de las reacciones molestas es larga y variada. No todas se presentan con cada uno de los medicamentos antiinfectivos; algunos se observan con uno o con otro de ellos. La frecuencia de las reacciones individuales varía considerablemente con los distintos compuestos. Es un hecho indudable que el número de reacciones está creciendo y hay tres razones para ello:

1.- El aumento en el número de medicamentos disponibles, de los cuales cualquiera puede provocar complicaciones.

2.- El número rápidamente creciente de enfermos tratados, de suerte que aun permaneciendo constante la frecuencia de los efectos colaterales para cualquier agente específico, el número total de las reacciones habrá aumentado.

3.- La administración repetida de uno o más medicamentos que conduce a un mayor peligro de hipersensibilización o la aparición de otras reacciones.

Las reacciones producidas por los agentes -

antiinfectivos son de tres clases.

Efectos tóxicos que pueden ser provocados - casi por todas las sustancias; sin embargo, la penicilina G tiene poca o ninguna toxicidad directa, aún a dosis masivas.

Reacciones de hipersensibilidad, que ocurren con todas las sustancias antimicrobianas actualmente disponibles; su carácter y su gravedad son variables, desde la erupción cutánea leve hasta la anafilaxia mortal.

Alteraciones biológicas y metabólicas en el huésped, que comprenden modificaciones de la flora microbiana, sobre infecciones y trastornos de la nutrición, y pueden ser provocadas, en grado variable, por cualquiera de los antibióticos.

Las reacciones comunes a todos los antibióticos son de dos tipos: respuestas de hipersensibilidad y alteraciones de la microflora normal que traen como consecuencia la infección sobrevenida en algunos enfermos. Aunque virtualmente todos los pacientes que reciben dosis terapéuticas de agentes antimicrobianos sufren al-

teraciones en la población microbiana normal del intestino, vías respiratorias superiores y aparato genitourinario, algunos presentan signos de infección agregada, como resultado de estos cambios. Este fenómeno es la manifestación bacteriológica o clínica de una nueva infección aparecida en el curso de la quimioterapia de la enfermedad original, es bastante frecuente y potencialmente muy peligrosa porque los microorganismos causantes de la nueva enfermedad suelen ser cepas de Proteus, estafilococos resistentes, Pseudomonas, Candida y hongos verdaderos (eumicetos), a veces muy difíciles de eliminar con los medicamentos antiinfecciosos actuales. Los factores que intervienen en la patogénesis de la sobreinfección son los siguientes:

- 1.- Niños menores de tres años.
- 2.- Presencia de una enfermedad pulmonar crónica o aguda distinta de la tuberculosis.
- 3.- La amplitud de la actividad antimicrobiana del medicamento usado solo o en mezcla. Cuanto mayor es esa amplitud más probabilidades hay de un componente de la microflora normal se vuelva predominante, propagándose y provocando la infección. Por lo tanto, la frecuencia de infecciones agregadas es más baja con la penicilina G y más elevada con las tracioclinas y el clorafenicol y con la mezcla de antibióticos de amplio espectro.

Generalmente es imprevisible el pronóstico de las reacciones por hipersensibilización. Muchos enfermos que han padecido dichas reacciones, especialmente después de la administración de penicilina G, recibieron de nuevo el mismo antibiótico sensibilizante y no presentaron ningún efecto secundario.

Esto puede ocurrir especialmente cuando la reacción alérgica es consecutiva al uso de penicilina de depósito como la penicilina G con procaína y con o sin monoesterato de aluminio y si en el nuevo tratamiento se emplea penicilina G cristalina. En algunos casos, la reacción cutánea, observada mientras el enfermo recibe penicilina G, desaparece a pesar de continuar la administración del antibiótico este fenómeno se atribuye a la desensibilización. Cuando los efectos colaterales son más graves que una simple erupción, es arriesgado proseguir el tratamiento, puesto que habrá más probabilidades de que se presente una complicación grave durante la reexposición si hubo considerable reacción inicial al medicamento. Por lo tanto los enfermos que padecieron anafilaxia, dermatitis exfoliativa, angioedema, depresión de la médula ósea u otras reacciones graves nunca deben ser tratados con el antibiótico que provocó cualquiera de estos accidentes. Si, por alguna razón hay que administrar el mismo medicamento, es indispensable que el médico esté presente en el momento de dar la "dosis -

de prueba" a fin de que pueda tomar las medidas necesarias en caso de producirse una reacción grave.

Los antihistamínicos alivian algo el prurito de las erupciones cutáneas, pero carecen de efecto en la mayoría de las otras manifestaciones de hipersensibilidad; si estas evolucionan hacia la gravedad, se pueden utilizar con provecho los corticosteroides, pero en caso de infección activa su administración puede ser peligrosa y en lo posible debe evitarse. El medicamento de elección para las reacciones anafilácticas agudas es la adrenalina.

El tratamiento adecuado de las infecciones agregadas comprende los puntos siguientes:

1.- Interrumpir inmediatamente la administración del antibiótico.

2.- Tomar un cultivo de la región de infección sospechada.

3.- Administrar un antibiótico activo contra el nuevo microorganismo patógeno.

En algunos casos, es posible prevenir la so

breinfección repitiendo los cultivos de material de las vías respiratorias superiores y de las heces durante la quimioterapia y si un organismo se vuelve predominante o aparece como el único componente de la flora se administrará un medicamento al que este sea sensible.

El hecho de que efectos nocivos pueden ser la consecuencia del uso terapéutico o profiláctico de los antibióticos no debe desalentar nunca al médico, quien seguirá administrándolos en los casos donde su empleo está claramente indicado; pero los utilizará con cautela, y dudará mucho en emplearlos cuando faltan las indicaciones para su aplicación o sean solo sugerentes. Obrar de otro modo es correr el riesgo de convertir una enfermedad benigna y de curación espontánea en una más peligrosa y posiblemente hasta mortal. No debemos olvidar que el uso de cualquier agente terapéutico poderoso está siempre asociado con un peligro calculado y los antibióticos no hacen excepción a esta regla; estar preocupado únicamente por sus peligros potenciales es no menos vano e imprudente que aceptar estos fármacos como re medios de absoluta eficacia y totalmente inocuos.

## H) FACTORES PROPIOS DEL HUESPED QUE DETERMINA LA REACCION

### A. LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS.

Aunque la naturaleza de la infección determina en gran medida la clase de tratamiento antimicrobiano, hay factores propios del huésped, completamente ajenos a la enfermedad, que a veces son determinantes primarios no solo del tipo de fármacos que conviene emplear, sino también de la dosis, vía de administración, riesgo y carácter de los efectos adversos y resultado terapéutico. Entre tales factores están la edad, el fondo genético, el embarazo, la enfermedad concurrente, la alergia, las anomalías del sistema nervioso, la flora microbiana residente, las funciones hepáticas y renal, el balance electrolítico y los mecanismos de defensa del huésped.

**EDAD.** Aunque la posología de muchos fármacos antimicrobianos puede calcularse según el peso o la superficie del cuerpo, la de otros, especialmente la de los que se excretan inalterados con la orina (ejemplo, las penicilinas), es grandemente influida por el estado de la función renal. La edad tiene un papel importante en el riesgo de algunas reacciones, en la vía de administración y en el efecto terapéutico.

La función renal es poco vigorosa en los -

recién nacidos, especialmente en prematuros, y en ancianos. La madurez renal no se alcanza hasta que la criatura tiene un año. En la edad proecta, la función glomerular, el gasto sanguíneo renal y la excreción tubular comienza su declinación. La dosis de muchos agentes antimicrobianos, en especial los que se excretan por el riñón en forma biológicamente activa, debe ser relativamente baja en el primer mes de vida, sobre todo en los niños prematuros, mayor en grado considerable en los niños crecidos y grandemente reducida en personas de más de 50 años, aunque los niveles de urea y creatinina en la sangre sean normales.

Por ser relativamente baja la secreción de ácido clorhídrico en el primer mes de vida y en la senectud (un tercio de los individuos entre los 60 y 90 años tienen aclorhidria), la penicilina administrada por vía bucal produce en estos grupos niveles de antibiótico en la sangre mayores que los esperados.

Los dientes de los niños pequeños son muy susceptibles a tomar coloración parda y a la hipoplasia del esmalte si se da al niño tetraciclinas en el período de 2 meses a 2 años de edad.

Trastornos en el crecimiento de los huesos pueden ser producidos en los niños por los antibióticos de este grupo.

**FACTORES GENETICOS.** La inactivación de la izoniazida por acetilación en el hígado está determinada genéticamente.

Si el individuo está deficiente de la de hidrogenasa del glucosa-6-fosfato, algunos compuestos - antimicrobianos pueden causarle hemólisis aguda. Aunque la deficiencia es más frecuente entre los varones negros que entre la gente blanca, la hemólisis tiene en esta ma yor gravedad. Causan anemia hemolítica en los individuos que padecen esta deficiencia viarias sulfonamidas, el - cloranfenicol, la nitrofuratefina y la dapsona. También - producen hemólisis estos fármacos en los pacientes con - hemoglobina Zurich o con hemoglobina H.

**EMBARAZO.** El embarazo entraña un aumentado riesgo de reacciones a algunos medicamentos en la madre - y en el feto. La mayoría de estos medicamentos atravie - san la barrera placentaria. En el embrión hay riesgo de - que la estreptomocina origine la pérdida de la audición - en la criatura. Las sulfonamidas y la izoniazida han pro ducido lesiones en el feto. Las tetraciclinas, adminis - tradas en la segunda mitad de el embarazo, período en - que se forma la corona de los dientes, causan daño en es tos órganos.

Si la embarazada padece pielonefritis y es

tratada en una tetraciclina, especialmente si recibe dosis mayores de 2 g. diarios por vía intravenosa, puede sufrir toxicidad hepática mortal. En mujeres gestantes se han visto casos de pancreatitis provocada por dosis parenterales de 1 a 2 g. diarios de tetraciclina.

**ENFERMEDAD CONCURRENTES.** La penicilina G y las sulfonamidas administradas por vía intramuscular o subcutánea se absorben en menor grado en pacientes diabéticos que en los que no tienen este defecto metabólico. De ello resulta que la concentración máxima del medicamento en el plasma es menor y se alcanza más lentamente que en los individuos normales. Si el cloramfenicol se da a pacientes con anemia perniciosa o con anemia por deficiencia de hierro, el tratamiento de estos enfermos con cianocobalamina o con hierro, respectivamente, puede perder eficacia.

**ALERGIA ATÓPICA.** Las personas que tienen antecedentes de alergia atópica son muy propensas a contraer hipersensibilidad a los medicamentos antibacterianos, hayan o no hayan sido expuestas anteriormente a ellos.

**TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO.** Los pacientes con enfermedad del sistema nervioso, localizada o difusa son más propensos a tener ataque que los indi-

viduos normales cuando se tratan con dosis masivas (40 - a 80 millones de unidades diarias) de penicilina G, con mayor probabilidad si el antibiótico se administra en forma de goteo continuo que si se da en varias inyecciones separadas. La penetración del cloramfenicol en el líquido cefalorraquídeo se dificulta en el hidrocefalo. La estreptomycin, kanamicina, neomicina, polimixina y colistina pueden causar paro respiratorio periférico en pacientes anestesiados, especialmente si han recibido un agente de bloqueo neuromuscular, como la suocinilcolina.

Esta reacción puede ocurrir con mayor probabilidad en pacientes de miastenia grave y es también un problema serio en los pacientes de insuficiencia renal.

**FLORA MICROBIANA INDIGENA.** Los microorganismos que causan sobreinfección son, por lo común especies de la flora microbiana normal que habitan en el intestino y en las vías respiratorias superiores.

En algunos casos los microorganismos proceden del ambiente exterior y se incorporan a la flora indigena o residente. La microflora normal puede condicionar la respuesta al tratamiento en situaciones especiales.

**FUNCION HEPATICA.** Los medicamentos antimicrobianos que son metabolizados inactivados o concentrados en el hígado pueden causar respuestas anormales en personas con función hepática alterada. El nivel sanguíneo de cloramfenicol se eleva en tales pacientes, de los que pueden resultar reacciones por toxicidad. En individuos que padecen cirrosis hepática o están convaleciendo de hepatitis puede producir efectos adversos la tetraciclina administrada por la boca en dosis de 2 g. diarios. El tiempo de desaparición mediada de la licomiclina aumenta casi el doble si hay disfunción hepática.

Las penicilinas que se concentran en el hígado (metiicilina, ampíicilina), pueden faltar en la bilis o estar en cantidad reducida si el paciente tiene enfermedad hepática.

La eritromicina y la novobiocina deben usarse con precaución cuando hay disfunción hepática.

**FUNCION RENAL.** La función renal es uno de los principales determinantes de la respuesta a los medicamentos antimicrobianos. No solo requiere reflexiva consideración al elegir el fármaco, sino que además influye en la determinación de la dosis y en el riesgo de reacciones originadas en el riñón y en otros órganos. El

grado en que la enfermedad renal afecta a la excreción de un fármaco antiinfeccioso depende del papel que el riñón tenga en el proceso.

Las penicilinas, la estreptomocina, la cefalotina, la kanamicina, la vancomicina y la polimixina se eliminan casi totalmente por el riñón.

Las tetraciclinas se eliminan por el riñón en varios grados, lo que determina el grado de toxicidad cuando hay disfunción renal. Las cantidades de eritromicina y lincomicina excretadas con la orina son pequeñas; las de ácido aminosalicílico son grandes. Si está disminuida la función renal, hay considerable retención de penicilina, cefalotina y colistimetato sódico. En cambio como el cloramfenicol y la eritromicina se metaboliza en el hígado, la deficiente actividad renal significa escaso o ningún problema. Es claro que los fármacos antimicrobianos que se excretan en grado importante por los riñones deben darse con cautela a los pacientes que tienen disfunción renal y en algunos casos deben ser rechazados. Pero los medicamentos que pasan por el organismo sin ser objeto de mecanismos renales pueden salvo pocas excepciones, ser administrados en dosis ordinarias aunque los riñones estén virtualmente anulados en su función. En el tratamiento con penicilina G se descuida con frecuencia un aspecto muy importante que puede ser causa de serios problemas y aun llevar a la muerte del enfermo. Es el -

hecho de que el preparado más asequible es la sal potásica. El empleo de la penicilina G potásica debe hacerse con sumo cuidado cuando hay alteración renal, especialmente si el paciente tiene hiperpotasemia. Todo médico que emplee agentes antimicrobianos debe conocer el modo de inactivación y excreción de estas sustancias. Es importante determinar el estado de la función renal no solo antes del tratamiento, sino también todo el tiempo que este dure si es que se quieren evitar efectos letales cuando se emplean fármacos potencialmente tóxicos, en especial los medicamentos que pueden causar lesiones renales. Debe recordarse que, aunque el nitrógeno ureico y la creatinina en la sangre estén dentro de los valores normales, los individuos de edad avanzada pueden acumular un medicamento determinado y experimentar reacciones tóxicas si la sustancia se excreta principalmente por los riñones, pues la capacidad secretoria de los túbulos, que no se mide por los valores sanguíneos de las sustancias mencionadas, puede tener un papel preponderante.

**MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUESPED.** Probablemente el factor más importante en la determinación de la eficacia terapéutica de los agentes antimicrobianos es el estado de los mecanismos de defensa del huésped, así los humorales como los celulares. La insuficiencia del tipo, cantidad y calidad de las inmunoglobulinas, la hipersensibilidad tardía alterada y la fagocitosis ineficiente, obrando con independencia o en variada combina

ción, pueden redundar en fracaso terapéutico del medicamento apropiado y de su eficacia.

Frecuentemente se olvida el hecho de que - la normal actividad de los mecanismos de defensa es absolutamente necesaria para la eficacia terapéutica de - todos los fármacos antimicrobianos. Las tetraciclinas, - las sulfonamidas y el cloramfenicol, todos ellos bacteriostáticos, nunca, por definición, erradican totalmente los microorganismos susceptibles, no obstante la cual, - con estos fármacos se logran curas de algunas enfermedades infecciosas y no hay recidivas después de terminado el tratamiento. Esto prueba la existencia de reales defensas en el paciente, las que, obrando sobre los microbios lesionados y debilitados por uno de aquellos medicamentos, son las que finalmente limpian de la infección el organismo. La experiencia clínica indica que aun los antibióticos bactericidas probablemente requieren el auxilio de la actividad de las defensas humerales y celulares para la extinción de las bacterias patógenas.

La administración de una combinación de - antibióticos produce en ciertas infecciones, aunque no - en todas, aumento de la actividad antimicrobiana y de la eficacia clínica. Pero en muchas infecciones puede observarse también una falta de intensificación y aun la - disminución de la eficacia terapéutica cuando se emplean estas asociaciones. (esto se verá más específicamente en

otro capítulo). Se ha demostrado que la actividad antimicrobiana de la sangre de enfermos que han recibido una mezcla de antibióticos puede no ser superior y hasta, a veces, es inferior a la del uso aislado del antibiótico más poderoso de la mezcla.

## I) RESISTENCIA DE LOS MICROORGANISMOS A LOS ANTIBIOTICOS

La resistencia a los antibióticos obliga a revisar periódicamente las drogas de elección para las diversas infecciones. Las tetraciclinas se han considerado generalmente una buena alternativa de la penicilina para tratar infecciones de neumococos y estreptococos cuando hay contraindicaciones para emplear aquella. Pero recientemente se han aislado varios estreptococos del grupo A resistentes a la penicilina, la cual parece dejar como alternativa lógica la eritromicina. Sin embargo puede provocarse resistencia a la eritromicina con cierta facilidad en el laboratorio lo cual hace dudar del tiempo durante el cual este antibiótico siga siendo eficaz. Para reducir al mínimo el desarrollo de resistencia, no hay que utilizar los antibióticos en promiscuidad o en dosis inadecuadas.

Cada antibiótico posee cierto campo de eficacia, cuyo principal factor determinante es el mecanismo de acción del medicamento. La producción de resistencia del microbio a esta acción no es un fenómeno general ni entre los microorganismos ni entre los medicamentos y es mucho más complejo que la resistencia natural. Aun después de 25 años de uso terapéutico de la penicilina G, no han creado resistencia al antibiótico el *Streptococcus pyogenes* del grupo A ni el *Diplococcus pneumoniae*. Por otra parte, poco después de que la penicilina-

Si se hiciera de uso corriente, fueron apareciendo en las enfermedades infecciosas de la especie humana cepas de *Staph aureus* resistentes al antibiótico, que con el tiempo aumentaron en número por las razones que se exponen a continuación.

Las bacterias se vuelven resistentes a los agentes antimicrobianos por los mecanismos siguientes: mutación, transducción, transformación y conjugación.

El primero es la base de la falta de susceptibilidad al antibiótico en los cocos grampositivos, especialmente en el *Staph. aureus*. Los cuatro procesos citados pueden generar la resistencia en los bacilos gramnegativos.

**Mutación.** En algunas especies microbianas se producen mutaciones espontáneas por un proceso no conocido y del que no hay pruebas de que obedezca a la exposición del microbio a un fármaco determinado, pues cepas de algunas bacterias que fueron aisladas mucho tiempo antes de que se descubriera un antibiótico muestran gran resistencia al mismo. La aparición de resistencia en un microorganismo durante el tratamiento con el agente antimicrobiano es consecuencia de la multiplicación selectiva de los mutantes resistentes que existían al comenzar la infección. La selección explica tam-

bién el aumento del número de cepas resistentes en una comunidad o en un hospital. El extenso y prolongado uso de un agente antimicrobiano, que elimina la enorme mayoría de los microorganismos susceptibles, selecciona con ellos a los resistentes, que así se hacen predominantes. Los mecanismos por los que las formas mutantes resistentes a la acción del antibiótico son: 1) elaboración de enzimas específicas inactivantes que son constitutivas del mutante; 2) restricción de la absorción del antibiótico por la célula bacteriana; 3) alteración o desaparición del enlace del compuesto en el orgánulo receptor (para varios antibióticos, uno o dos ribosomas).

**Transducción.** La adquisición de resistencia por este medio requiere la intervención de un bacteriófago que transfiera la resistencia de un microorganismo no susceptible a uno susceptible. Un fragmento de ADN que lleva el gen de resistencia se envuelve en la cubierta del fago y pasa de la bacteria resistente a la bacteria susceptible, que así se vuelve resistente al medicamento.

**Transformación.** Por este proceso, la célula bacteriana incorpora de su ambiente uno o más genes formados por otra bacteria.

**Conjugación.** Un importante mecanismo para-

la adquisición de resistencia a un fármaco es el paso - de los factores de resistencia de un organismo a otro - durante la conjugación. Esto requiere la intervención de un factor de resistencia (R) y el factor de transferencia de resistencia (FTR). Hasta ahora, solo bacilos - gramnegativos se han hecho resistentes por este mecanismo, para cuya realización es necesario el contacto de - células. Los factores R son citoplásmicos e independientes de los cromosomas de la bacteria huésped, lo que indica que la transmisión de resistencia no se debe a re - combinación sexual. La transmisión del complejo depende de la actividad del FTR, que es de naturaleza episomal.- Al transmitirse el complejo, se transfieren los determinantes genéticos de la resistencia. Cuando funciona este mecanismo, aparece la resistencia a un fármaco o a varios, hasta cinco o seis, simultáneamente. Entre los microorganismos que transmiten la resistencia por este modo están *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Vibrio comma*, *Pseudomonas* y algunas cepas de *Pasteurella*.

Entre los agentes antimicrobianos contra - los cuales se produce resistencia por este método están las sulfonamidas, estreptomycin, tetraciclinas, cloramfenicol, kanamicina, neomicina y penicilina. En la clínica tiene mucha importancia la frecuencia con que los factores R pasan de especies bacterias no patógenas a otras que son patógenas, pues que son muy frecuentes en el - intestino. Contactos de esta índole pueden producir la -

súbita adquisición de resistencia para dos o más de los fármacos antibacterianos empleados en terapéutica. Todos los factores R son transferidos como una unidad. La propagación del factor R en el intestino se produce por transferencias sucesivas.

Esta transferencia de R es poco frecuente in vitro y lo es menos in vivo. Los antibióticos tienen un gran poder selectivo. El grado de resistencia conferida por los factores R difiere de una célula bacteriana a otra y de un factor R a otro. Por ejemplo, el factor R para varios fármacos puede hacer que *E. coli* adquiera resistencia a 10 mg/ml para la estreptomizina, y el mismo factor R puede dotar a *Shigella flexneri* de resistencia a más de 1 000 mg/ml para el mismo antibiótico. Hay pues, un amplio campo de variación de la susceptibilidad por transmisión de un complejo de factores R según la especie bacteriana receptora. La resistencia producida por algunos factores R puede "curarse" exponiendo la bacteria a la acriflavina o al amaranjado de acridina, pero por ahora este fenómeno no tiene aplicación en clínica. A veces, el factor R se pierde espontáneamente. Esta forma de adquisición de resistencia a los fármacos, que tanto interés suscita en farmacólogos y microbiólogos, tiene gran importancia en el tratamiento de enfermedades infecciosas. En muchos países está aumentando el número de infecciones causadas por microorganismos resistentes. En algunos casos, la resistencia es múltiple en tal grado que el médico ha de recurrir al uso de fármacos menos

bien conocidos y más peligrosos y aún puede carecer de un medicamento eficaz para el tratamiento de un enfermo.

El aislamiento de un microorganismo susceptible antes de la iniciación de la quimioterapia, seguido de la aparición durante el tratamiento de la misma especie ahora resistente al fármaco, puede interpretarse en forma errónea como se lección de un mutante no susceptible, pero puede ser simplemente el resultado de la implantación de una cepa nueva, de la misma especie, procedente del exterior y resistente al medicamento.

El problema general de la resistencia bacteriana a los fármacos sigue siendo importante.

La solución mediante el empleo de un nuevo y eficaz agente antimicrobiano suele resolver el problema solo temporalmente. Por ejemplo, hoy se recogen de las infecciones estafilococos resistentes a las penicilinas que no son atacadas por la penicilinas y a las cefalosporinas. Tales cepas de estafilococos existían antes del uso terapéutico de estos antibióticos, los cuales han producido la selección de los mutantes resistentes. El *Staphylococcus aureus* no susceptible a la meticilina no es tampoco inhibido por la oxacilina, nafcilina y cloxacilina. Otras especies de estafilococos son igualmente invulnerables a la cefalotina y a la cefaloridina.

En general, los microbios insensibles a un antibiótico resisten a los agentes antimicrobianos químicamente afines. Las bacterias no atacables por la tetraciclina resisten a la acción de la clorotetraciclina, oxitetraciclina y demeclociclina. Se conocen casos de resistencia cruzada a dos compuestos químicamente no similares, como la eritromicina y la lincomicina. Además de provocar resistencia, la estreptomina puede ser un factor esencial para la proliferación de algunos microorganismos, propiedad que recibe el nombre de dependencia de la estreptomina.

El tratamiento mixto con dos o más agentes antimicrobianos puede retardar la producción de resistencia bacteriana. Así, la resistencia del bacilo de la tuberculosis a un fármaco tuberculostático, por ejemplo, la izoniazida, es notablemente demorada cuando este medicamento se da junto con estreptomina, ácido aminosalicílico o estambutol.

Resistencia al tratamiento. No todos los casos de frustración de la terapéutica antimicrobiana son atribuibles a microorganismos resistentes al antibiótico. Sabath (1969) ha señalado otros factores que residen en el paciente, en el agente antimicrobiano y en las bacterias, que influyen notablemente en el resultado del tratamiento y son los siguientes. 1) Demora en la institución del tratamiento 2) Administración de dosis -

subóptimas del compuesto antimicrobiano. 3) Alteración - en el estado metabólico de los microorganismos que alberga el paciente. El estado quiescente (durmiente) de las bacterias puede ser causa del fracaso del tratamiento - con algunos fármacos que actúan solo sobre células en activa proliferación. La aparición de formas bacterianas - variantes por la acción de algunos antibióticos, entre ellas, los protoplastos, esferoplastos y formas, L, puede invalidar la acción de agentes antimicrobianos que obran impidiendo las síntesis en la membrana celular. - 4) La medicación y los procesos patológicos y fisiológicos que resultan de la infección antagonizan la acción - de algunos fármacos. Ejemplos: el cloramfenicol y las tetraciclinas antagonizan la actividad de las penicilinas; el pus y algunos metabolitos destruyen los efectos antibacterianos de las sulfonamidas; la acidez o la alcalinidad del medio pueden alterar la acción de sustancias - antibacterianas por disociación iónica. 5) En algunos casos, ciertas barreras hacen difícil o imposible que el medicamento llegue en concentración suficiente al sitio de la infección. Son ejemplos de ello la barrera hematoencefálica en la meningitis, la dificultad de penetración de un absceso y la insuficiente penetración intracelular o intraocular. 6) Lo que finalmente decide la curación en muchos casos de enfermedad infecciosa es el estado de los mecanismos de defensa en el organismo del paciente.

## J) DETERMINACION DE LA SENSIBILIDAD BACTERIANA PARA LOS- ANTIBIOTICOS

Generalmente, se emplean métodos microbiológicos para determinar la sensibilidad de las bacterias a los diferentes agentes antimicrobianos. Para el diagnóstico de rutina, la técnica de laboratorio más exacta consiste en inocular la bacteria en un medio de cultivo líquido, repartido en tubos de ensayo que contienen diluciones seriales del medicamento. Después de transcurrir un período conveniente de incubación, la concentración más baja del antibiótico que impide la proliferación de las bacterias expresa la "sensibilidad" un método más rápido de determinación se basa en el uso de discos de papel de filtro impregnados de cantidades específicas del antibiótico y colocados en la superficie de placas de agar, en las que previamente se han inoculado estrías del cultivo del organismo estudiado. Aunque la exactitud de este procedimiento, relativamente tosco, puede ser alterada por el pH, el volumen del inóculo, el espesor del agar, la temperatura de incubación y la precisión de la cantidad de medicamento presente en el disco, resulta útil en la práctica clínica para señalar cuál es el antibiótico más indicado y determinar el nivel general de la dosis necesaria para producir un efecto terapéutico.

## K) ELECCION DE ANTIBIOTICOS.

El gran número de antibióticos actualmente disponibles plantea para el médico el problema de la elección del medicamento más indicado en un caso determinado. Afín de proporcionar al enfermo el tratamiento más eficaz, el médico debe poseer conocimientos prácticos acerca de los microorganismos patógenos más comunes. Si bien es preferible conocer los resultados del cultivo bacteriano antes de iniciar el tratamiento, a menudo resulta poco seguro esperar estos datos, especialmente en las infecciones graves que pueden tener un desenlace funesto antes de haberse diagnosticado su etiología específica. En muchos casos, aunque dentro de ciertos límites, es posible determinar la naturaleza del organismo causante por medio de los frotis teñidos de exudados o de líquidos orgánicos y, si esto fuese imposible, se pueden obtener indicaciones importantes sobre la causa específica analizando los rasgos clínicos de la infección. No obstante, debemos recalcar que en muchos casos es imprescindible un estudio bacteriológico cuidadoso para planear el tratamiento apropiado, y el médico escrupuloso procurará siempre buscar la ayuda de los expertos en las técnicas bacteriológicas.

Aunque se haya logrado determinar la etiología del proceso infeccioso, esto no implica una elección automática del medicamento apropiado, puesto que

puede haber una amplia variación en la susceptibilidad de las diferentes cepas de algunas especies bacterianas. Para la elección del antibiótico es esencial conocer el patrón de sensibilidad del microorganismo infectante. En ciertos casos, no será necesario realizar las pruebas, pues una larga experiencia ha mostrado que algunos microorganismos siguen siendo muy sensibles a determinados antibióticos a pesar de haber estado expuestos a ellos durante años. Así, cuando la enfermedad es causada por el neumococo, estreptococo beta-hemolítico grupo A o el Treponema pallidum, es obvia la elección de penicilina para el tratamiento. Por otra parte, las bacterias que, como Escherichia coli, Proteus, Pseud., Aeruginosa, Staph. aureus y Streptococcus viridans, presentan una sensibilidad variable habrán de estudiarse en el laboratorio a fin de determinar su sensibilidad para los diferentes antibióticos. Aunque el grado de inhibición del desarrollo del microorganismo causante sea un factor importante en la elección del antibiótico, debemos recalcar que no es el único. La naturaleza del padecimiento también influye en la elección; por ejemplo, un antibiótico administrado por vía bucal será de poca utilidad si el enfermo tiene vómitos. Los preparados inyectables han de evitarse en individuos con tendencia hemorrágica. En casos críticos, es a veces más prudente dar una combinación de antibióticos mientras el cultivo y los estudios de sensibilidad no hayan revelado cuál es el medicamento específico indicado. En estos enfermos, los cultivos han de realizarse siempre antes de iniciar el tratamiento. Si un paciente presentó anteriormente alguna reacción

de hipersensibilidad peligrosa o efectos secundarios graves de otro tipo, se evitará, siempre que sea posible, - tratarlo de nuevo con el mismo antibiótico. Con frecuencia, dejándose llevar por el entusiasmo terapéutico, el médico olvida el costo del medicamento. Hoy los antibióticos son la clase de medicamentos más empleados en la - práctica privada y en los hospitales, y el costo total - de estos agentes llega a ser una de las mayores partidas del presupuesto de un hospital y del tratamiento del - cliente particular. El médico, al escoger un compuesto - antimicrobiano, debe considerar siempre si sería posible alcanzar el mismo objetivo, sin aumentar el riesgo, con un medicamento relativamente barato en lugar de otro, - de igual eficacia pero de dos a diez veces más caro.

## L) COMBINACIONES DE ANTIBIOTICOS

La terapéutica mixta empezó en cuanto fue posible encontrar en el mercado dos antibióticos. Poco después del descubrimiento de la estreptomocina, esta fue mezclada con la penicilina, y se recomendó el uso de esta combinación en la clínica, especialmente en casos cuya etiología no era fácilmente diagnosticable. Con el advenimiento de cada nuevo agente antimicrobiano, con la aparición de cepas resistentes y con las observaciones del aumento in vitro de la actividad antibacteriana de algunas combinaciones de compuestos antimicrobianos, se registró un aumento extraordinario en el número de los que se mezclaban en preparados de "dosis fijas", basadas en determinaciones in vitro. Dowling hace observar que existe muy poca relación entre las pruebas in vitro y los resultados clínicos, y que solo raras veces la mezcla de antibióticos pudo demostrar su superioridad sobre un agente antimicrobiano empleado solo. La mayoría de los investigadores que trabajan en la quimioterapia de la infección concuerdan sobre este punto. Asombra el entusiasmo y la prontitud con que fueron acogidas las opiniones favorables a estas mezclas ya que, salvo excepciones, carecemos de datos valorados y controlados con precisión y cuidado que justifiquen su uso en el tratamiento de las enfermedades.

Una base, que ha tenido gran aceptación -

para predecir la acción antimicrobiana de las combinaciones de antibióticos es la propuesta por Jawetz y sus colaboradores (1951), según la cual la mezcla de un medicamento bactericida con otro (penicilina y estreptomocina) suele producir un efecto supraaditivo, pero no un efecto antagonístico. Por otra parte, la adición de un compuesto bacteriostático (tetraciclina) con uno bactericida (penicilina), tiende a disminuir la actividad en vez de producir un efecto aditivo o supraaditivo. Las combinaciones de dos agentes bacteriostáticos (tetraciclina y cloranfenicol) no son nunca inhibitorias. Aunque estos principios son aplicables *in vitro* y en infecciones experimentales, hay excepciones en algunas situaciones clínicas. Por ejemplo, el uso de cloranfenicol con estreptomocina da mejores resultados que uno u otro antibiótico solo en la neumonía por *K. pneumoniae*.

Lo mismo sucede en el tratamiento de la brucelosis con tetraciclina y estreptomocina. Chang y Weinstein (1966) han propuesto otro criterio para la elección de agentes antibacterianos en tratamiento mixto. Se basa en el conocimiento del mecanismo de acción de los fármacos. Según el estudio realizado por estos autores, si a un medicamento que inhibe la síntesis en la membrana celular se adiciona otro que reprime la síntesis de las proteínas, se anula el efecto antibacteriano del primero. Por otra parte, la asociación de un inhibidor de la síntesis en la membrana celular con otro compuesto que obra del mismo modo o con uno que altera la membrana no causa pérdida de actividad de ninguno de ellos. Sobre - - - -

esta base, puede predecirse la eficacia clínica del empleo conjunto de penicilina (inhibidor en la membrana) y estreptomidina (perturbador en la lectura del código genético), o de la cefalotina (inhibidor en la membrana) y colistina (alteración de la membrana), o del cloranfenicol (inhibidor de la síntesis de proteínas) y estreptomidina. La correlación entre las observaciones de laboratorio y las observaciones clínicas de la acción de las combinaciones de antibióticos ha sido compilada por Jawetz (1958).

La administración simultánea (pero no en forma de dosis fijas) de dos o más agentes antimicrobianos tiene cuatro fines (Weinstein, 1958): 1) tratamiento de infecciones bacterianas mixtas; 2) retardo en la aparición de resistencia bacteriana; 3) intensificación de la actividad terapéutica y 4) tratamiento de procesos infecciosos graves cuya etiología específica no puede ser diagnosticada.

1.- Tratamiento de las infecciones bacterianas mixtas. En ciertas infecciones, dos o más microorganismos pueden ser causa de la enfermedad; así ocurre, por ejemplo, en las bronquiectasias, peritonitis, algunos casos de otitis media aguda o crónica y en algunas infecciones del aparato urinario. En varios casos, las bacterias causantes, aunque de especies diferentes, son susceptibles a un solo antibiótico, en tanto que en

otras infecciones tienen grados distintos de susceptibilidad para el agente antimicrobiano. Esto subraya la necesidad de determinar la susceptibilidad que tiene para el medicamento cada uno de los componentes de la flora bacteriana mixta. Salvo raras excepciones, se debe disponer de esta información antes de iniciar el tratamiento. Debemos recalcar que cada microorganismo ha de estudiarse por separado, porque las pruebas realizadas con cultivos mixtos suelen llevar a conclusiones erróneas. Los antibióticos se elegirán basándose en dichos estudios y se administrarán en dosis completas. En algunos casos es superfluo y aun peligroso retrasar la iniciación del tratamiento mientras se espera el informe bacteriológico definitivo. Así, en la peritonitis, que es un ejemplo típico de estos casos, se debe iniciar el tratamiento inmediatamente dando dosis máximas de aquellos antibióticos que se sabe son más eficaces contra bacilos grampositivos y gramnegativos, que generalmente operan de modo sinérgico como causa de la enfermedad, en la que retardar el tratamiento podría causar un desenlace rápidamente mortal. En cambio, en la bronquiectasia, otitis media crónica e infecciones del aparato urinario no es necesario empezar el tratamiento antes de obtener el resultado de los exámenes bacteriológicos, puesto que son infecciones que llevan tiempo en el paciente, y una demora de dos o tres días influye poco o nada en el efecto del tratamiento. No obstante, este principio no debe aplicarse a las exacerbaciones de un proceso cróni-

co. Las combinaciones de antibióticos no siempre conducen a la curación de un proceso infeccioso aunque los microorganismos causantes sean sensibles a cada uno de los antibióticos empleados simultáneamente; por ejemplo, en las infecciones crónicas del aparato urinario, la terapéutica mixta no mejora las perspectivas de la curación.

2.- Retardo en la aparición de resistencia bacteriana.

Estudios efectuados in vitro han demostrado que, cuando un microorganismo se encuentra en contacto al mismo tiempo con dos antibióticos, la aparición de resistencia para cualquiera de los dos se retrasa notablemente, pero no es evitada por completo, lo que sí ocurre si el microorganismo es sensible a los dos antibióticos. Se observa el mismo fenómeno, pero en menor grado, con las asociaciones de sulfonamida-antibiótico; generalmente, las bacterias conservan su sensibilidad para el antibiótico, pero se vuelven progresivamente resistentes a la sulfonamida (Weinstein 1957).

Las investigaciones clínicas indican que las combinaciones de antibióticos producen un retraso en la aparición de la resistencia hacia el antibiótico en algunas infecciones, pero no en todas. Por ejemplo, se

ha demostrado que la administración simultánea de dos o más antibióticos adecuados reprime considerablemente el desarrollo de la resistencia en el bacilo tuberculoso; - por tanto, para el tratamiento de la tuberculosis lo más indicado será la administración simultánea de por lo menos dos, en algunos casos (tuberculosis miliar y meningitis tuberculosa) tres, agentes tuberculostáticos.

En un estudio de casos de meningitis por *Hemophilus influenzae* tratados únicamente con estreptomicina (por vía intratecal e intramuscular), se encontró que cerca de 13 por ciento de las cepas del microorganismo no patógeno se volvieron resistentes a una concentración del medicamento superior a 1 000 mg/ml en 48 a 72 horas desde el comienzo del tratamiento, aunque al principio habían mostrado gran sensibilidad. En otro grupo de casos, tratados de la misma manera con estreptomicina, y además, con dosis completas de sulfadiazina o sulfisoxazol, no se observó ni un solo caso de resistencia al medicamento (Weinstein, 1946). No obstante, como lo hizo notar Lepper (1957), el uso sistemático de las asociaciones de antibióticos no impide necesariamente la aparición de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos de la mezcla.

### 3.- Intensificación de la actividad antimicrobiana en el tratamiento de algunas infecciones específicas.

En ciertas infecciones la administración de una combinación de antibióticos produce, no en todas,

mayor actividad antimicrobiana y aumento de la eficacia clínica. Pero en muchas otras infecciones se observan también una ausencia de intensificación y aun la disminución de la eficacia terapéutica cuando se emplea estas asociaciones. Se ha observado y demostrado en la sangre de enfermos que han recibido una mezcla de antibióticos que la actividad antimicrobiana puede no ser superior y hasta a veces es inferior al antibiótico más poderoso de la mezcla usándolo solo.

Infecciones en las que la asociación de antibióticos es superior al antibiótico empleado solo. La tuberculosis es el ejemplo más destacado de la superioridad de la quimioterapia combinada sobre el tratamiento con un solo antibiótico.

Las infecciones causadas por enterococos responden mejor, en muchos casos, al tratamiento con penicilina más esterptomicina que si se tratan con uno u otro de estos medicamentos. El cloranfenicol asociado con una sulfonamida produce una cifra de curaciones notablemente más alta que la obtenida con el antibiótico solo.

Infecciones en las que ciertas combinaciones de antibióticos son inferiores al medicamento empleado solo. La adición de un antibiótico de amplio espectro

a la penicilina en el tratamiento de la meningitis neumocócica conduce a un resultado terapéutico netamente inferior al que produce la administración de penicilina sola.

Se ha observado un efecto perjudicial en el curso de la escarlatina cuando se emplea una combinación de penicilina (250 000 U. cada ocho horas, por vía bucal) y clorotetraciclina (0.5 g. cada 12 horas, por vía bucal); aunque no hubo diferencias en el resultado clínico, la cuantía y la rapidez de la reaparición de los estreptococos después de la cesación del tratamiento fueron mayores con la combinación de ambos. Estas observaciones sugieren que la tetraciclina antagoniza el efecto bactericida de la penicilina.

Ocurre con frecuencia que la acción terapéutica de dos o más agentes antimicrobianos administrados juntamente es impredecible (Jones y Finland, 1957).- Tal tratamiento no es en muchos casos tan bueno como el que se hace con solo el más eficaz de los fármacos. Exceptuando las infecciones graves en que no se ha podido precisar la etiología y en que sería peligroso demorar el tratamiento, el empleo simultáneo de dos o más medicamentos antimicrobianos debe reservarse para las enfermedades en que se ha demostrado clínicamente la superioridad del tratamiento mixto sobre la aplicación de un solo fármaco. En tales situaciones, el médico debe elegir las substancias que él conoce mejor y administrarlas en-

las mismas dosis que se dan cuando cada una se administra sola.

#### 4.- Tratamiento de infecciones graves cuya etiología específica no pudo ser diagnosticada.

El uso más generalizado de las combinaciones de antibióticos se halla en el tratamiento de infecciones cuya etiología no es evidente. Con frecuencia vemos que el médico decide emplear la quimioterapia cuando sospecha una infección en su enfermo y, como no puede determinar de inmediato la causa exacta, prescribe varios antibióticos con la esperanza de que esto cubrirá la situación; en estos casos suelen utilizarse los preparados a "dosis fijas". Pero frecuentemente ocurre que la causa del proceso infeccioso es un virus, contra el cual son ineficaces los agentes antimicrobianos.

En algunos casos, la administración de combinaciones de antibióticos produce el ensanchamiento del espectro, como se ha demostrado en las asociaciones de penicilina y estreptomina o de eritromicina y sulfisoxazol. No obstante, debemos recalcar que este fenómeno no es siempre consecutivo al empleo de dosis terapéuticas completas de cada uno de los antibióticos. Los datos obtenidos no pueden aplicarse a los preparados de "dosis fijas" porque no han sido suficientemente estudiados. Si, en ausencia de un informe bacteriológico completo, se quiere administrar una combinación de anti-

bióticos en "dosis completas", el médico debe decidir, - basándose en los caracteres clínicos de la enfermedad, - su historia detallada y las investigaciones iniciales de laboratorio (si es posible, incluyendo las preparaciones tejidas), no solo que el enfermo presenta una infección bacteriana, sino también cuáles son los microorganismos que más probablemente estén implicados en la enfermedad. Nunca se debe emprender la quimioterapia antes de haber comenzado todas las investigaciones bacteriológicas necesarias. Muestras para cultivo pueden tomarse en unos - cuantos minutos sin retrasar notablemente la iniciación del tratamiento.

Importa recordar que la iniciación de un - tratamiento con antibióticos no implica la obligación - de continuarlo si el médico recibe datos específicos que indican la necesidad de un cambio. Si los estudios bacteriológicos y las pruebas de sensibilidad indican que - algún antibiótico diferente de los empleados puede ser - más eficaz, se empezará inmediatamente su administración, especialmente si la respuesta clínica no había sido óptima. Se procurará siempre tratar a los enfermos con un solo antibiótico administrado en dosis terapéutica máxima. Hasta ahora no se ha encontrado ninguna combinación de antibióticos que cure toda clase de infecciones; sea cual sea el número de sustancias incluidas en la mezcla; probablemente nunca dispondremos de tal panacea. El uso simultáneo de tres o cuatro antibióticos en infecciones de etiología oscura es un procedimiento terapéutico de-

plorable que ha de evitarse.

Inconvenientes de las combinaciones de -  
agentes antimicrobianos con "dosis fijas".

Los preparados que contienen "dosis fijas" de dos o más antibióticos exponen al tratamiento inusuficiente porque existe la tendencia a emplear la mezcla en la misma dosis total que se daría de uno solo de los fármacos. Tal dosis no da la cantidad eficaz de ninguno de los componentes, especialmente del mejor de ellos. - Las mezclas ofrecen una falsa seguridad de un espectro más amplio de acción pero en realidad reducen el campo de actividad antibiótica al introducir agentes menos eficaces y menores cantidades de los más activos que si - estos se eligieran cada uno por su valor propio en la - dosis apropiada para el fin deseado. Reducen el efecto terapéutico que podría esperarse de las dosis convenientes de cada substancia o de la acertada elección del medicamento contra el microorganismo causante de la enfermedad. Está claro que los preparados de "dosis fijas" - no ameritan su empleo en el tratamiento de una infección, antes bien significan un retroceso en la terapéutica de las enfermedades infecciosas.

## M) PROFILAXIA DE LAS INFECCIONES

Los antibióticos y otras sustancias antimicrobianas se vienen usando para prevenir las infecciones en situaciones diversas porque se supone que si un medicamento es bueno para destruir los microbios que han invadido un organismo, también servirá para impedir la invasión. Con este criterio, se emplean, no siempre con prudencia, para estos cuatro fines: 1) proteger personas sanas, aisladas o en grupos, contra la invasión de microorganismos específicos a los que estuvieron expuestas; - 2) prevenir una infección bacilar secundaria en pacientes con enfermedad aguda, provocada con frecuencia por virus, que no responden a medicamentos antiinfecciosos; - 3) disminuir el peligro de infección en sujetos con padecimientos crónicos; 4) inhibir la propagación de una infección localizada, o prevenir la infección en general en enfermos que sufrieron un traumatismo accidental o quirúrgico. Diferentes estudios clínicos han señalado que, en algunos casos, la quimioprofilaxia es muy eficaz, pero en otros no solo carece totalmente de valor, sino que su aplicación puede conducir a elevar la frecuencia de la infección. No obstante, existen situaciones para las que todavía no se ha podido formar una opinión decisiva acerca de la eficacia de la invasión bacteriana. - Las siguientes generalizaciones son válidas cuando se administran antibióticos con fines profilácticos (Weinstein 1954): a) Si se utiliza un solo medicamento poderoso

so para evitar la implantación de un microorganismo de -  
terminado o erradicarlo inmediatamente o poco después -  
de su fijación, entonces la quimioprofilaxia es, salvo -  
excepciones, muy útil. b) Si la finalidad de la profila-  
xia es prevenir la colonización o la infección o ambas -  
cosas por todos y cada uno de los microorganismos que -  
puede haber en el medio interno o externo del enfermo,  
entonces el fracaso será la regla. Por ejemplo, la peni-  
cilina es muy eficaz para prevenir la invasión por es -  
treptococos del grupo A o para impedir la gonorrea des -  
pués de un contacto infectivo. Por el contrario, la ad -  
ministración de cualquier medicamento antiinfeccioso no  
impedirá la invasión bacteriana o micótica en un recién -  
nacido o en un paciente con infección viral de las vías -  
respiratorias superiores, sarampión, varicela, parotidi-  
tis, mononucleosis infecciosa, poliomielitis, interven -  
ción quirúrgica electiva coma y segundo período del parto.  
En cuanto al valor de la quimioprofilaxia en la ci -  
rugía cardíaca, en las enfermedades pulmonares obstruc -  
tivas crónicas y en la cateterización de las vías urina -  
rias hay discrepancia entre los autores por ser contra -  
dictoria la experiencia en sus labores clínicas.

El empleo de antibióticos en la práctica -  
odontológica no debe limitarse a las infecciones de la -  
cavidad bucal y sus alrededores. A la mayoría de noso -  
tros nos resulta difícil entrever el peligro potencial -  
y la perspectiva muy real de un desenlace trágico por -

procedimientos odontológicos relativamente sencillos que se hacen en un paciente con antecedentes de lesión cardíaca. En los reumáticos o en los portadores de una cardiopatía congénita, las bacterias circulantes en la sangre pueden alojarse en las válvulas cardíacas lesionadas o en otras partes del endocardio por la irregular superficie en coliflor que presenta en esos sitios el tejido cicatrizal. La diseminación de bacterias, o bacteriemia, aunque sea transitoria, constituye una amenaza ponderable de endocarditis bacteriana, infección potencialmente incapacitante y hasta fatal, que muchas veces ni siquiera responde a las dosis masivas de antibióticos.

En los pacientes cardiopáticos se recomienda emplear antibióticos siempre, cada vez que se efectúe alguno de los procedimientos que acabamos de mencionar, para reducir la probabilidad de una endocarditis bacteriana.

Debe aclararse que cuando se administra un antibiótico después de una operación con un tiempo necesariamente séptico (por ejemplo extracción dentaria por absceso apical, los procedimientos de cirugía bucal, el manipuleo de tejidos periodonticos, la amigdalectomía, así como también la apendicectomía), que se comprobó perfectamente ocasionan bacteriemia transitoria, no se está haciendo profilaxis, que seguramente existe, en-

tes de que ésta dé manifestaciones clínicas. En tal caso conviene escoger el antibiótico a utilizar de acuerdo con la flora natural del sitio operado o bien de acuerdo con el germen aislado de la lesión que llevó a la cirugía. En odontología la droga de elección es la penicilina. Aunque los antibióticos de amplio espectro pueden reducir la bacteremia, no eliminarán las implantaciones bacterianas iniciales, motivo por el cual no se recomienda. La eritromicina siempre es la droga de segunda elección si hay alergia a la penicilina. Las sulfamidason totalmente insatisfactorias.

## M) ABUSOS Y CAUSAS DE PRACASO DE LA TERAPEUTICA ANTIBIO- TICA.

Es indudable que, a veces, se abusa de te-  
rapéutica antimicrobiana. En parte, ello se debe a rela-  
tiva falta de toxicidad de algunos antibióticos y, en -  
parte, a la obligación impuesta al médico de tratar to-  
das las enfermedades "tratables" por el temor de quedar-  
a merced no solo de la crítica, sino también de la ac-  
ción legal. Una parte no despreciable de los abusos pue-  
de atribuirse al mismo enfermo o a sus parientes, que, -  
al rehusar el médico la administración de uno de estos -  
medicamentos, mantienen sobre él la amenaza de substi-  
tuirlo por otro médico que accederá a la petición de lo-  
que a menudo resulta ser un tratamiento inútil.

## TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES QUE NO SE PUEDEN TRATAR.

Uno de los abusos más corrientes de los an-  
tibióticos es su aplicación en infecciones cuya posibi-  
lidad de ser tratadas ha sido demostrada experimental y-  
clínicamente. Ninguna de las enfermedades provocadas -  
por virus verdaderos responde a los compuestos antimicro-  
bianos que hoy se emplean. Así, la terapéutica anti-  
biótica en caso de sarampión, varisela, parotiditis, por  
lo menos el 90% de las infecciones de las vías respira -

torias superiores, hepatitis viral, meningitis y encefalitis virales, viruela, herpes zoster, herpes simple y - las infecciones por virus R-S y adenovirus, es totalmente ineficaz y, por tanto inútil.

#### TRATAMIENTO DE LA FIEBRE DE ORIGEN INDETERMINADO.

La fiebre de etiología indeterminada puede ser de dos tipos: la que dura unos cuantos días y la que persiste durante tres o más semanas; ambas suelen tratarse con antibióticos aunque su etiología sea desconocida. La mayoría de las pirexias de corta duración, cuando no hay signos de localización, son infecciones virales indefinidas, a menudo de las vías respiratorias superiores, y en general, no responden a los antibióticos; la defervescencia ocurre espontáneamente en el término de una semana o menos. Estudios de la fiebre prolongada señalan que las dos causas infecciosas más comunes son la tuberculosis, generalmente de tipo diseminado, y la endocarditis bacteriana subaguda. Es importante recalcar que las enfermedades del colágeno y algunas neoplasias suelen provocar fiebre considerable y prolongada. Un estudio realizado en una clínica durante cinco años ha mostrado que la causa más común de fiebre persistente es el linfoma, que por su situación intraabdominal no siempre es diagnosticado. Diferentes tipos de cáncer, algunos trastornos metabólicos, enteritis regional asintomática, artritis reumatoide atípica y algunos otros trastornos -

torias superiores, hepatitis viral, meningitis y encefalitis virales, viruela, herpes zoster, herpes simple y - las infecciones por virus R-S y adenovirus, es totalmente ineficaz y, por tanto inútil.

#### TRATAMIENTO DE LA FIEBRE DE ORIGEN INDETERMI NADO.

La fiebre de etiología indeterminada puede ser de dos tipos: la que dura unos cuantos días y la que persiste durante tres o más semanas; ambas suelen tratarse con antibióticos aunque su etiología sea desconocida. La mayoría de las pirexias de corta duración, cuando no hay signos de localización, son infecciones virales inde- finidas, a menudo de las vías respiratorias superiores, - y en general, no responden a los antibióticos; la defervescencia ocurre espontáneamente en el término de una se- mana o menos. Estudios de la fiebre prolongada señalan - que las dos causas infecciosas más comunes son la tuberculosis, generalmente de tipo diseminado, y la endocarditis bacteriana subaguda. Es importante recalcar que - las enfermedades del colágeno y algunas neoplasias suelen provocar fiebre considerable y prolongada. Un estudio realizado en una clínica durante cinco años ha mos - trado que la causa más común de fiebre persistente es el linfoma, que por su situación intraabdominal no siempre es diagnóstico. Diferentes tipos de cáncer, algunos - trastornos metabólicos, enteritis regional asintomática, artritis reumatoide atípica y algunos otros trastornos -

no infecciosos pueden manifestarse como casos de fiebre de etiología desconocida (Weinstein 1963). Es cierto, - pues que la fiebre de duración relativamente corta sin - signos claros de localización no responde, en la mayo - ría de los casos, a la terapéutica antibiótica ordinaria. Cuando la causa de la fiebre es de naturaleza no infec - ciosa, es evidente que no será afectada por los medica - mentos antibacterianos, sea cual sea la dosis y la dura - ción del tratamiento antibiótico.

Algunos autores opinan que la fiebre que du - ra más de una semana amerita el uso de antibióticos, - puesto que habrá respuesta favorable si el caso que ha - desafiado el diagnóstico es tratable, en tanto que la - falta de mejoría indicará la presencia de una enfermedad no bacteriana. Sin embargo, la experiencia nos enseña - que este criterio no solo es inútil, sino que puede ser - peligroso por dos razones: 1) pueden presentarse reaccio - nes secundarias al medicamento y 2) el uso de substan - cias antimicrobianas en un estado etiológicamente indefi - nido que finalmente demuestra no ser infeccioso, solo - provoca un retraso en la aplicación de un tratamiento - más eficaz. Por ejemplo, si, por carecer de diagnóstico - se administran antibióticos a un enfermo con linfoma, se le privará de las ventajas de la medicación paliativa. - La experiencia clínica con la endocarditis bacteriana - subaguda, cuando su única manifestación es una tempera - tura elevada, es un buen ejemplo de las dificultades que pueden surgir del uso no específico de antibióticos sún-

en casos de fiebre provocada por una infección bacteriana. Mientras se establece diagnóstico, esta enfermedad - suele tratarse empírica e irregularmente, a veces durante semanas, con alguna que otra substancia antiinfecciosa, hasta que por fin los estudios bacteriológicos y los cultivos de sangre revelan la verdadera naturaleza de la enfermedad. El peligro que supone para la endocarditis bacteriana subaguda un retardo prolongado en la aplicación del tratamiento adecuado ha sido ampliamente comprobado.

Es necesario señalar que los medicamentos antiinfecciosos no son antipiréticos; por lo tanto, el punto de vista más racional en el problema del tratamiento de la fiebre de etiología desconocida no es el que se encuentra concentrado únicamente en la temperatura elevada, sino el que incluye también la búsqueda minuciosa de su causa, antes de exponer al enfermo a la medicación antibiótica con la esperanza, a veces ilusoria de que, - si una substancia antimicrobiana no es eficaz, otra o - una combinación de antibióticos serán útiles.

#### DOSIS INADECUADAS DE LOS ANTIBIOTICOS.

Los abusos en la dosificación pueden ser de dos tipos: administración de cantidades excesivas o empleo de dosis subóptimas. Con excepción de la penicili -

na, obviamente no tóxica, no cabe duda de que las dosis-excesivas de la mayoría de los antibióticos pueden ser nocivas. No obstante, muchos de ellos presentan un cierto margen de seguridad en los enfermos que, salvo su infección, son normales. Las dificultades que pueden surgir de las dosis excesivas o por el deterioro de la eliminación han sido ya examinadas.

Un largo capítulo de usos indebidos corresponde a la administración de dosis demasiado pequeñas o, que, aunque de cantidad suficiente, fueron aplicadas durante un período demasiado corto. Es regla general que para el tratamiento de una infección general grave es preferible dar al enfermo dosis máximas del medicamento y no las cantidades relativamente pequeñas que suelen emplearse para tratar alguna enfermedad menor.

#### DURACION INCORRECTA DEL TRATAMIENTO.

El caso de la faringitis estreptocócica es uno de los ejemplos más comunes de los problemas que pueden surgir por la duración insuficiente del tratamiento con antibióticos. Si desde un principio no se establece el diagnóstico específico, el enfermo con mal de garganta suele ser tratado con una sola inyección de penicilina, después de la cual se observa mejoría clínica que persiste unos días y que será seguida por la recidiva

del dolor faríngeo. Esto sugiere la necesidad de inyectar una segunda dosis del mismo medicamento. De nuevo desaparece el dolor, que reaparecerá al cabo de unos días y - que será tratado con una nueva inyección de penicilina.- Esta situación puede durar mucho tiempo y, una enfermedad que podría curarse rápidamente con la administración no interrumpida de penicilina durante ocho a diez días, - se convierte en un mal persistente, con remisiones y - recaídas repetidas, hasta que finalmente se establece el diagnóstico bacteriológico y se inicia el tratamiento - adecuado.

Se podrían citar numerosos ejemplos de dificultades creadas por el acortamiento de la duración de la terapéutica antibacteriana. Así cuando el tratamiento de neumonía estafilocócica o de la endocarditis estafilocócica dure menos de cuatro semanas se observará un elevado índice de recaídas. Todos los intentos para tratar las infecciones gonocócicas crónicas con penicilina administrada solo durante uno o dos días suelen dar malos resultados. En las infecciones gonocócicas crónicas, como la artritis, la curación solo se logra con tratamiento de diez a catorce días de duración. La administración de 2.4 millones de unidades de penicilina durante tres o cuatro días en enfermos sífilíticos es seguida por un coeficiente de recidivas mucho más elevado que cuando se inyecta la misma cantidad durante diez a doce días.

OMISION EN INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO EN PRESENCIA DE -  
REACCIONES SECUNDARIAS.

La persistencia en la administración del antibiótico, a pesar de la aparición de reacciones provocadas por este, es uno de los abusos más peligrosos del empleo de estos medicamentos. Este problema ha sido examinado al describir las reacciones a los antibióticos.

Continuar la administración de antibióticos que han provocado reacciones graves es uno de los mayores abusos de este tipo de terapéutica. El médico debe sopesar con cuidado los riesgos de exponer al enfermo a un antibiótico que ya una vez fue la causa de efectos secundarios graves o potencialmente graves; en algunos casos este peligro puede provocar la muerte del paciente.

CONFIANZA EN LA QUIMIOTERAPIA CON SUPRESION DEL DRE -  
NAJE QUIRURGICO.

Confiar únicamente en los antibióticos para curar ciertas infecciones es asignarles una tarea que no siempre podrán cumplir; y persistir en esta confianza es a menudo un abuso en este tipo de tratamiento, puesto que puede disminuir las probabilidades de un restableci-

miento completo. Generalmente, el problema surge en es - tados que presentan cantidad considerable de exudado pu - rulento o de tejido infectado necrótico o avascular. Por ejemplo un tratamiento con dosis elevadas del antibiótico indicado fracasará con frecuencia en el enfermo con - neumonía estafilocócica y empiema si no se hace el dre - naje de la zona afectada insertando un catéter a perma - nencia. La terapéutica antimicrobiana influye poco los - abscesos cerebrales y, para obtener resultados satisfac - torios, es necesario asociarla con el drenaje quirúrugi - co o con la extirpación de la lesión; el mismo criterio - debe aplicarse a los abscesos situados en la cavidad - oral. El empleo de antibióticos sin el drenaje quirúrugi - co concomitante en caso de absceso subdiafragmático sue - le ser ineficaz, y la muerte puede sobrevenir durante el tratamiento con antibióticos, en tanto que la combina - ción con el drenaje quirúrugi co apropiado asegura, con - frecuencia, un restablecimiento completo. El enfermo con litiasis renal seguirá presentando episodios recurrentes de pielonefritis aguda a pesar del repetido tratamiento - antimicrobiano, hasta que no se eliminan quirúrugi camente los cálculos. Aunque la osteomielitis aguda responde - siempre y de manera espectacular a la administración de - compuestos antiinfecciosos, la forma crónica de esta en - fermedad no reacciona tan favorablemente, en la mayoría - de los casos, solo la resección del hueso necrosado aso - ciada a terapéutica antibiótica, llevará la curación de - la enfermedad. Como conclusión, podemos decir que cuan - do una cantidad apreciable de pus o de tejido necrótico - o un cuerpo extraño plantean un problema terapéutico, el

tratamiento más eficaz será la asociación en dosis suficientes, de un antibiótico con la intervención quirúrgica más apropiada; intentar curar estos estados únicamente con antibióticos constituye un abuso del empleo de es tos medicamentos.

#### OTROS CASOS DE ABUSO DE LOS ANTIBIOTICOS.

La aparición de nuevos antibióticos favorece otro tipo de abuso muy común. Algunos médicos suelen utilizar un compuesto antimicrobiano únicamente porque es nuevo. Sin embargo, cabe señalar que la aparición de un medicamento nuevo no siempre significa un progreso en el tratamiento de la infección, puesto que solo con el tiempo se podrá comprobar si realmente el medicamento es tan eficaz y tan inocuo como se creía al principio. De hecho, el empleo de este tipo de medicamento hasta puede representar un retroceso en la terapéutica; generalmente es el enfermo quien paga el precio de este "progreso" al transformarse en enfermo crónico o al presentar complicaciones graves, a veces con desenlace mortal.

Otro tipo de abuso de los antibióticos es la administración de un compuesto caro en lugar de otro que, siendo más barato, puede ser igualmente eficaz. Al-

seleccionar un medicamento antiinfeccioso, el médico ha de tener siempre en cuenta el costo del preparado además de otros factores como son la sensibilidad del microorganismo patógeno, la facilidad de administración y el peligro de reacciones.

La automedicación es otro abuso, muy extendido, de los antibióticos. Habiendo observado, tal vez en su persona, la eficacia terapéutica de un antibiótico prescrito por un médico, el enfermo se "medica" con este agente antimicrobiano al reaparecer los mismos síntomas por los que fue tratado antes, aunque las nuevas manifestaciones sean originadas por una enfermedad totalmente diferente de la primera. No es posible precisar el daño enorme causado por este procedimiento. Existen numerosos informes de infecciones agregadas, colapso renal, trastornos sanguíneos graves, choques anafilácticos y muerte en personas que se "medicaron" con un antibiótico que "estaba por casualidad en casa" y que tomaron porque tenían que estar "bien" para acudir a una cita o tratar algún negocio. Considerando los peligros que implica la automedicación, es deber de cada médico explicar a sus enfermos que todas las sustancias antimicrobianas, como cualquier otro compuesto terapéutico poderoso, pueden provocar reacciones graves y hasta mortales y que, por lo tanto, estos medicamentos solo deben tomarse bajo la dirección y vigilancia médicas.

## Ñ) CLASIFICACION DE LOS ANTIBIOTICOS, DE ACUERDO A SU ACCION SOBRE LAS BACTERIAS.

Se piensa que la lista ya grande y aún creciente de drogas antimicrobianas hace imposible conocerlas todas. Esto es cierto. Pero no tiene mucha importancia si se puede hacer unos cuantos grupos con estas drogas y si el médico aprende a conocer y a utilizar uno o dos de los medicamentos de cada grupo. Esto es practico, puesto que en general los antibióticos de estructura química semejante tienen también un espectro semejante.

Se puede agrupar a los medicamentos antimicrobianos de acuerdo con el mecanismo de su acción sobre el microorganismo correspondiente, que la mayor parte de quimioterápicos antimicrobianos de empleo común actúan por uno de éstos mecanismos: (ver figura).

**GRUPO 1: Antibióticos que actúan en la pared de la célula bacteriana.**

Diversos antibióticos actúan inhibiendo la síntesis de la pared rígida de la célula bacteriana. Esta pared celular, en contraste con las membranas de las células de los mamíferos, es rígida, permitiendo a las bacterias conservar una presión osmótica interna muy elevada. Si se bloquea la síntesis de la pared celular, la-

elevada presión osmótica origina la salida del proto - plasma bacteriano por defectos en la estructura de sos - tén y, finalmente, la lisis de la célula cuando queda — expuesta al medio isosmótico que existe en los tejidos - de los mamíferos. En este grupo incluye las penicilinas - cefalosporina, ciclocerina y bacitracina.

#### GRUPO 2: ACCION SOBRE MEMBRANAS CELULARES.

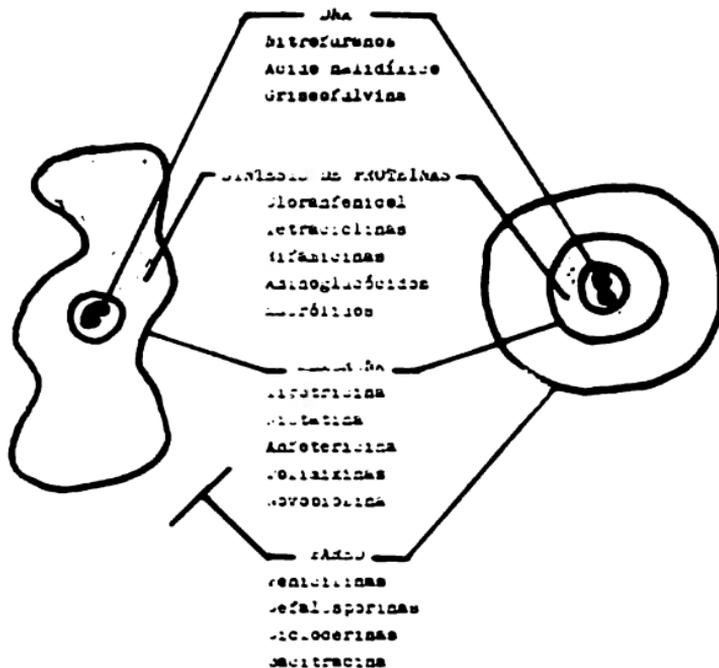
Algunos antibióticos actúan sobre membra - nas celulares alterando su permeabilidad. Este modo de - acción se califica a veces de detergente. Los mejores - ejemplos de este mecanismo lo proporcionan las polimixi - nas y los antibióticos poliénicos anti micóticos.

Aunque los antibióticos que actúan sobre - membranas celulares tienen cierta toxicidad selectiva - por microorganismos, pueden ser muy tóxicos también para células de mamíferos. Por ejemplo, las polimixinas pro - ducen lesión tubular renal cuando se administran en do - sis algo mayores que las terapéuticas. También causan liberación de histamina por las células cebadas, tanto in - vitro como in vivo.

Los antibióticos poliénicos, como la amfo - tericina B, forman un complejo con esteroides de la pared

CELULA DE HUMANO

CELULA BACTERIANA



celular. Los hongos poseen en sus membranas celulares ta les esteroides, pero no los poseen las bacterias; ello - explica la toxicidad selectiva de los poliénicos para - los hongos. Por otro lado, las células de los mamíferos - también poseen esteroides en sus membranas celulares, y - los poliénicos pueden lisar glóbulos rojos y causar - gran número de efectos tóxicos.

La estreptomycinina actúa sobre la membrana - de la célula bacteriana, pero también inhibe la síntesis de proteínas. A parte de la estreptomycinina y las polimixinas, este grupo incluye a los agentes antifúngicos poliénicos nistatina y anfotericina, la colistina y la novobiocina.

**GRUPO 3: ANTIBIOTICOS QUE ALTERAN LOS MECANISMOS MOLECULARES DE REPLICACION, TRANSFERENCIA DE INFORMACION Y SINTESIS DE LAS PROTEINAS POR SU ACCION EN LOS RIBOSOMAS.**

La mayor parte de antibióticos de uso común inhiben la síntesis de proteína. La lista incluye te traciclina. Cloranfenicol, lincomicina y los macrólidos.

La toxicidad selectiva de una síntesis proteínica para los microorganismos solo se comprende en -

unos pocos casos. El cloramfenicol interfiere con la fijación de aminoácidos a los ribosomas de las bacterias.- Por otra parte, en los mamíferos solo evita la fijación de RNA mensajero nuevo a los ribosomas. En consecuencia, el cloramfenicol actúa sobre las síntesis de nuevos anticuerpos en los animales, sin modificar la síntesis de proteína en general.

La estreptomicina, y probablemente los demás antibióticos aminoglucósidos, inhiben la síntesis de proteína. También actúan sobre la membrana de la célula bacteriana, y es imposible saber cuál de estas acciones sea la de mayor importancia o cómo se relacionan entre sí.

#### GRUPO 4: ANTIBIOTICOS QUE ALTERAN EL METABOLISMO DE LOS ACIDOS NUCLEICOS.

En este grupo se encuentran algunos compuestos orgánicos policíclicos cuya estructura es variable. Tienen en común que interfieren con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (DNA) o del ácido ribonucleico (RNA) en alguno de sus pasos. La griseofulvina y el ácido nalidíxico son análogos de las purinas e impiden la síntesis del DNA por competencia, ocupando su sitio.

Algunos antibióticos muy tóxicos, como la-

actinomicina, establecen un complejo con DNA a nivel de desoxiguanosina. En consecuencia queda bloqueada la formación de RNA mensajero. El producto es muy tóxico; solo se utiliza experimentalmente raras veces contra algunas formas de neoplasias malignas, (tumor de Wilms).

SEGUNDA PARTE

ANTIBIOTICOS

## I) PENICILINAS

La penicilina es uno de los antibióticos - más importantes. Su descubrimiento fue enteramente for - tuito, pero su perfeccionamiento y sus aplicaciones tera - p<sub>u</sub>éuticas son el resultado de un programa bien planeado y diestramente realizado que trajo uno de los mayores ade - lantos en la ciencia médica. Aunque desde que se intro - dujo en la terapéutica la penicilina se han producido mu - chos agentes antimicrobianos, este antibiótico es toda - vía el más extensamente usado para el tratamiento de la - infección. Al principio, se obtenía la penicilina en cu - bas de fermentación. Después mediante operaciones quími - cas efectuadas con su molécula, se han producido gran - número de congéneres naturales y semisintéticos, y hoy - se disponen de varias penicilinas como medicamentos muy - valiosos. La posibilidad de añadir cadenas laterales al - cuerpo central de la molécula penicilínica, hace casi - ilimitado el número de compuestos que pueden elaborarse - (véase después).

### HISTORIA.

La historia del descubrimiento y elabora - ción de la penicilina es de conocimiento general. Afortu - nadamente, ha sido registrada por los principales cientí - ficos que en ella participaron (Véase Fleming, 1946, -

1949; Abraham, 1949; Chain, 1954.) Solo se recordarán aquí los hechos más importantes. En 1928, estudiando cepas de estafilococos en el laboratorio de St. Mary's Hospital, en Londres, Fleming observó que un moho que había contaminado uno de sus cultivos causaba la lisis de las bacterias que lo circundaban. Cultivado en caldo aquel hongo, se mostraba notablemente inhibitorio y antibactericida in vitro de varios microorganismos patógenos comunes. Como el moho pertenecía al género *Penicillium*, Fleming dió el nombre de penicilina a la substancia antibacteriana producida por el moho. Fleming aplicó a heridas infectadas el líquido filtrado del caldo en que se había cultivado el *Penicillium*, pero los resultados no fueron alentadores, porque el material bruto era de baja potencia y muy poca estabilidad. Durante unos diez años muy poco se aprovechó el descubrimiento de Fleming, aunque fue confirmado por varios investigadores. Algunos bacteriólogos emplearon el caldo activo como agente de selección en diferentes medios de cultivo, principalmente para aislar el *Hemophilus influenzae* de las mezclas de microorganismos grampositivos en cultivos de material tomado de las vías respiratorias.

La penicilina adquirió la categoría de medicamento de acción general en el organismo humano merced a los brillantes y concertados trabajos de un grupo de investigadores, dirigidos por H. W. Florey, de la Escuela de Anatomía Patológica Sir William Dunn, en la

Universidad de Oxford, Inglaterra. Iniciados en 1939, los vigorosos trabajos sobre la biosíntesis de la penicilina y sobre la extracción de esta de los cultivos en caldo, llevaron en unos cuantos meses al descubrimiento de las propiedades químicas y físicas del antibiótico, al conocimiento de su potencia y de su espectro antibacteriano y baja toxicidad para los animales. En mayo de 1940, el material bruto de que entonces se disponía produjo efectos maravillosos cuando se administró por vía parenteral a ratones infectados experimentalmente con estreptococos. La eficacia in vivo, el alto índice terapéutico del antibiótico y su actividad en presencia de sangre, pus y material tisular autolisado atrajeron la atención del equipo de Oxford hacia el valor potencial del antibiótico como agente quimioterápico de efectos generales orgánicos en el hombre, especialmente aplicable en los ejércitos aliados de la segunda guerra mundial, que a la sazón daba sus primeros estallidos. No obstante los grandes obstáculos en la producción de laboratorio, se reunió en 1941 cantidad de penicilina suficiente para el ensayo terapéutico en varios pacientes desesperadamente graves con infecciones estafilocócicas y estreptocócicas refractarias a toda otra terapéutica. En aquel tiempo, la penicilina amorfa bruta contenía no más de 10% del antibiótico puro y se necesitaban unos 100 litros de caldo de cultivo del moho para extraer la dosis que se administraba a un enfermo en 24 horas. Herrell (1945) cuenta que el grupo de Oxford empleaba las silletas de cama para cultivar el *P. notatum*. El caso número 1 en el informe de 1941, de Oxford, fue el de un policía que padecía-

una grave infección mixta de estafilococos y estreptococos. Fue tratado con penicilina, y alguna de ella había sido recuperada de la orina de otros pacientes a quienes se había dado el fármaco. De ahí que un profesor de Oxford definía la penicilina como una notable substancia - cultivada en silletas de enfermo y purificada mediante - el paso por la fuerza de policía de Oxford.

La expansión del programa clínico requería la producción de penicilina en cantidades mayores que - las obtenidas en el laboratorio. La fabricación del an - tibiótico en gran escala no era posible en Inglaterra - por las exigencias de la guerra. Una visita del equipo - de Oxford en 1941 a Estados Unidos de Norteamérica dió - origen a un vasto programa de investigación en este país, programa en el que cooperaron laboratorios del gobierno, de la universidad y de la industria de medicamentos. En - el año 1942, se entregaron para uso medicinal 122 millo - nes de unidades de penicilina. Los primeros ensayos clí - nicos se efectuaron en la universidad de Yale y en la - clínica Mayo con maravillosos resultados (La paciente, - mujer de 33 años que había tenido varios partos, ingresó en el Hospital de New Haven Universidad de Yale, el 14 - de febrero de 1942, con el diagnóstico presunto de abor - to inevitable de un feto de 4 meses. Después del vaciado del útero, la enferma sintió escalofríos y la temperatu - ra subió bruscamente. Se administraron a la paciente 6 g. diarios de sulfadiazina. Persistió la fiebre alta, a pe -

sar de que había en la sangre cantidad suficiente de la sulfonamida y no obstante las repetidas transfusiones de sangre y la terapéutica de apoyo. Cultivos de sangre y de líquido aspirado de una articulación séptica de tobillo revelaron el estreptococo B-hemolítico de tipo 27. Se formuló el diagnóstico de aborto infectado, septicemia - estreptocócica y tromboflebitis de las venas pélvicas. - Al undécimo día de hospital, se realizó la exploración quirúrgica de la pelvis las venas uterinas de la derecha estaban trombosadas. Se ligaron las venas iliaca común - derecha e iliaca interna izquierda. Aunque los cultivos de sangre fueron negativos durante varios días, el estado de la paciente continuó decayendo. A los veintidós días de hospital, se realizó una operación de histerectomía supravaginal y salpingo-coforectomía bilateral. El estado de la paciente siguió siendo crítico.

A los veintinueve días se decidió administrar a la paciente la pequeña provisión de penicilina, - cuidadosamente economizada, de que se disponía. Se le - inyectó por vía intravenosa cada 4 horas, día y noche, - por una semana, hasta que se agotó la provisión. Ahora - sabemos que estas dosis eran muy pequeñas. Se recogió la orina para extraerle la penicilina y volver a usarla. La reacción clínica fue impresionante. En pocas horas la - temperatura descendió a la normal; los cultivos de san - gre se volvieron estériles y permanecieron así. La per - sistencia de una fiebre moderada se atribuyó a un piró - geno de la tosca preparación de penicilina. El excepti -

cismo que entonces imperaba hizo que se continuase el -  
tratamiento con sulfadiazina. Se consiguió una nueva pro-  
visión de penicilina más pura y más potente y se adminis-  
tró durante dos semanas, a partir de los 41 días de es-  
tancia en el hospital. La convalecencia fue rápida y sin  
complicaciones. En su primera prueba en Estados Unidos -  
de Norteamérica la penicilina salvó una vida, Según -  
Blako, Craige y Tierney, 1944).

En la primavera de 1943 se habían tratado-  
ya 200 enfermos con el antibiótico. Los resultados fue-  
ron tan impresionantes que el jefe de sanidad del Ejér-  
cito autorizó el ensayo del nuevo medicamento en un hos-  
pital militar. Pronto fué adoptada la penicilina en los  
servicios médicos de las fuerzas armadas de Estados Uni-  
dos de Norteamérica. En el verano de 1943, se publicaron  
los resultados de 500 casos (National Research Council,-  
1943).

La fermentación en profundidad para la bio-  
síntesis de penicilina, método ideado y perfeccionado -  
por el Laboratorio de Investigaciones de la Región del -  
Norte, del departamento de Agricultura, en Peoria (Illi-  
nois) fue el adelanto decisivo para establecer la produ-  
cción del antibiótico en gran escala. De una producción -  
de unos cientos de millones de unidades al mes cuando -  
se puso en práctica el nuevo método, se llegó en enero -  
de 1949 a producir 800 000 millones de unidades. La pro-

ducción anual del medicamento aumentó de 222 billones - (millones de millones) de unidades (130 toneladas) en - 1950 a 562 billones de unidades (340 toneladas) en 1957- (Hirsch y Putnman, 1958. La primera penicilina comercial - costaba varios dólares por 100,000 unidades, dosis que - hoy cuesta unos centavos. Así, la penicilina pasó de ser un humilde medio de trabajo en bacteriología, hecho en - pequeñas partidas de producto impuro en un laboratorio - de universidad, a ser un medicamento indispensable fa - bricado en la industria farmacéutica en calidad pura y - enorme escala.

#### FUENTE.

Penicillium notatum Thom fue el moho emplea - do en los primeros años de la producción de penicilina.- En aquella época toda la penicilina procedía de subcul - tivos de la cepa original de Fleming; la apremiante nece - sidad de fabricar el antibiótico en gran escala durante - la segunda guerra mundial impulsó la vigorosa búsqueda - en todo el mundo de otras especies de Penicillium que - produjeron penicilina en mayor cantidad. Además, se es - tudieron las cepas mutantes producidas espontáneamente - o por medios artificiales (exposición a los rayos X). La atención a los requisitos de cultivo de los mohos, tales como los precursores químicos de la penicilina G, fue - recompensada con mejores resultados que lo fueron los in tentos de provocar mutaciones.

Aunque algunos mohos del género *Aspergillus* elaboran también penicilina, los mayores rendimientos son producidos por el *Penicillium notatum-chrysogenum*. Una de las mejores cepas fue obtenida en el cultivo de un moho del melón cantalupo. Sometida esta cepa a intensa selección, se obtuvo para uso industrial el *P. chrysogenum* Thom. La exposición de este moho a los rayos X produjo un mutante que generaba un alto rendimiento de penicilina. La producción de antibiótico fue aumentada en múltiple grado cultivando el moho en líquido de maceración del maíz, un subproducto de la industria de este cereal.

**TERMINOLOGIA.** Penicilina es el término genérico de un grupo de sustancias naturales y semisintéticas de carácter antibiótico. Ya en 1943 se vió que la penicilina preparada en Estados Unidos de Norteamérica era diferente de la obtenida en Inglaterra.

Por haberse descubierto otras penicilinas naturales, fue preciso establecer una nomenclatura. En estados Unidos de Norteamérica, se emplearon letras mayúsculas para designar las diversas penicilinas; en Inglaterra, eligieron los números romanos. Algunas de las primeras penicilinas naturales (F, X, K) fueron objeto de estudios clínicos y resultaron inferiores a la bencil penicilina (G). Las sales y los éteres de penicilina pueden nombrarse de dos modos; por ejemplo la sal sódica

dica de la penicilina G se denomina bencilpenicilina sódica o bencilpenicilinato de sodio.

Las penicilinas semisintéticas se obtienen incorporando precursores específicos a los cultivos del moho, por modificación química de la molécula de las penicilinas naturales, o por síntesis a partir del ácido 6-amino-penicilánico. Este último método es el más fructuoso en la busca de congéneres de la penicilina G. Esta investigación comenzó con la producción comercial del núcleo de la penicilina, el ácido 6-amino-penicilánico.

#### POTENCIA DE LA PENICILINA.

La potencia de la penicilina se expresa en peso de substancia pura o en actividad antibacteriana - específica referida a un patrón normal de actividad. La Conferencia Internacional para la Normalización de la penicilina, celebrada en Londres en 1944, adoptó un sistema para expresar la potencia de la penicilina con procedimientos de ensayo del antibiótico y un patrón internacional de penicilina.

Un miligramo de penicilina G sódica pura - equivale a 1 667 unidades.

Determinación de la sensibilidad bacteriana a la penicilina.

Por lo regular, el médico necesita conocer si una infección es causada por un microorganismo sensible a la penicilina. Además, debe tener información cuantitativa del grado de sensibilidad de la cepa presente en el caso. El valor y la metodología de las pruebas de sensibilidad se han estudiado en "Principios Generales de los Antibióticos".

#### FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA.

Un ligero aumento de la temperatura acrecienta el efecto de la penicilina en varios microorganismos, pero generalmente no aminora la concentración necesaria para la bacteriostasis. La influencia de la temperatura puede tener importancia práctica para la acción del antibiótico in vivo, puesto que muchas infecciones causan fiebre en el enfermo. La mayoría de los componentes de los tejidos no estorban en grado notable la acción antibacteriana de la penicilina, cuya actividad no es inhibida por la sangre, el pus o el detrito autolizado de los tejidos. No se conoce ningún antagonista estructural de la penicilina.

## EFFECTOS DE LA PENICILINA G SOBRE LOS MICROORGANISMOS.

El espectro antibacteriano de la penicilina G se presenta aquí con algún detalle. Los efectos antibacterianos de las varias penicilinas semisintéticas, en comparación con los de la penicilina G, se estudiará más adelante en este capítulo cuando se describan los fármacos individuales.

La penicilina G es muy efectiva in vitro - contra muchas especies (pero no contra todas) de cocos grampositivos y gramnegativos. Entre los estreptococos, los grupos A, C, G, H, L y M son muy susceptibles; los grupos B, E, F, K y N son moderadamente resistentes.

### LOS GONOCOCOS SON, EN GENERAL, SENSIBLES A LA PENICILINA.

Los meningococos son muy sensibles a la penicilina G, pero, en general, este antibiótico es algo menos efectivo que las sulfonamidas contra cepas todavía susceptibles a las sulfas. Los neumococos son muy susceptibles a la penicilina G; a pesar de los años de exposición de estos microorganismos al antibiótico, y entre otros las especies del género clostridium, actinomyces - bovis, treponema pallidum.

Ninguna de las penicilinas es efectiva -  
contra amibas, plasmidios, rickettsias, hongos y virus.

Mecanismo de la resistencia a la penicilina.  
La base principal de la resistencia a la penicilina, ya se trate de resistencia natural o de adquirida, in vivo, es la producción de penicilinasa, enzima que describió por vez primera Abraham y Chain (1940). Las cepas resistentes obtenidas de individuos enfermos elaboran penicilinasa (Spink y Ferris, 1947); las que se vuelven refractarias por exposición al antibiótico in vitro no producen la enzima y se ignora el mecanismo de su resistencia.

#### ABSORCION DE LA PENICILINA G.

Los dos puntos importantes que se han de atender al prescribir penicilina G para ingestión son asegurarse que la dosis sea suficiente y que se tome no menos de media hora antes de la comida o no antes de 2 a 3 horas después de comer. Los alimentos estorban la absorción entérica de la penicilina, quizá por absorción del antibiótico sobre las partículas de aquellos.

Existen usos de preparados de depósito de la penicilina G, con los cuales basta una inyección dia-

ria o cada dos o tres días. Los dos compuestos que hoy se emplean son la penicilina G procaínica y la penicilina G benzatínica. Tales compuestos liberan paulatinamente la penicilina G en el lugar de la inyección y producen con relativa lentitud concentraciones persistentes del antibiótico en la sangre. Por ejemplo, la inyección intramuscular de penicilina G procaínica en suspensión acuosa o en aceite con monoesterato de aluminio produce el nivel sanguíneo máximo del medicamento en el término de 1 a 3 horas. La dosis ordinaria de 300 000 unidades de suspensión acuosa crea un nivel máximo de 1.5 unidades por mililitro, el cual decae gradualmente de modo que a las 24 horas queda un promedio de 0.2 unidades/ml; que se mantienen más o menos uniformemente durante 4 ó 5 días.

La penicilina G benzatínica es absorbida muy lentamente de los depósitos intramusculares y produce, entre todas las penicilinas de depósito, el efecto antibiótico de más larga duración.

La duración media de la penicilina demostrable en la sangre es de unos 26 días.

La penicilina G no es absorbida por la piel intacta.

Las heridas lo reciben en cantidades terapéuticas, pero penetra mal en los abscesos, que no pocas veces no llegan a verse libres de microorganismos ni se curan, aunque se den grandes dosis del antibiótico. - Con frecuencia es necesario el drenaje quirúrgico para ayudar a la curación.

#### PREPARADOS Y VIAS DE ADMINISTRACION DE LA PENICILINA G

Numerosos preparados de penicilina G para toda vía de administración se ofrecen al médico bajo una confusa diversidad de nombres comerciales.

Solo se describirán aquí los preparados útiles de penicilina G actualmente disponibles y los clasificaré como sigue:

1.- Penicilina G en solución acuosa para uso parenteral;

2.- preparados de penicilina G para depósito intramuscular de absorción lenta.

3.- Penicilina G para ingestión.

Existen todavía preparados de penicilina G para inhalación y para aplicación tópica a la piel y las mucosas, pero su uso no es recomendable, pues no hay — pruebas de su eficacia y producen con gran frecuencia — reacciones de hipersensibilización.

Penicilina G en solución acuosa para uso — parenteral.

Este preparado el primero que apareció en el comercio farmacéutico, tiene todavía extenso uso. Sirve para inyecciones subcutáneas intramuscular, intravenosa e intrarraquídea. Se usan principalmente las sales potásicas. Las dos que tienen carácter oficial son la penicilina G potásica estéril, y la penicilina G potásica — amortiguada para inyección.

Los preparados son polvos cristalinos en — vasados para uso parenteral en forma seca estéril en — frasquitos (viales) o ampolletas que contienen de 100 — 000 a 5.0 millones de unidades. Las soluciones se preparan introduciendo el disolvente (agua destilada estéril, solución de 0.9 % de cloruro sódico o solución de 5% de dextrosa) directamente en el envase para obtener la concentración deseada.

Preparados de penicilina G para uso parenteral en forma de depósito para acción prolongada.

Los preparados de penicilina para depósito están destinados a la inyección intramuscular profunda para formar en el seno del músculo un depósito del antibiótico que será absorbido paulatinamente en el curso de 12 horas o de varios días. De este modo, se mantienen en la sangre niveles terapéuticos del medicamento con el menor número posible de inyecciones. La penicilina de depósito nunca debe inyectarse por vía intravenosa ni subcutánea ni en cavidades del cuerpo.

#### SUSPENSION DE PENICILINA G PROCAINICA ESTÉRIL.

Los preparados de penicilina procaínica se expenden en cartuchos de 1 ml. y en frasquitos de 10-ml, con 300 000 unidades del antibiótico por mililitro.

El ligero efecto anestésico de la procaína explica en parte el hecho de que las inyecciones de penicilina procaínica son virtualmente indoloras.

Suspensión estéril de penicilina G Benzatf  
nica.

- Se expende para inyección intramuscular en ampollitas que contiene de 600 000 unidades en 1 ml. a - 3.0 millones de unidades en 10 ml. La larga persistencia de niveles terapéuticos de penicilina en la sangre después de una dosis intramuscular adecuada reduce el costo del tratamiento, la necesidad de repetidas inyecciones y el traumatismo local. El efecto anestésico de la penicilina G benzatínica es semejante al de la penicilina procainica.

#### PENICILINA G PARA LA VIA BUCAL

La ingestión de la penicilina tiene la — evidente ventaja de su sencillez y de evitar el traumatismo de la inyección. Además, las reacciones de hipersensibilidad son mucho menos frecuentes que en la administración parenteral. La vía bucal de administración — debe usarse solo en aquellas infecciones en que la experiencia clínica ha mostrado que es eficaz; la dosificación empleada se determina también conforme a este criterio. El medicamento debe darse no más tarde que 30 minutos antes de la comida ni antes de que transcurran 2 ó 3 horas después de comer. La terapéutica por eso no debe emplearse por la sola razón de evitar la inyección.

Los dos preparados bucales son la penicilina G potásica, y la penicilina G sódica, se expenden —

en comprimidos de 50 000 a 500 000 unidades.

### PENICILINAS SEMISINTÉTICAS; SUS PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Y ANTIMICROBIANAS.

Como ya dijimos, la busca de congéneres - de la penicilina comenzó con el propósito, aun vigente, - de obtener compuestos que de algún modo careciesen de - los inconvenientes de la penicilina, en especial los siguientes:

1.- La inestabilidad en el contenido ácido del estómago,

2.- La rápida excreción renal,

3.- La susceptibilidad a la inactivación - por la penicilinasas y por ende la ineficacia en las infecciones causadas por estafilococos que producen esta - enzima,

4.- La limitación del espectro antibacteriano, con particular referencia a las bacterias gramnegativas,

5.- La escasa capacidad de penetración en el líquido cefalorraquíneo y

6.- La propensión a inducir hipersensibilidad en los pacientes. Aunque los dos últimos conceptos son deficiencias de la penicilina G no salvadas por los congéneres semisintéticos que vamos a describir, los otros inconvenientes han sido dominados por entero o en parte. Ciertamente la penicilina "ideal" no ha sido descubierta todavía, pero la penicilina G es aún el fármaco preferido para tratar la vasta mayoría de infecciones susceptibles a los antibióticos.

Se entiende por penicilina "semisintética" todo congener obtenido por incorporación de precursores específicos en los cultivos del moho (substancias que se han llamado penicilinas biosintéticas semiartificiales) o por modificación química de la penicilina G (no siendo por la formación de sales) o del ácido 6-aminopenicilánico. Por definición, se excluyen de esta categoría las sales de penicilina G para depósito descritas en párrafos anteriores.

#### METICILINA

Esta penicilina semisintética, descrita en su origen por Rolinson y sus colaboradores (1960).

El medicamento es muy resistente a la es -

ción por la penicilinas y aún induce la producción de esta enzima. Se usa primariamente en las infecciones causadas por cepas de Staph. aureus productoras de penicilinas que no ceden al tratamiento con penicilina G. Se administra solo por vía parenteral. No debe usarse con preferencia a la penicilina G en infecciones que pueden tratarse eficazmente con este antibiótico.

La meticilina es totalmente ineficaz contra las bacterias gramnegativas, algunas de las cuales - incluso la inactivan.

La meticilina no se emplea por vía bucal - porque es mal absorbida en el intestino y es fácilmente destruida por el contenido ácido del estómago.

#### OXACILINA

Esta penicilina semisintética, descrita - en su origen por Doyle y sus colaboradores (1961).

Administra por ingestión, pero puede darse por vía parenteral. La oxacilina no es un substitutivo - de la penicilina G en el tratamiento de las enfermedades en las cuales esta es eficaz. Por la variabilidad de la-

absorción intestinal, la oxacilina por vía bucal no debe substituir a los agentes antiestafilocócicos parenterales en el tratamiento de graves infecciones que requieran una penicilina no afectada por la penicilinasa.

Propiedades farmacológicas. La oxacilina es menos activa *in vitro* que la penicilina G contra neumococos, estafilococos y estreptococos susceptibles, pero es más activa que la meticilina contra estos microorganismos.

#### CLOXACILINA.

Este congénero de la oxacilina, descrito en su origen por Doyle y sus colaboradores (1961), es, como la oxacilina, resistente a la escisión por la penicilinasa.

Propiedades farmacológicas. El espectro antimicrobiano de la cloxacilina es muy semejante al del compuesto progenitor.

En general, la cloxacilina es igual de activa que la oxacilina, pero considerablemente menos activa que la penicilina G, excepto contra los estafilococos

productores de penicilinas.

La cloxacilina se absorbe bien en el conducto digestivo. Después de tomar la dosis de 1 g, en 30-60 minutos llega al máximo la cantidad contenida en el plasma. Los alimentos retardan algo la absorción del antibiótico. La inyección intramuscular de la cloxacilina produce niveles sanguíneos y actividad antibacteriana aproximadamente el doble de lo que se logra con la ingestión de una dosis equivalente.

#### DICLOXACILINA.

Este congénere de la cloxacilina tiene — las mismas propiedades que esta en cuanto a resistencia a la penicilinas estafilocócica.

Propiedades farmacológicas. La dicloxacilina es apreciablemente más activa que la cloxacilina y la oxacilina contra el *Staph. aureus* productor de penicilinas.

La dicloxacilina ingerida se absorbe bien en el conducto digestivo. Los niveles máximos del plasma

se alcanzan en el término de una hora después de tomado el medicamento.

### AMPICILINA.

Este compuesto semisintético, derivado del ácido 6-aminopenicilánico, difiere de sus congéneres por su eficacia en un "amplio espectro" antimicrobiano.

Propiedades farmacológicas. La ampicilina reprime la proliferación de bacterias grampositivas y gramnegativas. Es algo menos activa que la penicilina G contra cocos grampositivos sensibles a este agente.

La ampicilina es estable en medio ácido y bien absorbida en el conducto digestivo. De la inyección intramuscular se absorbe más lentamente que la penicilina G.

La ingestión de alimentos antes de tomar el antibiótico produce niveles más bajos en el plasma.

### OTRAS PENICILINAS SEMISINTÉTICAS.

Aunque un gran número de congéneres semi-sintéticos del ácido 6-aminopenicilánico se han preparado y estudiado, muchos no tienen aplicación clínica. Dos compuestos prometedores para el tratamiento de infecciones son la hetacilina y la carbenicilina que se hallan en período de investigación clínica.

### REACCIONES SECUNDARIAS Y TOXICAS A LAS PENICILINAS.

Las penicilinas, como todos los agentes antimicrobianos, provocan diversos efectos aviosos, así las biosintéticas naturales como las semisintéticas. Estas reacciones, desde las leves y evanescentes hasta las graves y posiblemente mortales, pueden suceder por el uso parenteral, bucal, tópico, por inhalación e intrarraquídeo y pueden atacar a la mayoría de los tejidos y órganos separadamente o por modo difuso.

La frecuencia de los efectos no deseados varía según el preparado y la vía de administración. De las penicilinas inyectables, la penicilina G procaínica produce la más alta frecuencia de reacciones, aproximadamente 5%; la penicilina G acuosa de 2 a 2.5%. La penicilina bezatínica produce efectos desagradables en 0.3% de

los pacientes. Los compuestos que se dan por la boca dan una frecuencia de reacciones de 0.3%. Por lo general la vía bucal entraña menores riesgos que la parenteral. Pero debe señalarse que las muertes han ocurrido cuando la penicilina se ha tomado por la boca. La frecuencia de los efectos aviesos, principalmente reacciones por alergia, es de 3% con la meticilina e igual cifra con la oxacilina. La sobreinfección acontece con variable frecuencia con todas las penicilinas.

#### REACCIONES POR HIPERSENSIBILIDAD.

El mecanismo más común en la patogénesis de los efectos aviesos de cualquier clase de penicilina es la hipersensibilización. Las reacciones alérgicas a la penicilina varían en frecuencia de 0.7 a 10% en varias áreas del mundo. No hay testimonios de que haya habido aumento de frecuencia en los últimos 10 años.

Se cree que la penicilina es la causa más general de alergia a los medicamentos, y en sus manifestaciones abarca casi toda la gama de reacciones por alergia y mecanismos inmunitarios.

La sensibilización a penicilina conduce a-

lesiones bucales; glositis aguda, estomatitis grave con pérdida de membrana mucosa de los carrillos, lengua saburral, lengua negra o parda y queilosis. Tales manifestaciones se ven principalmente después de la aplicación local de penicilina a la boca en forma de pastillas, pero también puede aparecer cuando se reciben inyecciones del antibiótico.

## 2) CEFALOSPORINAS.

Este grupo de antibióticos tiene una estructura química muy semejante a la de las penicilinas. Hay cuatro cefalosporinas útiles, todas ellas con el mismo espectro antibacteriano y que difieren solamente en su absorción intestinal y posiblemente en toxicidad. Dos de ellas -la cefalotina y la cefaloridina- no se absorben del tracto digestivo y por lo tanto se administran únicamente por vía parenteral. La cefalotina es dolorosa en inyección intramuscular y se elimina con relativa rapidez, por lo que hay que administrarla cada 6-8 hrs. La cefaloridina, en cambio, es indolora a la inyección y puede administrarse cada 12 horas, pero es moderadamente nefrotóxica a dosis elevadas. Las dos cefalosporinas para uso oral -la cefaloglicina y la cefaloxina- apenas empiezan a utilizarse y se tiene experiencia limitada con ellas. Parece que la cefaloglicina tiene menos poder antibacteriano que las otras, mientras que la cefalexina es igualmente eficaz que las de uso parenteral.

Todas las cefalosporinas tienen el mismo espectro; son eficaces en contra de cocos grampositivos y contra un gran número de bacilos gramnegativos. En el caso de los primeros, al igual que en el caso de la ampicilina, no se considera justificado el uso de un antibiótico de espectro amplio para tratar infecciones por gérmenes que se erradican fácilmente con penicilina G. Que-

daría como única indicación de las cefalosporinas en infecciones por grampositivos la de algún estafilococo resistente a la penicilina, si bien aquí también es de preferirse el uso de una penicilina semisintética de espectro estrecho. En el momento actual las fecalosporinas - son el tratamiento de elección para infecciones por Klebsiella, puesto que son efectivas contra un mayor porcentaje de cepas de esta bacteria que cualquier otra droga antimicrobiana. También es posible utilizar a las cefalosporinas en el tratamiento de algunas infecciones por Proteus, E. coli o Salmonella, cuando la sensibilidad a los antibióticos in vitro indica mayor sensibilidad el germen a éstas que a otros antibióticos.

Exactamente al igual que en el caso de las penicilinas, aproximadamente el 1% de los pacientes que reciben una cefalosporina parenteral desarrolla urticaria. De hecho hay sensibilidad cruzada entre estos dos grupos de antibióticos y, por lo tanto, los pacientes alérgicos a la penicilina no deben recibir cefalosporinas y viceversa. Las reacciones severas son raras. Ocasionalmente se ha visto anafilaxia por una cefalosporina y, en particular con dosis altas de cefaloridina (del orden de 12 g. diarios), se ha visto muerte en insuficiencia renal aguda.

La dosis habitual efectiva de estos anti -

bióticos es de 2 a 6 g. diarios en el adulto y de 50 a -  
100 mg. por kg. y por día en niños. No se aconseja reba -  
sar estas dosis de cefaloridina, si bien se puede usar -  
dosis considerablemente mayores de cefalotina por vía -  
endovenosa.

### 3) BACITRACINA.

La bacitracina mezcla de polipéptidos, fue aislada primeramente de cultivos de un bacilo grampositivo. Su nombre procede de Tracy, el paciente del cual se aisló el bacilo.

El espectro antimicrobiano de la bacitracina es muy parecido al de la penicilina. Resulta particularmente eficaz contra gérmenes grampositivos, los del grupo Neisseria y espiroquetas.

La principal utilidad de la bacitracina es para tratar infecciones de la piel y mucosas, donde puede aplicarse tópicamente. Usada por vía intramuscular produce regularmente lesión tubular renal en los enfermos o animales de experimentación utilizando dosis suficientes elevadas.

La actividad de la bacitracina se expresa por unidades. Una unidad corresponde a 26 mg del preparado estándar. Para uso tópico se dispone de pomadas que contienen 500 unidades /g de base.

La bacitracina es muy útil para aplicación tópica, y en comparación con la penicilina tiene la gran ventaja de causar raramente reacciones de sensibilidad.- La droga no es absorbida por el tubo digestivo.

#### 4) TIROTRICINA.

La tirotricina es un antibiótico obtenido del *Bacillus brevis*, aerobio grampositivo, formador de esporas, aislado del suelo por Dobos (1939), quien descubrió el bacilo y la acción bactericida de sus cultivos.- La tirotricina consta de dos componentes polipéptidos, - la gramacidina y la tirocidina (Dobos y Hotchkiss, 1941).

La actividad antibacteriana de la tirotricina es la suma de las acciones de la gramacidina y la tirocidina, las cuales tienen un efecto bactericida notable en muchos gérmenes. La gramacidina es particularmente activa contra las bacterias grampositivas. La tirocidina comparte el espectro antimicrobiano de la gramacidina, pero inhibe también algunos bacilos gramnegativos.

La tirotricina es ineficaz por vía bucal y no puede administrarse por vía parenteral; se emplea localmente en solución pomada o pastillas. También puede instilarse en las cavidades corporales si estas no tienen comunicación directa con la corriente sanguínea. No deben regarse sin distinción fistulas o senos con solución del medicamento.

La tirotricina N.F., existe en polvo y en suspensión para aspersión. La hay en solución alcohólica y en pomadas. La concentración que suele emplearse es de 0.5 mg/ml o 0.5 mg/g; una cantidad mayor puede ser irritante. La dilución apropiada de las soluciones comerciales concentradas (25 mg/ml) se hace con agua destilada estéril (no con solución de cloruro sódico) para formar una suspensión coloidal que debe prepararse cada día.

La toxicidad de la tirotricina principalmente debido a la tirocidina, impide su administración parenteral. La gramicidina y en particular la tirocidina, son hemolíticos poderosos; en consecuencia, el antibiótico no debe administrarse por las vías que le permiten entrar al torrente circulatorio. En aplicación local, los preparados de tirotricina no suelen producir efectos adversos. No retrasan la curación de las lesiones superficiales, y no se conocen reacciones de hipersensibilidad con este medicamento. Puede ocurrir hemólisis e incluso hemorragia si se emplea a la tirotricina en heridas quirúrgicas o traumáticas recientes.

La toxicidad general de la tirotricina limita su utilidad clínica. El medicamento se ha empleado para tratar úlceras y heridas superficiales infectadas, piodermas e infecciones de los ojos, la nariz y la garganta. Las ventajas de la tirotricina son un espectro am

plio de actividad antibacteriana, la conservación de la eficacia en contacto con los líquidos tisulares y el pus, de ausencia de acción sensibilizante, la rareza de resistencia bacteriana adquirida y la baja toxicidad para los tejidos. Sus desventajas son sus efectos aviesos y el poco efecto en las bacterias gramnegativas.

## 5) NISTATINA

La nistatina es un agente antifungoso. Producida por el hongo *Streptomyces noursei*, impide la proliferación de diversas levaduras y hongos patógenos y no patógenos, pero no de las bacterias, y cura la histoplasmosis y la criptococosis producidas de manera experimental en animales.

La nistatina es fungistática y fungicida.- Son sensibles in vitro a concentraciones que oscilan entre 1.5 y 6.5 mg/ml. *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Trichophyto*, *Epidermophyton* y *Microsporum audouinii*. La sangre y el plasma disminuyen la actividad del antibiótico. La nistatina no tiene efecto en bacterias, protozoos y virus. La candidiasis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, esporotricosis y criptococosis en animales de laboratorio responden al tratamiento con nistatina.

Los preparados de nistatina (Micostatina), son pomadas, suspensiones bucales y comprimidos bucales y vaginales. Las cremas, polvos y pomadas contienen 100 000 unidades de nistatina por gramo; muchos de estos preparados contienen también otros antibióticos, como neomicina y gramicidina, y en algunos hay además hidrocortisona. Los comprimidos para administración bucal-

contienen 500 000 unidades; los comprimidos vaginales - son de 100 000 unidades. Una suspensión con sabor contiene 100 000 unidades en 5 ml.

En los efectos indeseables encontramos que son poco frecuentes; náuseas, vómitos y diarrea leves y transitorios después de ingerir el antibiótico. La aplicación tópica no irrita la piel ni las mucosas. No se han registrado reacciones de hipersensibilidad, ni efectos tóxicos en la sangre. Como la nistatina no tiene efecto en las bacterias, no ocurren sobreinfecciones cuando se administra en grandes dosis.

La nistatina se usa principalmente en el tratamiento de la candidiasis de la piel, las mucosas y tubo digestivo. Suelen mejorar con el tratamiento tópico los panadizos, la vaginitis y la estomatitis causados por este hongo. Se ven casos de candidiasis bucal que no mejoran con nistatina, en especial las sobreinfecciones que aparecen durante el empleo de otros antibióticos. La candidiasis vaginal suele responder bien al tratamiento tópico.

## 6) ANFOTERICINA B

La anfotericina B es activa en infecciones por *Histoplasma*, *Candida*, *Aspergillus*, *Criptococcus*, *Mucor*, *Coccidioides* y *Blastomyces*. No es apropiado decir solamente que es el antimicrobiano de elección, puesto que es el único recurso con el que se cuenta para el tratamiento de estas micosis. La anfotericina B también es eficaz en la esporotricosis, pero es de segunda elección en ella, ya que esta micosis responde satisfactoriamente al tratamiento con yoduros con menos efectos indeseables. La anfotericina B se administra por vía intravenosa. Inicialmente gradualmente hasta alcanzar entre 1.0 y 1.5-mg/kg/día. El medicamento debe disolverse en solución glucosada, en una concentración final de no más de 0.1 mg/ml. y nunca en soluciones salinas, pues se precipita totalmente en las mismas. Los efectos secundarios indeseables de este medicamento son frecuentes y severos: produce daño renal irreversible, fiebre y tromboflebitis en el sitio de su inyección. Por esta razón solamente debe usarse en pacientes con micosis profundas que ponen en peligro la vida.

## 7) POLIMIXINA B

La polimixina B es un elemento de una serie de antibióticos polipéptidos producidos por *Bacillus polymyxa*, germen del suelo. Este antibiótico tiene poderoso efecto bactericida sobre bacilos gramnegativos, por desgracia, si se administra al hombre en dosis mayores de 4 mg/kg al día, también tiene tendencia a causar lesión tubular renal. Esta parece ser por efecto tóxico directo, fácilmente demostrable en animales de experimentación.

La principal utilidad de la polimixina es la aplicación tópica. Hay muchos preparados para este fin y el producto suele combinarse con bacitracina o neomicina para ampliar el espectro antibacteriano. Las polimixinas también son útiles para tratar infecciones urinarias graves.

El empleo de la polimixina por vía general es peligroso; la dosis diaria no excederá de 3 a 4 mg/kg en el adulto.

Además de la acción nefrotóxica, el empleo general de polimixina puede producir efectos sobre el -

sistema nervioso central, como vértigo y parestesias.

La polimixina B no es absorbida en grado - notable por el tubo digestivo y puede emplearse por la - boca para quimioterapia intestinal. Cuando el producto - se aplica a heridas abiertas puede ser absorbida; la can - tidad total aplicada en un día no deberá pasar de 3 a 4 - mg/kg.

## 8) CLORAMFENICOL

El cloramfenicol es un antibiótico de amplio espectro que posee espectro y potencia muy similares a los de la tetraciclina. Sin embargo, no es eficaz contra *Entamoeba histolytica*, pero lo es más que las tetraciclinas en el tratamiento de la fiebre tifoidea.

El producto es bien absorbido por el tubo digestivo. Es metabolizado en gran parte en la economía de manera que solo el 10 por 100 de la dosis administrada parece en la orina sin modificación.

El modo de acción del cloramfenicol no se conoce bien. El producto es básicamente bacteriostático. Hay muchos datos indicadores de que interfiere en la síntesis de proteína por las bacterias, y también en los sistemas sintetizadores de proteína en el hombre. Por lo menos según demuestran los cultivos de tejido de médula ósea humana.

La toxicidad aguda del cloramfenicol en los animales es aproximadamente la misma que la de las tetraciclinas. En clínica pueden observarse muchos efectos secundarios menores, trastornos gastrointestinales, glossitis, exantemas cutáneos y superinfección. Son similares

res a los efectos producidos por las tetraciclinas. Por otra parte se admite en general que el cloramfenicol tiene mucha mayor tendencia que los demás antibióticos a producir discrasias sanguíneas como aneaplástica. Aunque la frecuencia de este efecto tóxico grave es pequeña, basta para que los médicos tengan miedo a emplear cloramfenicol. Este es particularmente peligroso en lactantes, en quienes puede originar un complejo sintomático llamado muchas veces "síndrome gris".

El síndrome gris ocurre en prematuros y recién nacidos cuando se les administra cloramfenicol en los primeros días de vida. Los síntomas incluye cianosis, colapso vascular y concentraciones elevadas de cloramfenicol en sangre.

El succinato sódico de cloramfenicol, derivado hidrosoluble, se halla en el comercio para administración parenteral.

## 9) TETRACICLINAS

La obtención de los antibióticos tetracíclicos, estimulada por el reconocimiento de la significación terapéutica de la penicilina y de la estreptomina, fue el resultado de una selección sistemática de microorganismos productores de antibióticos aislados de muestras de tierra recolectadas de muchas partes del mundo.- El primero de estos compuestos, la clortetraciclina, fue puesto en uso en 1948, y dos años más tarde se descubrió la oxitetraciclina. El descubrimiento de la estructura química de estos agentes confirmó su similitud y suministró la base para la producción del tercer miembro de este grupo, la tetraciclina, en 1952.

Las tetraciclinas son compuestos orgánicos-policíclicos que difieren muy poco entre sí. De hecho sus fórmulas son casi idénticas y tanto su espectro como sus indicaciones y efectos indeseables son los mismos. Difieren solamente en sus absorción y velocidad de eliminación y, por consiguiente, en su posología. Todas ellas son bacteriostáticas, de espectro muy amplio que incluye a algunos virus grandes y muchas rickettsias. Se absorben muy bien por intestino y tienen un ciclo de recirculación enterohepática, por lo que alcanzan altas concentraciones en la vesícula biliar y los conductos biliares. Las tetraciclinas son el tratamiento de elección en la -

brucelosis, el granuloma inguinal, el cólera, las rickettsias (con excepción del tifo), la psitacosis y el tracoma. Son de segunda elección en algunas actinomicosis, en infecciones por *Haemophilus influenzae* y en el tratamiento de la sífilis. Su concentración en vesicubiliar las hace muy efectivas en el tratamiento de las colelitias por cualquier germen gramnegativo. El hecho de que penetren al parénquima renal en concentraciones altas también les da un lugar de importancia en el tratamiento de las pielonefritis crónicas.

Las tetraciclinas frecuentemente producen trastornos gastrointestinales. En algunas ocasiones llevan a superinfecciones por gérmenes oportunistas, (estafilococos y monilias), ya que acaban con una gran parte de la flora intestinal normal. Su uso está contraindicado en mujeres embarazadas más allá del 4o. mes del embarazo y en niños menores de 8 años, porque se depositan en los huesos causando lesiones y en los dientes, deformándolos y pigmentándolos.

Todas las tetraciclinas causan a veces diversas reacciones cutáneas como erupción morbiliforme, urticaria y dermatitis exfoliativa generalizada. Entre las respuestas alérgicas más serias están el angioedema y la anafilaxia; también la administración bucal de estos agentes puede dar reacciones anafilactoides. Otros efectos que pueden ser debidos a hipersensibilidad son ardor de ojos, queilosis, lengua parda o negra, glositis

atrófica o hipertrófica, prurito anal o vulvar y vaginitis. Estos efectos persisten durante semanas o meses - después de acabar la terapéutica.

Debe señalarse que la sensibilización cruzada entre las distintas tetraciclinas es en extremo frecuente si no es la regla.

Las drogas de este grupo son: la tetraciclina, la clortetraciclina, la oxitetraciclina, la dimetilclortetraciclina, la pirrolidinmetilclortetra, la metilenlisintetraciclina, la metaciclina y la doxiciclina.

Las tetraciclinas se prescriben por lo regular para administración bucal, pero también para inyección intravenosa e intramuscular. Se emplean asimismo para aplicación tópica por su acción local en el ojo, mucosas y piel forma de administración que conviene evitar— por el alto riesgo de sensibilización, excepto en los ojos.

## 10) RIFAMICINAS

Este grupo de drogas se acumula en vías biliares al igual que las tetraciclinas; interfiere con la deposición de matriz de hueso y con la formación de los rudimentos dentarios. Por esta razón, se considera desaconsejable su uso en mujeres embarazadas y en niños lactantes. El espectro de las rifamicinas es parecido al de las tetraciclinas, si bien no incluye a los virus mayores y, en cambio, son tuberculostáticos eficaces.

## 11) AMINOGLUCOSIDOS

A partir del aislamiento de la estreptotricina, logrado en 1942 por Wakeman y Woodruff, del filtrado de cultivo de *Streptomyces lavendulae* se encontraron por medio de investigaciones sistemáticas de cultivos de decenas de miles de microorganismos, en ciertas especies de *Streptomyces* y *Micromonosporas* una serie de antibióticos que presentan estrechas similitudes. Junto con una gran cantidad de sustancias antimicrobianas, que a causa de su toxicidad no podían convertirse en productos de aplicación clínica, los grupos de trabajo del círculo de Wakeman (E.E.UU.), Umezawa (Tokio), Weinstein (Laboratorios de Investigación de la Schering Corporation, E.E.UU.), y otros grupos de investigadores, desarrollaron; la kanamicina, la gentamicina, la amikacina, la neomicina, la viomicina, la frameticina y la paromomicina.

Los aminoglicósidos u oligosacáridos son un grupo de antibióticos con muchas propiedades en común. El primero de ellos que se descubrió fue la estreptomycin. Todos ellos son azúcares de bajo peso molecular.

Los aminoglicósidos muestran una amplia actividad antimicrobiana, distinguiéndose unos de otros-

por su intensidad de acción contra determinados agentes patógenos. La formación de una quimiorresistencia contra un aminoglucósido puede implicar —en mayor o menor medida la formación de resistencia contra otros aminoglucósidos (resistencias cruzadas). Con todo hay que tener presente que existen resistencias parciales y unilateralmente cruzadas. Este fenómeno es de importancia clínica en cuanto a la primera elección de un antibiótico aminoglucósido.

Con excepción de la resistencia cruzada entre viomicina y capreomicina, los antibióticos aminoglucósidos no presentan, en el área de aplicación clínica, ninguna resistencia cruzada a otras sustancias antibióticas.

Los aminoglucósidos alcanzan un efecto bactericida con una concentración inhibitoria mínima, que se consigue en el organismo a las dosificaciones habituales. En primer lugar, los aminoglucósidos atacan a los gérmenes por medio de una interferencia en la síntesis proteica, por lo cual su mayor eficacia es durante la fase de multiplicación rápida.

La administración oral no se absorben o lo hacen sólo en cantidades mínimas; sólo un pequeño porcen

taje de la dosis se elimina en forma activa con la orina. Por lo tanto, la administración oral de aminoglucósidos entra en consideración por ejemplo para la reducción de gérmenes en la luz intestinal como medida preventiva en caso de cirugía sobre intestino. Pero la poca cantidad de aminoglucósido absorbida en el tracto intestinal debe tenerse en cuenta, particularmente en el caso de insuficiencia renal.

El mayor problema para la aplicación clínica, lo constituye la otra y nefrotoxicidad selectiva de los antibióticos aminoglucósidos.

Con diversa intensidad pueden presentarse alteraciones renales, sobre todo necrosis en el aparatotubular proximal, con graves síntomas de insuficiencia renal. En caso de administración parenteral de un antibiótico aminoglucósido, es obligatorio el control de la función renal; según la duración del tratamiento son indispensables controles repetidos.

Con especial sensibilidad reacciona el nervio auditivo a los efectos tóxicos de los antibióticos aminoglucósidos. Los distintos antibióticos aminoglucósidos influyen en este sentido, con diferente intensidad y además pueden comportarse diferentemente con respecto-

a la audición y al equilibrio. Antes de aplicar un antibiótico aminoglucósido, se recomienda un examen otológico, o por lo menos, un estudio anamnéstico. En caso de un tratamiento prolongado, son imprescindibles los controles de las funciones del VII par, auditivo y vestibular.

LA ESTREPTOMICINA es un antibiótico de espectro relativamente amplio. Es bactericida para muchos gérmenes gramnegativos. En particular la estreptomycin es el antibiótico de elección para el tratamiento de infecciones por *Pasteurella tularensis* y *P. pestis*. Es segunda elección en el tratamiento del granuloma inguinal y de algunas actinomycosis. Sigue siendo un buen tuberculostático, pero siempre debe utilizarse en combinación con otra droga por la rapidez con la que surgen cepas resistentes a ella. Por esta misma razón es importante no usar estreptomycin para tratamientos cortos en pacientes poco conocidos que pueden tener tuberculosis además del problema que se desea tratar.

Debido a la acción ototóxica de la estreptomycin se desarrollaron numerosos derivados con el fin de reducir los efectos nocivos particularmente para la rama vestibular.

La dihidroestreptomycin -conocida desde -

1947- que afecta menos al sistema vestibular, muestra - una mayor toxicidad sobre la rama coclear que la estreptomicina y por lo tanto se tiende a volver al uso de la estreptomicina base. Esta se usa a dosis de 0.5 a 1.0 g, por día en adultos y para tratamientos cortos. Como tuberculostático se recomienda el uso de 1 g dos o tres veces por semana por varios meses. En niños se puede administrar hasta 20 mg. por kg. de peso por día. Si bien ya se ha mencionado la toxicidad de la estreptomicina, hay que agregar que ocasionalmente produce urticaria y - raras veces fiebre como manifestación de hipersensibilidad.

LA KANAMICINA es un poco más tóxica que la estreptomicina, pero es particularmente útil en el tratamiento de las septicemias por E. coli y por estafilococo productor de penicilinasa, si bien las penicilinas-semisintéticas la han desplazado grandemente de esta última indicación. La kanamicina también es un tuberculostático, pero se usa poco en esta calidad, puesto que es más tóxica que la estreptomicina. Su posología y sus efectos indeseables son los mismos que para la estreptomicina.

LA GENTAMICINA con la misma toxicidad que la kanamicina, encuentra su campo de acción en el tratamiento de algunas infecciones por Pseudomonas aeruginosa. Comparte esta indicación con la carbenicilina a la -

cual aventaja por aparecer resistencia a ella lentamente, pero tiene el inconveniente de ser bacteriostática y por lo tanto poco efectiva en pacientes con leucopenia o con enfermedades debilitantes.

LA AMINOSIDINA, con la misma toxicidad característica del grupo, se concentra altamente en orina y tiene su principal indicación en el tratamiento de alguna pielonefritis por gérmenes susceptibles a ella.

LA VIOMICINA es un poco más tóxica aún que las drogas anteriores. Su uso actualmente queda reducido al de un tuberculostático de segunda elección, a dosis de 2 g. diarios inicialmente y 2 g. dos veces por semana para mantenimiento.

LA FRAMICENTINA también ha caído en desuso por su toxicidad renal y al VII par craneal.

LA NEOMICINA, es tan tóxica cuando se usa por vía parenteral, que solo usada por vía oral o tópica es aconsejable. A la dosis de uno a dos gramos diarios en adultos se usa para esterilizar el intestino en preparación para la cirugía electiva de fíleon y colon. Finalmente, porque no se usa por vía parenteral y porque -

es poco sensibilizante, la neomicina es un muy buen anti -  
tibiótico para uso tópico (en piel conjuntivas, oídos y -  
en heridas). Su espectro amplio frente a bacterias gram -  
negativas la hace muy útil en asociación con bacitracina  
u otro antibiótico que sea efectivo frente a las gram -  
positivas.

LA PAROMOMICINA, con los mismos inconvenientes de toxicidad que los demás antibióticos del grupo, es un amebicida moderadamente bueno.

## 12) MACROLIDOS

Los macrólidos están formados por una lactona, una función cetónica y un aminoazúcar. La estructura de la vancomicina no es bien conocida y la de la lincomicina no es la de un macrólido, pero ambas drogas tienen propiedades importantes en común con éstos y por ello se incluyen para su discusión en el grupo. Los macrólidos son antibióticos de espectro estrecho, muy semejantes al de las penicilinas naturales. Son efectivos contra la mayor parte de las bacterias grampositivas. En particular se les ha encontrado utilidad en el manejo de infecciones por estafilococo productor de penicilinas. Desafortunadamente este germen desarrolla resistencia a los macrólidos con gran rapidez y dicha resistencia es cruzada para todos ellos, a pesar de su estructura química diferente.

Los antibióticos que se incluyen en este grupo son: la eritromicina, la oleandomicina, la ristocetina, la vancomicina y la lincomicina.

### LA ERITROMICINA

La eritromicina es un antibiótico eficaz - por vía bucal, descubierto en 1952 por McGuire y colabo-

radores en los productos metabólicos de una cepa de *Sterptomyces erythreus* Waksman, hongo que se obtuvo de una muestra de suelo en el archipiélago de Filipinas. Estos investigadores hicieron los estudios iniciales *in vitro*, determinaron la toxicidad y demostraron la eficacia del medicamento en las infecciones experimentales y naturales debidas a cocos grampositivos.

La eritromicina es bacteriostática o bactericida, según la naturaleza del germen y la concentración del antibiótico. Su eficacia es máxima *in vitro* sobre los cocos grampositivos.

La eritromicina no es activa contra virus, levaduras y hongos.

La eritromicina es igualmente eficaz contra estafilococos resistentes y sensibles a la penicilina.

La transferencia seriada de bacterias en concentraciones crecientes de eritromicina hace que aparezca resistencia a este antibiótico, pero no ocurre resistencia cruzada con los otros antimicrobianos que se usan comúnmente.

La eritromicina base se absorbe bien por la parte alta del intestino delgado; pierde su actividad en contacto con el jugo gástrico; el contenido alimenticio del estómago retrasa su absorción final. Para evitar estos problemas, el antibiótico se introduce en cápsulas cuya pared es resistente a los ácidos o es administrado en forma de estearato. El estolato de eritromicina es menos susceptible a los ácidos, conserva su potencia en el jugo gástrico por largo tiempo y se absorbe en proporción mayor que las otras formas del antibiótico. Los alimentos no alteran en grado sensible su absorción. Aunque el estolato de eritromicina aparece en la sangre con lentitud algo mayor, su concentración máxima es más alta y persiste más tiempo cuando se administra el antibiótico después de las comidas.

Preparados: los preparados bucales de la eritromicina y el estearato de eritromicina, se expenden en tabletas o cápsulas con capa entérica que contienen 100 ó 250 mg. del medicamento. El estolato de eritromicina es un preparado para vía bucal en cápsulas con 125 ó 250 mg. y en suspensión líquida (25 mg/ml). También la eritromicina se produce para vía parenteral.

La dosis bucal de eritromicina para el adulto oscila entre 2 y 4 g. al día, en cantidades igualmente divididas y espaciadas, por lo general cada seis horas, según la naturaleza y la gravedad de la infección.

No debe administrarse alimentos inmediatamente después - de la ingestión de eritromicina; no es necesaria esta - precaución cuando se administra el estolato.

La inyección intramuscular tiene la limita ción del dolor. Se toleran los preparados que contienen - 50 mg/ml. si se aplican hasta 2 ml; las dosis más gran - des suelen producir gran malestar. Como el adulto necesi - ta dosis mayores, no es aplicable en él la inyección in - tramuscular.

La frecuencia de efectos indeseables duran - te la administración de eritromicina y sus sales es ba - ja. Entre las reacciones de hipersensibilidad están fie - bre, eosinofilia y erupción cutáneas, que pueden ocurrir aisladas o combinadas; desaparece en cuanto se suspende - el tratamiento. La reacción alérgica más impresionante - es la hepatitis colestática, provocada probablemente por estolato de eritromicina más que por la propia eritromi - cina.

Extensos estudios de la aplicación de la - eritromicina han demostrado claramente su utilidad en - diversas infecciones por gérmenes grampositivos.

La eritromicina es muy eficaz en el trata -

miento de las infecciones por *Staph. aureus* sensible y resistente a la penicilina.

La eritromicina es la droga de elección en el tratamiento de los padecimientos por estreptococo beta hemolítico, por estafilococo o por espiroquetas, en pacientes alérgicos a la penicilina.

#### LA OLEANDOMICINA

Como es raro que este antibiótico tenga uso hoy lo describiré brevemente. La oleandomicina es un antibiótico macrólido elaborado por *Streptomyces antibioticus*.

El espectro antibacteriano de la oleandomicina in vitro es muy similar al de la eritromicina.

La eritromicina es cuatro o más veces más potente que la oleandomicina contra todas las variedades de estreptococos y contra casi todos los estafilococos patógenos que son susceptibles a ambos agentes. Las bacterias que se cultivan repetidamente en serie con cantidades subinhibitorias de oleandomicina se hacen resistentes al antibiótico.

## LA RESTOCETINA

Hay actualmente poca o ninguna necesidad de tratar las infecciones con ristocetina. Por esta razón, haré solo una descripción muy breve de sus propiedades.

El antibiótico es bacteriostático y bactericida. El mecanismo de acción de la ristocetina es probablemente el mismo de la vancomicina. No se ha observado resistencia cruzada con los antibióticos corriente - mente usados.

El antibiótico se administra solo por vía intravenosa. La dosis común para adultos es de 0.5 a 1.0 g. cada doce horas, en las infecciones muy graves, - puede aumentarse a un gramo cada ocho horas.

Los más importantes efectos aviesos de la ristocetina son trombopenia, leucopenia y agranulocitosis. Otras reacciones son tromboflebitis, erupciones cutáneas maculopapulares, dermatitis exfoliativa, fiebre y sordera. En los pacientes que reciben este medicamento, - es obligado hacer cuentas repetidas de leucocitos y trombocitos, y si se ve que apuntan la neutropenia o la trom

bopenia, hay que suspender inmediatamente el tratamiento.

Como hoy se tienen antibióticos muy eficaces y notablemente más inofensivos que la ristocetina - para el tratamiento de las infecciones en que esta es - eficaz, este antibiótico ha quedado relegado en un lugar de menor importancia y al presente es raramente empleado.

#### LA VANCOMICINA

La vancomicina es un antibiótico producido por el *Streptomyces orientalis*, actinomiceto aislado de muestras de suelo obtenidas en Indonesia y la India.

La actividad primaria de la vancomicina se realiza contra las bacterias grampositivas.

El medicamento rápidamente bactericida. - Las infecciones experimentales producidas por gérmenes - sensibles a la vancomicina responden bien al tratamiento.

La vancomicina suele administrarse por vía intravenosa porque no se absorbe en el tubo digestivo y-

bopenia, hay que suspender inmediatamente el tratamiento.

Como hoy se tienen antibióticos muy eficaces y notablemente más inofensivos que la ristocetina - para el tratamiento de las infecciones en que esta es - eficaz, este antibiótico ha quedado relegado en un lugar de menor importancia y al presente es raramente emplea - do.

#### LA VANCOMICINA

La vancomicina es un antibiótico producido por el *Streptomyces orientalis*, actinomiceto aislado de muestras de suelo obtenidas en Indonesia y la India.

La actividad primaria de la vancomicina se realiza contra las bacterias grampositivas.

El medicamento rápidamente bactericida. - Las infecciones experimentales producidas por gérmenes - sensibles a la vancomicina responden bien al tratamiento.

La vancomicina suele administrarse por vía intravenosa porque no se absorbe en el tubo digestivo y-

la inyección intramuscular es muy dolorosa.

El clorhidrato de vancomicina estéril se expende para inyección intravenosa en frascos de 10 ml. con 50 mg/ml. de solución. Se inyecta la dosis deseada de esta solución en la vena durante cinco minutos, cada ocho a doce horas.

La dosis de vancomicina para adultos es de 1 g. cada 12 horas; en las infecciones extraordinariamente graves puede aplicarse 1 g. cada 8 horas.

Entre las reacciones de hipersensibilidad producidas por la vancomicina están las erupciones cutáneas maculares y la anafilaxia. Son poco frecuentes la flebitis y el dolor en el sitio de la inyección intravenosa. Puede ocurrir escalofríos y fiebre, e incluso un estado del tipo de choque durante la infusión intravenosa. Las reacciones indeseables más importantes son de ototoxicidad y de nefrototoxicidad. La sordera es frecuente, pero no siempre permanente, en algunos casos se recupera la audición después de suspender el tratamiento; sin embargo, en la mayoría de los casos de sordera, esta progresa a pesar de que el enfermo ya no reciba vancomicina.

Durante el tratamiento con vancomicina puede aparecer sobreinfección por bacterias gramnegativas - u hongos.

Dada la existencia de otros agentes eficaces menos tóxicos, como las penicilinas y los derivados de la cefalosporina, en la actualidad hay pocas indicaciones para el empleo de la vancomicina. Sin embargo, en las infecciones en las que el germen causante es quizá - sensible solo a la vancomicina, hay que pensar seriamente en aplicarla. El tratamiento con este antibiótico - puede ser muy útil en el tratamiento de infecciones causadas por estafilococos resistentes a la meticilina.

La vancomicina no debe usarse en los pacientes que estén tomando o hayan tomado recientemente - otros agentes ototóxicos o nefrotóxicos.

## LA LINCOMICINA

La lincomicina es un antibiótico producido por un actinomiceto, *Streptomyces lincolnensis*, llamado así porque se aisló en una muestra de suelo cercano a Lincoln, Nebraska. La primera referencia del antibiótico en la literatura es de 1962.

La lincomicina es solo en parte, absorbida con rapidez en el tubo digestivo, los niveles del antibiótico en la sangre son apreciablemente menores cuando el fármaco se toma después de comer.

La lincomicina ingerida causa diarrea en el 20 % de los pacientes. Otras reacciones registradas en la terapéutica bucal son glositis, estomatitis, náuseas, vómitos, enterocolitis, prurito anal, erupciones cutáneas variadas, urticaria, prurito generalizado y vaginitis. La administración parenteral es raramente seguida de neutropenia, leucopenia y trombopenia, efectos que desaparecen después de suspendido el tratamiento. Otros efectos raros son angiodema, enfermedad del suero, anafilaxia, fotosensibilidad y paro cardiopulmonar (después de rápida infusión intravenosa).

El clorhidrato de lincomicina se expende en comprimidos y cápsulas que contienen 250 a 500 mg, en solución estéril, para uso parenteral en jarabe y en gotas para niños.

La dosis bucal recomendada de lincomicina para el adulto es de 500 mg. cada seis u ocho horas, según la gravedad de la infección.

El tratamiento intravenoso consiste en inyectar 600 mg. disueltos en 250 ml. de solución glucosada al 50% de solución salina isotónica, cada ocho a doce horas en el niño.

El medicamento no es tan eficaz como la penicilina en el tratamiento de la otitis en los niños.- Se han obtenido buenos resultados en el acné vulgar y en enfermedades supurativas de la piel. La lincomicina tiene un alto grado de eficacia en la osteomielitis crónica.

### 13) NITROFURANOS

Como su nombre lo indica, los nitrofuranos son estructuras cíclicas muy simples. Actúan inhibiendo-dehidrogenasas bacterianas. Son medicamentos bacteriostáticos de espectro muy amplio, que incluyen tanto bacterias grampositivas como gramnegativas. La mayor parte de las cepas de *E. coli* son particularmente sensibles a ellos.

El uso de los nitrofuranos, generalmente por vía oral, lleva a concentraciones hemáticas bajas, pero se eliminan en forma activa y concentrada en la orina, en la cual sí alcanza concentraciones bacteriostáticas.

La nitrofurantoina es el único nitrofurano que se absorbe rápidamente en forma predecible. Se utiliza en dosis de 400 a 500 mg. por día, repartida en cuatro tomas, en el tratamiento de infecciones urinarias por gérmenes susceptibles. En el tratamiento de la pielonefritis es conveniente asociarla con algún tratamiento con otro medicamento antibacteriano. El uso de la nitrofurantoina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal, tanto porque en ellos las concentraciones urinarias alcanzadas son bajas, como porque frecuen-

temente se retienen cantidades tóxicas en plasma. Debe tenerse en cuenta que esta droga es un inhibidor débil de la espermatogénesis.

La nitrofurazona se absorbe muy pobremente del tubo digestivo. Se usa en pomadas o en solución para el tratamiento tópico de infecciones superficiales. Además es un potente inhibidor de la espermatogénesis, — por lo cual se ha utilizado como citostático en el tratamiento de neoplasias testiculares.

La furazolidina también se absorbe mal del tubo digestivo. Su espectro incluye a las trichomonas.

## 14) ACIDO NALIDEXICO

El ácido nalidixico es un medicamento eficaz contra un gran número de bacterias gramnegativas. Su toxicidad para el hígado y para el sistema nervioso central no permite usarlo en el tratamiento de infecciones sistémicas. Se concentra muy eficazmente en vías urinarias y allí se alcanzan niveles útiles prácticamente sin riesgo de toxicidad. Desafortunadamente emergen cepas resistentes a él con facilidad, lo que hace conveniente su uso en combinación con algún otro medicamento en el tratamiento de pielonefritis. Hay quien también aconseja su uso para tratar las salmonelosis de localización exclusivamente intestinal. La dosis habitual del ácido nalidixico es de 50 mg/kg/día, repartido en dos o tres tomas. Hay que tener en cuenta que su uso ocasionalmente produce fotosensibilización y que puede seguirse de hipertensión intracraneana en infantes.

## 15) GRISEOFULVINA

La griseofulvina es un fungistático que se excreta en grandes cantidades y a través de la piel. Esta propiedad lo hace el medicamento más eficaz en el tratamiento de las micosis superficiales: es eficaz en el tratamiento de las tiñas causadas por hongos de los géneros *Trichophyton*, *Epidermophyton* y *Microporon*, más no en la tifa versicolor causada por *Malasezia furfur*. Tampoco tiene efecto alguno sobre las micosis profundas. La dosis habitual de la griseofulvina es de 500 mg. cada 12 horas, si bien se puede administrar hasta 4 g. diarios por varias semanas. Durante este tratamiento hay que evitar la exposición innecesaria al sol, por el peligro de fotosensibilización. También es imperativo tomar en cuenta que la griseofulvina interfiere con la acción farmacológica de los cumarínicos y que la dosis de éstos debe ser ajustada durante el tratamiento. Finalmente, la griseofulvina se obtiene de un hongo del género *penicillium*, por lo que se aconseja iniciar el tratamiento con cierta precaución en pacientes alérgicos a la penicilina.

## 16) NOVOBIOCINA

La novobiocina es bacteriostática a dosis bajas y bactericida a dosis elevadas. Su espectro es muy parecido al de la penicilina G, si bien es también efectiva en infecciones por estafilococo productor de penicilinasa. No es aconsejable usar la novobiocina como único tratamiento en ningún caso, tanto porque emergen cepas resistentes a ella con rapidez, como porque es poco eficaz como antimicrobiano. Por otra parte existe sinergismo entre su acción y la de otras drogas. La novobiocina se absorbe bien por el tubo digestivo y se elimina por vías biliares. En vías urinarias solamente se recupera un 3% de la dosis administrada. Nunca debe usarse en pacientes con daño hepático significativo. Habitualmente se administra por vía oral, a la dosis de 40 mg/kg/día, repartida en 3 ó 4 tomas. También se puede dar por vía intramuscular, a la misma dosis.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA  
Luis S. Goodman  
Alfred Gilman  
Editorial Interamericana  
3a. Edición en español 1974
  
- 2.- TERAPEUTICA ANTIMICROBIANA  
Carlos E. Biro  
Editorial Diogenes S.A. México  
6a. Edición 1977.
  
- 3.- FARMACOLOGIA MEDICA  
Andres Goth  
Editorial Interamericana  
7a. Edición 1973
  
- 4.- EMERGENCIAS EN ODONTOLOGIA  
Frank M. Mc. Carthy  
Editorial El Ateneo  
2a. Edición 1973 (Reimpresión 1976).
  
- 5.- LA PENICILINA EN LA CIRUJIA, LA CLINICA Y LA TERAPEU  
TICA  
Librería Panamericana 1946  
Buenos Aires

## 6.- ANTIBIOTICOS AMINOGLUCOSIDOS

Van H. Otten

M. Plembel

Editorial Georg Thieme. Lab. Mayer 1a. Edición Mexi-  
cana 1980.

REVISTAS1.- ACTUALIZACION MEDICA CONTINUA Año II Número 1  
ANTIMICROBIANOS

Dr. Ernesto Calderón Jaimes  
Dr. Manuel Rodríguez Quintanilla  
Dr. Romeo Rodríguez  
Dr. Isidro Zavala  
Dr. Conrado Sáenz Aguirre  
Centro Científico Richter

2.- SEMANA MEDICA DE MEXICO Año XXVI, Vol. XCVI, Núm. -  
(19) Octubre 12 de 1979 (Sobretiro)

## LA ACCION BACTERICIDA DE LA ERITROMICINA

Dr. Rolando González Cárdenas  
Dr. Jorge Hill Juárez  
Dr. Enrique Blanco de la Mora.