

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA



539.

**PRINCIPIOS BASICOS EN EL
USO DE ANTIMICROBIANOS**



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

ALBERTO LARA PALAFOX
JORGE ZOZAYA SAYNES

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.

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA



339.

**PRINCIPIOS BASICOS EN EL
USO DE ANTIMICROBIANOS**



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

ALBERTO LARA PALAFOX
JORGE ZOZAYA SAYNES

MEXICO, D. F.

1981

1.- INTRODUCCION

Estando conscientes de la importancia que reviste el conocimiento, de la Quimioterapia antimicrobiana dentro de la Medicina moderna. Nosotros los alumnos antes mencionados, nos permitimos realizar este breve trabajo, que sin pretender llegar a ser un tratado de la materia; si persigue en sus objetivos fundamentales, el dar opiniones y consideraciones generales, sobre estepreciado y útil grupo de medicamentos, así como su uso y aplicación dentro de la práctica médica en general. Convirtiendose en un auxiliar de futuras generaciones de cirujanos dentistas, que ante la disyuntiva de elegir un antimicrobiano adecuado, entre un número cada vez mayor de estos, en el mercado farmacéutico; tratandose de evitar con esto, los abusos y causas de fracaso de la terapéutica antimicrobiana.

Estando sujeto este trabajo al constante avance de la ciencia y al de la Farmacología y Terapéutica en particular.

CONTENIDO

- 1.- INTRODUCCION
- 2.- HISTORIA Y CONSIDERACIONES GENERALES
 - 2.1.- Mecanismo de acción de los antimicrobianos
 - 2.2.- Acción e indicación.
 - 2.3.- Acción farmacológica.
 - 2.4.- Acción antibacteriana.
 - 2.5.- Acción sobre el organismo
 - 2.6.- Absorción, destino y excreción.
- 3.- FACTORES DE ELECCION DE ANTIMICROBIANOS.
 - 3.1.- Tipo de germen
 - 3.2.- Enfermedades que producen
 - 3.3.- Antibiograma
 - 3.4.- Combinaciones de antibióticos.
- 4.- USO ACTUAL DE LOS ANTIMICROBIANOS EN LAS INFECCIONES
 - 4.1.- Estructura química.
 - 4.2.- Mecanismo de acción y excreción.
 - 4.3.- Dosificación.
- 5.- ABUSOS Y CAUSAS DEL FRACASO DE LA TERAPEUTICA ANT.
 - 5.1.- Factor de resistencia
 - 5.2.- Transtornos del sistema nervioso.
 - 5.3.- Alergia
 - 5.4.- Embarazo.
 - 5.5.- Enfermedades concurrentes
 - 5.6.- Edad del paciente
- 6.- CONCLUSIONES
- 7.- BIBLIOGRAFIA.

2.- HISTORIA

Etimologicamente la palabra antibiótico, significa destrucción de la vida; de manera que cualquier agente mecánico, físico o químico, capaz de matar sería un antibiótico. Dicho concepto dentro del estricto sentido de la palabra, no puede tomarse en cuenta.

Todos los microorganismos que crecen en un medio ambiente natural están sujetos, a relaciones favorables o desfavorables, debido a la presencia de otros microorganismos por ejemplo:

Dos germenés asociados pueden ejercer influencia favorable, uno sobre el otro (simbiosis) o desfavorable (antibiosis).

Toda sustancia producida por un microorganismo, bajo esta última condición se denomina antibiótico. Teniendo en cuenta los conceptos de Warsman; un antibiótico se define como una sustancia química derivada o producida por microorganismos, que tienen la capacidad a bajas concentraciones de inhibir el desarrollo o destruir bacterias u otros microorganismos.

La idea y aún el intento de usar sustancias derivadas de un microorganismo vivo, para matar a otro, son casi tan viejos como la ciencia misma, de la Microbiología. De he-

cho la aplicación de la terapéutica, sin que fuese reconocida como tal es mucho mas antigua; hace mas de 2500 años, los chinos ya conocian las propiedades terapéuticas de la cuajada --mohosa de soja para los furúnculos y otras infecciones del mismo tipo, y así a través de la literatura médica encontramos-- numerosas descripciones de los resultados favorables obtenidos en ciertas infecciones localizadas, con la aplicación de tierra, plantas diversas, muchas de las cuales eran probablemente fuentes de mohos y bacterias productoras de antibióticos.

El uso terapéutico de los agentes antimicrobianos, es una aplicación práctica dirigida y controlada del fenómeno; que sucede de modo natural y permanente en el suelo, cloacas, aguas y otros medios naturales de habitación de los microorganismos.

A fines del siglo pasado y a principios del siglo XX se demostro la presencia en cultivos bacterianos, de varias substancias antimicrobianas las cuales algunas fueron probadas clínicamente, pero su uso tuvo que ser abandonado debido a su elevada toxicidad.

La época moderna de la Quimioterapia de la infección, comienza en 1936 con el uso clínico de las sulfamidas; para entrar poco después en 1941 a la "edad de oro" de la terapéutica microbiana con la producción en masa de la penicilina, compuesto descubierto en 1923. Elevando consigo la realización de los

primeros ensayos clínicos. Aunque los primeros descubrimientos de antibióticos se debieron a la venturosa casualidad, se ha procurado seguir desde el descubrimiento de la estreptomina en (Schatz, Bugie y Waskman) en 1944, un método cuidadosamente planeado y trazado en forma científica, para la investigación de nuevas sustancias de este tipo.

2.- CONSIDERACIONES GENERALES

2.1.- MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS.

La mayoría de las sustancias quimioterápicas en general, actúan sobre sistemas enzimáticos que rigen importantes -- funciones vitales de las bacterias. (Se enumeran los principa-- les mecanismos de acción).

Que serán los mismos referidos a los antibióticos para producir, su acción bacteriostática, y bactericida.

SIENDO 4 MECANISMOS PRINCIPALMENTE.

1.- Inhibición de la síntesis de la pared celular. -- El componente esencial, un mucopeptido de la pared celular es -- impedido, por el antibiótico, por inhibición de los sistemas enzimáticos correspondientes; la droga se fija en la pared celular y cuando se produce la división de la bacteria aparecen defectos en dicha pared; el microorganismo se hace osmoticamente sensible, y penetra líquido en su interior estalla y se lisa. Las penicilinas, cefalosporinas, bacitracina y cicloserina actúan de este modo.

2.- Lisis de la membrana celular.

Esta membrana contiene sistemas enzimáticos vitales y

ademas rige la entrada y salida de los elementos nutritivos. La-polimixina B, colistina, nistatina y anfotericina B al producir la lisis de dicha membrana; afectan importantes funciones celulares.

3.- Inhibición de la síntesis proteica.

Algunos antibióticos como el Cloranfenicol, tetraciclina, estreptomycin, kanamicina, rifampicina, lincomicina y eritromicina, bloquean los pasos necesarios para la síntesis proteica, actuando específicamente sobre los ribosomas y quedando de-paso afectada la vida de la bacteria.

4.- Inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos.

La griseofulvina, actua inhibiendo la síntesis de los ácidos nucleicos especialmente, el ácido desoxirribonucleico -- componente esencia de las nucleoproteínas.

PROPIEDADES DEL ANTIBIOTICO IDEAL.

La sustancia antibiótica ideal, debe de tener las siguientes propiedades:

-Habrá de tener actividad antimicrobiana, selectiva y eficaz.

-Deberá ser bactericida y no bacteriostático; si bien pudiera ser conveniente que el farmaco, matara una amplia gama-- de microorganismos a menudo, intervienen los problemas de la su-

prainfección o subreinfeción.

-Las bacterias no deben adquirir resistencia contra el medicamento.

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

- La absorción y distribución, destino, 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).

-La eliminación urinaria del antibiótico a concentraciones bactericidas adquiere gran valor, en las enfermedades del aparato urinario; pero a la vez la excreción no debe provocar lesiones renales, por último lo cual es patente también debe tener los muchos caracteres generales convenientes en cualquier agente farmacológico.

2.2 ACCION E INDICACION DE LOS ANTIBIOTICOS.

La acción antimicrobiana de los antibióticos se expondrá, en el estudio individual de los mismos. Sin embargo es conveniente establecer un esquema comparativo de los efectos, de distintos antibióticos y las sulfamidas; los espec'nos antimicrobianos, es decir la acción deletérea sobre los distintos grupos

de microorganismos, y no sobre germenes individuales. Estos rasgos señalan sus indicaciones terapéuticas, pero debe destacarse que las mismas están en constante cambio y renovación, debido - sobre todo al desarrollo de resistencias microbianas de ciertas cepas.

Respecto a las indicaciones de los antibióticos en el tratamiento de las enfermedades se ha establecido la existencia de dos problemas:

1.- Usar el antibiótico que ha de destruir el microorganismo que produce la infección.

2.- Asegurar el acceso del antibiótico al microbio en el organismo.

Para destruir al microorganismo se requiere un diagnóstico clínico y bacteriológico para que la terapéutica, sea racional siendo necesario muchas veces para la correcta conducción del tratamiento, la determinación de la sensibilidad o susceptibilidad de los microorganismos a los antibióticos, o sea el antibiograma, el cual es de rigor:

a).- En las infecciones producidas por el estafilococo, el bacilo tuberculoso y algunas bacterias gramnegativas como el colibacilo, el Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, cuya susceptibilidad frente a los antibióticos es variable y frecuente la resistencia.

b).- En las infecciones graves- que amenazan la vida-, en que la resistencia del organismo es insuficiente y la acción del antibiótico es lo esencial.

c).- En el caso de la estreptomycin, por el desarrollo rápido de resistencia microbiana. En cambio no es indispensable cuando el germen infeccioso es siempre susceptible al antibiótico empleado ejemplo, el estreptococo hemolítico beta,- grupo A es sensible en todos los casos a la penicilina.

En las infecciones agudas de origen desconocido y que requieren un tratamiento de emergencia, se puede suministrar un antibiótico bactericida, con un espectro de cierta amplitud por ejemplo, ampicilina o una cefalosporina que cubre un número considerable de germenos o bien 2 antibióticos, hasta que se ha establecido el diagnóstico; en este caso, los cultivos deben de iniciarse antes de dar el antibiótico debe evitarse en lo posible todo tratamiento, a ciegas que puede ser peligroso, pues si el paciente no cura, el diagnóstico bacteriológico queda dificultado y se obstaculiza un tratamiento ulterior eficaz. Algunas veces el diagnóstico clínico lleva implícito al bacteriológico-erisipela, carbunco.

Una vez establecido la indicación del uso de los antibióticos, si se debe de elegir entre varios se empleará el mas potente con respecto al microorganismo implicado, el de menor -

toxicidad siempre que no se trate de un caso desesperado, en que puede estar indicado el más tóxico y en ciertos medios la droga más económica. En el esquema se indica la droga de primera elección que debe emplearse de entrada, y si el paciente no responde, se usarán las drogas alternando en el orden indicado.

MICROORGANISMOS	ENFERMEDAD PRINCIPAL	DROGA DE PRIMERA ELECCION	DROGAS ALTERNATIVAS
Cocos grampositivos. Diplococcus pneumoniae.	Neumonía	Penicilina G	Eritromicina, lincomicina o clindamicina, cloranfenicol
Staphylococcus aureus (no productor de penicilinas)	Infecciones diversas	Penicilina G	Cefalosporinas lincomicina kanamicina gentamicina rifampicina cloranfenicol eritromicina
Staphylococcus aureus (productor de penicilinas)	Infecciones diversas	Penicilinas penicilinas-resistente	Las mismas que el caso anterior.
Streptococcus pyogenes o estreptococo hemolítico beta.	Infecciones diversas	Penicilina G	Eritromicina lincomicina rifampicina.
Streptococcus viridans o estreptococo hemolítico alfa.	Endocarditis bacteriana subaguda	Penicilina G (con estreptomina)	Cefalosporinas eritromicina (con estreptomina).
Streptococcus faecalis o enterococo.	Infecciones urinarias	Ampicilina (con estreptomina)	Kanamicina gentamicina
COCOS GRAMNEGATIVOS.			
Neisseria meningitidis , o meningococo.	Meningitis	Penicilina G	Cloranfenicol tetraciclinas sulfonamidas eritromicina
Neisseria gonorrhoeae , o gonorreococo	Gonorrea o blenorragia	Penicilina G	Ampicilina espectinomina tetraciclina cotrimoxazol kanamicina rifampicina.

MICROORGANISMOS	ENFERMEDAD PRINCIPAL	DROGAS DE PRIMERA ELECCION	DROGAS ALTERNATIVAS
BACILOS GRAMPOSITIVOS			
Bacillus anthracis.	Carbunco	Penicilina G	Eritromicina y tetraciclina
Clostridium perfringens. Clostridium septicum.	Gangrena gaseosa	Penicilina G	Eritromicina y tetraciclina.
Clostridium tetani.	Tétanos	Penicilina G	Tetraciclina
Corynebacterium diphtheriae.	Difteria	Penicilina G	Eritromicina cefalosporinas
BACILOS GRAMNEGATIVOS.			
Bordetella pertussis.	Tosferina	Ampicilina	Cloranfenicol tetraciclinas eritromicinas
Brucella abortus Brucella melitensis. Brucella suis	Brucelosis o fiebre ondulante	Tetraciclina (con estreptomina)	Cloranfenicol (con estreptomina).
Enterobacter aerogenes	Infecciones urinarias	Gentamicina	Kanamicina tetraciclina cloranfenicol polimixina B Carbenicilina
Escherichia coli	Infecciones urinarias	Ampicilina	Cotrimoxazol sulfonamidas cefalosporinas kanamicina gentamicina polimixina B tetraciclinas carbenicilinas rifampicinas.

MICROORGANISMOS	ENFERMEDAD PRINCIPAL	DROGAS DE PRIMERA ELECCION	DROGAS ALTERNATIVAS
<i>Haemophilus influenzae</i> .	Infecciones respiratorias	Ampicilina	Tetracilina cloranfenicol cotrimoxazol estreptomocina sulfonamidas.
<i>Haemophilus creyi</i> .	Chancro blando o Chancroide	Tetracilina	Sulfonamidas cloranfenicol estreptomocina
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Infecciones respiratorias	Cefalosporinas	Kanamicina gentamicina tetraciclina cloranfenicol polimixina B rifampicina.
<i>Pasteurella pestis</i> .	Peste	Estreptomocina (con tetraciclina o cloranfenicol)	Sulfonamidas
<i>Pasteurella tularensis</i> .	Tularemia	Ampicilina	Cotrimoxazol sulfonamidas kanamicina cefalosporinas gentamicina carbenicilina
<i>Proteus mirabilis</i> .	Infecciones urinarias	Ampicilina	Cotrimoxazol sulfonamidas kanamicina cefalosporinas gentamicina carbenicilina
<i>Proteus vulgaris</i>	Infecciones urinarias	Kanamicina	Gentamicina carbenicilina tetraciclina cloranfenicol
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> o bacilo piocianico.	Infecciones urinarias	Carbenicilina	Gentamicina polimixina B
<i>Salmonella typhi</i>	Fiebre tifoidea	Cloranfenicol	Cotrimoxazol ampicilina
<i>Salmonella paratyphi A, B, C</i> .	Fiebre paratifoidea	cloranfenicol	Cotrimoxazol ampicilina.

MICROORGANISMOS	ENFERMEDAD PRINCIPAL	DROGAS DE PRIMERA ELECCION	DROGAS ALTERNATIVAS
Shigella dysenteriae. Shigella flexneri Shigella sonnei	Disenteria bacilar	Ampicilina	Tetraciclina cloranfenicol
Vibrio cholerae	Cólera asiática	Tetraciclina	Cloranfenicol eritromicina
BACILOS ACIDO- RRESISTENTES			
Mycobacterium tuberculosis o bacilo de Koch.	Tuberculosis	Isoniacida (con estreptomicina y estambutol)	Rifampicina
Mycobacterium leprae.	Lepra.	SULFONAS	Sulfonamidas rifampicinas.
ESPIROQUETAS Y ACTINOMICETAS			
Borrelia recurren- tis.	Fiebre recurrente	Tetraciclina	Penicilina G
Borrelia vincentii	Angina de Vincent	Penicilina G	Tetraciclina eritromicina
Treponema palli- dum.	Sífilis	Penicilina G	Tetraciclina eritromicina
Leptospira icte- rohaemorrhagiae	Enfermedad de Weil	Penicilina G	Tetraciclina
Actinomyces israe- lli.	Actinomico- sis	Penicilina G	Tetraciclina eritromicina
RICKETTSIAS			
Rickettsia pro- wazekii. Rickettsia rick-	Tifus exantemá- tico o epidémí- co Fiebre Mon-	Tetraciclina	Cloranfenicol

MICROORGANISMOS	ENFERMEDAD PRINCIPAL	DROGAS DE PRIMERA ELECCION	DROGAS ALTERNATIVAS
etsii. Rickettsia moo- seri.	tañas rocosas. Tifus murino o endémico.		
VIRUS GRANDES			
Mycoplasma pneu- moniae.	Neumonía atípi- ca primaria.	Tetraciclina	Eritromicina
Miyagawanella psittacii (virus de la ornitosis)	Psitacosis u Ornitosis	Tetraciclina	Cloranfenicol Eritromicina.
Miyagawanella lymphogranulomatis (virus del linfa- granuloma venéreo)	Linfogranuloma venéreo	Tetraciclina	Cloranfenicol sulfonamidas eritromicina
Chlamydia trachoma- tis (virus del tra- coma).	Tracoma	Tetraciclina	Eritromicina cloranfenicol sulfonamidas

El segundo problema, asegurar el acceso del antibiótico al microorganismo infeccioso es de extraordinaria importancia; no es lo mismo un estado septicémico donde es fácil destruir las bacterias en la sangre y tejidos blandos que no ofrecen obstáculo a la llegada de la droga administrada por vía bucal o parenteral, que la presencia del bacilo tuberculoso es una masa caseosa, o un absceso lleno de microbios rodeado de una gruesa capa avascular que impide el acceso del antibiótico y debe ser abierto por el cirujano o bien ha de inyectarse el antibiótico en el seno del mismo para que pueda ser eficaz - tratamiento local.

Como profiláctico pueden usarse para prevenir el desarrollo de infecciones, pero en circunstancias especiales y no en forma indiscriminada, como es hoy costumbre; las indicaciones son:

- a).- Intervenciones quirúrgicas serias, traumatismos graves y ulcera gastroduodenal perforada.
- b).- Prevención de infecciones secundarias en personas predispuestas por una enfermedad crónica, por ejemplo, extracciones dentarias en pacientes afectados de lesiones valvulares cardíacas reumáticas, en que puede desarrollarse una endocarditis bacteriana subaguda.
- c).- Profilaxis de las exacerbaciones agudas en los casos de bronquitis crónica durante los meses de invierno y so-

bre todo si sobreviene un resfrio o gripe, procesos virales que se complican con infecciones broncopulmonares bacterianas.

Los antibióticos generalmente se emplean, en métodos microbiológicos para determinar la sensibilidad de las bacterias a los diferentes agentes antimicrobianos.

Para el diagnóstico de rutina, la técnica de laboratorio exacta consiste en inocular al microorganismo en un medio de cultivo líquido que contiene dilataciones seriales del medicamento, la concentración mas baja del antibiótico que impide la concentración bacteriana expresa la sensibilidad. Un método más rápido de determinar se basa en el uso de discos de papel de filtro impregnado de cantidades especificas del antibiótico y colocado en la superficie, en las placas de agar en las que previamente se han inoculado estrias del cultivo, del organismo estudiado este procedimiento es relativamente tosco y su exactitud puede ser modificada por muchos factores sin embargo, tiene importancia clínica para indicar que antibacterianos emplear y el nivel de dosis necesaria para producir efectos terapéuticos Pader y colaboradores (1906) han establecido requisitos, estandarizados para garantizar e interpretar esta prueba.

2.3.- ACCION FARMACOLOGICA.

El hecho de que las sustancias quimioterápicas actuan

especialmente sobre las células en la fase logarítmica del crecimiento indica que ejercen sus efectos sobre la fase anabólica de síntesis, de su metabolismo, interfiriendo en alguna forma sobre el mismo.

Las drogas quimioterápicas son generalmente bacteriostáticas en pequeñas dosis y bactericidas a dosis mayores; en algunas de ellas existe una pequeña diferencia de dosis entre la primera y la segunda acción, y son predominante bactericidas, como la penicilina; en cambio otras son principalmente bacteriostáticas como las sulfonamidas. Pero una inhibición prolongada de crecimiento lleva a la muerte; aún cuando normalmente, cesa el crecimiento del cultivo, fase estacionaria, hay una progresiva pérdida de la viabilidad que se acentúa en la cuarta fase.

La bacteriostasis, por otra parte, es suficiente muchas veces, para llevar al organismo huésped a la curación del proceso infeccioso, pues sus mecanismos naturales de defensa - fagocitosis y producción de anticuerpos - son capaces de destruir los parásitos cuando cesa su multiplicación; eso sucede con las sulfonamidas, tetraciclinas y cloranfenicol de acción bacteriostática.

La acción farmacológica principal de los quimioterápicos son 4

a).- Antimetabolitos: la droga interfiere con la uti-

lización de un metabolito esencial por un mecanismo de competición de sustrato, ejemplo, las sulfonamidas utilizan la enzima que normalmente actúan sobre el ácido para-aminobenzoico, metabolito esencial bacteriano e impiden la metabolización de este último con la consiguiente inhibición del crecimiento microbiano;

b).- Inhibición de la síntesis de la pared celular, - formación que rodea a la bacteria y que no debe confundirse con la membrana celular, por ejemplo la penicilina.

c).- Drogas que afectan la membrana celular, ejemplo - la colistina.

d).- Inhibición de las síntesis de las proteínas y nucleoproteínas bacterianas, ejemplos, la estreptomycina para el primer caso, la griseofulvina para el segundo.

2.4.- ACCION ANTIBACTERIANA

Existen diversa clasificaciones, respecto a la acción antibacteriana de los antibióticos pero en la actualidad la mas corriente se basa en la extensión del espectro antimicrobiano, - es decir el conjunto de grupos de germen susceptibles, y es - la que se considera a continuación, estudiandose únicamente que llos antibióticos de utilidad terapéutica.

1.- Antibióticos de espectro reducido, con actividad predominante bactericida sobre pocos grupos de germenes, abarcando un número relativamente pequeño de microorganismos.

a).- Antibióticos betalactámicos; Penicilinas y cefalosporinas;

b).- Antibióticos aminoglucósidos estreptomycina, la principal, kanamicina, neomicina, paramomicina o aminosidina y gentamicina;

c).- Antibióticos azúcares complejos: lincomicina y clindamicina;

d).- Antibióticos polipeptídicos: polimixina, colistina, bacitracina, tirotricina.

e).- Rifamicinas: rifamicina SV, rifampicina;

f).- Aminociclitoles: espectinomycina.

2.- Antibióticos de amplio espectro, con actividad predominantemente bacteristática sobre múltiples grupos de germenes-bacterias, espiroquetas, rickettsias, "virus grandes" abarcando un gran número de especies de los mismos:

a).- Tetraciclinas.

b).- Cloranfenicol con sus análogos - tianfenicol.

c).- Macrólidos: eritromicina, oleandomicina, espiramicina.

d).- Depsipéptidos o peptólidos: virginiamycina.

Existen otros antibióticos de espectro reducido, como la cicloserina, los antibióticos poliénicos, la griseofulvina, - la pirrolnitrina, actinomicina y la bleomicina.

Aunque el término amplio espectro se aplica más bien a los antibióticos, las sulfonamidas y drogas afines pueden considerarse de amplio espectro; no actuando sobre espiroquetas, - Ricketsias y protozoarios.

2.5.- ACCION SOBRE EL ORGANISMO

Se sostiene que los agentes químicos solo pueden actuar sobre los parásitos si se fijan en los mismos, en receptores especiales, es decir si son parasitotrópicos. Pero como estas sustancias son también organotrópicos- afinidad sobre organos del huésped-, es necesario que exista una relación conveniente entre el organotropismo y el parasitotropismo para que puedan emplearse dichas drogas en la práctica; el agente útil debe ser muy parasitotrópico y muy poco organotrópico. Los antibióticos cumplen bien con este propósito, por ejemplo, las penicilinas actúan inhibiendo la síntesis del ácido-n-acetil-murámico, - constituyente de la pared celular, de la célula bacteriana, haciendo notar que el susodicho ácido; no existe en la célula humana y por consiguiente se puede afirmar que dicho compuesto -- (penicilina) no es tóxico para el organismo. Debiéndose los - - efectos indeseables de los antibióticos en el huésped, a diver-

Los factores los cuales se mencionarán más adelante teniendo -- cuidado de ellos, para evitar fracasos lamentables en la terapia antimicrobiana.

Para usar correctamente los antibióticos en pacientes con la función renal defectuosa es indispensable conocer la vía de eliminación de los mismos. Con la Kanamicina, que se excreta preferentemente por el riñón, en los casos de insuficiencia renal el riesgo de intoxicación es mucho mayor que con la eritromicina que no se elimina por dicha vía.

Esto es muy importante para la dosificación y los intervalos entre la dosis, y una guía importante es justamente la vida media de la droga y su modificación en caso de insuficiencia renal así, la kanamicina que se administra usualmente 1 g. por día, en la insuficiencia renal se debe administrar 0.50g. - cada 3 días, con la eritromicina haya o no haya insuficiencia renal la dosis es la misma, 250 mg. 4 veces por día.

Unas de las acciones indeseables de los antibióticos sobre el organismo, es la aparición de reacciones adversas, que pueden ser graves. En general son de tres tipos:

a).- Reacciones tóxicas por dosis excesivas: son las más raras, ya que los antibióticos son poco tóxicos, pero la estreptomina y la kanamicina pueden producir lesiones en el territorio del octavo par craneano - neurotoxicidad-, con sordera consecutiva y con la kanamicina también existe nefrotoxicidad;

b).- Reacciones de sensibilización alérgicas; son comunes especialmente en el caso de la penicilina, con producción de erupciones cutáneas, accesos asmáticos y aún shock anafiláctico, que puede ser mortal:

c).- Infecciones sobreagregadas o sea una superinfección que se desarrolla por la supresión de los germen sensibles y el desarrollo excesivo de los microorganismos resistentes a los antibióticos o bien de germen no susceptibles a ellos por ejemplo, en casos que se administra antibióticos de amplio-espectro -tetraciclinas,- al suprimir la flora bacteriana normal de la boca, fauces, vagina y colón da lugar al desarrollo de estafilococos resistentes a los mismos y a hongos, especialmente candida albicans, y otras levaduras no susceptibles a ellas, capaces de provocar lesiones a nivel del tracto gastrointestinal, genital y broncopulmonar a veces serias y aún mortales - gastroenteritis estafilococcica y moniliasis pulmonar-aunque en general no son muy graves.

2.6.- ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION.

Los antibióticos se absorben, en grado distinto por las diferentes vías y para los diversos preparados, el estudio se realiza determinando los niveles en sangre. Expondremos particularmente, el caso para cada antibiótico.

PENICILINAS:

La penicilina G, sales solubles, soluciones acuosas - de bencil penicilina sódica o potásica, por vía intramuscular, - habitualmente empleada, ya que la subcutánea resulta más irri-- tante; la absorción es rápida y los niveles en sangre alcanzan un máximo a los 15 o 30 min. con una duración que varía entre 2 horas con 50,000 U.I. (30 mg.) y 8 horas con 1,500,000 (900 mg.) Por vía intravenosa la concentración sanguínea inmediata es alta, máxima a los 5 min. y con una concentración del doble de la obtenida por la vía intramuscular con la misma dosis, siendo la caída más rápida que por ésta última y el nivel a los 60 min. - es bajo, por lo que exige la infusión intravenosa continua.

Por su excreción rápida por el riñón de las sales so- lubles se ha tratado de reemplazarlas por las penicilinas de de pósito (Penicilia G benzatínica).

Por vía bucal, para conseguir los mismos niveles san- guíneos que por vía intramuscular es necesario administrar 5 ve ces más penicilina G; esto se debe a que la penicilina se inac- tiva en medio ácido (jugo gástrico) con excepción de la Penici- lina V que es acidorresistente y se absorbe rápidamente en el - duodeno.

Una vez absorbidas, las penicilinas pasan a la sangre donde existente especialmente (90%) en el plasma como el fin de

la quimioterapia es suministrar una droga que pueda mantener la concentración óptima in vivo, en el lugar de la infección en forma continúa hasta la erradicación de los microorganismos patógenos toma entonces importancia el nivel de la droga en la sangre, mejor dicho en el plasma o suero, medio interno del organismo y en contacto con los tejidos internos (enfermos), ya que la concentración de penicilina en los tejidos esta en relación con el nivel plasmático.

Las penicilinas se combinan en parte con las proteínas (albúmina) del plasma sanguíneo en forma poco firme de manera que a medida que la concentración de esta última disminuye por distribución, biotransformación y excreción, se libera la droga desde su combinación proteica.

Las penicilinas se distribuyen por todos los tejidos y pasan a todos los líquidos del organismo, una vez establecido el equilibrio de difusión, la concentración del antibiótico es de alrededor de 4 veces inferior al del plasma sanguíneo por:

- a).- Parte combinada con las proteínas del plasma.
- b).- Parte del antibiótico se distribuye en los tejidos.
- c).- Desigual velocidad de difusión para los distintos tejidos y líquidos del organismo.

En general, las concentraciones en los líquidos sinovial, pleural, pericárdico, peritoneal y oculares son menores -

que las del plasma sanguíneo; penetran poco en los depósitos -- purulentos, pero si en los exudados atraviesan la barrera placentaria y pasan a la sangre fetal.

Las penicilinas son parcialmente metabolizadas, principalmente en hígado, no se conocen bien los metabolitos formados. Esta destrucción no es muy extensa y la mayor parte de la Dosis administrada de dichos antibióticos se excreta principalmente por el riñón, el 60 a 80% de la dosis se excreta en la -- orina en su mayor parte en 1 a 2 horas.

La penicilina se excreta por el hígado en la bilis, - apareciendo concentrada 2 a 5 veces con respecto a la sangre, - la ampicilina puede reabsorberse en el duodeno dando lugar a -- una circulación enterohepática. La eliminación por la saliva y - la leche materna es escasa.

CEFALOSPORINAS:

Se absorben bien por vía intramuscular, el nivel sanguíneo se obtiene a los 30 a 60 minutos y la duración es de 4 a 6 horas. Estos antibióticos se absorben mas lentamente por la - vía intramuscular que por la vía bucal y los niveles obtenidos - son asimismo más bajos (vía de elección la bucal).

Una vez absorbidas pasan a la sangre y se combinan en parte con las proteínas sanguíneas. Se distribuyen por todo el-

organismo.

Las cefalosporinas se distribuyen parcialmente en el organismo pero la mayor parte se excreta por la orina (70 a 90% de la dosis). También se excretan por el hígado a la bilis pero las concentraciones son inferiores a las del plasma sanguíneo.

AMINOGLUCOCIDOS (STREPTOMICINA):

Se absorbe muy poco en el tubo digestivo, apareciendo en su mayor parte en las heces. Por vía intramuscular la absorción es rápida, consiguiéndose el nivel máximo en la sangre - - (40 mcg por ml. en el suero con la dosis de 1 g) a la hora u hora y media.

Por vía intravenosa, la concentración sanguínea se obtiene inmediatamente, pero no es muy superior a la obtenida por la vía intramuscular. Una vez absorbida la estreptomicina llega a la sangre, donde existe sobre todo en el plasma; se distribuye por todos los tejidos y por ser base fuerte no penetra en las células; pasa a los líquidos del organismo.

La Streptomicina no es metabolizada prácticamente en el organismo y la excreción es principalmente por el riñón.

Antibióticos, Azúcares complejos, Lincomicina y Clindamicina:

Se absorben perfectamente en el tracto gastrointestinal

y por vía intramuscular. Por vía bucal, la lincomicina (500 mg.) produce un nivel sanguíneo máximo a las 4 horas. Estos antibióticos se distribuyen por todos los órganos y líquidos del organismo. Es inactivada parcialmente en el organismo y el resto se excreta por el riñón dentro de las 24 horas.

ANTIBIOTICOS POLIPEPTIDICOS:

Se absorben poco por vía bucal; por vía parenteral se absorben bien y el nivel máximo en sangre se produce a los 60 minutos (5 mcg por ml. con 2.5 mg. por hg. para la polimixina B y la colistina) manteniendose concentraciones eficaces en la sangre durante 6 a 8 horas después de la inyección.

Se distribuyen por los órganos y líquidos pero pasan poco o nada al líquido cefalorraquídeo; se metabolizan parcialmente y la mayor parte se excreta por el riñón.

RIFAMICINAS:

La rifampicina por vía bucal se absorbe perfectamente en el tracto gastrointestinal y su actividad es practicamente la misma, en dosis similares, que por vía parenteral. La concentración sanguínea máxima se produce a las 2 horas obteniendose niveles terapéuticos durante 12 a 24 horas.

La rifamicina S.V. se absorbe en forma muy escasa e irregular cuando se administra por vía bucal mientras que se absorbe muy bien por vía intramuscular.

Las rifamicinas se distribuyen por todos los órganos y líquidos del organismo pero penetran poco en el líquido cefalorraquídeo aún en los casos de meningitis.

Estas drogas se metabolizan parcialmente en el organismo pero la mayor parte se excreta por la orina y especialmente por la bilis, pasando al intestino, donde vuelve a absorberse.

AMNOCICLITOLES (Espectinomicina):

Se absorbe bien por vía intramuscular, muy poco por vía digestiva y la concentración máxima se produce a la hora (100 mcg por ml. con 2 g y 120 con 4 g). La mayor parte se excreta sin transformar por el riñón casi en 24 horas.

Antibióticos de Amplio Espectro.

TETRACICLINA.

Por vía bucal las tetraciclinas se absorben lentamente a nivel del estómago y sobre todo en el intestino delgado; la concentración sanguínea máxima se produce a las 3 a 6 horas, persistiendo niveles del antibiótico durante 24 horas.

Por vía intramuscular y subcutánea la absorción de las tetraciclinas es completa con cualquier preparado.

Por vía intravenosa se obtiene una concentración sanguínea alta (10 mcg por ml.). Una vez absorbidas las tetraciclinas, pasan al torrente sanguíneo y se distribuyen rápidamente por el hígado riñón, pulmón, corazón, músculos y bazo. Pasan al líquido pleural, pericárdico, ascítico, y a la leche materna.

Las tetraciclinas se metabolizan parcialmente en el organismo y el resto se excreta en la orina (algo también en las heces a través de la bilis).

CLORANFENICOL Y ANALOGOS:

Se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal y aparece en la sangre dentro de los 30 minutos de la ingestión y el nivel plasmático máximo se alcanza a las 2 a 4 hrs. Por vía intramuscular, su absorción es adecuada con la vía intravenosa, las concentraciones sanguíneas obtenidas son aún mayores e inmediatas por la vía rectal se absorbe bien.

Se distribuye por todos los órganos, especialmente hígado, riñón y corazón, pasa a todos los líquidos del organismo.

El cloranfenicol es inactivado por biotransformación en su mayor parte en el hígado:

a) Por conjugación con ácido glucurónico.

b) Por hidrólisis (desacilación) con formación de arilaminas.

Los productos inactivos y el cloranfenicol libre y activo un 10% como se excretan concentrados por el riñón alcanzan niveles suficientes para ejercer acciones antimicrobianas.

MACROLIDOS:

La eritromicina se absorbe bien en el tracto intestinal pero en forma de base es inactivada parcialmente por la acidez del jugo gástrico, por lo que es necesario emplearla en tabletas con capa entérica. Por vía intramuscular la eritromicina se absorbe perfectamente; obteniéndose niveles adecuados en la sangre a la hora de la inyección; por la vía intravenosa (no es vía de absorción) las concentraciones son altas inmediatamente (15 mcg. por ml. con 500 mg.) pero caen rápidamente siendo muy bajas a las 3 horas. Una vez absorbidos los macrólidos se distribuyen por todos los órganos, particularmente en el hígado, bazo y pulmones; pasan fácilmente a los líquidos pleural y peritoneal, pero poco al líquido cefalorraquídeo. Pasan, asimismo, a la bilis y se concentran en ella.

Los macrólidos se excretan en la orina en escasa cantidad, un 15% de la dosis administrada en 24 horas para el caso de la eritromicina y el resto se metaboliza en el organismo.

Depsipeptidos o Peptólidos.

LA VIRGINIAMICINA:

Se absorbe por todas las vías y después de la ingestión de 1 g, se obtiene un nivel sanguíneo de 0.8 a 1 mcg por ml; una vez en la sangre circula combinada con las proteínas, se distribuye por todos los órganos y se excreta por la bilis y en la orina, pero en escasa proporción de lo administrado (no se conoce el destino del resto).

SULFONAMIDAS:

Las sulfonamida absorbibles, administradas por vía bucal, se absorben bien por el estómago e intestino. Las sales solubles (Sulfisoxazol) se absorben perfectamente por vía intramuscular dando una concentración sanguínea máxima a las 2 a 4 horas (parecida a vía bucal); por vía intravenosa producen una concentración sanguínea alta, inmediatamente, la que desciende lentamente. Una vez absorbidas pasan a la sangre, y como las sulfonamidas actúan a una concentración definida (5 a 10 mg por 100 ml. en los procesos graves).

Para evitar el desarrollo de la resistencia de las bacterias en concentraciones bajas es necesario administrar desde el comienzo una dosis algo elevada para conseguir inmediata-

mente la concentración sanguínea útil y mantenerla con dosis --
pequeñas.

Las sulfonamidas se distribuyen en todos los tejidos-
y líquidos del organismo. Las de acción corta pasan al líquido-
cefalorraquídeo donde alcanzan concentraciones efectivas y no
es necesaria la vía intratecal en caso de meningitis.

Las sulfonamidas se acetilan a nivel del nitrógeno --
amínico N⁴, produciéndose dicha conjugación sobre todo en el hí-
gado. Además de la acetilación, las sulfonamidas se conjugan -
con el ácido glucurónico y con el ácido sulfúrico.

Las sulfonamidas se excretan principalmente en la ori-
na en forma libre, acetilada y en forma de glucorónidos.

El modo de excreción renal varía para los distintos -
compuestos por ejemplo:

las sulfonamidas de acción prolongada, tienen extensa
reabsorción tubular; siendo su eliminación más lenta hasta mas-
de 8 días, un 50% en 48 horas. Las de acción corta, por vía bu-
cal la eliminación comienza a los 30 minutos y un 50% se excre-
ta en 24 horas.

DIAMINOPYRIMIDINAS:

TRIMETOPRIMA

La trimetoprima se absorbe fácilmente por todas las -

vías y por vía bucal, el pico de concentración sanguínea es a las 2 a 4 horas. (2 a 3 mcg. por ml.).

Al administrarse la droga junto con el sulfametoxazol se distribuye por todos los órganos pero la trimetoprima lo hace en el líquido intra y extracelular; se metaboliza muy poco en el organismo y se excreta principalmente en la orina por filtración glomerular reabsorción y secreción tubular.

NITROFURANOS

La nitrofurantoina se absorbe fácilmente por todas las vías.

Se excreta rápidamente por la orina, el 40% de la dosis y tiene propiedades bactericidas, de manera que no se obtienen niveles convenientes en sangre. El resto es catabolizado en el organismo, inactivándose.

Derivados de la Naftiridina.

ACIDO NALIDIXICO:

Se absorbe fácilmente por todas las vías; se distribuye en todos los tejidos especialmente en el riñón; en el organismo, por oxidación se transforma en:

Acido 7 - hidroxinalidixico (Metabolito activo) y lue

go en ácido dicarbonílico; el ácido nalidíxico y el metabolito-activo se conjugan con el ácido glucorónico, inactivándose.

Se excreta rápidamente en la orina alrededor del 80% de las dosis a las 3 a 5 horas y la concentración urinaria -- (5 - 25 mg. por 100 ml.), es bacteriológicamente bien activa.

3.- FACTORES DE ELECCION DEL ANTIMICROBIANO.

La primera pregunta terapéutica básica, a que debe enfrentarse el médico. Es usar o no usar un antimicrobiano en una situación específica, por desgracia, en este caso no se aplica a menudo la reflexión crítica; si la respuesta es afirmativa, surge en seguida patentemente el difícil problema de elegir el medicamento, a fin de proporcionar al enfermo el tratamiento mas eficaz, el médico debe poseer conocimientos prácticos acerca de los microorganismos patógenos mas comunes si mas 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 puede obtener indicación importante 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 modificar el tratamiento y el médico escrupuloso procurará siempre buscar la ayuda de los expertos en la técnica bacteriológica incluso si es necesario comenzar el tratamiento antimicrobiano sin tener esos da--

tos, deben obtenerse cultivos, de ser posible, antes de la administración farmacológica.

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 necesario 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 expuesto a ellos, durante años así, cuando la enfermedad es causada por el neumococo, estreptococo betahemolítico grupo A, o el treponema pallidum es obvia la elección de Penicilina G para el tratamiento. Por otra parte, las bacterias que, como Escherichia coli, Proteus, Pseudomona aeruginosa, Staphylococcus aureus y el grupo viridans de estreptococos, 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, el médico debe saber si un antimicrobiano-

dado llegará al sitio de la infección específica; ello se aplica, en particular, al tratamiento de la meningitis.

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 cual es el medicamento específico indicado en estos enfermos, los cultivos han de realizarse siempre antes de -- iniciar el tratamiento, si un paciente, presentó 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; y hoy los antibióticos son la clase de medicamentos más empleados en la práctica privada y en los hospitales, el costo total de estos agentes llegar a ser una de las mayores partidas del presupuesto de un hospital y del tratamiento del cliente en 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.

3.1 y 3.2.- TIPO DE GERMEN Y ENFERMEDADES QUE PRODUCEN.

<u>COCOS GRAMPOSITIVOS</u>	<u>ENFERMEDADES</u>	<u>DROGA SEGUN ORDEN DE ELECCION</u>	
Staphylococcus aureus	Abcesos Sensibles a Bacteriemia penicilina G Endocarditis	Penicilina G	Cefalosporina Clindamicina Eritromicina Gentamicina Lincomicina Vancomicina
	Neumonitis Resistentes a Meningitis penicilina G Osteomielitis Resistentes a metecilina	Penicilinas resistente Vancomicina	Cefalosporina + Kanamicina
Streptococcus pyogenes (grupos A, B, C)	Faringitis	Penicilina G	Cefalosporina Tetraciclina
	Escarlatina Otitis media, sinusitis Celulitis Erisipelas Neumonía Bacteriemia Otras infecciones generales	Penicilina V	Clindamicina Eritromicina Lincomicina
Streptococcus (grupo viridans)	Infecciones dentales	Penicilina G	Cefalosporina Vancomicina
	Endocarditis subaguda Infecciones de vías urinarias. Meningitis.	Estreptomici na.	Eritromicina

Streptococcus fecalis
(enterococo)

Endocarditis

Infección de vías urina
rias.
Bacteriemia
Meningitis
Absceso cerebral

Penicilina G +
aminoglucósido
Ampicilina
Penicilina G +
un aminoglucó-
sido.

Vancomicina

- - -

Vancomicina

Eritromicina
+ un amino--
cosido.

Streptococcus bovis

Endocarditis
Infección de vías urina
rias.
Bacteriemia
Meningitis
Absceso cerebral

Penicilina G

Eritromicina

Vancomicina

Streptococcus
(especies anaerobias)

Bacteriemia
Endocarditis
Absceso cerebral y
otros.

Penicilina G

Cloranfenicol
Clindamicina
Eritromicina
Tetraciclina

- - -

**Streptococcus (Diplo-
coccus) pneumoniae**
(neumococo)

Neumonía
Meningitis
Endocarditis
Artritis

Penicilina G

Cefalosporina
Cloranfenicol
Clindamicina
Eritromicina

Tetraciclina

Cocos Gramnegativos

Enfermedades

Droga según orden de elección

Neisseria gonorrhoeae
(gonococo)

Infecciones genitales
Artritis
Meningitis
Endocarditis

Penicilina G

Ampicilina
Espectinomi-
na.

Cefalosporina
Eritromicina
Tetraciclina

Cocos GramnegativosNeisseria Meningitidis
(meningococo).EnfermedadesMeningitis
Bacteriemia

Estado de portadorDroga según orden de elección

Penicilina G	Cloranfenicol	Eritromicina
		Sulfamida
Rifampicina	- - - -	- - - -
Sulfamida	- - - -	- - - -

Bacilos grampositivos

Bacillus anthracis

Enfermedades"Pústula maligna"
Neumonía
MeningitisDroga según orden de elección

Penicilina G	Eritromicina	Cefalosporina
	Tetraciclina	Cloranfenicol
		Lincomicina

Corynebacterium diph-
teriae (bacilo Klebs-
Loeffler)Faringitis
Laringotraqueítis
Neumonía
Otras lesiones locales
Estado de portador

Penicilina G	Eritromicina	Cefalosporina
		Lincomicina
		Rifampicina

Corynebacterium, espe-
cies aerobias y anaero-
bias (difteroides)Endocarditis
Enfermedad hepáticas
Infecciones de heridas

Penicilina G	Eritromicina	- - - -
--------------	--------------	---------

Listeria monocytogenes

Meningitis
Bacteriemia
Endocarditis
Aborto recurrente

Ampiciclina ± Estreptomina	Eritromicina	Cloranfenicol
Penicilina G ± Estreptomina	Tetraciclina	

Erysipelothrix rhusio-
pathiae.

Erispeloide

Penicilina G	Eritromicina	Cloranfenicol
	Tetraciclina	

Clostridium perfringens
y otras especies.

Gangrena caseosa

Penicilina G	Eritromicina	Cefalosporina
	Tetraciclina	Cloranfenicol

Clostridium Tetani

Tétanos

Penicilina G	Tetraciclina	Eritromicina
--------------	--------------	--------------

Bacilos gramnegativosEnfermedadesDroga según orden de elección

<u>Bacilos gramnegativos</u>	<u>Enfermedades</u>	<u>Droga según orden de elección</u>		
Escherichia coli	Infección de vías urinarias.	Ampicilina Nitrofurantoina	Indanilcarbencilina. Cefalosporina Mandelato de metenamina. Ácido nalidíxico. Tetraciclina	Cloranfenicol
	Otras infecciones	Ampicilina Gentamicina	Cefalosporina Cloranfenicol Tetraciclina	Colistimetato Kanamicina Polimixina B
	Diarreas causadas por cepas enteropatógenas	Ampicilina Gentamicina Polimixina B	Cefalosporina Kanamicina Neomicina	- - - -
Enterobacter (Aerobacter) aerogenes	Infecciones de vías urinarias	Gentamicina	Carbenicilina Cloranfenicol Kanamicina Tetraciclina	Colistimetato Polimixina B
Alcaligenes Faecalis	Infecciones de vías urinarias y otras.	Cloranfenicol Tetraciclina	Colistimetato Polimixina B	Gentamicina Kanamicina
Proteus mirabilis	Infecciones de vías urinarias y otras	Ampicilina Nitrofurantoina. Sulfamídico	Cefalosporina Gentamicina Kanamicina	Cloranfenicol Tetraciclina
Proteus, otras especies.	Infecciones de vías urinarias y otras	Carbenicilina Kanamicina	Gentamicina	Cloranfenicol Estreptomina Tetraciclina.

<u>Bacilo gramnegativos</u>	<u>Enfermedades</u>	<u>Droga según orden de elección</u>		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Infecciones de vías <u>uri</u> narias y otras	Carbenicilina Gentamicina Carbenicilina	Colistimetato Polimixina B	- - - -
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (bacilo de Friedlander)	Neumonía Infecciones de vías <u>uri</u> narias Infecciones de vías bi- liares Osteomielitis	Cefalosporina Kanamicina o Gentamicina Cefalosporina	Cloranfenicol Tetraciclina	Colistimetato Polimixina B
<i>Salmonella</i>	Fiebre tifoidea Fiebre paratifoidea Bacteriemia Gastroenteritis aguda	Ampicilina Cloranfenicol	Trimetoprim- sulfametoxazol	- - - -
<i>Shigella</i>	Gastroenteritis aguda	Ampicilina Cloranfenicol	Kanamicina Polimixina B Tetraciclina	Sulfamida Trimetoprim- Sulfametoxazol

<u>Bacilos gramnegativos</u>	<u>Enfermedades</u>	<u>Droga según orden de elección</u>		
<i>Serratia</i>	Diversas infecciones - oportunistas, sobre to do en pacientes scmeti dos a terapéutica inmu nosupresora.	Gentamicina	Cloranfenicol Kanamicina	Carbencilina Colistimetato Ac. nalidixico Polimixina B Trimetoprim- sulfametoxazol
<i>Haemophilus influenzae</i>	Faringitis Otitis media Epiglottitis	Ampicilina Cloranfenicol	Estreptomocina Sulfamídico Tetraciclina	- - - -

Bacilos gramnegativosEnfermedadesDroga según orden de elección

<u>Bacilos gramnegativos</u>	<u>Enfermedades</u>	<u>Droga según orden de elección</u>		
	Laringotraqueobronquitis Neumonía Meningitis			
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Chancroide	Tetraciclina	Sulfamida	Eritromicina Estreptomina
<i>Acinetobacter</i> (grupo Mima-Herellea)	Uretritis Bacteriemia Endocarditis Meningitis	Gentamicina Kanamicina	Carbencilina Colistimetato Polimixina B	- - - -
<i>Brucella</i>	Brucelosis	Tetraciclina † Estreptomina	Cloranfenicol † Estreptomina	- - - -
<i>Yersinia (Pasteurella)</i> <i>pestis.</i>	Peste bubónica	Estreptomina Tetraciclina	Tetraciclina	Cloranfenicol Sulfamídico
<i>Francisella (Pasteurella)</i> <i>tularensis</i>	Tularemia	Estreptomina	Tetraciclina	Cloranfenicol
<i>Pasteurella multocida</i>	Abscesos Bacteriemia Meningitis	Penicilina G	Tetraciclina	- - - -
<i>Vibrio cholerae</i> (coma)	Cólera	Tetraciclina	Cloranfenicol Furazolidona	Eritromicina Trimetoprim- sulfametoazol

Bacilos gramnegativosEnfermedadesDroga según orden de elección

<u>Bacilos gramnegativos</u>	<u>Enfermedades</u>	<u>Droga según orden de elección</u>		
Flavobacterium meningosepticum.	Meningitis	Eritromicina	Rifampicina	- - - -
Pseudomonas (Actinobacillus) mallei	Muermo	Estreptomicina ‡ Tetraciclina	Estreptomicina † Cloranfenicol	- - - -
Pseudomona (Actinobacillus) pseudomallei	Melioidosis	Tetraciclina † Cloranfenicol	Cloranfenicol	Trimetoprim- sulfametoxazol
Bacteroides (intestinal)	Absceso cerebral Otros abscesos Empiema Bacteriemia	Cloranfenicol Clindamicina	Lincomicina Tetraciclina	Ampicilina Penicilina G
Fusobacterium nucleatum Fusiforme	Faringitis ulcerosa Absceso pulmonar, - empiema Infecciones genitales Gingivitis	Penicilina G	Cloranfenicol	Clindamicina Eritromicina Lincomicina Tetraciclina
Calymmatobacterium (Donovania) granulomatis	Granuloma inguinal	Tetraciclina	Estreptomici na.	Ampicilina
Streptobacillus (Haverhillia) moniliformis	Bacteriemia Artritis Endocarditis Abscesos	Penicilina G	Eritromicina Tetraciclina	Cefalosporina

Bacilos acidorresistentesEnfermedadesDroga según orden de elección

Mycobacterium tuberculosis

Infecciones pulmonares, menígeas y otras de tipo tuberculoso

Isoniacida + etambutol
Isoniacida + etambutol +
estreptomycinaRifampici
na
Ac. aminosalicílico
Cicloserina
Etionamida
Piracinamida

Micobacterias atípicas

Linfadenitis
Lesiones pulmonares y otras.Isoniacida + etambutol
Isoniacida + etambutol +
estreptomycinaEritromi
cina.
Rifampici
na.
Ac. aminosalicílico
Cicloserina
Etionamida
PiracinamidaMycobacterium leprae
(bacilo de Hansen)

Lepra

Sulfona

Amitiozona - - - -

EspiroquetasEnfermedadesDroga según orden de elección

Treponema pallidum

Sífilis

Penicilina G

Tetraciclina Eritromicina

Treponema pertenue

Frambesia

Penicilina G

Tetraciclina Eritromicina

Borrelia recurrentis

Fiebre recurrente.

Tetraciclina

Penicilina G Cloranfenicol

Leptospira

Enfermedad de Weil.
Meningitis

Penicilina G

Tetraciclina - - - -

ActinomicetoEnfermedadesDroga según orden de elección

Actinomyces israelii

Lesiones cervicofaciales
abdominales, torácicas y
otras.

Penicilina G

Eritromicina

Cefalosporina

Nocardia

Lesiones pulmonares
Absceso cerebral
Lesiones de otros
organos.Sulfamida
Estreptomici
na.Sulfamida
AmpicilinaTetraciclina +
Cicloserina.
Trimetoprim
sulfametoxazolAgentes diversosEnfermedadesDroga según orden de elecciónMycoplasma pneumoniae
(agente Eaton)

"Neumonía viral atípica

Eritromicina
Tetraciclina

- - - -

- - - -

Mycoplasma hominis

Uretritis no específicas
Abscesos pelvianos
SepticemiaClindamicina
TetraciclinaCloranfenicol
Eritromicina
Gentamicina
Estreptomicina

Kanamicina

Rickettsia

Tifus
Tifus murino
Enfermedad de Brill
Fiebre manchada de las
Montañas Rocosas
Fiebre Q
Rickettsiasis purulenta

Tetraciclina

Cloranfenicol

- - - -

Chlamydia psittaci

Psitacosis (ornitosis)
Linfogranuloma venéreoTetraciclina
Sulfamida
TetraciclinaCloranfenicol
Tetraciclina

- - - -

Cloranfenicol

Agentes diversosEnfermedadesDroga según orden de elección*Chlamydia trachomatis*

Tracoma

Sulfamida +
TetraciclinaEritromicina
Tetraciclina

Cloranfenicol

Conjuntivitis de in-
clusión (blenorrea)

Tetraciclina

Cloranfenicol

- - - -

HongosEnfermedadesDroga según orden de elección*Candida albicans*Lesiones de piel y mu-
cosas.Anfotericina B
Nistatina

- - - -

- - - -

Candida albicans
Cryptococcus neofo-
*rans.*Neumonía
MeningitisAnfotericina B
Flucitosina

Flucitosina

- - - -

*Aspergillus*Lesiones cutáneas
Lesiones pulmonares*Coccidioides immitis*
Histoplasma capsula-
*tum.*Lesiones óseas
Enfermedad diseminada*Mucor**Blastomyces dermatiti-*
*dis*Blastomicosis estado-
unidense)

Anfotericina B

Hidroxiestil-
bamidina.

- - - -

Microsporum
Trichopyton
*Epidermophyton*Infecciones de piel,
pelo, y uñas (tiñas)

Griseofulvina

- - - -

- - - -

Sporothrix (Sporotri-
chum) schenckii.

Esporotricosis

Yoduros

Anfotericina B
Griseofulvina

Virus

Enfermedades

Droga según orden de elección

Virus de herpes simple

Queratoconjuntivitis

Idoxuridina

- - - - -

Encefalitis

Virus de influenza

Influenza

Amantadina

- - - - -

3.- ANTIBIOGRAMA

El éxito de las sulfamidas estimula la búsqueda de -- nuevos tipos de agentes quimioterápicos, que fueron definidos - como sustancias antimicrobianas producidas por los microbios.

Fleming, en 1929, señaló la acción antibiótica de una colonia de hongos Penicilina Notatum que contaminaba un cultivo de estafilococo. La sustancia inhibidora, fué denominada Penicilina, apareció en principio demasiado inestable para poder aislarse quedando por ello aplazado este problema. Algunos años después, Chain y colaboradores, en el laboratorio de Florey, en Oxford, abandonaron el problema de purificación de la Penicilina y demostraron que era relativamente estable una vez purificada y deshidratada. Además resultó ser atóxica para el hombre y más activa que los sulfamidas frente a los microorganismos sensibles.

El éxito de la Penicilina condujo a la segunda y gran escala de nuevos antibióticos que el principio, en los centros de investigación médica, y en los laboratorios que se ocupaban del estudio de la microbiología del suelo, posteriormente en la industria farmacéutica. Este esfuerzo masivo, ha aportado muchos productos valiosos, al mismo tiempo ha aparecido un conjunto de factores que estimulan notablemente la promoción de los diferentes medicamentos.

Uno de estos factores ha sido las importantes consecuencias financieras que produce la sustitución en el mercado de una sustancia antimicrobiana por otra: En 1964 la venta de antibióticos en los E.E.U.U. asendió a unos 320 millones de dólares.

La inhibición de algunos microorganismos por otros -- (es decir, la antibiosis, como relación ecológica opuesta a la simbiosis), fué comprobada por vez primera en 1877 por Pasteur, -- quién observó la esterilización del bacilo del Antras en un cultivo contaminado. Durante el medio siglo siguiente se señalan -- cierto número de hechos similares, junto con unos pocos intentos fallidos de emplear terapéuticamente tales sustancias inhibidoras.

La terminología, aunque el término antibiótico es útil, no es fundamental la distinción que hace entre las sustancias -- microbianas producidas naturalmente y las sintéticas. Aunque -- el Cloranfenicol fué descubierto como un antibiótico, hoy puede producirse comercialmente por procedimientos de síntesis química. Es más utilizado para distinguir aquellas pocas sustancias -- antimicrobianas ya sean de origen microbiano o sintético, que -- han demostrado ser suficientemente selectivas para su utilización como quimioterápicos.

Como el término (Quimioterapia) ha sido asociado popularmente a la idea de (medicamento milagroso), actualmente--

se ha aplicado con propósitos de promoción comercial a otras sustancias farmacológicas. Corre peligro de perderse la útil distinción de Ehrlich de considerar bajo el nombre de quimioterápicos - aquellas sustancias que actúan sobre el parásito y no sobre el huésped sin embargo, esta distinción ha sido recogida por el término (medicamento antimicrobiano).

Efecto de los medicamentos antimicrobianos sobre el crecimiento y la viabilidad.

Los estudios de acción de unas sustancias antimicrobianas sobre el crecimiento bacteriano en los cultivos pueden aportar varios tipos de información de gran valor para orientar la indicación y facilitar la comprensión de su acción terapéutica. Entre estos datos se incluyen la sensibilidad en un organismo, la cinética de la inhibición y la presencia o sustancia de lisis y acción bactericida.

1.- La sensibilidad de un organismo puede determinarse de modo preciso por el método de dilución en tubo, en el que un inóculo idéntico al germen estudiado se incuba en tubos que contienen diferentes concentraciones del antibiótico. El punto límite es el que corresponde al tubo de menor concentración que impide la aparición de turbidez tras un determinado período de incubación.

En el método más sencillo de difusión en agar, el medio sólido se baña con una dilución de las bacterias y se deposita so

bre él una cantidad de antibióticos (en un disco de papel de filtro fino, en un pequeño cilindro o en un pocillo hecho en el agar). Cuando, tras la incubación, crecen gérmenes, el depósito de antibiótico a partir del que esta ha difundido puede verse rodeado de una zona clara de inhibición. Para una determinada muestra de medicamento, el diámetro de ésta zona en el que los gérmenes no han crecido es un índice del grado de sensibilidad del microorganismo; la prueba puede emplearse también para valorar un medicamento utilizando un organismo de sensibilidad conocida. El diámetro de inhibición se ve también influido por la velocidad de crecimiento del organismo y la densidad del inóculo sembrado, puesto que refleja la relación entre la multiplicación del organismo y la difusión del medicamento.

2.- El curso de la inhibición y la presencia de lisis pueden observarse por medidas urbidimétricas tras la adición del medicamento antimicrobiano a un cultivo de crecimiento.

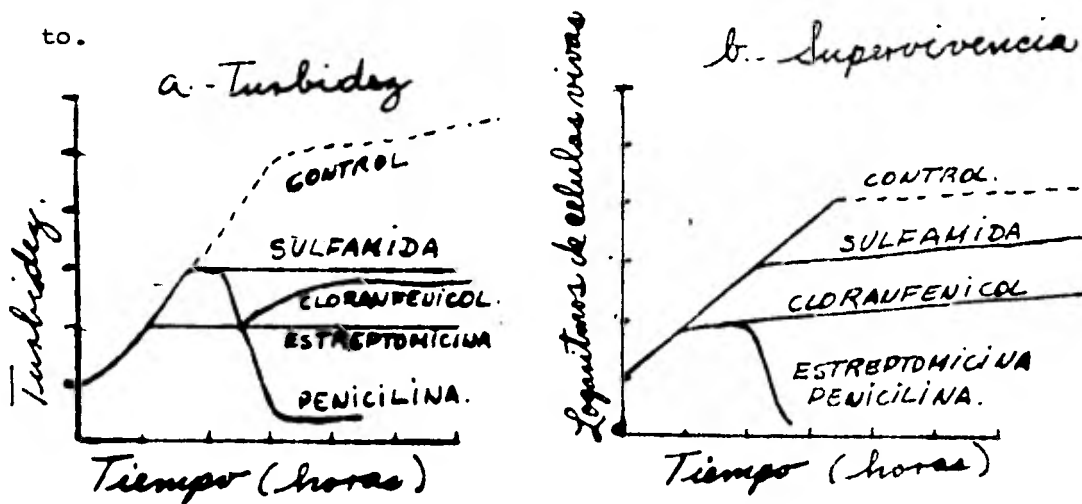


Fig. 1 - 2.- Curso de la acción antimicrobiana de diferentes medicamentos característicos. El medicamento fué añadido en el momento de crecimiento exponencial, como señalan las flechas.

Se muestran en la figura 1. diferentes tipos de inhibición característico: la inhibición del crecimiento producido por las sulfamidas se retrasa durante varias generaciones: el cloranfenicol y la estreptomicina producen en casi todos los casos una estabilización inmediata de la turbidez; y la penicilina causa lisis que se observa por la brusca disminución de la turbidez.

3.- La adición bactericida resulta, pues, evidente -- cuando existe una lisis importante por ejemplo (por penicilina). Sin embargo, para evidenciar y cuantificar la muerte de la células cuando permanecen morfológicamente intactas, es necesario -- practicar recuentos de la células que sobreviven (fig. 2.). Para realizar tales pruebas se toman muestras de intervalos determinados y se diluyen convenientemente, sembrándolas en medios -- sólidos adecuados. Las diluciones deben ser suficientemente --- grandes para eleminar la acción posterior del medicamento. Las pruebas que utilizan como índice de la muerte celular algunos -- datos tales como la inhibición de la respiración, la inhibición de la reducción de un colorante o la tensión intracelular, son -- menos valiosas que los que se basan en el recuento de las célu-

las que sobreviven.

La distinción entre acción bactericida y bacteriostática no es tajante. A ciertas concentraciones críticas, algunos -- agentes habitualmente bactericidas se comportan como bacteriostáticos o presentan fases de latencia bacteriostáticas antes de ejercer su acción bactericida; por otra parte, un agente bacteriostático por alguna causa puede producir eventualmente una disminución del número de células vivas. Sin embargo, desde el punto de vista de su mecanismo de acción y de su uso clínico, es importante distinguir aquellos agentes cuya acción el número de células vivas permanece fundamentalmente constante durante varias horas, de aquellos que producen una importante disminución de estas.

En contraste con los desinfectantes, la mayor parte de los agentes quimioterápicos que son bactericidas ejercen su acción sólo cuando existe crecimiento celular. Esta propiedad ha permitido utilizar la penicilina para la selección de mutantes auxotróficas y su importancia respecto a la quimioterapia.

3.4.- COMBINACION DE ANTIBIOTICOS.

La terapéutica mixta empezó en cuanto fue posible encontrar en el mercado dos antibióticos, poco después del descubrimiento de la estreptomina, esta fué mezclada con la penici-

lina y se recomendó el uso de esta combinación, en las clínicas especialmente, en casos cuya etiología no era fácilmente diagnóstica.

Con el advenimiento de cada nuevo agente antimicrobiano, con la aparición de cepas resistentes y con la observación 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 se ha observado 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.

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 (1950-1952) según la cual la mezcla de un medicamento bactericida con otro (Penicilina y estreptomicina) suelen 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 penicilinas pueden tener su -

acción bactericida, solo contra microorganismos en multiplicación, 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 estreptomycin con tetraciclina de mejores resultados en el tratamiento de la brucelosis, otro criterio para la elección de agentes antibacterianos, esta en tratamiento mixto. La combinación de sulfametoxazol y trimetoprim es una elección lógica de esta índole. Pues los dos agentes inhiben etapas sucesivas en una sola vía vital, biosíntesis; los estudios de Chang y Weinstein (1966) han indicado que al añadir un fármaco, que inhibe la síntesis de proteínas, a otro que inhibe la síntesis de la pared celular, se produce anulación de los efectos antibacterianos del segundo.

Por otra parte, la combinación de un inhibidor de síntesis de pared celular con otro compuesto que actúa de la misma manera, o con otro que modifica las membranas celulares, no origina pérdida de la actividad de cualquiera de los agentes. Jawetz en 1968 ha hecho una recopilación de la relación entre las observaciones de laboratorios y clínicas sobre la acción de combinaciones de antibióticos; la administración simultánea (pero no en forma de dosis fija) de dos o más agentes antimicrobianos, tiene 4 fines:

1.- Tratamiento de infecciones bacterianas mixtas.

2.- Retardo en la aparición de resistencia bacteriana.

3.- Intensificación de la actividad terapéutica.

4.- Tratamiento de procesos infecciosos graves cuya etiología específica no pudo ser diagnosticada.

4.- USO ACTUAL DE LOS ANTIMICROBIANOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES

ANTIBIOTICOS DE ESPECTRO REDUCIDO.

a) ANTIBIOTICOS BETA - LACTAMICOS.

PENICILINAS:

ESTRUCTURA QUIMICA:

Todas las penicilinas poseen un núcleo químico común, el ácido penicilánico formado por la unión de un anillo beta -- lactámico tetragonal y uno pentagonal de tiazolidina; este núcleo contiene 3 carbonos asimétricos, siendo activas las penicilinas naturales destróginas e inactivas como antibióticos los otros estereoisómeros; este núcleo está unido por un enlace peptídico a una cadena lateral o radical.

Penicilinas biosintéticas, Penicilinas acidorresistentes:

El agregado del ácido fenilacético a los medios de -- cultivo de la penicilina G natural, mejora el rendimiento de la bencilpenicilina pero si se emplea como precursor del ácido fenoxiacético en los cultivos del *Penicillium chrysogenum*, se obtiene la fenoximetilpenicilina o penicilina V, que es insoluble en medio ácido y soluble en medio alcalino por lo que no es des

trida por el jugo gástrico y se absorbe en el intestino delgado, siendo activa por vía bucal.

Penicilinas semisintéticas, Penicilinas penicilinasarresistente y Penicilinas de Espectro Ampliado:

Actualmente es posible producir una serie de penicilinas semisintéticas a partir del ácido G aminopenicilánico obtenido directamente de los tanques de fermentación del *Penicillium chrysogenum* o bien por la acción de la penicilinamidasa sobre la bencilpenicilina; dicho ácido se une con diferentes cadenas laterales y da lugar a 2 subgrupos de penicilinas.

1.- Penicilinas penicilinasarresistentes por la presencia de su cadena lateral quedando protegidas de la ruptura del anillo betalactámico e inactivación consiguiente por la enzima penicilinasasa, producida por los estafilococos resistentes a las penicilinas comunes como la penicilina G o la penicilina V.

ASI SE HA SINTETIZADO:

a) Meticilina sódica o dimetoxifenilpenicilina sódica; muy inestable en medio ácido por lo que requiere la vía parenteral.

b) Oxacilina sódica; con una cadena lateral isoxazol, más potente que la anterior y ácido estable, siendo posible su utilización por vía bucal en las infecciones estafilococicas.

c) Dicloxacilina sódica con 2 átomos de cloro, más potente que la anterior y mejor absorción por vía bucal.

2.- Las mal llamadas penicilinas de "amplio espectro", mejor de espectro ampliado, ya que si bien poseen un espectro -- más extenso que las penicilinas anteriores (algunas bacterias -- gramnegativas), no pueden compararse con los antibióticos de amplio espectro. Comprenden:

a) Ampicilina (aminobencilpenicilina), derivado amínico de la penicilina G, que es acidorresistente y puede usarse -- por boca, mientras que la ampicilina sódica se emplea por vía parenteral.

b) Amoxicilina, es phidroxiderivado del anterior y de mejor absorción digestiva.

c) Metampicilina sódica.

d) Carbenicilina disódica; que actúa sobre la Pseudomonas aeruginosa o bacilo piocianico (las otras no) pero requiere la vía parenteral.

e) Pivampicilina.

f) Hetacilina potásica, que en el grupo amino del ácido G - aminopenicilánico hay un anillo de imidazolina.

MECANISMO DE ACCION:

Todas las penicilinas tienen el mismo mecanismo de ac-

ción y; actúan únicamente sobre las bacterias que están en crecimiento y su muerte se debe a una desintegración de la pared celular los cocos se hinchan; su protoplasma hace saliencia y finalmente estallan.

La penicilina inhibe la síntesis de la pared celular - de las bacterias durante su crecimiento de manera que durante el mismo aparecen defectos en dicha pared, que hace que desaparezca la protección de la bacteria; dado que la presión osmótica en el interior de la célula es enorme, debido al defecto de la pared celular puede penetrar líquido en el interior hasta que la célula estalla (lisis).

La pared celular bacteriana está formada esencialmente por un mucopéptido, cuya parte esencial es el nucleótido de Park formado por ácido N - acetilmurámico, uridinadifosfato, y un pentapéptido formado por 5 aminoácidos; cuando las bacterias crecen en un cultivo con penicilina, se acumulan en su interior los citados péptidos del ácido N - acetilmurámico.

La penicilina inhibe la síntesis del mucopéptido que forma la pared celular impidiendo los enlaces cruzados entre las capas de dicho mucopéptido. -

Debe señalarse ahora que los citados componentes de la pared celular existen solamente en las bacterias, lo que explica la acción quimioterápica de la penicilina, respetando al huésped. Por otra parte, el mecanismo de acción expuesto se refiere a las

bacterias grampositivas; en cuanto a las gramnegativas, el mecanismo no está completamente dilucidado.

EXCRECION:

En circunstancias normales, la penicilina G es rápidamente excretada por los riñones, pero en pequeña cantidad por la bilis y otras vías. La rápida excreción renal del antibiótico es la razón de que se requieren medios especiales para prolongar la permanencia del medicamento en el cuerpo, entre ellos el uso de sales insolubles de depósito y la administración de probenecid.

DOSIS:

Infecciones por cocos grampositivos, Infecciones neumococicas (*Diplococcus pneumoniae*).

Dar: Penicilina G procaína 300,000 a 600,000 U.I. (300 a 600 mg.) c/12 horas intramuscular.

Continuarse con penicilina V 250 mg. C/6 hrs. bucal Meningitis neumocócica.

Dar: Penicilina sódica 20,000,000 U.I. (12 g.) diarios por infusión intravenosa continua durante 10 días.

Infecciones estreptocócicas: (amigdalites aguda, angina aguda o faringitis) producida por *Streptococcus pyogenes* o es-

Streptococo hemolítico beta.

Dar: Penicilina V 250 mg. 3 a 4 veces al día, bucal.

Penicilina G procaina 300,000 U.I. (300 mg.) intramuscular cada 12 horas durante 10 días.

Penicilina G benzatina 1,200,000 (1 g.) una sola inyección intramuscular.

En septicemia, endocarditis aguda (estreptococo hemolítico beta, tipo A).

Dar: Penicilina G sódica intravenosa continua - - - -
10,000,000 a 20,000,000 U.I. (6 a 12 g.) por día durante 4 semanas por lo menos.

Infecciones estafilocócicas.

Neumonía por Staphylococcus aureus.

Dar; Meticilina sódica 1 a 2 g. cada 4 a 6 hrs. intramuscular o intravenosa.

Dicloxacilina sódica 500 a 1,000 mg. cada 4 a 6 -
hrs intramuscular o intravenosa.

Septicemia, empiema, absceso pulmonar, enterocolitis aguda, osteomielitis.

Dar: Mismo tratamiento que la neumonía, cambiando a penicilina G si el microorganismo es sensible a ésta.

INFECCIONES POR COCOS GRAMNEGATIVOS.

Infecciones gonocócicas (*Neisseria gonorrhoeae* o gonoco
co)

Dar: 4,800,000 U.I. de penicilina G procaina, intramuscular con 1 g. de probenicida por vía bucal antes de la infección.

Ampicilina; 3.5 g. bucal con 1 g. de probenicida.

Infecciones Meningocócicas: (*Neisseria meningitidis*).

Dar: Penicilina G sódica 2,000,000 U.I. (120 mg.), cada 4 hrs. intramuscular, y en los casos graves -- 10,000,000 a 20,000,000 U.I. diarias (6 a 12 g.)- por fleboclísis continua durante 7 a 10 días.

INFECCIONES POR BACILOS GRAMPOSITIVOS:

Gangrena caseosa, aborto séptico (*Clostridium perfringens*)

Dar: 2,000,000 U.I. penicilina G sódica, intramuscular cada 4 hrs. durante 2 semanas; previa debridación y eliminación de tejidos necrosados.

Carbunco (*Bacillus anthracis*).

Dar: Penicilina G sódica 1,000,000 U.I. cada 4 a 6 horas intramuscular durante 10 a 12 días.

INFECCIONES POR BACILOS GRAMNEGATIVOS:

Bronquitis aguda (*Hemophilus influenzae*).

Dar: Ampicilina 500 mg. cada 6 horas, intramuscular u-
Oral durante 7 a 14 días.

Amoxicilina 250 a 500 mg. 4 por día, bucal.

Neumonía (*Pseudomona aeruginosa*).

Dar: Carbenicilina 12 a 24 g. diarios cada 2 hrs. o in-
fusión intravenosa continua durante 1 a 2 semanas.

Disentería bacilar (*Shigella*).

Dar: Ampicilina; 1 g. de entrada y luego 500 mg. cada-
6 horas durante 5 días.

Infecciones por espiroquetas y actinomicetas:

Estomatitis, angina de Vincent (*Borrelia vicenti*, *Fuso*
bacterium fusiforme).

Dar: Penicilina V 250 mg. o 400,000 U.I. cada 6 horas-
bucal, 6 300,000 U.I. (300 mg.) más 1000,000 (60-
mg.)

respectivamente de Penicilina G procaina junto a-
penicilina G sódica; intramuscular, una vez por -
día durante 2 días.

Actinomicosis (*Actinomyces israelii*).

Dar: 600,000 a 1,200,000 U.I. de Penicilina G procaina
cada 12 horas durante 6 semanas a 3 meses.

EMPLEO PROFILACTICO:

En extracciones dentarias o amigdalectomía en pacientes con lesiones valvulares o afecciones cardíacas congénitas. (peligro de endocarditis bacteriana).

Dar: Penicilina V 300 mg. (500,000 U.I.), 4 veces por día bucal, 2 días antes de la intervención, el día de la misma y dos después - 5 días en total - 6 -- 300,000 UI. (Penicilina G procaína) más 100,000 -- U.I. (Penicilina G sódica), por vía intramuscular- antes de la extracción dental.

b) Cefalosporinas.

Estructura química:

El núcleo químico común para las cefalosporinas es el ácido cefalosporánico, cuyo sistema anular es semejante al del ácido penicilánico, con su anillo beta - lactámico y con la diferencia que en vez del anillo pentagonal de tiazolidina, el ácido-cefalosporánico posee uno hexagonal de dihidrotiazina. Las distintas cefalosporinas se distinguen por sus cadenas laterales y por su origen se clasifican en naturales y semisintéticas.

SEMISINTETICAS:

- 1.- Cefalotina sódica con un radical derivado del Tiofeno.
- 2.- Cefaloridina - reemplazo del radical acetoxilo por piridinio
- 3.- Cefapirina sódica - reemplazo del tiófeno por piridina.
- 4.- Cefalexina - separación de acetoxilo.
- 5.- Cefradina - reemplazo de benceno por ciclohexadieno.

MECANISMO DE ACCION:

En el mismo de las Penicilinas, actúan sobre los mi---croorganismos en crecimiento y desintegran la pared celular, lo que provoca la lisis o la formación de protoplastos o esferoplastos en medios hipertónicos.

EXCRECION:

Son eliminadas del cuerpo especialmente por filtración glomerular. La secreción tubular renal y la biliar desempeñan un papel secundario.

El 60 % aproximadamente, de una dosis administrada aparece en la orina sin alteración en plazo de 6 horas, y el 80 % - puede recuperarse en 24 horas. Por lo tanto, las concentraciones urinarias máximas son altas. (2.5 mg. después de una dosis de -- 500 mg.).

DOSIS:

Las cefalosporinas se emplearán en los pacientes alérgicos a las penicilinas o cuando éstas no actúan en forma satisfactoria. Como norma general nunca figuran como los antibióticos de primera elección, sino de segunda y siempre después de las penicilinas.

INFECCIONES POR COCOS GRAMPOSITIVOS:

Estafilococo (Osteomielitis, neumonía, empiema, absceso pulmonar, septicemia).

Dar: Cefalotina, cefaloridina, o cefapirina, 500 a - - 1,000 mg y aún 1.50 g. 4 a 6 veces por día (con la cefaloridina no pasar los 4 a 6 g. - nefrotoxicidad -).

INFECCIONES POR BACILOS GRAMNEGATIVOS:

Infecciones urinarias (colibacilo, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae).

Dar: Cefalosporinas a las mismas dosis que en infecciones por cocos grampositivos.

Infecciones respiratorias (Bronquiectasias neumónicas y bronconeumonías) por Hemophilus influenzae, Klebsiella pneumo-

niae y Proteus mirabilis.

Dar: Cefalosporinas, misma dosis que en infecciones urina
narias.

c) Antibióticos Aminoglucósidos (Estreptomicina).

ESTRUCTURA QUIMICA:

Es un aminoglucósido básico formado por la estreptidina la aglucona - y la estreptobiosamina - el azúcar - formado por la estreptosa y la Metilglucosamina.

Posee actividad óptica y el producto natural es levógiro. La estreptomicina es una base fuerte y forma sales empleándose en la práctica el sulfato.

MECANISMO DE ACCION.

LA ESTREPTOMICINA ACTUA:

- a) En la membrana celular alterando su permeabilidad (La célula - pierde potasio, nucleótidos y aminoácidos) trastornando su metabolismo.
- b) Inhibiendo la síntesis protéica; siendo este el mecanismo esencial.

La estreptomicina se une al ribosoma a nivel de la porción - - 30 S, lugar de unión con el ácido ribonucleico, mensajero, imp

diendo la acción de éste último, lo que bloquea y trastorna la síntesis proteica, pues lleva a una "lectura errónea" del código que transcribe al m - RNA.

EXCRECION.

Aproximadamente 50 a 60% de la dosis administrada por vía parenteral se excreta inalterada en la orina en las primeras 24 horas. En el hombre, la velocidad de depuración renal es - - aproximadamente de 30 a 70 ml./minuto. La toxicidad para el oído es más frecuente cuando no hay buena función renal.

OTROS AMINOGLUCOCIDOS:

- a) Kanamicina.
- b) Neomicina.
- c) Gentamicina.

Son antibióticos de espectro reducido y predominante-- mente bactericidas que, igual que la estreptomina, son glucóci dos con 2 ó 3 moléculas de azúcares que llevan grupos amínicos.

Su mecanismo de acción; es muy semejante para todos -- ellos y en cierta forma parecido al de la Estreptomina.

Todos los antibióticos de éste grupo, son capaces de - producir lesiones renales; siendo la nefrotoxicidad de la neomi- cina, mayor que la de la kanamicina; lo que permite el uso paren

teral de la segunda y excluye el de la primera; la gentamicina -
es poco nefrotóxica.

DOSIS:

Infecciones Sistémicas. Infecciones por bacilos gramne
gativos. (Infecciones urinarias).

Pielitis, pielonefritis, cistitis, prostatitis, causa-
dos; por *Escherichia coli*, *Hemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*,
enterobacter aerogenes.

Dar: Estreptomocina 500mg. a 1 g. - casos graves cada-
12 horas durante 1 semana.

Kanamocina; solución al 0.25 % en solución salina
isotónica por fleboclísis, 3 a 4 ml. por minuto y
un total de 1 a 2 g. por día durante 7 días.

Gentamicina 40 a 80 mg. 2 a 3 veces por día.

Peste y Tularemia (*Pasteurella pestis*).

Dar: Estreptomocina con tetraciclina 2 g. diarios intra
muscular cada 6 a 12 horas, durante 7 a 10 días.

BRUCELOSIS (BRUCELLA).

Dar: Streptomocina a igual dosis que en infecciones --
urinarias, se emplea por lo general para reforzar
la acción de las tetraciclinas.

INFECCIONES POR COCOS GRAMPOSITIVOS.

Endocarditis bacteriana subaguda (streptococcus);

Dar: 1 g. Streptomina cada 12 horas por vía intramuscular, mas altas dosis de penicilina (acción sinérgica).

ESTAFILOCOCIAS:

Neumonía, septicemia, empiema, enterocolitis, osteomielitis y Antrax.

Dar: Kanamicina; igual dosis que para los bacilos gramnegativos (indicada cuando los gérmenes son resistentes a otros antibióticos).

Gentamicina; antibiótico de elección después de la kanamicina.

Procesos intestinales por bacterias gramnegativas, Diarreas infecciones agudas (colibacilo, Proteus y Shigella).

Dar: Neomicina 1,000 mg. 4 veces por día, bucal.

INFECCIONES CUTANEAS:

Impétigo, ectima, foliculitis, eczema, dermatitis, seborrea etc.

Dar: Neomicina con antibióticos polipeptídicos y corticoesteroides.

Pomada 0.25 a 0.5 % aplicada 3 o 4 veces por día,
cutánea.

INFECCIONES MUCOSAS:

Estomatitis, amigdalitis, faringitis.

Dar: Trociscos de Neomicina al 0.5 %.

Conjuntivitis, Otitis externa.

Dar: Solución Gentamicina y otros fármacos al 0.1 % 3-
veces al día.

APLICACIONES ESPECIALES:

Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*).

Por ser de uso especial y dándose conjuntamente con --
otros fármacos (isoniazida). La dosis que se mencionará en éste-
trabajo será la usual, y requerirá de consulta especial para Te-
rapeútica de esta enfermedad.

Dar: Streptomycin, Kanamicina. 1 g. (15 mg./hg.) por-
día, intramuscular.

d) Antibióticos Azúcares Complejos:

LINCOMICINA Y CLINDAMICINA.

ESTRUCTURA QUIMICA:

La lincomicina, que se extrae del *Streptomyces lincol-nensis*, es un azúcar complejo no amonoglucósido; es un tioazúcar que está constituido por el ácido 4 propilhigrico, derivado de - la pirrilidina, y por la metiltiolincosamidina que es un azúcar- que contiene azufre. La Clindamicina - obtenida de la anterior- se diferencia porque en la fracción azúcar el hidroxilo 7 se - - reemplaza por cloro. Ambos son bases y se emplean como clorhi-- dratos.

MECANISMO DE ACCION:

Se acepta hoy en día, que éstos antibióticos inhiben - la síntesis proteica en las bacterias, ya que impiden la unión - del ácido ribonucleico mensajero con el ribosoma, en una acción- semejante a los macrólidos y estreptomina.

EXCRECION:

La lincomicina es inactivada principalmente en el orga- nismo y el resto se excreta por el riñón dentro de las 24 horas; dicha excreción disminuye notablemente cuando existe insuficien- cia renal, en cuyo caso los niveles sanguíneos son sustancialmen- te superiores que en los sujetos normales. La eliminación del -

organismo no es muy rápida y la vida media de la lincomicina es de alrededor de 5 horas - 10 hrs. en la insuficiencia renal - ; - la de la clindamicina es de 2 a 5 horas.

DOSIS:

INFECCIONES ESTAFILOCOCICAS:

Osteomielitis, neumonia, celulitis, septicemia, antrax:

Estreptocócicas y Neumocócicas

Erisipela, neumonia, linfadenitis, bronquitis aguda, amigdalitis, faringitis.

Dar: Lincomicina: 500 mg. 3 veces por día bucal y 600-
mg 2 veces por día intramuscular.

Clindamicina: 150 mg. 4 veces al día, bucal.

PACIENTES GRAVES:

600 mg. en 250 ml. de solución salina isotónica o de -
glucosa; administrada en 30 minutos cada 8 a 12 horas intraveno-
sa durante 5 a 20 días.

e) Antibióticos Polipeptídicos (Bacillus polymyxa).

Polimixina, Colistina, Tirotricina, Bacitracina.

ESTRUCTURA QUIMICA:

Están constituidos por 11 aminoácidos que forman un ciclo con una cadena lateral y su peso molecular es alrededor de - 1000.

La colistina; su estructura es muy semejante a la polimixina B, con la diferencia que contiene D - leucina en el anillo de aminoácidos en vez de D - fenilalanina.

La bacitracina; constituida por 10 aminoácidos y otro de tiazolina con azufre y la tirotricina; son sustancias análogas a la polimixina que se obtienen a partir de los Bacillus licheniformis y Bacillus brevis; respectivamente.

MECANISMO DE ACCION:

La polimixina B, colistina, tirotricina; actúan combinándose con los elementos proteicos y lípidos de la membrana celular producen su alteración, y esta ya no actúa como una barrera osmótica; la bacteria pierde los elementos nutritivos, lo que altera su metabolismo y muere.

La bacitracina, merece mención aparte ya que su mecanismo de acción, es semejante al de la penicilina.

EXCRECION:

La mayor parte de estos se excreta por el riñón. Dichas

drogas se concentran en la orina y se consiguen niveles antibacterianos en la misma. En los casos de insuficiencia renal la excreción de estos antibióticos está retardada.

DOSIS:

Infecciones sistémicas por bacilos grampositivos.

(Pseudomonas, Escherichia coli, Klebsiella, Hemophylus, Enterobacter).

Dar: Polimixina B 500,000 U.I. (50 mg.), 2 veces por día intramuscular.

Colistina 1,000,000 U.I (50 mg.), 2 veces por día intramuscular.

INFECCIONES BACTERIAS GRAMPOSITIVAS.

(Streptococcus, neumococo, estafilococo, clostridium) - y Gramnegativos (Neisseria, Fusoespirilas, - enfermedad de Vincent -, espiroquetas.

Dar: Bacitracina; con otros antibióticos en forma de pomada 500 U.I. por gramo, aplicación tópica.

Tirotricina; al 0.05 % y de aplicación local.

RIFAMICINAS

ESTRUCTURA QUIMICA:

Se extraen de los cultivos del *Streptomyces mediterranei*; la rifamicina S.V., producto semisintético deriva del dihidroxinaftaleno unido a una larga cadena alifática que lo rodea formando un puente. Poseen carácter ácido y la rifamicina S V se emplea como sal sódica soluble; en cuanto a la rifampicina es la metilpiperazinilimonometilrifamicina S V y se utiliza como -- tal.

MECANISMO DE ACCION:

Se ha demostrado que las rifamicinas inhiben la síntesis de proteínas necesarias para la vida celular bacteriana; -- inhiben la R N A - Polimerasa, enzima que interviene en la síntesis del ácido ribonucleico mensajero. La rifamicina S V y rifampicina no ejercen acción sobre la R N A - polimerasa de las células animales (escasa toxicidad sobre el huésped). La resistencia bacteriana se deba a la aparición de cepas mutantes con una R N A - polimerasa modificada que no es inhibida por las rifamicinas.

EXCRECION:

La concentración de la rifampicina en la orina es muy

superior a la conseguida con la rifamicina S V, y además la eliminación urinaria (orina de color anaranjado) de la rifampicina es mucho más lenta, lo que permite conseguir niveles terapéuticos prolongados en la orina con tomas más espaciadas que con la rifamicina S. V.

La cantidad de rifampicina excretada por la bilis es fija (con dosis pequeñas la eliminación mayor es biliar, mientras que con dosis elevadas la excreción urinaria es mayor).

La vida media de la Rifamicina S V es de 1.5 horas y la de la rifampicina 2 horas; en los casos de insuficiencia renal la vida media no aumenta, pero en cambio la misma se alarga aún al doble en los casos de obstrucción coledociana.

DOSIS:

INFECCIONES POR COCOS GRAMPOSITIVOS:

Neumonía, bronconeumonía, erisipela, forúnculos, antrax, abscesos, celulitis osteomielitis, aborto séptico, inexitis, septicemia, endocarditis, producidas por estreptococos hemolíticos alfa y beta, enterococos, neumococos, estafilococos.

Dar: Rifampicina 300 mg. 2 veces por día, vía bucal.

En casos graves:

Dar: Rifamicina S V 250 mg. 2 veces por día intramuscular

lar y al doble si es necesario.

INFECCIONES GONOCOCICAS:

Gonorrea aguda

Dar: Rifampicina 900 mg. 1 sola toma bucal, hasta curación del proceso.

INFECCIONES POR BACILOS GRAMNEGATIVOS:

Infecciones quirúrgicas pulmonares y sobre todo infecciones urinarias (Escherichia coli, Enterobacter aerogenes, -- Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis).

Dar: Rifampicina 300 mg. 2 veces por día oral.

INFECCIONES DE VIAS BILIARES (COLECISTITIS Y COLANGITIS)

Dar: Rifamicina S V 250 mg. 2 veces por día intramuscular.

AMINOCICLITOLES:

Espectinomina

ESTRUCTURA QUIMICA:

Se extrae de Streptomyces spectabilis, es un antibiótico del grupo de los aminociclitoles, con una estructura triciclica y posee grupos amínicos básicos.

MECANISMO DE ACCION:

Actúa a nivel de síntesis proteica ribosomal.

EXCRECION:

La mayor parte de la droga se excreta sin transformarse por el riñón, casi en 24 horas. La vida media es de alrededor de 2 hrs.

DOSIS:

Droga de 2° elección frente a la penicilina en el tratamiento de la gonorrea aguda.

Dar: Clorhidrato de espectinomicina 2 g. (hombre) y 4-g. (mujeres) intramuscular.

ANTIBIOTICOS DE AMPLIO ESPECTRO

TETRACICLINAS.

Estructura química:

El grupo de las tetraciclinas comprende: tres sustancias naturales.

- a) Clortetraciclina (Streptomyces aureofaciens).
- b) Demeclociclina (Streptomyces aureofaciens).
- c) Oxitetraciclina (Streptomyces rimosus).

DOS SEMISINTETICOS .

- a) Tetraciclina (se obtiene por desclorinación de la clortetraciclina y de una capa del *Streptomyces aureofaciens*)
- b) Doxiciclina (se obtiene por desoxigenación de la oxitetraciclina).

Químicamente todas, derivan del hidrocarburo octahidronaftaceno. El núcleo de las tetraciclinas posee dos grupos, uno hidroxilo fenólico (ácido) y el otro amínico terciario (básico), lo que le da un carácter anfótero y sus derivados forman sales con los ácidos y las bases - estas últimas no son muy estables - salvo las cálcicas: las tetraciclinas se utilizan generalmente como clorhidratos solubles, existiendo además un complejo fosfato de tetraciclina y un hidrato de doxiciclina.

MECANISMO DE ACCION:

Se ha comprobado in vitro, que las tetraciclinas inhiben la síntesis proteica igual que la estreptomina, uniéndose a los ribosomas a nivel de la porción 50 S, (la estreptomina lo hace en la porción 30 S) que normalmente transporta el R.N.A. de transferencia unido a los aminoácidos que han de formar las proteínas celulares, trastornando la función de los ribosomas e impidiendo la fijación de aquellas sustancias y la síntesis pro-

teica correcta bajo la dirección del ácido ribonucleico mensajero.

EXCRECION:

Las tetraciclinas se metabolizan parcialmente en el organismo y el resto se excreta en la orina - algo también en las heces a través de la bilis. La excreción renal se realiza principalmente por filtración glomerular con reabsorción tubular, el riñón, debido a la extensa reabsorción tubular de agua, concentra las tetraciclinas, pudiendo dar lugar a niveles urinarios muy superiores a los requerimientos terapéuticos en las infecciones urinarias.

La vida media de las tetraciclinas es de 5.6 horas para la clortetraciclina, 9.2 para la oxitetraciclina, 12.7 para la democlociclina y 15.5 para la doxiciclina; en la insuficiencia renal puede alcanzar 110 horas, por tal motivo las tetraciclinas excepto la doxiciclina no deben de emplearse cuando existe insuficiencia renal.

DOSIS:

Infecciones por bacilos gramnegativos.

Brucelosis, Disentería Bacilar, Cólera asiático, Peste, Tularemia, Neumonía, Bronconeumonía por (*Klebsiella pneumoniae* y

el *Hemophilus influenzae*).

(No son los antibióticos de primera elección).

Dar: Clorhidrato de Tetraciclina 500 mg. bucal cada 6 horas durante 3 semanas.

Clorhidrato de Demeclociclina 300 mg. cada 6 horas bucal En casos graves; usar vía intramuscular y aún intravenosa.

En algunos casos se asocia a la estreptomina; dan resultados satisfactorios si los gérmenes son susceptibles.

INFECCIONES POR COCOS GRAMNEGATIVOS.

Gonorrea; la penicilina es la droga de primera elección, seguida de la ampicilina; empleándose las tetraciclinas en casos de hipersensibilidad alérgica.

Dar: Clorhidrato de Tetraciclina 1.50 g. de entrada bucal seguido de 500 mg. cada 6 horas durante 4 - - días.

Demeclociclina 900 mg. (entrada) y 150 mg. 4 veces por día; durante 5 días.

Doxiciclina; bucal 100 mg. cada 12 horas, el primer día y luego 100 mg. por día, 5 días.

INFECCIONES POR BACILOS GRAMPOSITIVOS.

· Carhunco.

Dar: Misma dosis que en los bacilos gramnegativos.

Gangrena gaseosa:

Dar: Rolitetraciclina 700 mg. o la Oxitetraciclina, 500 mg. cada 12 horas intravenosa; muy graves cada 6- horas.

INFECCIONES POR MICOPLASMAS Y CLAMIDIAS.

Neumonía atípica:

Dar: Clorhidrato de Demeclociclina bucal 300 mg. cada- 8 hrs. durante 1 semana o Tetraciclina 500 mg. ca da 6 horas

Linfogranuloma venéreo, Psitacosis;

Dar: Tetraciclina 250 a 500 mg. 4 veces al día durante 15 a 30 días.

INFECCIONES POR RICKETTSIAS (Tifus).

Dar: Tetraciclina 500 mg. cada 6 horas bucal ó 500 mg. Oxitetraciclina cada 12 horas intravenosa hasta - 48 horas después de que la temperatura sea normal.

INFECCIONES POR ESPIROQUETAS, PROTOZOARIOS, Y ACTINOMICETOS.

Infección de Vincent:

Dar; Tetraciclina bucal 15 mg. cada 2 horas.

Amebiasis:

Dar: Tetraciclina 250 mg. cada 6 horas durante 10 días.

Actinomicosis:

Dar: Tetraciclina, 750 mg. cada 6 horas durante 10 días
y luego 500 mg. 4 veces diarias hasta completar 4
semanas.

Cloranfenicol y análogos

ESTRUCTURA QUIMICA:

Fue extraído del *Streptomyces venezuelae*; posee un grupo aromático nitrobenceno (antibiótico nitrado) al que se le deben probablemente las acciones tóxicas y una cadena lateral -- (propiedad antimicrobiana) derivada del propanodiol que posee un grupo dicloroacetamido. El cloranfenicol por poseer un grupo alcohólico terminal, puede prepararse muy fácilmente ésteres como el palmitato de cloranfenicol (Chloromycetin) y el estearato de cloranfenicol (Quemicetina.)

MECANISMO DE ACCION:

Actúa a nivel de síntesis proteica ribosomal al igual que la estreptomycin y las tetraciclinas; se une con los ribosomas en su porción 50 S.

La selectividad del cloranfenicol para deprimir la sin tesis proteica de las bacterias y no en el organismo huésped, -- se debe a que dicha acción se ejerce exclusivamente sobre células en proliferación muy activas (bacterias), que son las únicas susceptibles; sin embargo, en las células de mamíferos que se encuentran en proliferación activa (sistema hematopoyético) -- puede deprimir ésta función, lo cual explica la acción tóxica -- del antibiótico sobre dicho sistema.

EXCRECION:

Los productos inactivos y el cloranfenicol libre y activo (10%) como se excretan concentrados por el riñón alcanzan niveles suficientes para ejercer acciones antimicrobianas.

En los niños recién nacidos (procesos de desintoxicación y excreción inmaduras), la eliminación de la droga se efectúa más lentamente y los niveles sanguíneos de cloranfenicol libre son más altos, es así que la vida media de la droga es de -- alrededor de 3 horas en el adulto y de una 25 horas en el recién nacido.

DOSIS:

Fiebre Tifoidea y Paratifoidea.

Dar: Cloranfenicol 500 mg. cada 4 horas bucal o 1 g. --
cada 8 horas intramuscular, hasta 2 días después -
de ceder la fiebre.

INFECCIONES POR BACILOS GRAMNEGATIVOS.

Brucelosis (droga de 2° elección) 500 mg. c/4 horas 2 -
semanas Disentería Bacilar (Droga de 3° elección) 500 mg. C/6 --
hrs.

Peste y Tularemia.

Dar: Cloranfenicol, misma dosis que para fiebre tifoidea

INFECCIONES POR COCOS.

Estafilococicas:

Dar: Cloranfenicol 500 mg. 4 veces por día, vía bucal o
rectal, casos graves 1 g. cada 8 a 12 horas.

INFECCIONES POR RICKETTSIAS.

Tifus - Psitacosis - Linfogranuloma venéreo:

Dar: Cloranfenicol 500 mg. cada 4 horas, bucal hasta - -
48 hrs. de haberse producido la apirexia.

MACROLIDOS:

El término Macrólido comprende varios antibióticos, -- que se caracterizan por poseer químicamente un anillo lactónico grande (macrocíclico), siendo el principal la eritromicina y me nos importantes la oleandomicina y la espiramicina.

ESTRUCTURA QUIMICA:

La eritromicina, que se extrae del *Streptomyces erythreus*, es un glucósido que tiene un anillo lactónico eritronólido aglucona - sumamente grande unido a dos azúcares, la desosamina en el carbono 5 - aminoazúcar y la cladinosa, en el carbono 3. Por el nitrógeno amínico la eritromicina es una base, poco soluble y de sabor muy amargo, por lo que se le utiliza como derivados:

a) Sales ácidas, lactobionato de eritromicina soluble- (Pantomicina), estearato de eritromicina (Pantomicina) insoluble.

b) Esteres del grupo hidroxilo de la desosamina, el es tolato de eritromicina (Ilosone) y el etilsuccinato de eritromi cina (Pantomicina), insoluble en agua.

MECANISMO DE ACCION:

Es análogo en cierto modo (no completamente), al del - cloranfenicol, es decir que inhibe la síntesis proteica al unir

se con los ribosomas, impidiendo la acción del ácido ribonucleico mensajero.

EXCRECIÓN:

Los macrólidos se excretan en la orina en escasa cantidad, un 15% de la dosis en 24 horas y el resto se metaboliza en el organismo, La eliminación del organismo es rápida y la vida-media de la eritromicina es de 3 horas; en la insuficiencia renal, la vida media se eleva poco y es de 4.5 horas.

DOSIS:

Infecciones por Cocos grampositivos.

Neumonía, bronconeumonía, meningitis neumocócicas, así como las estreptococias - amigdalitis, faringitis, otitis media absceso pulmonar, erisipela.

Dar: Eritromicina 250 a 500 mg. cada 6 horas, por vía bucal. cocos graves; intravenosa 1 a 3 g. diarios en inyecciones cada 4 ó 6 horas.

INFECCIONES POR BACILOS GRAMPOSITIVOS.

Carbunco, gangrena gaseosa; eritromicina, 250 a 500 mg. cada 6 horas por vía parenteral, es el antibiótico de segunda -

elección que se emplea en pacientes alérgicos a la penicilina.

Difteria (*Corynebacterium Diphtheriae*).

Dar: Eritromicina; 30 mg./hg diarios durante 7 días.

INFECCIONES POR MICOPLASMAS Y CLAMIDIAS.

Neumonía atípica primaria, la eritromicina es el antibiótico de segunda elección; 250 a 500 mg. 4 veces por día, vía bucal, durante 7 días.

En el Tracoma, la eritromicina, 250 mg. cada 4 a 6 -- horas, durante 12 días, es el antibiótico de segunda elección; - después de la tetraciclina.

USO PROFILACTICO:

Para prevenir la endocarditis bacteriana subaguda y -- con las mismas indicaciones profilácticas que la penicilina; se dará eritromicina 250 mg. cada 6 horas - en los niños 30 mg./hg diarios dos días antes, el mismo día de la intervención y dos - días más.

DEPSIPEPTIDOS O PEPTOLIDOS.

La Virginiamicina:

ESTRUCTURA QUIMICA:

La virginiamicina (Eshamicin) ó estafilomicina, que se extrae del *Streptomyces virginiae*, está formada por 2 factores:

a) Factor M ó virginiamicina M, muy emparentada con los macrólidos y que actúa preferentemente sobre los cocos.

b) Factor S ó virginiamicina S, verdadero Peptólido -- constituido por aminoácidos que forman un anillo grande que contiene además un grupo lactona, y que actúa sobre bacilos.

MECANISMO DE ACCION:

Se acepta que inhibe la síntesis proteica bacteriana a nivel de los ribosomas - inhibe la formación de los polipéptidos a partir de los aminoácidos.

EXCRECION:

Se excreta por la bilis y en la orina pero en escasa - proporción de lo administrado - no se conoce el destino del resto.

DOSIS:

Cocos grampositivos.

Infecciones estafilocócicas (neumonía, enteritis, pleuresia, osteomielitis aguda y crónica, septicemia, abscesos. La-

dosis es de 500 mg. 4 veces por día, cuando se produce mejoría se desciende a 250 mg. 4 veces diarias.

BACILOS GRAMNEGATIVOS:

La virginiamicina se usa en las infecciones respiratorias y urinarias por Hemophilus influenzae y Escherichia coli a la dosis usual, si los gérmenes son susceptibles.

LAS SULFONAMIDAS Y OTRAS DROGAS QUIMIOTERAPICAS.

Sulfonamidas:

ESTRUCTURA QUIMICA:

Son sustancias sintéticas derivadas de la sulfonamida ó para bencenosulfonamida. Su estructura básica, derivada del ácido sulfanílico y semejante al ácido para - aminobenzoico, posee un nitrógeno amídico N y otro nitrógeno amínico N⁴.

MECANISMO DE ACCION.

Al respecto se sabe que la acción bacteriostática de las sulfamidas es antagonizada por pus, tejido necrótico, extractos de levadura por la presencia del ácido paraminobenzoico, que es capaz de antagonizar 1600 veces su propio peso de sulfanilamida.

El ácido dihidrofólico que se forma a partir del ácido p - aminobenzoico (metabolito esencial para el crecimiento bacteriano) por las enzimas bacterianas, mediante una transformación química, no puede ser sintetizado porque las sulfonamidas actúan como antimetabolitos combinándose con éstas enzimas por un mecanismo de competición de sustrato, por su semejanza química no se forma pues, dihidrofolato y tetrahidrofolato que dichas bacterias necesitan para su metabolismo normal, deteniéndose así su crecimiento.

EXCRECION:

Las sulfonamidas se excretan principalmente en la orina en forma libre, acetilada y en forma de glucurónidos; la velocidad de dicha excreción varía según los distintos compuestos. Los de acción corta 50% en 24 horas; para las sulfonamidas de acción intermedia, la excreción renal es más lenta y las de acción prolongada poseen excreción renal muy lenta, hasta más de 8 días.

DOSIS:

Infecciones por bacilos gramnegativos.

Infecciones urinarias (pielitis, pielonefritis y cistitis producidas por el colibacilo, Proteus mirabilis.

Dar: Sulfisoxazol (acción corta) 4 g. inicial y luego
1 g. cada 4 horas (tabletas).

Sulfametizol (acción corta) 500 mg. 4 veces por-
día bucal.

Sulfasimezina (acción intermedia) 1 g. inicial y
500 mg cada 12 horas, bucal.

Chancro blando o blandoide (agente de 2° elección).

Dar: Sulfonamidas de acción corta:

Sulfisoxazol 2 g. y 1 g. cada 6 horas durante 1-
semana.

INFECCIONES POR COCOS GRAMNEGATIVOS.

1. Meningitis meningocócica:

Dar: Sulfisoxazol 4 g. inicial - niños 100 mg./kg. --
para seguir luego con 2 g. cada 8 horas, por vía
intravenosa cuando hay mejoría se cambia a la vía
bucal 1 g. cada 4 horas; hasta que la temperatura
sea normal.

Afecciones cutáneas. Para prevenir la frecuente infec-
ción de las quemaduras graves especialmente por estafilococos,-
estreptococos y Pseudomona aeruginosa; la aplicación cutánea de
una capa de 2 mm. de acetato de mafenida; 2 veces diarias; da re-
sultados satisfactorios.

USO PROFILACTIVO:

Además del empleo de dichas drogas en el preoperatorio intestinal y quemaduras, se emplea en pacientes que han tenido un ataque de fiebre reumática aguda para prevenir las recidivas con el fin de erradicar los estreptococos puede usarse: Sulfadiazina 1 g. en el adulto y 500 mg. en el niño, 1 vez por día - cuando hay sensibilización alérgica comprobada a la penicilina - G. droga de elección.

DIAMINOPYRIMIDINAS.

Trimetoprima:

ESTRUCTURA QUIMICA:

Es un derivado sintético de la diaminopirimidina con una cadena lateral trimetoxibencilo. En la actualidad se utiliza con el cotrimoxazol (Septrin; Bactrim), debido a que existe sinergismo de potenciación.

MECANISMO DE ACCION.

La trimetoprima se acepta que actúa como antimetabolito de los folatos, inhibiendo la enzima dihidrofolatorreductora, combinándose con ella en competición de sustrato, de manera que se produce una carencia de tetrahidrofolato y por lo tanto de -

las coenzimas necesarias para la formación del A.D.N., indispensable para el crecimiento microbiano.

Las sulfonamidas también interfieren en el metabolismo de los folatos, pero a distinto nivel; lo que explica el sinergismo.

Los mamíferos no necesitan sintetizar los folatos, los reciben con los alimentos, por lo que no son afectados sustancialmente por ninguna de éstas drogas.

EXCRECION:

Se excreta principalmente en la orina por filtración-glomerular, reabsorción y secreción tubular. La vida media es de alrededor de 10 horas.

DOSIS:

Infecciones por bacilos gramnegativos.

Infecciones urinarias (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*).

Dar: Cotrimoxazol (160 mg. de trimetoprima y 800 mg. de sulfametoxazol) cada 12 hrs. hasta la desaparición de los síntomas. (bucal).

INFECCIONES RESPIRATORIAS BAJAS.

Neumonía, bronconeumonía, absceso pulmonar (*Hemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*).

Dar: 160 mg. de trimetropina más 800 mg. sulfametoxazol, 2 veces por día. vía oral.

Fiebre Tifoidea y Paratifoidea.

Dar: El cotrimoxazol a las dosis anteriores, hasta 7 - días después de producida la defervescencia; da resultados muy promisorios.

INFECCIONES POR COCOS GRAMPOSITIVOS.

Infecciones piógenas - estreptococo hemolítico beta, estafilococo, neumococo (abscesos, forúnculos, osteomielitis, amigdalitis, faringitis, sinusitis); el cotrimoxazol a las dosis usuales da resultados satisfactorios.

INFECCIONES POR COCOS GRAMNEGATIVOS.

Gonorrea: El cotrimoxazol, 320 mg. de trimetoprima y 1600 mg. de sulfametoxal, dos veces por día durante 2 días ó las dosis usuales durante 5 días, tiene la ventaja de no camascarar una sífilis adquirida concomitante; los resultados son buenos.

NITROFURANOS.

ESTRUCTURA QUIMICA:

Son drogas sintéticas derivadas del furano. El agregado de un grupo nitro en la posición 5 del furano, le confiere acciones antimicrobianas que le son reforzadas por el añadido de cadenas laterales en la posición 2 (Nitrofurazona); la introducción del núcleo de la hidantoina en la cadena lateral da la nitrofurantoina (Furadantina) y el reemplazo de la hidantoina por la oxazolidinona de la furazolidona (Furoxona).

MECANISMO DE ACCION:

Se supone que interfieren en la síntesis de la pared celular de las bacterias en forma semejante a la penicilina - se acumula la N - acetilglucosamina que forma parte del nucleótido de Park.

EXCRECION:

La nitrofurantoina se excreta por el riñon por el triple mecanismo de filtración glomerular, reabsorción tubular y se creción tubular.

DOSIS:

Bacilos grampositivos y gramnegativos.

En pielonefritis, pielitis, cistitis agudas.

Dar: Nitrofurantoina 100 mg. 4 veces por día, oral durante 15 días.

INFECCIONES INTESTINALES:

Dar: Furazolidona 6 mg./hg. 100 mg. 4 veces por día - oral.

DERIVADOS DE LA NAFTIRIDINA.

Acido Nalidixico.

ESTRUCTURA QUIMICA:

De los derivados de la 1.8 - naftiridina, el más importante como quimioterápico es el ácido nalidixico (Wintomylon).

MECANISMO DE ACCION:

Inhibe la síntesis del ácido desoxirribonucleico, interrumpiendo la replicación de los cromosomas.

EXCRECION:

Se excreta rápidamente en la orina alrededor del 80%-

de la dosis. La vida media es de alrededor de 1.5 horas.

Dosis: Infecciones por bacterias gramnegativas:

(Colibacilo, Enterobacter, Proteus) Pielonefritis, Pielitis, cistitis.

Dar: Acido Nalidixico 1 g. 4 veces por día bucal durante 1 a 2 semanas.

Diarreas agudas:

Dar: Acido Nalidixico 4 g. diarios - en los niños 50-mg./hg. diarios divididos en 4 tomas por día, durante 1 semana.

5.- ABUSOS Y CAUSAS DEL FRACASO DE LA TERAPEUTICA ANTIBIOTICA.

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 estan;

La edad, el fondo genético, el embarazo, la enfermedad concurrente, la alergia, las anormalidades del sistema nervioso, la flora microbiana residente, las funciones hepáticas y renales, el balance hidroeléctrolítico y los mecanismos de defensa del huésped.

Uno de los abusos más corrientes de los antibióticos es su aplicación en infecciones cuya imposibilidad de ser tratada ha sido demostrada experimental y clínicamente. Ninguna de las enfermedades provocadas por virus verdaderos responde a los compuestos antimicrobianos que hoy se emplean. Así, la terapéutica antibiótica en caso de sarampión, varicela, parotiditis, por lo menos el 90% de las infecciones de las vías respiratorias superiores, es totalmente ineficaz, y por lo tanto inútil.

5.1.- FACTOR DE RESISTENCIA.

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 fenómeno general ni entre los microorganismos, ni entre los medicamentos y es mucho más complejo que la resistencia natural. Aún después de 30 años de uso terapéutico de la penicilina G, no han creado resistencia en *Streptococcus* (*Diplococcus*) *pneumoniae*, o estreptococos, del grupo A. Por otra parte poco después de que la penicilina G se hiciera de uso corriente, fueron apareciendo en las enfermedades infecciosas de la especie humana, cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes al antibiótico, que con el tiempo aumentaron en número por las razones que se exponen a continuación.

La adquisición de resistencia a un antibiótico entraña un cambio genético estable, heredable de generación a generación. Puede actuar cualquiera de los mecanismos que resultan en modificación de la composición genética bacteriana, y de esta manera las bacterias pueden tornarse resistentes a los antimicrobianos por mutación, transducción, transformación o conjugación. Los primeros tres mecanismos participan particularmente, en la adquisición de resistencia farmacológica en cocos grampositivos y los cuatro pueden intervenir en la aparición de resistencias por bacilos gramnegativos.

Sea cual sea el mecanismo genético que intervienen en la adquisición de resistencias, las alteraciones básicas de sensibilidad o susceptibilidad, guardan relación con lo siguiente:

1.- Elaboración de enzimas que metabolizan los fármacos, como la penicilinasas, cefalosporinasas y enzimas adenilantes, fosforilantes y acetilantes.

2.- Modificación de la permeabilidad de la célula bacteriana al fármaco.

3.- Mayor concentración de un antagonista, endógeno de la acción farmacológica.

4.- Modificación de la cantidad de receptor del fármaco, o de los caracteres de conjugación del compuesto para su blanco crítico.

5.2.- TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO.

Los pacientes con enfermedad del sistema nervioso, localizada o difusa, son más propensos a tener ataques que los individuos normales cuando se tratan con dosis masivas (40 a 80 millones de unidades diarias) de penicilina G, la penetración del cloranfenicol en el líquido cefalorraquídeo se dificulta en el hidrocéfalo, los aminoglucósidos, la polimixina y la colistina, pueden provocar paro respiratorio periférico en pacientes anestesiados, especialmente si han recibido un agente bloqueador

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

5.3.- ALERGIA ATOPICAS.

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.

Pero lo más importante es la aparición de reacciones por sensibilización alérgica, por ejemplo:

Esta sensibilización alérgica no se debe a la penicilina sino que se debe a su transformación en el organismo en ácido penicilénico que actuando como hapteno forman por unión proteica antígenos sensibilizantes; dicha unión puede ser del tipo penicilolilico- unión peptídica- o del tipo penicilanato -- unión disulfúrica.

5.4.- EMBARAZO.

El embarazo entraña un aumentado riesgo de reacciones a algunos medicamentos en la madre y en el feto, la mayor parte de estos medicamentos atraviesan la barrera placentaria, en el embrión hay riesgo de que la estreptomicina, origine la pérdida

de la audición en la criatura; las sulfamidas y la isoniacida - han producido lesiones en el feto.

Las tetraciclinas, administradas en la segunda mitad - del embarazo, período en que se forma la corona de los dientes, causan daños en estos órganos; si la embarazada padece pielonefritis y es tratada con una tetraciclina, puede sufrir toxicidad hepática mortal en estos casos también se ha observado pancreatitis.

5.5.- ENFERMEDADES 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 cloranfenicol 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.

5.6. EDAD DEL PACIENTE.

Aunque la posología de muchos fármacos antimicrobia-

nos pueden calcularse según la superficie del cuerpo, o el peso corporal, la de otros, especialmente de los que se excretan inalterados con la orina, ejemplo (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 1 año de edad.

En la edad provectora, 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 G administrada por vía bucal produce en estos grupos niveles del antibiótico en la sangre mayores que los esperados.

El tipo de reacción a un antimicrobiano está determinado por la edad en algunos casos. Como el hígado del recién nacido contiene cantidad insuficiente de transferasa del glucurónido, enzima que interviene en la inactivación del cloranfenicol por conjugación con el uridina-difosfato (UDP) ácido glucurónico, la muerte puede resultar por excesiva concentración de un medicamento tóxico, biológicamente activo y no conjugado que se ha dosificado en forma impropia. La inmadurez del proceso de acetilación en el hígado del recién nacido expone a grandes niveles sanguíneos de sulfonamidas. La ictericia nuclear (kernicterus) puede seguir a la administración de sulfisoxazol en el recién nacido por que el fármaco compite con la bilirrubina por los lugares de fijación en la albúmina plasmática.

Los dientes de los niños pequeños son muy susceptibles a tomar coloración parda y a la hipoplasia del esmalte si se dan 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.

CONCLUSIONES.

Consideramos que el éxito del Cirujano Dentista, en el tratamiento de las diversas enfermedades de la cavidad oral, o que se manifiestan en esta; depende en gran medida del conocimiento de la Terapéutica antimicrobiana moderna, a la cual se hace alusión en este breve trabajo.

No siendo suficiente este esfuerzo, pues además de esto; será necesario el conocimiento actualizado de la etiología, sintomatología de las enfermedades infecciosas y de los trastornos orgánicos en general; muchos de los cuales dan sintomatología en cavidad oral.

Toda esta integración de conocimientos, no solo redundará en beneficio de nosotros, con el afán de ser cada vez mejores; sino también en beneficio de nuestros pacientes, y con el fin de obtener los mejores resultados en la práctica diaria dentro del gabinete dental.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bowman, W.C. Rand. Farmacología Edit. Jims, Barcelona, 1970.
- 2.- Goodman L.S y Gilman A. Bases farmacológicas de la Terapéutica 5a. Edición México, Interamericana 1975.
- 3.- Goth A. Farmacología Médica 4a. Edición, Interamericana - 1969.
- 4.- Litter M. Compendio de Farmacología 2a. Edición Editorial "El Ateneo México". 1978.
- 5.- Litter M. Farmacología El Ateneo, Buenos Aires 5a. Edición, 1975.
- 6.- Smith T. D, Conant F., Overman J. Microbiología de Zinsser 3a. Edición en Español Editorial UTEHA México. 1968.
- 7.- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 26a. Edición Mexicana Edit. P.L.M.